

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

РАК ШЛУНКА

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2023

Зміст	
Зміст.....	2
Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	6
Список скорочень.....	8
ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ	16
ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ І ТЕРАПІЇ	26
Діагностика	26
Стадіювання.....	26
Лікування	27
Нагляд після лікування.....	27
ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ І ТЕРАПІЇ	28
ЛІТЕРАТУРА	28
ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ	29
Патологічний огляд.....	29
ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ	30
Оцінка відповіді на лікування.....	30
ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ	31
Оцінка надмірної експресії або ампліфікації HER2 при раку шлунка.....	31
ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ	32
Тестування на мікросателітну нестабільність (MSI) або репарацію помилок реплікації ДНК (MMR)з.....	32
Тестування PD-L1	32
ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ	33
Секвенування наступного покоління (NGS):.....	33
Рідинна біопсія ^{7,8}	33
ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ	34
ЛІТЕРАТУРА	34
ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ	35
Визначення категорії N.....	35
Класифікація Сіверта	35
Критерії непридатності для лікування	35
ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ	36
Операбельні пухлини.....	36
Паліативні процедури.....	36
ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ	37
ЛІТЕРАТУРА	37
ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА	38
Критерії для подальшої оцінки ризику синдромів високого ризику: ¹⁻⁶	38
Оцінка ризиків/генетичне консультування ¹⁻⁶	38
Спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка.....	39

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА	40
Спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка (продовження)	40
Рекомендації щодо скринінгу	41
ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА	43
ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА	44
Література	44
ПРИНЦИПИ ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ РАКУ СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ ІЗ ЗАЛУЧЕННЯМ БАГАТОПРОФІЛЬНОЇ ГРУПИ	45
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ	46
Література	46
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ	47
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ	48
Системна терапія з приводу неоперабельного місцевого поширеного рецидивуючого чи метастатичного захворювання (коли місцева терапія не показана).....	48
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ	49
Системна терапія з приводу неоперабельного місцевого поширеного рецидивуючого чи метастатичного захворювання (коли місцева терапія не показана).....	49
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯІ	50
ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ХІМІОТЕРАПІЯ	50
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯІ	51
ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ	51
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯІ	52
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: ЛІТЕРАТУРА.....	59
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ.....	62
Загальні рекомендації	62
Моделювання та планування лікування.....	62
Переносимість здорової тканини і максимально допустимі дози опромінення	64
ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ	66
ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ	67
ПРИНЦИПИ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИа.....	70
TNM-класифікація стадій карциноми шлунка (8-ме видання, 2017 р.)	73
TNM-класифікація стадій карциноми шлунка (8-ме видання, 2017 р.)	74
Огляд	77
Критерії пошуку літератури та методологія оновлення Настанов	77
Спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка.....	78
Спадковий дифузний рак шлунка.....	78
Синдром Лінча.....	79
Синдром ювенільного поліпозу.....	79

Синдром Пейтца—Єгерса	79
Сімейний аденоматозний поліпоз.....	79
Менш поширені спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин	80
Стадіювання.....	80
Патологічний огляд та тестування на біомаркери	82
Принципи патологічного огляду	82
Оцінка відповіді на лікування.....	82
Принципи тестування на біомаркери	83
Оцінка HER2-позитивного статусу	83
Оцінка статусу MSI та PD-L-експресії.....	84
Рідинна біопсія	85
Потенційний біомаркер: статус вірусу Епштейна-Барр пухлини.....	85
Хірургічна операція	85
ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ.....	86
Лімфодисекція	86
Лапароскопічна резекція	88
Ендоскопічна терапія.....	88
Принципи ендоскопії	89
Діагностика	89
Стадіювання.....	89
Лікування	89
Нагляд.....	90
Променева терапія.....	90
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ.....	91
Загальні рекомендації	91
Моделювання та планування лікування.....	91
Цільовий об'єм.....	92
Переносимість здорової тканини і максимально допустимі дози опромінення	92
Підтримуюча терапія	92
Комбінована терапія	92
ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ХІМІОТЕРАПІЯ.....	93
Передопераційна хіміопроменева терапія	94
Передопераційна послідовна хіміотерапія та хіміопроменева терапія.....	94
Післяопераційна хіміопроменева терапія	95
Післяопераційна хіміотерапія	96
Хіміопроменева терапія з приводу неоперабельного захворювання	96
Системна терапія з приводу місцево поширеного або метастатичного захворювання.....	96
Терапія першої лінії	96

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ.....	98
Таргетна терапія	100
Трастузумаб	100
Рамуцирумаб.....	100
Пембролізумаб.....	101
Ентректиніб та ларотректиніб.....	103
Настанови з лікування	104
Обстеження пацієнтів	104
ДОДАТКОВА ОЦІНКА	105
ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ.....	105
Пацієнти без медичних протипоказань.....	105
Нехірургічні пацієнти	105
Оцінка відповіді та додаткова допомога.....	105
Післяопераційне ведення.....	105
Контрольне спостереження/нагляд	106
Неоперабельне місцево поширене, рецидивуюче або метастатичне захворювання	107
Нестача лейковорину	108
Паліативна/найкраща підтримуюча допомога	108
Вживання	109
Резюме.....	111

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	
Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Лукашенко Андрій Володимирович	заступник директора з наукової роботи державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Кондрацький Юрій Миколайович	завідувач відділення пухлин стравоходу і шлунку державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи;
Бардаков Григорій Григорович	медичний директор комунального некомерційного підприємства «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» (за згодою);
Бурлака Антон Анатолійович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Венгліньська Тетяна Станіславівна	Представниця ГО «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Кошик Олена Олександрівна	Керівник патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD (товариство з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб») (за згодою);

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	--

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Гордійчук Прокіп Іванович завідувач кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, д.мед.н., професор;

Колеснік Олексій Петрович професор кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медичного університету, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

АСТ	аспартатамінотрансфераза
ВБП	виживаність без прогресування
ВБР	виживаність без рецидивів
ВВШКТ	верхні відділи шлунково-кишкового тракту
ВЕБ	вірус Епштейна-Барр
ВР	відношення ризиків
ГДОЛ	гістограми доза–об'єм легень
ГПХТ	гіпертермічна інтраперитонеальна хіміотерапія
ДПТ	дистанційна променева терапія
ДРШ	дифузний рак шлунка
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗВ	загальна виживаність
ЕГДС	езофагогастродуоденоскопія
ЕПСД	ендоскопічна підслизова дисекція
ЕР	ендоскопічна резекція
ЕРСО	ендоскопічна резекція слизової оболонки
ЕУД	ендоскопічне ультразвукове дослідження
ІГХ	імуногістохімія
КПП	комбінований позитивний показник
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВІ	лімфоваскулярна інвазія
МІХ	мінімально інвазивна хірургія
МНП	мутаційне навантаження пухлини
НДКРЛ	недрібноклітинний рак легень
ОСАП	ослаблений САП
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТ	променева терапія
ПТМІ	променева терапія з модульованою інтенсивністю
САП	сімейний аденоматозний поліпоз
СШП	стравохідно-шлунковий перехід
ТАПБ	тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія
УЗД	ультразвукове дослідження
ФДГ-ПЕТ	18-фтордеоксиглюкоза позитрон-емісійна томографія
ФС	функціональний статус
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ЧЗВ	частота загальної відповіді
ASCO	Американське товариство лабораторної діагностики
ASCP	Американське товариство клінічної патології
CAP	Коледж американських патологів
СДРШ	спадковий дифузний рак шлунка
СЛ	синдром Лінча
СПЕ	синдром Пейтца—Єгерса
СЮП	синдром ювенільного поліпозу
FISH	флуоресцентна гібридизації in situ
IGCA	Міжнародна асоціація раку шлунка
ISH	метод гібридизації in situ
MMR	репарація помилок реплікації ДНК
MSI	мікросателітна нестабільність
NCDB	Національна онкологічна база даних
NGS	секвенування наступного покоління

[Члени групи експертів, які взяли участь у підготовці Настанов NCCN з ведення раку шлунка](#)
[Зведена інформація щодо оновлення Настанов](#)

[Обстеження пацієнтів і додаткова оцінка \(GAST-1\)](#)

[Висновки багатопрофільного огляду, початкове лікування \(GAST-2\)](#)

[Оцінка відповіді, додаткова допомога \(GAST-3\)](#)

[Результат хірургічної операції/клінічні патології у пацієнтів, які не отримували передопераційну терапію \(GAST-4\)](#)

[Результат хірургічної операції/клінічні патології у пацієнтів, які отримували передопераційну терапію \(GAST-5\)](#)

[Оцінка після лікування/додаткова допомога \(GAST-6\)](#)

[Контрольне спостереження/нагляд \(GAST-7\)](#)

[Рецидиви \(GAST-8\)](#)

[Паліативна допомога \(GAST-9\)](#)

[Принципи ендоскопічного стадіювання і терапії \(GAST-A\)](#)

[Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери \(GAST-B\)](#)

[Принципи хірургічного втручання \(GAST-C\)](#)

[Принципи оцінки генетичних ризиків при раку шлунка \(GAST-D\)](#)

[Принципи підходу до ведення раку стравохідно-шлункового переходу із залученням багатопрофільної групи \(GAST-E\)](#)

[Принципи системної терапії \(GAST-F\)](#)

[Принципи променевої терапії \(GAST-G\)](#)

[Принципи нагляду \(GAST-H\)](#)

[Принципи виживання \(GAST-I\)](#)

[Принципи паліативної допомоги/найкращої підтримуючої допомоги \(GAST-J\)](#)

[Стадіювання \(ST-1\)](#)

Настанови NCCN[®] — це набір доказових даних та консенсусних заяв, які відображають думку авторів стосовно поточних стратегій лікування. Очікується, що будь-який практикуючий лікар, який планує ознайомитись з Настановами NCCN або застосувати їх, прийме незалежне рішення в контексті конкретної клінічної ситуації, щоб визначити стратегію догляду або лікування будь-якого пацієнта. Національна онкологічна мережа (National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN[®])) не надає жодних засвідчень чи гарантій щодо їх вмісту, використання чи застосування та відмовляється від будь-якої відповідальності за їх застосування чи використання будь-яким чином. Настанови NCCN охороняються авторським правом Національної онкологічної мережі[®]. Усі права захищені. Настанови NCCN і ці зображення не можуть бути відтворені в будь-якій формі без попереднього письмового дозволу NCCN. ©2021.

Клінічні випробування: NCCN вважає, що клінічне випробування є найкращим підходом до лікування будь-якого пацієнта з раком. Участь у клінічних випробуваннях особливо заохочується.

Щоб отримати список клінічних випробувань в установах членів NCCN, [натисніть тут: nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx](https://www.nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx).

Категорії доказів та консенсусу NCCN: усі рекомендації належать до категорії 2A, якщо не зазначено інше.

Див. розділ [«Категорії доказів та консенсусу NCCN»](#).

Оптимальні категорії NCCN

Усі рекомендації вважаються обґрунтованими.

Див. [Оптимальні категорії NCCN](#).

Зміни у редакції 5.2021 Настанов NCCN з раку шлунка, підготовленої на основі редакції 4.2021, включають:

Принципи системної терапії з приводу неоперабельного місцевого поширеного рецидивуючого чи метастатичного захворювання

[GAST-F 4 з 16](#)

- Терапія другої лінії або подальша терапія; Корисна в певних обставинах
- ▶ Було додано достарлімаб-gxly для лікування пухлин з високим рівнем мікросателітної нестабільності (MSI-H) або дефіцитом репарації помилок реплікації ДНК (dMMR)
- Нова виноска «к»: Для пацієнтів, у яких сталось прогресування під час попереднього лікування чи після нього і які не мають задовільних альтернативних варіантів лікування.

Принципи системної терапії: схеми та графіки застосування [GAST-F 13 з 16](#)

- До розділу «Корисна в певних обставинах» було додано таку схему:
- ▶ Достарлімаб-gxly (для лікування пухлин з MSI-H/dMMR) Достарлімаб-gxly 500 мг в/в кожні 3 тижні у вигляді 4 доз з наступним отриманням 1 000 мг в/в кожні 6 тижнів

Принципи системної терапії: література [GAST-F 16 з 16](#)

- До списку літератури додано нове джерело: Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/ microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. J Clin Oncol 2021;39:2564-2564.

Зміни у редакції 2.2021 Настанов NCCN з раку шлунка, підготовленої на основі редакції 3.2021, включають:

Принципи системної терапії з приводу неоперабельного місцевого поширеного рецидивуючого чи метастатичного захворювання

[GAST-F 4 з 16](#)

- Терапія другої лінії або подальша терапія; оптимальні схеми
- ▶ Було видалено такий текст: Пембролізумаб для терапії третьої лінії або подальшої терапії з приводу раку шлунка з рівнем експресії PD-L1 з КПП ≥ 1 .
- ▶ Було видалено таку виноску: Пембролізумаб схвалений FDA для пацієнтів з пухлинами шлунка з рівнем експресії PD-L1 з КПП ≥ 1 , що визначено за допомогою відповідного діагностичного тесту, затвердженого FDA. Для отримання додаткової інформації щодо тестування PD-L1 див. Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери (GAST-B).

Принципи системної терапії: схеми та графіки застосування

[GAST-F 11 з 16](#)

- Графіки застосування було оновлено з метою відображення змін у алгоритмі.

Принципи системної терапії: література від

[GAST-F 14 з 16](#) до [GAST-F 16 з 16](#)

- Сторінки списку літератури було оновлено з метою відображення змін у алгоритмі.

Зміни у редакції 3.2021 Настанов NCCN з раку шлунка, підготовленої на основі редакції 2.2021, включають:

Принципи системної терапії з приводу неоперабельного місцевого поширеного рецидивуючого чи метастатичного захворювання

GAST-F 3 з 16

- Терапія першої лінії
 - ▶ Інші рекомендовані схеми
 - ◇ Для лікування аденокарциноми з надмірною експресією HER2 було додано такі схеми
 - Фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін) та цисплатин та трастузумаб та пембролізумаб
 - Фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін) та оксаліплатин та трастузумаб та пембролізумаб
 - ◇ Специфікатор «Трастузумаб слід додати до хіміотерапії першої лінії з приводу аденокарциноми з надмірною експресією HER2» було видалено з таблиці й включено до виноски.
 - ▶ Корисна в певних обставинах
 - ◇ Було додано схему фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін), оксаліплатин та ніволумаб (PD-L1 з КПП 1–4) (категорія 2B) для лікування пухлини без надмірної експресії HER2.
- Було додано нову виноску «j»: Трастузумаб слід додати до хіміотерапії першої лінії з приводу аденокарциноми з надмірною експресією HER2. Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.08.2023 лікарські засоби за міжнародною непатентованою назвою достарлімаб та ніволумаб в Україні не зареєстровані.

Зміни у редакції 2.2021 Настанов NCCN з раку шлунка, підготовленої на основі редакції 1.2021, включають:

Принципи системної терапії з приводу неоперабельного місцево поширеного рецидивуючого чи метастатичного захворювання

Принципи системної терапії: схеми та графіки застосування GAST-F 11 з 16

- Графіки застосування було оновлено з метою відображення змін у алгоритмі. Було додано новий графік застосування для *трастузумабу та пембролізумабу з фторпіримідином та оксаліплатином або цисплатином (лише для лікування аденокарциноми з надмірною експресією HER2)*, що включає застосування пембролізумабу таким чином:
 - ▶ Пембролізумаб 200 мг в/в у день 1 кожні 3 тижні або пембролізумаб 400 мг в/в у день 1 кожні 6 тижнів

Принципи системної терапії: література від GAST-F 14 з 16 до GAST-F 16 з 16

- Сторінки списку літератури були оновлені, щоб відобразити зміни в алгоритмі, таким чином: Chung HC, et al First-line pembrolizumab/ placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021 Feb;17(5):491-501.

Принципи системної терапії: схеми та графіки застосування GAST-F 6 з 16

- Було додано графік застосування для фторпіримідину

GAST-F 4 з 15

- **Терапія другої лінії або подальша терапія**
 - ▶ **Оптимальні схеми**
 - ◇ Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі для лікування аденокарциноми з надмірною експресією HER2 було додано як рекомендацію категорії 2А з відповідним посиланням — Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. N Engl J Med 2020;382:2419-2430.
 - ▶ **Інші рекомендовані схеми**
 - ◇ **Виправлення:** категорію рекомендації схеми фторурацил та іринотекан + рамуцирумаб було змінено з 2В на 2А.

Коментар робочої групи:

В Україні згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу паклітаксел немає показань до застосування при раку шлунка. Станом на 01.08.2023 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою фам-трастузумаб дерукстекан в Україні не зареєстровано.

(фторурацилу чи капецитабіну).

GAST-F 11 з 15

- Було додано графік застосування для фам-трастузумаб дерукстекану-пхкі (з приводу аденокарциноми з надмірною експресією HER2) у відповідній виносці «п»: фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі затверджений для лікування метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози в іншій дозі 5,4 мг/кг в/в у день 1, цикли кожен 21 день.
- Графік застосування паклітакселу було змінено таким чином: Паклітаксел 80 мг/м² в/в у день 1 щотижня Цикли кожні 28 днів.

Зміни у редакції 1.2021 Настанов NCCN з раку шлунка, підготовленої на основі редакції 4.2020, включають:

GAST-1

• Обстеження пацієнтів

- ▶ Переглянуто пункт 9: Усім вперше виявленим пацієнтам рекомендується *Універсальне тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ, якщо підозрюється/підтверджується наявність метастатичного захворювання.*
- ▶ Додано новий пункт: *Якщо після завершення вищенаведеного тесту доступна достатня кількість тканини, можна розглянути можливість секвенування наступного покоління (NGS).*

GAST-9

- Неоперабельне місцево поширене, місцево рецидивуюче або метастатичне захворювання; третій стовпець: додано рекомендацію *Якщо після завершення вищенаведеного тесту доступна достатня кількість тканини, можна розглянути можливість секвенування наступного покоління (NGS).*

GAST-B Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери

1 з 6

• Патологічний огляд (таблиця 1);

аналіз/інтерпретація/звітування; додано нові пункти:

- ▶ Біопсія: *Універсальне тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ рекомендується усім вперше виявленим пацієнтам.*
- ▶ Ендоскопічна резекція слизової оболонки (ERCO): *Універсальне тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ рекомендується усім вперше виявленим пацієнтам.*
- ▶ Гастректомія без попередньої хіміопроменевої терапії: *Універсальне тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ рекомендується усім вперше виявленим пацієнтам, якщо вони раніше не проходили цих процедур.*

3 з 6

• Оцінка надмірної експресії або ампліфікації HER2 при раку шлунка

- ▶ Переглянуто: « NGS дає можливість одночасно оцінити низку мутацій, а також інші молекулярні процеси, такі як ампліфікація, делеції, мутаційний тягар пухлини та статус мікросателітної нестабільності. Коли для тесту доступна обмежена кількість діагностичної тканини, а пацієнт не може пройти додаткові процедури, замість послідовного тестування на окремі біомаркери можна розглянути можливість NGS, коли для тесту доступна обмежена кількість діагностичної тканини або коли пацієнт не може перенести стандартну процедуру біопсії. Слід зазначити, що NGS має кілька внутрішніх обмежень, тому, за можливості, спочатку слід виконати стандартні аналізи (ІГХ/FISH/таргетну ПЛР), а за наявності достатньої кількості тканини, можна розглянути можливість проведення додаткового NGS».

4 з 6

• Мікросателітна нестабільність (MSI) або репарація помилок реплікації ДНК (MMR):

- ▶ Переглянуто *Універсальне тестування на MSI шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або MMR шляхом ІГХ слід розглянути при місцево поширеному, рецидивуючому або метастатичному раку шлунка у пацієнтів, які є кандидатами на лікування інгібіторами PD-1, виконувати усім вперше виявленим пацієнтам з раком шлунка. Тестування... У відповідних випадках пацієнтів з пухлинами з MSI-H або dMMR необхідно можна направити до консультанта з питань генетики для подальшої оцінки. Тестування PD-L1: Переглянуто з «...Відповідний діагностичний тест, затверджений FDA, для використання слід використовувати на тканині FFPE достатній як допоміжний засіб у виявленні пацієнтів, яким підходить лікування інгібіторами PD-1».*

5 з 6

• Секвенування наступного покоління (NGS):

- ▶ Призначення пембролізумабу ґрунтується на результатах тестування на MSI шляхом ПЛР/ MMR шляхом ІГХ або на експресію PD-L1 з КПП або на високе мутаційне навантаження пухлини (МНП) шляхом NGS. FDA надало дозвіл на використання окремих інгібіторів TRK для лікування солідних пухлин, позитивних за злиттям гена NTRK. Коли для тесту доступна обмежена кількість діагностичної тканини або коли пацієнт не може перенести стандартну процедуру біопсії, послідовне тестування на окремі біомаркери або використання обмежених молекулярних діагностичних панелей може швидко вичерпати зразок. У цих випадках для виявлення ампліфікації HER2, MSI, MMR мутацій, МНП та злиття гена NTRK можна застосувати комплексне геномне профілювання за допомогою валідованого методу у лабораторії, що відповідає вимогам CLIA (Поправки до закону щодо вдосконалення клінічних лабораторій від 1988 р.). Слід зазначити, що NGS має кілька внутрішніх обмежень, тому, за можливості, спочатку слід виконати стандартні аналізи (ІГХ/FISH/таргетну ПЛР), а за наявності достатньої кількості тканини, можна розглянути можливість проведення додаткового NGS».

• Рідинна біопсія:

- ▶ Переглянуто: «...Тому для пацієнтів з метастатичним або поширеним раком шлунка, які не можуть перенести стандартну процедуру біопсії...»

GAST-C Принципи хірургічного втручання

- **Операбельні пухлини**
 - ▶ Переглянуто пункт 1: «...ЕРСО або ЕПСД при дотриманні відповідних критеріїв (у спеціалізованих центрах)».
 - ▶ Переглянуто пункт 2: «... для досягнення негативних мікроскопічних країв *разом з лімфаденектомією*».
 - ▶ Переглянуто пункт 3: Пухлини T4 T4b потребують резекції єдиним блоком з видаленням залучених структур.
 - ▶ Переглянуто пункт 6: «Слід розглянути можливість розміщення зонду для харчування окремим пацієнтам, які проходять *тотальну гастректомію* (зокрема...)»
 - ▶ Було надано нові пункти стосовно *мінімально інвазивної хірургії (МІХ)* та *гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії (ГПХТ)* або *лапароскопічної ГПХТ*.
- До списку літератури додано нові джерела стосовно МІХ та ГПХТ.

GAST-D Принципи генетичної оцінки раку шлунка

3 з 8

- Спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка;
 - ▶ Спадковий дифузний рак шлунка; підпункт, позначений стрілкою: Критерії генетичного тестування на мутації *CDH1* було оновлено та значно переглянуто.
 - ▶ Оновлено джерело зі списку літератури: *Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020;21:e386-e397.*

5 з 8

- Таблиця рекомендацій щодо скринінгу; Спадковий дифузний рак шлунка: додано новий пункт *Пацієнтам без підтвердженого ДРШ у сімейному анамнезі показане консультування з питань генетики з багатопрофільним оглядом.*

Коментар робочої групи:

Станом на 01.08.2023 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою *ларотректиніб* в Україні не зареєстровано.

GAST-F: Принципи системної терапії

1 з 15

- **Передопераційна хіміопроменева терапія**
 - ▶ **Оптимальні схеми:** було видалено усі схеми, тому наразі жодні схеми не вказано як оптимальні.
 - ▶ **Інші рекомендовані схеми:**
 - ◇ Було додано схему *фторурацил та оксаліплатин*, категорію рекомендації якої було змінено з 1 на 2В. Раніше її було вказано як оптимальну.
 - ◇ Було додано схему *фторурацил та цисплатин*, категорію рекомендації якої було змінено з 1 на 2В. Раніше її було вказано як оптимальну.
 - ◇ *Фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін)* було додано як рекомендацію категорії 2В.
 - ◇ *Фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін)* та *паклітаксел* було видалено як варіант лікування.

4 з 15

- **Терапія другої лінії або подальша терапія**
 - ▶ **Оптимальні схеми:**
 - ◇ Схеми для цього розділу було реорганізовано.
 - ◇ Змінено таким чином: «*Пембролізумаб для терапії третьої лінії або подальшої терапії з приводу аденокарциноми раку шлунка з...*»
 - ▶ **Інші рекомендовані схеми**
 - ◇ Було додано схему *іринотекан + рамуцирумаб*.
 - ◇ Схему *фторурацил та іринотекан + рамуцирумаб* було переміщено з розділу «Корисна в певних обставинах», а її категорію рекомендації було змінено з 2В на 2А.
 - ▶ **Корисна в певних обставинах**
 - ◇ Було додано схему *ентректиніб або ларотректиніб для пухлин, позитивних за злиттям гена NTRK*. Раніше її було вказано у розділі «Інші рекомендовані схеми».
 - ◇ Було додано *пембролізумаб для лікування пухлин з MSI-H або dMMR*.
Раніше це показання було вказано як оптимальну схему.
 - ◇ Було додано *пембролізумаб для лікування пухлин з високим рівнем МНП (≥10 мутацій/мегабаза)*. Це нове показання до застосування.

Принципи системної терапії: схеми та графіки застосування

від [GAST-F 5 з 15](#) до [GAST-F 12 з 15](#)

- Графіки застосування було оновлено з метою відображення змін у алгоритмі.

[6 з 15](#)

- Передопераційна хіміопроменева терапія: оптимальні схеми

◇ Було додано додатковий графік застосування для фторурацилу та оксаліплатину:

- Фторурацил 300 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня протягом 4 днів (упродовж 96 годин) щотижня
- Оксаліплатин 85 мг/м² в/в упродовж 2 годин у день 1
- 3 цикли кожні 14 днів з опроміненням

[9 з 15](#)

- Було додано нову виноску «т»: На основі консенсусної думки група експертів переглянула дози та графік, які досліджувались на рівні C випробування G02.

Принципи системної терапії: література

від [GAST-F 13 з 15](#) до [GAST-F 15 з 15](#)

[12 з 14](#)

- Сторінки списку літератури було оновлено з метою відображення змін у алгоритмі, включно з додаванням джерел:
 - ▶ Sakai D, Boku N, Kodera 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* 2018;36, (15_suppl):TPS4138.
 - ▶ Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
 - ▶ Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.

GAST-I Принципи виживання

- Ведення довгострокових наслідків захворювання або лікування

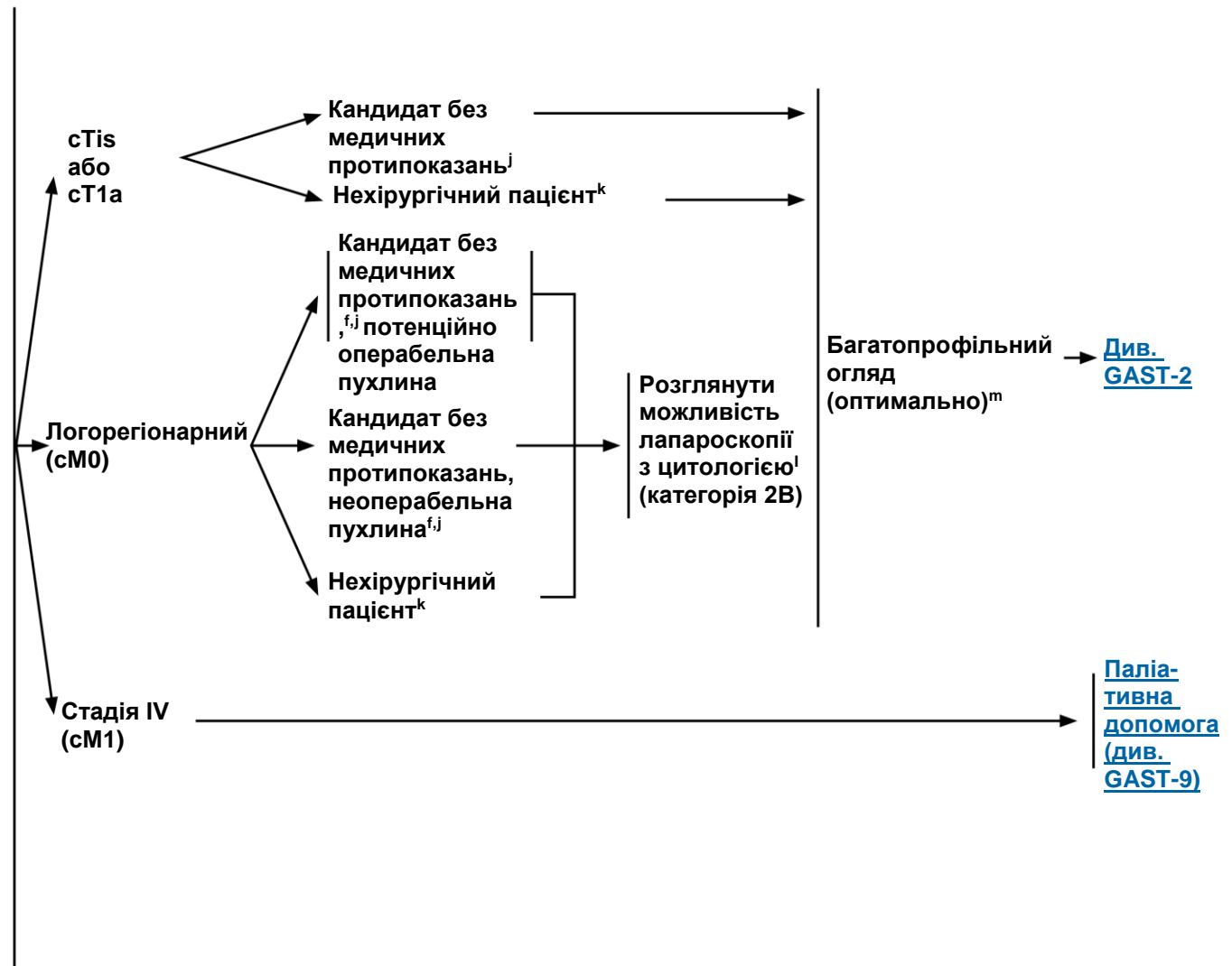
▶ До інформації щодо нейропатії, індукованої хіміотерапією, додано новий підпункт, позначений ромбом: Для пацієнтів з нейропатією, індуваною хіміотерапією, які піддаються ризику падіння, слід розглянути можливість направлення на ерготерапію, реабілітаційну терапію та/або фізіотерапію.

ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

- Анамнез та фізикальний огляд
- Ендоскопія та біопсія верхніх відділів ШКТ^a
- КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з п/о та в/в контрастом
- ФДГ-ПЕТ/КТ (від основи черепа до середини стегна) за відсутності ознак захворювання M1 та за клінічними показаннями
- ЗАК та розгорнутий біохімічний аналіз крові
- Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУД) при підозрі на ранню стадію захворювання або якщо необхідно відрізнити захворювання на ранній стадії від місцево поширеного (оптимально)
- Ендоскопічна резекція (ЕР) має важливе значення для точного визначення раку на ранній стадії (T1a або T1b).^c ЕР є найкращим методом для діагностики раку на ранній стадії.
- Біопсія метастатичного захворювання за клінічними показаннями
- Універсальне тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ рекомендується усім вперше виявленим пацієнтам.^d
- Тестування HER2 та PD-L1, якщо підозрюється/підтверджується наявність метастатичної аденокарциноми^{d,e}
- Якщо після завершення вищенаведеного тесту доступна достатня кількість тканини, можна розглянути можливість секвенування наступного покоління (NGS)
- Визначити тип пухлини за класифікацією Сіверта (Siewert) ^f
- Оцінка нутритивного статусу та супутні консультації
- Поради щодо відмови від куріння, психологічне консультування та фармакотерапія (за показаннями)^g
- Перевірка сімейного анамнезу^h

КЛІНІЧНА СТАДІЯⁱ

ДОДАТКОВА ОЦІНКА



[Див. виноска для GAST-1A](#)

ВИНОСКИ ДЛЯ GAST-1

^a [Див. Принципи ендоскопічного стадіювання і терапії \(GAST-A\).](#)

^b Може не підходити для T1.

^c EP також може бути варіантом лікування на ранній стадії захворювання/уражень.

^d [Див. Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери \(GAST-B\).](#)

^e Статус вірусу Епштейна-Барр пухлини все частіше використовується як біомаркер для персоналізованих стратегій лікування раку шлунка, але наразі не рекомендується для клінічного застосування.

^f [Див. Принципи хірургічного втручання \(GAST-C\).](#)

^g [Див. настанови NCCN щодо припинення куріння.](#)

^h [Див. Принципи оцінки генетичних ризиків при раку шлунка \(GAST-D\).](#) Див. також [Настанови NCCN щодо скринінгу колоректального раку](#) та [Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: рак молочної залози, рак яєчників та рак підшлункової залози.](#)

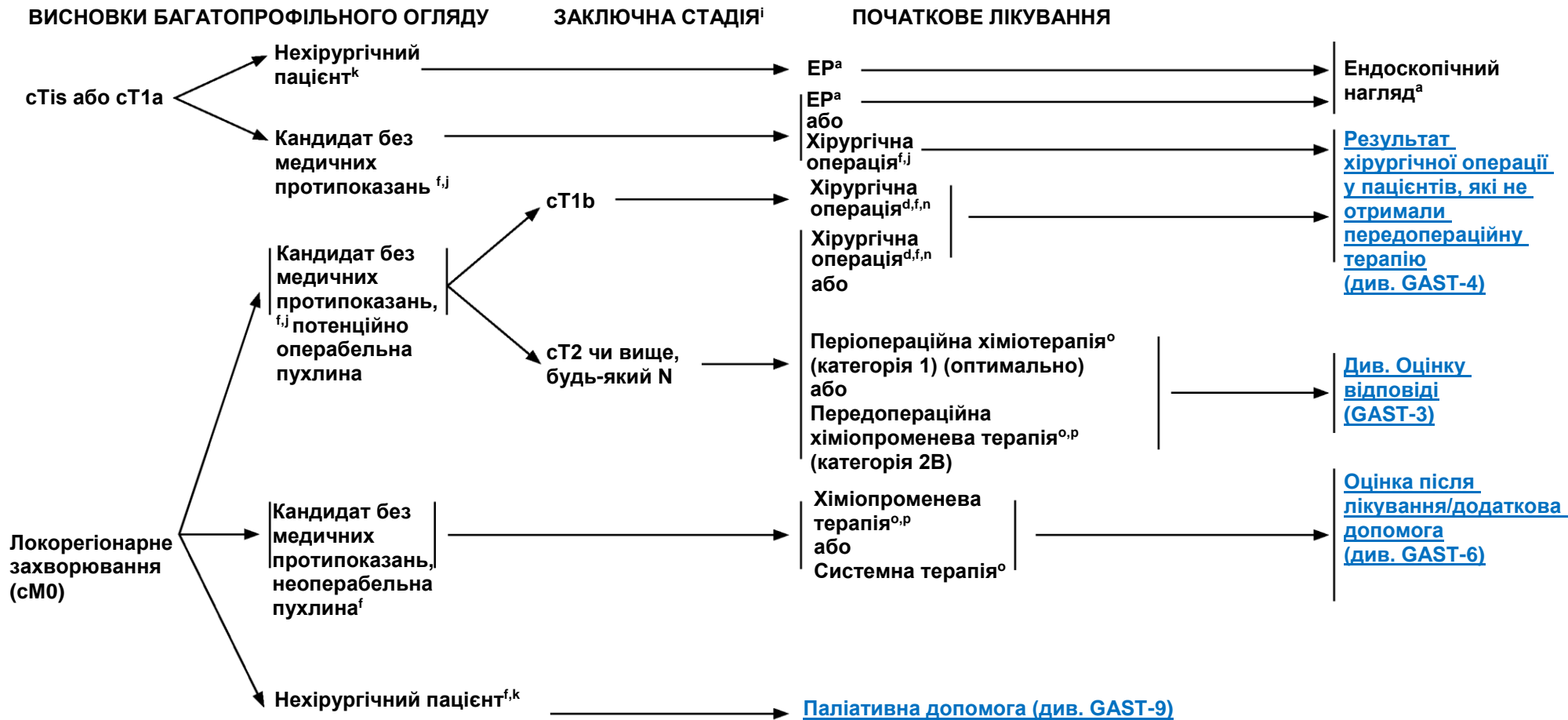
ⁱ [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлин.

^j Здатний переносити серйозні операції (з медичної точки зору).

^k Здатні перенести серйозну операцію або пацієнти без медичних протипоказань, які відмовляються від операції.

I Лапароскопія з цитологією виконується для оцінки перитонеального поширення захворювання при розгляді можливості хіміопроменевої терапії або хірургічної операції. Лапароскопія з цитологією не показана, якщо планується паліативна резекція. Лапароскопія з цитологією показана при клінічній стадії T1b чи більше.

^m [Див. Принципи підходу із залученням багатoproфільної групи \(GAST-E\).](#)



Метастатичне захворювання (сM1)

Паліативна допомога (див. GAST-9)

^a Див. Принципи ендоскопічного стадіювання і терапії (GAST-A).

^d Див. Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери (GAST-B)

^f Див. Принципи хірургічного втручання (GAST-C).

ⁱ Див. Стадіювання (ST-1) для класифікації пухлин.

^j Здатні переносити серйозні операції (з медичної точки зору).

^k Нездатні перенести серйозну операцію або пацієнти без медичних протипоказань, які відмовляються від операції.

ⁿ Хірургічна операція як початкова терапія підходить для раку $\geq T1b$ або раку з активною кровотечею або у випадку, коли перевага надається післяопераційній терапії.

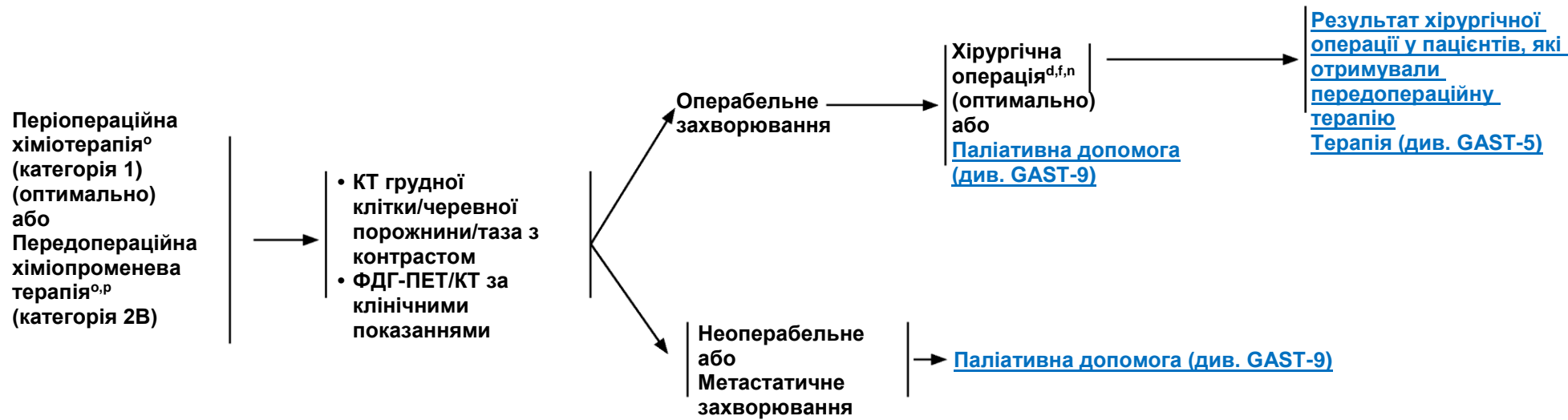
^o Див. Принципи системної терапії (GAST-F).

^p Див. Принципи променевої терапії (GAST-G).

**ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ ОЦІНКА ВІДПОВІДІ
ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ БЕЗ
МЕДИЧНИХ
ПРОТИПОКАЗАНЬ**

РЕЗУЛЬТАТ

ДОДАТКОВА ДОПОМОГА



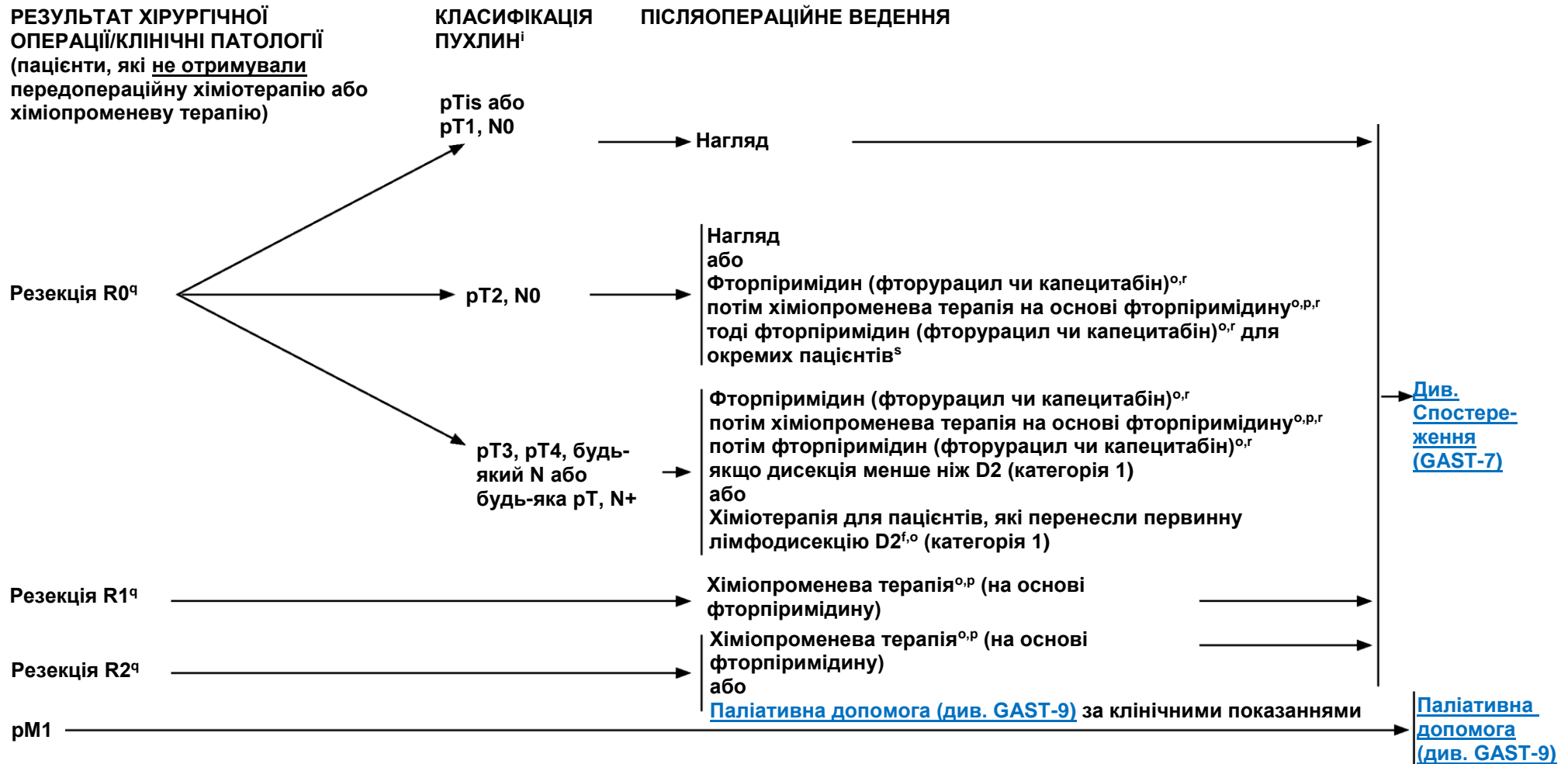
^d [Див. Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери \(GAST-B\)](#)

^f [Див. Принципи хірургічного втручання \(GAST-C\)](#).

ⁿ Хірургічна операція як початкова терапія підходить для раку $\geq T1b$ або раку з активною кровотечею або у випадку, коли перевага надається післяопераційній терапії.

^o [Див. Принципи системної терапії \(GAST-F\)](#).

^p [Див. Принципи променевої терапії \(GAST-G\)](#).



^f Див. Принципи хірургічного втручання (GAST-C).

ⁱ Див. Стадіювання (ST-1) для класифікації пухлин.

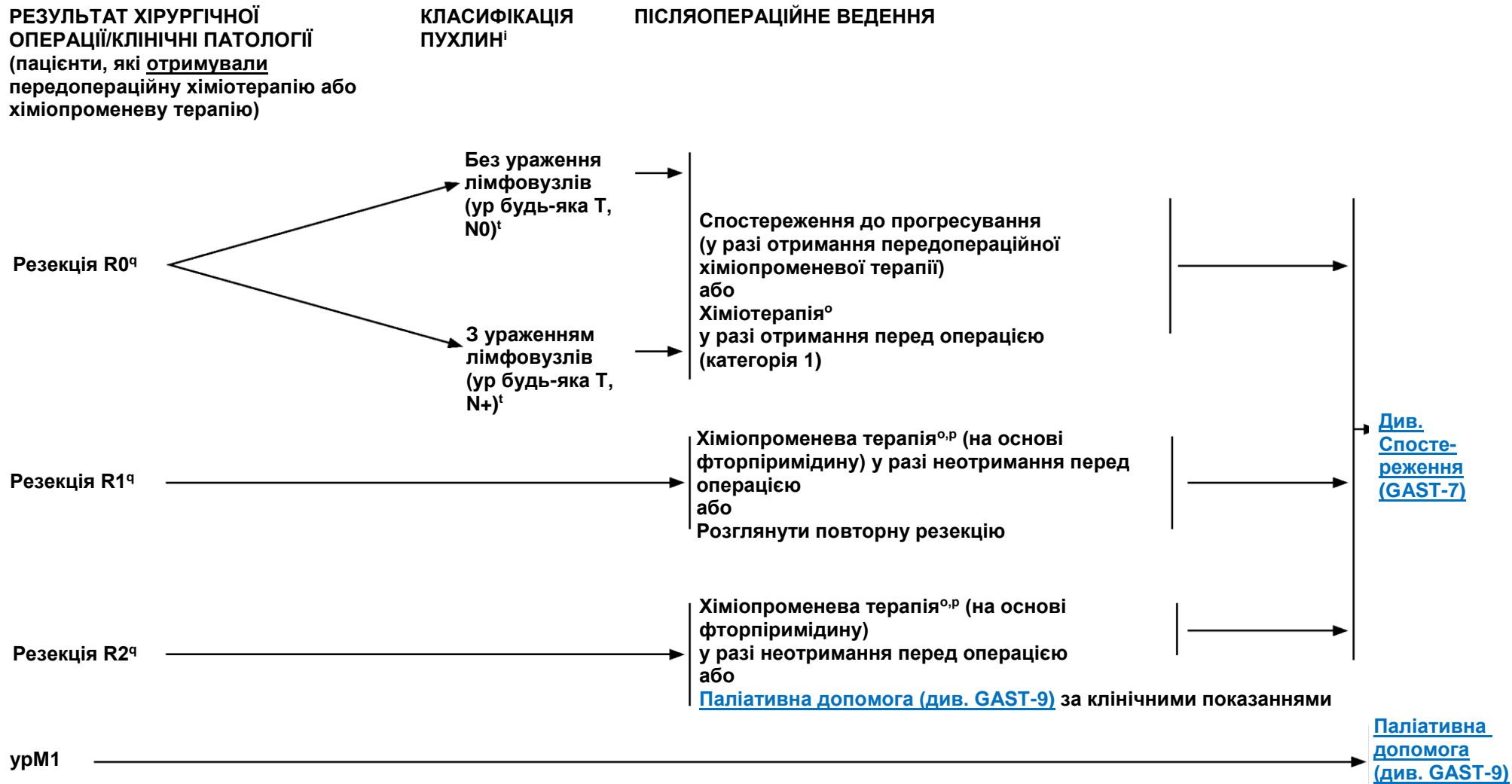
^o Див. Принципи системної терапії (GAST-F).

^p Див. Принципи променевої терапії (GAST-G).

^q R0 — відсутність раку на краях резекції, R1 — мікроскопічний залишковий рак, R2 — макроскопічний залишковий рак або M1.

^r Smalley SR, et al. J Clin Oncol 2012;30:2327-2333. Див. Принципи системної терапії (GAST-F).

^s Високоризикові особливості включають низькодиференційований рак або більш злоякісний рак, лімфоваскулярну інвазію, нервову інвазію, вік до 50 років або пацієнтів, які не пройшли лімфодисекцію D2.



ⁱ Див. Стадіювання (ST-1) для класифікації пухлин.

^o Див. Принципи системної терапії (GAST-F).

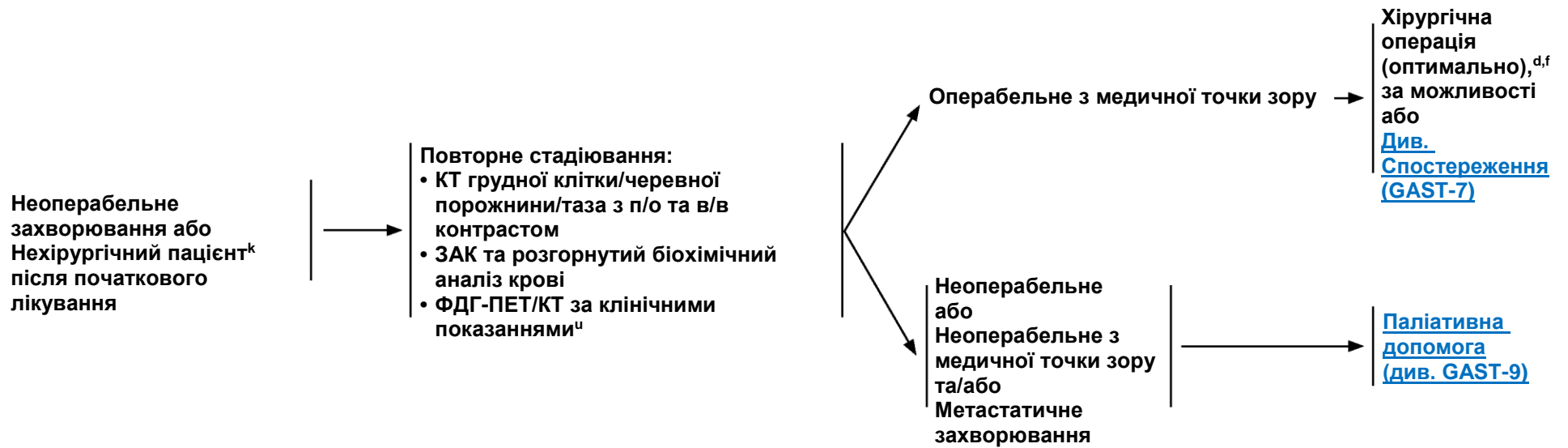
^p Див. Принципи променевої терапії (GAST-G).

^q R0 — відсутність раку на краях резекції, R1 — мікроскопічний залишковий рак, R2 — макроскопічний залишковий рак або M1.

^t Префікс «ур» використовується для позначення випадків, коли стадіювання проводять після передопераційної терапії.

ОЦІНКА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

РЕЗУЛЬТАТ

ДОДАТКОВА
ДОПОМОГА

^d [Див. Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери \(GAST-B\)](#)

^f [Див. Принципи хірургічного втручання \(GAST-C\)](#).

^k Нездатні перенести серйозну операцію або пацієнти без медичних протипоказань, які відмовляються від операції.

^u У випадках ниркової недостатності або алергії на контрастну речовину для КТ.

КОНТРОЛЬНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ/НАГЛЯД^w

Tis (успішне лікування шляхом ER) ^v	<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез та фізикальний огляд кожні 3–6 місяців протягом 1–2 років, кожні 6–12 місяців протягом 3–5 років, а потім щорічно • ЗАК та розгорнутий біохімічний аналіз крові за клінічними показаннями • Ендоскопія верхніх відділів ШКТ (ЕГДС) кожні 6 місяців протягом 1 року, потім щорічно протягом 3 років • Планова візуалізація (КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з п/о та в/в контрастом) за клінічними показаннями з огляду на симптоми та занепокоєння щодо рецидиву 	<p>Рецидив (див. GAST-8) або Виживання^y</p>
р стадія I (T1a, T1b, N0–1 — хірургічна резекція або T1a — ER) ^u	<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез та фізикальний огляд кожні 3–6 місяців протягом 1–2 років, кожні 6–12 місяців протягом 3–5 років, а потім щорічно • ЗАК та розгорнутий біохімічний аналіз крові за клінічними показаннями • Для пацієнтів, які пройшли ER, ЕГДС кожні 6 місяців протягом 1 року, потім щорічно протягом до 5 років <ul style="list-style-type: none"> ▶ Потім, за необхідності, на основі симптомів та/або рентгенологічних ознак • ЕГДС за клінічними показаннями для пацієнтів, які перенесли хірургічну резекцію • КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з п/о та в/в контрастом (за клінічними показаннями)^x • Контролювати дефіцит поживних речовин (наприклад, вітаміну B₁₂ та заліза) у пацієнтів, які перенесли хірургічну резекцію (особливо після тотальної гастректомії), та призначати лікування за показаннями 	
р стадія II/III або ур стадія I–III (неoad'ювантна ± ад'ювантна терапія) ^v	<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез та фізикальний огляд кожні 3–6 місяців протягом 1–2 років, кожні 6–12 місяців протягом 3–5 років, а потім щорічно • ЗАК та розгорнутий біохімічний аналіз крові за клінічними показаннями • ЕГДС за клінічними показаннями для пацієнтів, які перенесли часткову або субтотальну гастректомію • КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з п/о та в/в контрастом (оптимально) кожні 6–12 місяців протягом перших 2 років, потім щорічно протягом 5 років^x, та/або можна розглянути можливість проведення ФДГ-ПЕТ/КТ за клінічними показаннями • Контролювати дефіцит поживних речовин (наприклад, вітаміну B₁₂ та заліза) у пацієнтів, які перенесли хірургічну резекцію (особливо після тотальної гастректомії), та призначати лікування за показаннями 	

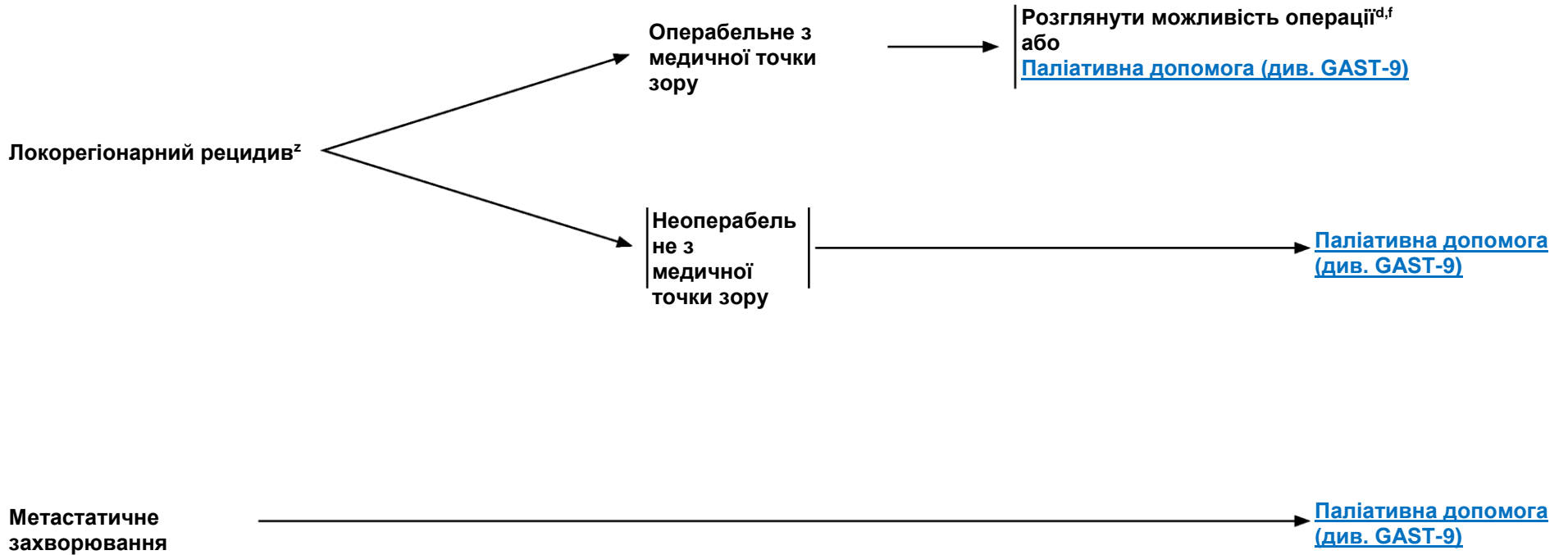
^v Під час нагляду за пацієнтами, які проходять радикальну тотальну гастректомію, слід дотримуватись цих рекомендацій, за винятком ендоскопії. За відсутності симптомів немає необхідності у ендоскопії під час планового нагляду за пацієнтами, які перенесли тотальну гастректомію.

^w Див. Принципи нагляду (GAST-H).

^x Через 5 років можна розглянути можливість додаткового спостереження з огляду на фактори ризику та супутні захворювання.

^y Див. Принципи виживання (GAST-I).

РЕЦИДИВ



^d [Див. Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери \(GAST-B\)](#)

^f [Див. Принципи хірургічного втручання \(GAST-C\)](#).

^z Перевірити, чи підходить хірургічна операція пацієнтам з поодинокими місцевими рецидивами. Можна розглянути можливість хірургічної операції як варіанту лікування локорегіонарного рецидиву у пацієнтів без медичних протипоказань.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАТУС

ПАЛІАТИВНА ДОПОМОГА



^d [Див. Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери \(GAST-B\).](#)

^o [Див. Принципи системної терапії \(GAST-F\).](#)

^p [Див. Принципи променевої терапії \(GAST-G\).](#)

^{aa} [Див. Принципи паліативної допомоги/найкращої підтримуючої допомоги \(GAST-J\).](#)

ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ І ТЕРАПІЇ

Ендоскопія стала важливим інструментом у діагностиці, стадіюванні, лікуванні та полегшенні стану пацієнтів з раком шлунка. Хоча деякі ендоскопічні процедури можна проводити без анестезії, більшість з них виконується за допомогою седації зі збереженням свідомості, яку забезпечують ендоскопіст або медсестра, або глибшої анестезії (контрольованої анестезії), яку надають ендоскопіст та медсестра, медсестра-анестезіолог або анестезіолог. Деяким пацієнтам, які піддаються ризику аспірації під час ендоскопії, може знадобитись загальна анестезія.

Діагностика

- Діагностична та контрольна ендоскопія виконуються з метою визначення наявності та локалізації новоутворення і виконання біопсії будь-якого підозрілого ураження. Тому належне ендоскопічне обстеження включає обидва компоненти. Розташування пухлини у шлунку (кардіальний відділ, дно, тіло, антральний відділ та воротар) та відносно стравохідно-шлункового переходу (СШП) для проксимальних пухлин слід задокументувати для планування стратегії лікування та подальшого обстеження.
- Необхідно виконати кілька (6–8) біопсій з використанням ендоскопічних щипців стандартного розміру, щоб отримати матеріал належного розміру для гістологічної інтерпретації, особливо за наявності виразкового ураження.^{1,2} Застосування щипців більшого розміру допомагає збільшити об'єм отриманого матеріалу.
- Для оцінки невеликих уражень можна використовувати ендоскопічну резекцію слизової оболонки (ЕРСО) або ендоскопічну підслизову дисекцію (ЕПСД). ЕРСО або ЕПСД вогнищевих вузлів діаметром ≤ 2 см можна безпечно виконувати, щоб отримати більший зразок, який може краще оцінити патолог, надавши більше інформації про ступінь диференціювання, наявність лімфоваскулярної інвазії (ЛВІ) та глибину інфільтрації, у такий спосіб забезпечуючи точне Т-стадіювання.³ Така ексцизійна біопсія має терапевтичний потенціал.⁴
- Щіткова або промивна цитологія нечасто підходять для початкової діагностики, але можуть бути корисними для підтвердження наявності раку, коли біопсія не має діагностичної цінності.

Стадіювання

- ЕУД, що проводиться перед будь-яким лікуванням, є важливим для початкового клінічного стадіювання раку шлунка.⁵ Інтерпретація знімків УЗД надає інформацію про глибину пухлинної інвазії (Т-категорія), наявність патологічних або збільшених лімфатичних вузлів з раком (N-оцінка), а іноді про віддалене поширення, наприклад ураження навколишніх органів (M-категорія) або наявність асцити.⁶ Це особливо важливо для пацієнтів, які розглядаються для ендоскопічної резекції (ЕРСО або ЕПСД).⁷
- Гіпоехогенне (темне) розширення шарів шлункової стінки визначає локалізацію пухлини з поступовою втратою шаруватого малюнка стінки здорового шлунка, що відповідає більшій глибині проникнення пухлини, що корелює з вищими Т-категоріями. Темне розширення шарів 1–3 відповідає інфільтрації поверхневої та глибокої слизової плюс підслизової, захворюванням Т1. Темне розширення шарів 1–4 корелює з проникненням у м'язову пластинку слизової оболонки, захворюванням Т2 та розширенням за межі м'язової пластинки слизової оболонки, яке призводить до зміни зовнішнього краю, що корелює з інвазією у підсерозну оболонку, захворюванням Т3. Втрата світлої лінії, яка розпізнається як серозна оболонка, тепер визначається як рТ4а, а поширення пухлини в навколишні органи, такі як печінка, підшлункова залоза та селезінка, визначається як захворювання рТ4b.

- Перигастральні лімфатичні вузли добре візуалізуються за допомогою ЕУД, і виявлення збільшених гіпоехогенних (темних) гомогенних добре окреслених округлих структур навколо шлунка вказує на наявність злоякісних або запальних лімфатичних вузлів. Точність цього діагнозу значно зростає при поєднанні ознак, але також може бути підтверджена за допомогою тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) при цитологічній оцінці.⁸ ТАПБ підозрілих лімфовузлів слід виконати, якщо це можна зробити без зміщення ділянки первинної пухлини або великих кровоносних судин, і якщо це матиме вплив на рішення щодо лікування. Крім того, рекомендується виявити можливий асцит і розглянути можливість проведення ТАПБ з метою виключення перитонеального поширення захворювання.

Лікування

- ЕРСО або ЕПСД раку шлунка на ранніх стадіях можна вважати підходящим методом лікування, коли на гістопатології ураження має діаметр ≤ 2 см, високодиференційоване або помірнодиференційоване, не виходить за межі поверхневої підслизової оболонки, не демонструє ЛВІ та має чіткі бічні та глибокі краї. Було встановлено, що ексцизія невеликих уражень шлунка єдиним блоком за допомогою ЕПСД є більш ефективним методом, ніж ЕРСО, для лікування *невеликих* пухлин шлунка на ранніх стадіях, але вимагає досконалих навичок та відповідного інструментарію і асоціюється зі значним ризиком ускладнень, включно з перфорацією.⁹
- Японські Настанови з ведення раку шлунка рекомендують розглянути можливість проведення ЕРСО або ЕПСД у пацієнтів з раком шлунка на ранніх стадіях для уражень діаметром ≤ 2 см за відсутності утворення виразок.³
- ЕРСО або ЕПСД з приводу раку шлунка, який є низькодиференційованим, містить ознаки ЛВІ, глибоко проникає у підслизову оболонку або має позитивні бічні або глибокі краї або метастази в лімфовузлах, слід вважати недостатньою процедурою. Слід розглянути можливість додаткового лікування методом гастректомії з лімфаденектомією.¹⁰
- ЕУД, проведене після хіміотерапії або променевої терапії, має знижену здатність точно визначити стадію захворювання після лікування.¹¹ Подібним чином, біопсія, виконана після хіміотерапії або променевої терапії, може неточно діагностувати наявність залишкового захворювання, проте все одно надає корисну інформацію.¹²
- Для короткочасного контролю кровотечі при раку шлунка можна виконати ендоскопічну абляцію пухлини. Ендоскопічне розміщення металевих стентів, що розширюються, — це ефективний метод тривалого полегшення обструкції пухлини на СШП або отворі воротаря, хоча для тих, хто досягнув довгострокової виживаності, більш ефективна хірургічна гастроеюностомія (див. [Принципи паліативної допомоги/найкращої підтримуючої допомоги \[GAST-J\]](#)).^{13,14}
- Довгострокового полегшення анорексії, дисфагії або недоїдання можна досягти за допомогою застосування назогастрального зонду для харчування у ретельно відібраних випадках, коли дистальний відділ шлунка не вражений пухлиною, або єюностомічного зонду для харчування (J-зонду), розміщених під ендоскопічним або рентгенографічним контролем.¹⁵

Нагляд після лікування

- Ендоскопічний нагляд за пацієнтами після радикального лікування раку шлунка потребує ретельної уваги до будь-яких змін на поверхні слизової оболонки та виконання кількох (4–6) біопсій будь-яких візуалізованих уражень. Щоб виключити наявність новоутворення, слід виконати біопсію стриктур. ЕУД, що виконується разом з ендоскопічним обстеженням, має високу чутливість для виявлення рецидиву захворювання.¹⁶ У разі виявлення підозрілих лімфатичних вузлів або ділянок з потовщенням стінки слід виконати ТАПБ під контролем ЕУД.

ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІУВАННЯ І ТЕРАПІЇ ЛІТЕРАТУРА

- ¹Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, Levi AJ. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. *Gut* 1975;16:884-886.
- ²Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-231.
- ³Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123.
- ⁴Akiyama M, Ota M, Nakajima H, Yamagata K, Munakata A. Endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms using a ligating device. *Gastrointest Endosc* 1997;45:182-186.
- ⁵Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Endoscopic ultrasound in the pre-operative staging of gastric cancer: A comparative study with dynamic CT. *Radiology* 1991;181:426-432.
- ⁶Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1853-1859.
- ⁷Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Endoscopic ultrasonography is valuable for identifying early gastric cancers meeting expanded-indication criteria for endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2011;25:841-848.
- ⁸Keswani RN, Early DS, Edmondowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1210-1217.
- ⁹Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electro-surgical snare (thin type). *Dig Endosc* 2004;16:34-38.
- ¹⁰Ahn JY, Jung HY, Choi KD. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485-93.
- ¹¹Park SR, Lee JS, Kim CG, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2008;112:2368-2376.
- ¹²Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767.
- ¹³Schmidt C, Gerdes H, Hawkins W, et al. A prospective observational study examining quality of life in patients with malignant gastric outlet obstruction. *Am J Surg* 2009;198:92-99.
- ¹⁴Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796.
- ¹⁵Shike M, Latkany L, Gerdes H, Bloch AS. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:536-540.
- ¹⁶Lightdale CJ, Botet JF, Kelsen DP, Turnbull AD, Brennan MF. Diagnosis of recurrent upper gastrointestinal cancer at the surgical anastomosis by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1989;35:407-412.

ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ
Патологічний огляд

Таблиця 1

Тип зразка	Аналіз/інтерпретація/реєстрація ^a
Біопсія	Включити у гістопатологічний висновок: <ul style="list-style-type: none"> • Інвазія (за наявності) • Гістологічний тип^b • Ступінь • Універсальне тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ рекомендується усім вперше виявленим пацієнтам
Ендоскопічна резекція слизової оболонки	Включити у гістопатологічний висновок: <ul style="list-style-type: none"> • Інвазія (за наявності) • Гістологічний тип^b • Ступінь • Глибина інвазії пухлини • Васкулярна/лімфатична інвазія • Стан слизової оболонки і глибоких країв • Універсальне тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ рекомендується усім вперше виявленим пацієнтам
Гастректомія, без попередньої хіміопроменевої терапії	Включити у гістопатологічний висновок усі елементи, такі як ендоскопічна резекція слизової оболонки плюс <ul style="list-style-type: none"> • Розташування середньої точки пухлини відносно СШП^c • Чи пухлина перетинає СШП • Стан лімфовузлів і кількість відновлених лімфовузлів • Універсальне тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ рекомендується усім вперше виявленим пацієнтам, якщо вони раніше не проходили цих процедур.
Гастректомія, без попередньої хіміопроменевої терапії	<ul style="list-style-type: none"> • Слід ретельно відібрати зразки з вогнища пухлини після неoad'ювантної терапії без явної залишкової пухлини • Включити у гістопатологічний висновок усі елементи, такі як резекція без попередньої хіміопроменевої терапії плюс оцінка ефекту лікування

^a Для реєстрації клінічних патологій рекомендується використання стандартизованого мінімального набору даних, такого як онкологічні протоколи Коледжу американських патологів (знаходяться на сторінці <http://www.cap.org>).

^b Підкласифікація аденокарцином шлунка кишкового або дифузного типу може мати значення для стратегії лікування, оскільки при раку кишкового типу частіше спостерігається надмірна експресія HER2.¹

^c Середня точка пухлини, що знаходиться на 2 см проксимально у шлунку і перетинає СШП, є підставою класифікації пухлини як карциноми стравоходу, тоді як ті, з епіцентром, розташованим більше ніж на 2 см в проксимальній частині шлунка, класифікуються як карциноми шлунка.²

ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

Оцінка відповіді на лікування

Слід документувати відповідь первинної пухлини та метастазів у лімфатичні вузли на попередню хіміотерапію та/або променеву терапію. Хоча загальноприйняті шкали оцінки відповіді пухлини у пацієнтів з раком шлунка відсутні, використання шкал з трьох категорій забезпечують хорошу відтворюваність серед патологів. Повідомляється, що така шкала, розроблена для оцінки раку прямої кишки, забезпечує належну узгодженість висновків різних дослідників, але можна використовувати й інші шкали. Після хіміопроменевої терапії можуть спостерігатись значні пули ацелюлярного муцину, але їх не слід інтерпретувати як залишкову пухлину.³

Таблиця 2^d

Шкала регресії пухлини	Опис
0 (повна відповідь)	Відсутність життєздатних ракових клітин, включно з лімфовузлами
1 (майже повна відповідь)	Окремі клітини або поодинокі невеликі групи ракових клітин
2 (часткова відповідь)	Залишкові ракові клітини з явною регресією пухлини, але більше, ніж окремі клітини або поодинокі невеликі групи ракових клітин
3 (слабка відповідь або відсутність відповіді)	Обширний залишковий рак без явної регресії пухлини

Кількість відновлених лімфовузлів

- Хоча пропонується робити патологічну оцінку щонайменше 16 регіонарних лімфовузлів, бажано видалити та оцінити понад 30 лімфатичних вузлів.²

^d Відтворено та адаптовано з дозволу від Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. In: Cancer Protocol Templates. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017. (available at <http://www.cap.org>).

ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

Оцінка надмірної експресії або ампліфікації HER2 при раку шлунка

Для пацієнтів з неоперабельною місцево поширеною рецидивуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка, для яких розглядається терапія трастузумабом,^е рекомендується оцінка надмірної експресії HER2 за допомогою імуногістохімії (ІГХ) та флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) або іншого методу гібридизації in situ (ISH).⁴ NGS дає можливість одночасно оцінити низку мутацій, а також інші молекулярні процеси, такі як ампліфікація, делеції, мутаційний тягар пухлини та статус мікросателітної нестабільності. Коли для тесту доступна обмежена кількість діагностичної тканини або коли пацієнт не може перенести стандартну процедуру біопсії, замість послідовного тестування на окремі біомаркери можна розглянути можливість NGS. Слід зазначити, що NGS має кілька внутрішніх обмежень, тому, за можливості, спочатку слід виконати стандартні аналізи (ІГХ/ISH), а за наявності достатньої кількості тканини, можна розглянути можливість проведення додаткового NGS.

Таблиця 3. Імуногістохімічні критерії оцінки експресії HER2 при раку шлунка^{f,g}

	Схема експресії у хірургічному зразку, імуногістохімія	Схема експресії у біопсійному зразку, імуногістохімія	Оцінка надмірної експресії HER2
0	Відсутність реактивності або мембранозної реактивності у <10% ракових клітин	Відсутність реактивності або мембранозної реактивності у будь-якій раковій клітині	Негативний
1+	Слабка або ледь відчутна мембранозна реактивність у $\geq 10\%$ ракових клітин; мембрана клітин реагує лише частково	Кластер з п'яти або більше ракових клітин зі слабкою або ледь відчутною мембранозною реактивністю незалежно від відсотка позитивних ракових клітин	Негативний
2+	Слабка чи помірною повна, базолатеральна або латеральна мембранозна реактивність у $\geq 10\%$ ракових клітин	Кластер з п'яти або більше ракових клітин зі слабкою чи помірною повною, базолатеральною або латеральною мембранозною реактивністю незалежно від відсотка позитивних ракових клітин	Сумнівний
3+	Впевнена повна, базолатеральна або латеральна мембранозна реактивність у $\geq 10\%$ ракових клітин	Кластер з п'яти або більше ракових клітин з впевненою повною, базолатеральною або латеральною мембранозною реактивністю незалежно від відсотка позитивних ракових клітин	Позитивний

^е Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

^f Група розробки Настанов NCCN рекомендує спочатку замовити/виконати аналіз на HER2 шляхом ІГХ з наступним використанням методів ISH у випадках, коли ІГХ вказує на експресію 2+ (сумнівний результат).

Позитивні (3+) або негативні (0 чи 1+) результати ІГХ на HER2 не потребують подальшого використання ISH. Випадки з відношенням HER2:CEP17 ≥ 2 або середнім числом копій HER2 $\geq 6,0$ сигналів/клітина вважаються позитивними при проведенні ISH/FISH.

^g За матеріалами Bartley AN, Washington MK, 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;35:446-464 with permission from the American Society of Clinical Oncology.

ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

Тестування на мікросателітну нестабільність (MSI) або репарацію помилок реплікації ДНК (MMR)з

- Універсальне тестування на MSI шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або MMR шляхом ІГХ слід виконувати усім вперше виявленим пацієнтам з раком шлунка.⁵ Тестування виконують на зразках тканини, зафіксованих у формаліні і залитих парафіном (FFPE), а результати інтерпретують як високий рівень MSI (MSI-H) або дефіцит репарації помилок реплікації ДНК (dMMR) згідно з [Настановами Коледжу американських патологів зі звітності \(CAP\) про випадки репарації помилок реплікації ДНК](#).⁶ Тестування MMR або MSI слід виконувати у лабораторії, що відповідає вимогам CLIA. У відповідних випадках пацієнтів з пухлинами з MSI-H або dMMR можна направити до консультанта з питань генетики для подальшої оцінки.

► Інтерпретація даних з MMR

- ◇ Відсутність втрати ядерної експресії білків MMR: відсутність ознак dMMR (низька ймовірність MSI-H)
- ◇ Втрата ядерної експресії одного чи більше білків MMR: dMMR

► Інтерпретація даних з MSI

- ◇ Стабільний рівень MSI (MSS) 0 Низький рівень MSI (MSI-L)
 - 1%–29% маркерів демонструють нестабільність
 - 1 з 5 маркерів Національного інституту раку (NCI) або мононуклеотидних маркерів демонструють нестабільність
- ◇ MSI-H
 - $\geq 30\%$ маркерів демонструють нестабільність
 - 2 чи більше з 5 маркерів (NCI) або мононуклеотидних маркерів демонструють нестабільність

Тестування PD-L1

- Слід розглянути можливість проведення тестування PD-L1 у пацієнтів з місцево поширеною рецидивуючою або метастатичною карциномою шлунка, які є підходящими кандидатами на лікування інгібіторами PD-1. Як допоміжний засіб у виявленні пацієнтів, яким підходить лікування інгібіторами PD-1, на тканині FFPE слід використати відповідний діагностичний тест, затверджений FDA. Тестування PD-L1 слід проводити лише у лабораторіях, що відповідають вимогам CLIA.
- Оцінка експресії білка PD-L1 при раку шлунка
 - Це якісний імуногістохімічний аналіз з використанням антитіл до PD-L1 для виявлення білка PD-L1 у тканинах FFPE, отриманих з аденокарциноми шлунка. Мінімум 100 пухлинних клітин мають бути присутніми на предметному склі, забарвленому PD-L1, щоб зразок вважався підходящим для оцінки PD-L1. Експресія PD-L1 у зразку вважається підтвердженою, якщо комбінований позитивний показник (КПП) становить ≥ 1 . КПП — це кількість клітин, забарвлених PD-L1 (тобто пухлинних клітин, лімфоцитів, макрофагів), поділена на загальну кількість життєздатних пухлинних клітин, помножену на 100.

^h ПЛР для MSI та ІГХ для MMR-білків вимірює різні біологічні ефекти, спричинені dMMR.

ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ Секвенування наступного покоління (NGS):

- На даний момент FDA схвалило використання трьох таргетних препаратів, трастузумабу,^e рамуцирумабу і пембролізумабу,ⁱ для застосування при раку шлунка. Призначення трастузумабу ґрунтується на позитивному результаті тесту на HER2. Призначення пембролізумабу ґрунтується на результатах тестування на MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ, на експресію PD-L1 з КПП або на високе мутаційне навантаження пухлини (МНП) шляхом NGS. FDA надало дозвіл на використання окремих інгібіторів TRK для лікування солідних пухлин, позитивних за злиттям гена *NTRK*. Коли для тесту доступна обмежена кількість діагностичної тканини або коли пацієнт не може перенести стандартну процедуру біопсії, послідовне тестування на окремі біомаркери або використання обмежених молекулярних діагностичних панелей може швидко вичерпати зразок. У цих випадках для виявлення ампліфікації HER2, MSI, MMR мутацій, МНП та злиття гена *NTRK* можна застосувати комплексне геномне профілювання за допомогою валідованого методу у лабораторії, що відповідає вимогам CLIA. Слід зазначити, що NGS має кілька внутрішніх обмежень, тому, за можливості, спочатку слід виконати стандартні аналізи (ІГХ/ISH), а за наявності достатньої кількості тканини, можна розглянути можливість проведення додаткового NGS.
Рідинна біопсія^{7,8}
- Геномні зміни солідних пухлин можна ідентифікувати, оцінюючи циркулюючу пухлинну ДНК (цпДНК) в крові, що є формою «рідинної біопсії». Рідинна біопсія частіше використовується у пацієнтів із поширеним захворюванням, які не можуть пройти клінічну біопсію для спостереження та лікування захворювання. Виявлення мутацій/змін у ДНК, що виділяється з карцином шлунка, допомагає у ідентифікації таргетних змін або еволюції клонів при зміні відповіді на лікування. Тому для пацієнтів з метастатичним або поширеним раком шлунка, які не можуть перенести стандартну процедуру біопсії, можна розглянути можливість тестування з використанням валідованого методу комплексного геномного профілювання на основі NGS у лабораторії, що відповідає вимогам CLIA. Негативний результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки він не виключає наявності пухлинних мутацій або ампліфікацій.

^e Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним заміником трастузумабу.

ⁱ [Див. Настанови з ведення токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

ПРИНЦИПИ ПАТОЛОГІЧНОГО ОГЛЯДУ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

ЛІТЕРАТУРА

- ¹Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: Results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.
- ²Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer 2017.
- ³Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146.
- ⁴Bartley AN, Washington MK, 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):446-464.
- ⁵Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- ⁶Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. *Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy*. College of American Pathologists. 2018.
- ⁷Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;(24):6248-6256.
- ⁸Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel *Clin Cancer Res* 2019;25:7035-7045.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

Визначення категорії N

- Визначити ступінь захворювання за допомогою КТ (грудної клітки, черевної порожнини і таза) ± ЕУД (якщо на КТ не виявлено метастази).
- У пацієнтів, для яких розглядається хірургічна резекція без передопераційної терапії, лапароскопія¹ може допомогти виявити рентгенологічно приховане метастатичне захворювання у пацієнтів із захворюванням сТ3 та/або сN+, що спостерігається на знімку передопераційної томографії. Якщо лапароскопія з цитологією виконується як окрема процедура, слід також виконати промивання очеревини.
- У пацієнтів, які отримують передопераційну терапію, слід розглянути можливість базової лапароскопії разом з промиванням очеревини.
- Позитивний результат перитонеальної цитології (виконаної за відсутності видимих імплантаційних метастазів очеревини) асоціюється з поганим прогнозом і розглядається як захворювання рM1.²

Класифікація Сіверта

- В усіх пацієнтів з аденокарциномами, що залучають СШП, слід визначити тип пухлини за класифікацією Сіверта.^{3,4}
 - ▶ Тип I за класифікацією Сіверта: аденокарцинома нижнього відділу стравоходу (часто пов'язана із синдромом Барретта) з епіцентром, розташованим на відстані від 1 см до 5 см вище анатомічного СШП.
 - ▶ Тип II за класифікацією Сіверта: справжня карцинома кардіального відділу на СШП з епіцентром у межах 1 см вище і 2 см нижче СШП.
 - ▶ Тип III за класифікацією Сіверта: трахеобронхіальна карцинома з епіцентром на 2–5 см нижче СШП, яка асоціюється з інфільтрацією у СШП і нижній відділ стравоходу знизу.
- Лікування раку типу I та II за класифікацією Сіверта ґрунтується на рекомендаціях, наданих у [Настановах NCCN з раку стравоходу та СШП](#).
- Ураження типу III за класифікацією Сіверта вважаються раком шлунка, отже їх слід лікувати згідно з рекомендаціями Настанов NCCN з раку шлунка. У деяких випадках може знадобитись додаткова резекція стравоходу для отримання належних країв.^{3,5,6}

Критерії непридатності для лікування

- Локорегіональний поширений рак
 - ▶ Інфільтрація кореня брижі або парааортального лімфовузла, підозрювана на візуалізації або підтверджена біопсією
 - ▶ Інвазія або охоплення основних судинних структур (крім судин селезінки)
- Віддалені метастази або дисемінування клітин пухлини в очеревину (включно з позитивним результатом перитонеальної цитології)

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

Операбельні пухлини

- За наявності пухлин Tis або T17, обмежених слизовою оболонкою (T1a), можна розглянути можливість проведення ЕРСО або ЕПСД при дотриманні відповідних критеріїв (у спеціалізованих центрах).⁸
- T1b-T3⁹: Належна резекція шлунка для досягнення негативних мікроскопічних країв разом з лімфаденектомією.
 - ▶ Дистальна гастректомія
 - ▶ Субтотальна гастректомія
 - ▶ Тотальна гастректомія
- Пухлини T4b потребують резекції єдиним блоком з видаленням залучених структур.
- Резекція шлунка повинна включати регіонарні лімфовузли — перигастральні лімфовузли (D1) і ті, що розташовані вздовж названих судин черевної осі (D2), з метою дослідження щонайменше 16 чи більше лімфовузлів.¹⁰⁻¹²
 - ▶ Визначення лімфодисекції D1 та D2
 - ◇ Дисекція D1 передбачає гастректомію та резекцію як великого, так і малого сальника (що включає лімфовузли справа та зліва від кардії вздовж малої та великої кривизни, супрапілоричні лімфовузли вздовж правої шлункової артерії, та інфрапілоричні вузли).
 - ◇ Дисекція D2 — це D1 плюс усі вузли вздовж лівої шлункової артерії, загальної печінкової артерії, черевної артерії та селезінкової артерії.
- Рутинна спленектомія не показана, якщо не уражено селезінку або не відзначено обширного прикореневого лімфаденіту.
- Слід розглянути можливість розміщення зонду для харчування окремим пацієнтам, які проходять тотальну гастректомію (зокрема, якщо після операції рекомендується хіміопроменева терапія).
- В окремих випадках можна розглянути можливість застосування мінімально інвазивної хірургії (MIX) з урахуванням таких критеріїв:
 - ▶ Хірург має досвід виконання лапароскопічних або роботизованих операцій на передній кишці та має досвід лімфаденектомії.
 - ▶ Для пацієнтів як з раком шлунка на ранніх стадіях, так і з місцево поширеним захворюванням можна розглянути можливість проведення лапароскопічної або роботизованої гастректомії, оскільки певні докази підтверджують схожі онкологічні результати, отримані у східних та західних країнах.¹⁴⁻¹⁷
 - ▶ Мінімально інвазивна хірургія зазвичай не рекомендується при генералізованому раку шлунка T4b або N2.
- Гіпертермічна інтраперитонеальна хіміотерапія (ГПХТ) або лапароскопічна ГПХТ може бути терапевтичною альтернативою для ретельно відібраних пацієнтів із раком на стадії IV під час проведення клінічних випробувань і знаходиться на етапі подальшого клінічного дослідження.¹⁸⁻²⁰

Паліативні процедури

- Резекцію шлунка слід зарезервувати для полегшення симптомів (наприклад, непрохідності або неконтрольованої кровотечі) у пацієнтів з невиліковним захворюванням.
- Лімфодисекція не потрібна.
- У пацієнтів, які є кандидатами на хірургічне втручання і мають сприятливий прогноз, слід віддати перевагу гастростомії (відкритій або лапароскопічній) перед ендолюмінальним стентуванням у пацієнтів з непрохідністю отвору воротаря.²¹
- Можна розглянути можливість розміщення дренажної гастростоми та/або зонду для харчування.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ ЛІТЕРАТУРА

- ¹Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006;191:134-138.
- ²Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3173-3180.
- ³Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182.
- ⁴Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
- ⁵Rusch VW. Are Cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several? *Semin Oncol* 2004;31:444-449.
- ⁶Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scan J Surg* 2006; 95:260-269.
- ⁷Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498.
- ⁸Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229.
- ⁹Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-886.
- ¹⁰Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449.
- ¹¹Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328.
- ¹²Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000;232:362-371.
- ¹³Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563.
- ¹⁴Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:506-513.
- ¹⁵Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, 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* 2019;270:983-991.
- ¹⁶Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1983-1992.
- ¹⁷Huscher CGS, Mingoli A, Sgarzini, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005;241:232-237.
- ¹⁸Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, et al. A phase II trial of cytoreduction, gastrectomy, and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy for patients with gastric cancer and carcinomatosis or positive cytology. *Ann Surg Oncol* 2021;28:258-264.
- ¹⁹Yang X, Huang C, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-1581.
- ²⁰Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): A propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2019;37:2028-2040.
- ²¹Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА

Критерії для подальшої оцінки ризику синдромів високого ризику:¹⁻⁶

- Направлення до фахівця з онкологічної генетики рекомендується для особи, яка відповідає одному або кільком з таких критеріїв:
 - ▶ Особа, у якої рак шлунка розвинувся у віці до 40 років
 - ▶ Особа, у якої рак шлунка розвинувся у віці до 50 років, яка мала одного родича першого або другого ступеня, хворого на рак шлунка
 - ▶ Особа, у якої рак шлунка розвинувся у будь-якому віці, яка має двох чи більше родичів першого або другого ступеня, хворих на рак шлунка
 - ▶ Особа, у якої рак шлунка та рак молочної залози були діагностовані одночасно у віці до 50 років
 - ▶ Особа, у якої рак шлунка розвинувся у будь-якому віці і у сімейному анамнезі якої рак молочної залози був діагностований у одного родича першого або другого ступеня у віці до 50 років
 - ▶ Особа, у якої рак шлунка розвинувся у будь-якому віці, з наявністю ювенільних поліпів або поліпозу шлунково-кишкового тракту у сімейному анамнезі
 - ▶ Особа, у якої рак шлунка розвинувся у будь-якому віці, з наявністю в сімейному анамнезі онкозахворювань, пов'язаних із синдромом Лінча (таких як рак прямої кишки, рак ендометрію, рак тонкої кишки або рак сечовивідних шляхів)

АБО наявність у сімейному анамнезі таких факторів:

- ▶ Відома мутація в гені схильності до раку шлунка у близького родича
- ▶ Рак шлунка, діагностований у одного родича першого або другого ступеня у віці до 40 років
- ▶ Рак шлунка, діагностований у двох родичів першого або другого ступеня, при цьому в одному випадку у віці до 50 років
- ▶ Рак шлунка, діагностований у трьох родичів першого або другого ступеня у будь-якому віці, або
- ▶ Рак шлунка та рак молочної залози у одного пацієнта, при цьому один діагноз був поставлений у віці до 50 років, ювенільні поліпи або поліпоз шлунково-кишкового тракту у близького родича

Оцінка ризиків/генетичне консультування¹⁻⁶

- Хоча більшість типів раку шлунка вважаються спорадичними, за оцінками від 5% до 10% включають сімейний компонент, а від 3% до 5% асоціюються зі спадковим синдромом схильності до раку. Генетичне консультування/освіта пацієнтів настійно рекомендується, коли пропонується генетичне тестування та після оприлюднення результатів. Консультант з генетики, медичний генетик, онколог, гастроентеролог, хірург, онкологічна медсестра або інший медичний працівник, який має досвід у галузі онкогенетики, мають брати участь у консультуванні пацієнтів, які потенційно відповідають критеріям спадкового синдрому. Оцінка ризиків та генетичне консультування мають включати:
 - ▶ Детальний сімейний анамнез
 - ▶ Детальний медичний та хірургічний анамнез
 - ▶ Спеціалізований огляд на супутні прояви
 - ▶ Психосоціальна оцінка та підтримка
 - ▶ Консультування стосовно ризиків
 - ▶ Освітня підтримка

► **Обговорення генетичного тестування**

► **Інформована згода**

• Найефективнішою стратегією виявлення причинної генної мутації в сім'ї є тестування близького родича з раком. Якщо родич або не бажає, або недоступний для тестування, розгляньте можливість тестування неураженого родича. Детальне обговорення генетичного консультування та тестування наведено в [Настановах NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак](#) та [Настановах NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: рак молочної залози, рак яєчників та рак підшлункової залози](#).

• Близьким родичем вважається родич першого, другого або третього ступеня. До родичів першого ступеня належать батьки, брати і сестри та нащадки. До родичів другого ступеня належать бабусі й дідусі, тітки та дядьки. До родичів третього ступеня належать двоюрідні брати і сестри та прабабусі й прадідусі.

Спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка

• **Спадковий дифузний рак шлунка**

► Це аутосомно-домінантний синдром, що характеризується розвитком дифузного раку шлунка (перснеподібних клітин) у молодому віці.^{7,8} Усікаючі мутації у *CDH1*, гені, що кодує молекулярний E-кадгерин клітинної адгезії, спостерігаються у 30–50% випадків.⁹ Пожиттєвий ризик розвитку раку шлунка до 80 років становить 67% для чоловіків і 83% для жінок.¹⁰ Середній вік на момент діагностування раку шлунка становить 37 років. Жінки з мутаціями *CDH1* піддаються вищому ризику розвитку часточкової карциноми молочної залози. Таких пацієнток слід направити до центру з багатопрофільною групою, яка зосереджується на цьому захворюванні. Така група має включати хірурга, що спеціалізується на хірургії раку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ВВШКТ), гастроентеролога, експерта з питань клінічної генетики, дієтолога, а також консультанта або психіатра.

► Можна розглянути можливість генетичного тестування на мутації *CDH1*, якщо дотримується один з таких критеріїв:^a

- ◇ Два випадки раку шлунка у сім'ї, один з яких є підтвердженим дифузним раком шлунка (ДРШ), у будь-якому віці
АБО
- ◇ ДРШ, діагностований у віці до 50 років, без обтяженого сімейного анамнезу
АБО
- ◇ ДРШ та часточковий рак молочної залози, один з яких був діагностований у віці до 70 років, у особистому чи сімейному анамнезі
АБО
- ◇ Два випадки часточкового раку молочної залози у членів сім'ї у віці до 50 років
АБО
- ◇ ДРШ у будь-якому віці в осіб етнічної приналежності маорі або ущелина губи/піднебіння в особистому чи сімейному анамнезі
АБО
- ◇ Двобічний часточковий рак молочної залози у віці до 70 років

^a Відтворено та адаптовано з дозволу Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21:e386-e397.

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА

Спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка (продовження)

- Синдром Лінча
 - ▶ Для осіб з синдромом Лінча (СЛ) ризик розвитку раку шлунка становить від 1% до 13%, при цьому у представників монголоїдної раси ризик перевищує такий у європеїдів. Після раку ендометрія рак шлунка є другим за поширеністю позакишковим типом раку у цих пацієнтів. Особи з СЛ також піддаються підвищеному ризику розвитку інших типів раку: [Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.](#)
 - Синдром ювенільного поліпозу
 - ▶ Для осіб із синдромом ювенільного поліпозу (СЮП) ризик розвитку раку шлунка протягом життя становить 21% за наявності ураження ВВШКТ, що спостерігається головним чином у носіїв мутації *SMAD4*. Особи із СЮП також піддаються підвищеному ризику розвитку інших типів раку: [Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.](#)
 - Синдром Пейтца—Єгерса
 - ▶ Для осіб із синдромом Пейтца—Єгерса (СПЄ) ризик розвитку раку шлунка становить 29%. Особи із СПЄ також піддаються підвищеному ризику розвитку інших типів раку: [Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.](#)
 - Сімейний аденоматозний поліпоз
 - ▶ Для осіб із сімейним аденоматозним поліпозом (САП), на додачу до ослабленого САП (ОСАП), ризик розвитку раку шлунка протягом життя становить 1%–2%. Особи із САП/ОСАП також піддаються підвищеному ризику розвитку інших типів раку: [Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.](#)
-

Рекомендації щодо скринінгу

Доказів на користь скринінгу спадкових ракових синдромів, пов'язаних із ризиком раку шлунка, недостатньо, але були запропоновані такі рекомендації. Кожен з цих ракових синдромів асоціюється зі значними ризиками розвитку інших типів раку, деякі з яких розглянуто в інших Настановах NCCN.

<u>Синдром</u>	<u>Ген(-и)</u>	<u>Схема успадкування</u>	<u>Рекомендації щодо скринінгу раку шлунка</u>
Спадковий дифузний рак шлунка ¹⁻⁴	<i>CDH1</i>	Аутосомно-домінантна	<ul style="list-style-type: none"> • Профілактична тотальна гастректомія рекомендується для носіїв мутації <i>CDH1</i> у віці від 18 до 40 років. Перед профілактичною тотальною гастректомією показане проведення вихідної ендоскопії. Необхідно виконати інтраопераційну біопсію заморожених зрізів, щоб переконатись, що проксимальний край містить слизову оболонку стравоходу, а дистальний край містить слизову оболонку дванадцятипалої кишки, щоб забезпечити повне видалення тканини шлунка. Для профілактичної тотальної гастректомії не потрібна лімфодисекція D2. • Профілактична гастректомія не рекомендується для осіб у віці до 18 років, але може бути розглянута для певних пацієнтів, зокрема тих, у кого в членів сім'ї було діагностовано рак шлунка до 25 років. • <i>Носіям мутації CDH1</i>, які вирішили не проходити профілактичну гастректомію, слід запропонувати скринінг кожні 6–12 місяців за допомогою ендоскопії верхніх відділів ШКТ з виконанням кількох випадкових біопсій. Жінки з мутаціями <i>CDH1</i> піддаються підвищеному ризику розвитку раку молочної залози і мають знаходитись під спостереженням згідно з рекомендаціями, наведеними у Настанах NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: рак молочної залози, рак яєчників та рак підшлункової залози. • Пацієнтам без підтвердженого ДРШ у сімейному анамнезі показане консультування з питань генетики з багато профільним оглядом.
Синдром Лінча (СЛ)	<i>EPSCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Аутосомно-домінантна	Для певних осіб чи сімей або осіб азіатського походження можна розглянути можливість проведення ЕГДС з розширеною дуоденоскопією (до дистального відділу дванадцятипалої кишки або в порожню кишку). Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак для отримання додаткових рекомендацій щодо скринінгу.

<u>Синдром</u>	<u>Ген(-и)</u>	<u>Схема успадкування</u>	<u>Рекомендації щодо скринінгу раку шлунка</u>
Синдром ювенільного поліпозу (СЮП)	<i>SMAD4, BMPRIA</i>	Аутосомно-домінантна	Розглянути можливість ЕГДС, починаючи з віку приблизно 15 років з повтором щороку, якщо виявлено поліпи, і кожні 2–3 роки, якщо поліпи не виявлено. Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак для отримання додаткових рекомендацій щодо скринінгу.
Синдром Пейтца—Єгерса (СПЕ)	<i>STK11</i>	Аутосомно-домінантна	Розглянути можливість ЕГДС, починаючи з пізнього підліткового віку з повтором кожні 2–3 роки. Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак для отримання додаткових рекомендацій щодо скринінгу.
Сімейний аденоматозний поліпоз (САП)/ослаблений САП (ОСАП)	<i>APC</i>	Аутосомно-домінантна	<ul style="list-style-type: none"> • Чіткі докази на підтримку скринінгу раку шлунка при САП/ОСАП відсутні. Однак, враховуючи підвищений ризик раку дванадцятипалої кишки при САП/ОСАП, слід виконати обстеження шлунка одночасно з дуоденоскопією. • Поліпи, які не є залозистими поліпами дна шлунка, слід видаляти ендоскопічно (за можливості). Пацієнтів з поліпами, які неможливо видалити ендоскопічно, але з дисплазією високого ступеня або інвазивним раком, виявленим при біопсії, слід направити на гастректомію. • Рекомендується виконати початкову ЕГДС за допомогою ендоскопа у бічній проекції у віці 25–30 років та повторювати залежно від стану поліпів дванадцятипалої кишки (Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак для отримання інформації про результати дуоденоскопії та інтервал проведення процедури). Див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак для отримання додаткових рекомендацій щодо скринінгу.

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА

Інші спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, перелічені нижче, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка. Однак доказів на підтримку скринінгу раку шлунка при цих синдромах недостатньо.

<u>Синдром</u>	<u>Ген(-и)</u>	<u>Схема успадкування</u>
Атаксія–телеангіектазія	<i>Блок, мутантний при атаксії–телеангіектазії</i>	Аутосомно-рецесивна
Синдром Блума	<i>BLM/RECQL3</i>	Аутосомно-рецесивна
Спадковий синдром раку молочної залози та яєчників	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Аутосомно-домінантна
Синдром Лі–Фраумені	<i>TP53</i>	Аутосомно-домінантна
Пігментна ксеродерма	<i>7 різних генів</i>	Аутосомно-рецесивна
Синдром Каудена	<i>PTEN</i>	Аутосомно-домінантна

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНИХ РИЗИКІВ ПРИ РАКУ ШЛУНКА

Література

- ¹van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015 Jun;52:361-374.
- ²Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16:e60-70.
- ³Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62; quiz 263.
- ⁴Kluijft I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, et al. Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam Cancer* 2012;11:363-369.
- ⁵Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015;17:70-87.
- ⁶Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 2016;43:554-559.
- ⁷Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-444. Erratum appears in *J Med Genet* 2011;48:216; Note: Van Krieken, Nicola [corrected to Van Grieken, Nicola C].
- ⁸Dixon M, Seevaratnam R, Wirtzfeld D, et al. A RAND/UCLA appropriateness study of the management of familial gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:533-541.
- ⁹Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998;58:4086-4089.
- ¹⁰Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-1353.

ПРИНЦИПИ ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ РАКУ СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ ІЗ ЗАЛУЧЕННЯМ БАГАТОПРОФІЛЬНОЇ ГРУПИ

Докази категорії 1 підтверджують думку про те, що комбінована терапія ефективна для пацієнтів з локалізованим раком стравохідно-шлункового переходу.^{1,2,3} Експертна група NCCN вважає, що існує необхідність в інфраструктурі, яка сприяє прийняттю рішень щодо багатопрофільного лікування з боку представників усіх спеціальностей, які опікуються цією групою пацієнтів.

Комбінована терапія для пацієнтів з локалізованим раком стравоходу є оптимальною за присутності таких елементів:

- Залучена установа і представники відповідних спеціальностей зобов'язуються спільно переглядати детальні дані пацієнтів на регулярній основі. Заохочуються часті зустрічі (раз на тиждень або раз на 2 тижні).
- Рекомендується на кожній зустрічі заохочувати до участі представників таких відповідних спеціальностей як хірургічна онкологія, медична онкологія, гастроентерологія, променева онкологія, рентгенологія та патологія. Крім того, бажана наявність служби харчування, соціальних працівників, медсестер, спеціалістів з паліативної допомоги та інших допоміжних дисциплін.
- Усі довгострокові терапевтичні стратегії найкраще розробляти після завершення відповідних процедур стадіювання, але в ідеалі до призначення будь-якої терапії.
- Спільний огляд фактичних медичних даних є більш ефективним, ніж читання повідомлень для прийняття обґрунтованих рішень щодо терапії.
- Стисле документування консенсусних рекомендацій, зроблених багатопрофільною групою, може стати корисним інструментом у веденні окремих пацієнтів.
- Рекомендації, зроблені багатопрофільною групою, можна вважати орієнтовними для основної групи лікарів конкретного пацієнта.
- Повторне представлення результатів окремих пацієнтів після проведення терапії може бути ефективним методом навчання для всієї багатопрофільної групи.
- Настійно рекомендується періодичний формальний огляд відповідної літератури під час зустрічі багатопрофільної групи.

¹Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355(1):11-20.

²Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 1999;281(17):1623-1627.

³Macdonald JS, Smalley SR, 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(10):725-730.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

- Схеми системної терапії, рекомендовані для поширеної аденокарциноми стравоходу та СШП, плоскоклітинного раку стравоходу та аденокарциноми шлунка, можуть використовуватися як взаємозамінні (крім особливих випадків).
- Схеми слід вибирати з урахуванням функціонального статусу (ФС), супутніх захворювань та профілю токсичних ефектів.
- Трастузумаб^a слід додати до хіміотерапії першої лінії з приводу аденокарциноми з надмірною експресією HER2.
- Цитотоксичні схеми з двома препаратами є оптимальним варіантом для пацієнтів із поширеним захворюванням через нижчу токсичність. Цитотоксичні схеми з трьома препаратами слід зарезервувати для пацієнтів без медичних протипоказань з хорошим ФС за умови частотої оцінки токсичності.
- У відповідних випадках, у разі отримання даних, що підтверджують більш сприятливий профіль токсичності без погіршення ефективності, можна внести зміни до схем категорії 1 або призначити схеми категорій 2A або 2B.¹
- Дози та графіки для будь-яких схем, не обґрунтовані доказами категорії 1, є орієнтовними і можуть бути змінені у відповідних випадках.
- Залежно від наявності відповідних засобів, практичних міркувань і протипоказань, допускається призначення альтернативних комбінацій цитотоксичних препаратів.
- Періопераційна хіміотерапія^{2,3} або післяопераційна хіміотерапія плюс хіміопроменева терапія⁴ є оптимальним варіантом для лікування локалізованого раку шлунка.
- Після первинної лімфодисекції D2 рекомендується післяопераційна хіміотерапія.^{5,6} ([Див. Принципи хірургічного втручання \[GAST-C\]](#))
- В умовах ад'ювантного лікування після завершення хіміотерапії або хіміопроменевої терапії пацієнти мають перебувати під спостереженням щодо будь-яких ускладнень, пов'язаних з довгостроковим лікуванням.

Виноски

^a Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

Література

- ¹Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
- ²Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
- ³Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, 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* 2019;393:1948-1957.
- ⁴Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, 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;30:2327-2333. ([See GAST-F 7 of 16](#)).
- ⁵Noh SH, Park SR, Yang HK, 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; 15:1389-1396.
- ⁶Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2015;33:3130-3136.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Періопераційна хіміотерапія
Оптимальні схеми
<ul style="list-style-type: none"> • Фторурацил,^б лейковорин, оксаліплатин та доцетаксел (FLOT)^в (категорія 1)¹ • Фторпіримідин та оксаліплатин^{б,г}
Інші рекомендовані схеми
<ul style="list-style-type: none"> • Фторурацил та цисплатин (категорія 1)²

Передопераційна хіміопроменева терапія (інфузійний фторурацил ^б можна замінити на капецитабін)
Оптимальні схеми
<ul style="list-style-type: none"> • Відсутні
Інші рекомендовані схеми
<ul style="list-style-type: none"> • Паклітаксел та карбоплатин (категорія 2В)³ • Фторурацил^б та оксаліплатин (категорія 2В)^{4,5} • Фторурацил та цисплатин (категорія 2В)^{6,7} • Фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін) (категорія 2В)

Післяопераційна хіміопроменева терапія (для пацієнтів, які пройшли лімфодисекцію, менше ніж D2 (Див. Принципи хірургічного втручання [GAST-C])
<ul style="list-style-type: none"> • Фторпіримідин (інфузійний фторурацил^б або капецитабін) до та після хіміопроменевої терапії на основі фторпіримідину⁸

Післяопераційна хіміотерапія (для пацієнтів, які перенесли первинну лімфодисекцію D2 (Див. Принципи хірургічного втручання [GAST-C])
Оптимальні схеми
<ul style="list-style-type: none"> • Капецитабін та оксаліплатин^е (категорія 1)⁹ • Фторурацил^б та оксаліплатин^е

Хіміопроменева терапія з приводу неоперабельного захворювання (інфузійний фторурацил ^б можна замінити на капецитабін)
Оптимальні схеми
<ul style="list-style-type: none"> • Фторурацил^б та оксаліплатин^{4,5} • Фторурацил та цисплатин^{6,7}
Інші рекомендовані схеми
<ul style="list-style-type: none"> • Фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін) та паклітаксел (категорія 2В)¹⁰

^б Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

^в Через токсичність, схеми з трьома препаратами рекомендуються лише для окремих підходящих пацієнтів.

^д Використання цієї схеми та графіків застосування ґрунтується на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

^е У цьому випадку цисплатин не можна використовувати взаємозамінно з оксаліплатином.

Вибір протипухлинних препаратів, підбір їх доз та застосування, а також купірування супутніх токсичних ефектів є складним завданням. Через очікувані токсичні ефекти та з урахуванням властивостей різних пацієнтів, попереднього лікування, нутритивного статусу і наявності супутніх захворювань, може знадобитись коригування дози препаратів та графіку їх застосування, а також призначення підтримуючого лікування. Отже, для оптимальної доставки протипухлинних препаратів необхідне залучення групи медичних працівників, які мають досвід використання протипухлинних препаратів та купірування токсичних ефектів у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Системна терапія з приводу неоперабельного місцевого поширеного рецидивуючого чи метастатичного захворювання (коли місцева терапія не показана)

Терапія першої лінії

- Через нижчу токсичність слід віддавати перевагу оксаліплатину перед цисплатином.

Оптимальні схеми

- Аденокарцинома з надмірною експресією HER2^f
 - ▶ Фторпіримідин (фторурацил^b або капецитабін) і оксаліплатин та трастузумаб^a
 - ▶ Фторпіримідин (фторурацил^b або капецитабін) і цисплатин та трастузумаб (категорія 1)^{a,11}
- Відсутність надмірної експресії HER2^f
 - ▶ Фторпіримідин (фторурацил^b або капецитабін), оксаліплатин та ніволумаб (PD-L1 з КПП >5) (категорія 1)^{g,h,12}
 - ▶ Фторпіримідин (фторурацил^b або капецитабін) та оксаліплатин^{13,15}
 - ▶ Фторпіримідин (фторурацил^b або капецитабін) та цисплатин^{13,16,18}

Інші рекомендовані схеми

- Аденокарцинома з надмірною експресією HER2^f
 - ▶ Фторпіримідин (фторурацил^b або капецитабін) і цисплатин та трастузумаб^a та пембролізумаб^{g,h,19}
 - ▶ Фторпіримідин (фторурацил^b або капецитабін) і оксаліплатин та трастузумаб^a та пембролізумаб^{g,h,19}
- Фторурацил^{b,i} та іринотекан^{j,20}
- Паклітаксел з цисплатином або карбоплатином чи без нього^{j,21-25}
- Доцетаксел з цисплатином чи без нього^{j,26-29}
- Фторпіримідин^{j,17,30,31} (фторурацил^b або капецитабін)
- Доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин та фторурацил^{b,j,32,33}
- Доцетаксел, карбоплатин та фторурацил (категорія 2B)^{j,34}

Корисна в певних обставинах

- Відсутність надмірної експресії HER2^f
 - ▶ Фторпіримідин (фторурацил^b або капецитабін), оксаліплатин та ніволумаб (PD-L1 з КПП 1–4) (категорія 2B)^{g,h,12}

^a Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним заміником трастузумабу.

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

^f Див. [Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери \(GAST-B\)](#).

^g За відсутності прогресування пухлини під час лікування інгібітором контрольних точок.

^h Див. [Настанови NCCN з ведення токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією](#).

ⁱ Капецитабін не можна використовувати взаємозамінно з фторурацилом у схемах, що містять іринотекан.

^j Трастузумаб слід додати до хіміотерапії першої лінії з приводу аденокарциноми з надмірною експресією HER2. Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним заміником трастузумабу.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Системна терапія з приводу неоперабельного місцевого поширеного рецидивуючого чи метастатичного захворювання (коли місцева терапія не показана)

<p>Терапія другої лінії або подальша терапія</p> <ul style="list-style-type: none"> • Залежно від попередньої терапії та ФС
<p>Оптимальні схеми</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рамуцирумаб та паклітаксел (категорія 1)³⁵ • Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі для лікування аденокарциноми з надмірною експресією HER2³⁶ • Доцетаксел (категорія 1)^{28,29} • Паклітаксел (категорія 1)^{24,25,37} • Іринотекан (категорія 1)³⁷⁻⁴⁰ • Фторурацил^{b,i} та іринотекан^{38,41,42} • Трифлуридин і тіпірацил для терапії третьої лінії або подальшої терапії (категорія 1)⁴³
<p>Інші рекомендовані схеми</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рамуцирумаб (категорія 1)⁴⁴ • Іринотекан та цисплатин^{14,45} • Фторурацил та іринотекан + рамуцирумаб^{b,i,46} • Іринотекан та рамуцирумаб⁴⁷ • Доцетаксел та іринотекан (категорія 2В)⁴⁸
<p>Корисна в певних обставинах</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ентректиніб або ларотректиніб для пухлин, позитивних за злиттям гена <i>NTRK</i>^{49,50} • Пембролізумаб^{g,h} для лікування пухлин з MSI-H або dMMR⁵¹⁻⁵³ • Пембролізумаб^{g,h} для лікування пухлин з високим рівнем МНП (≥ 10 мутацій/мегабаза)⁵⁴ • Достарлімаб-gxly^{g,h,k} для лікування пухлин з MSI-H або dMMR⁵⁵

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

^g За відсутності прогресування пухлини під час лікування інгібітором контрольних точок.

^h Див. [Настанови NCCN з ведення токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією](#).

ⁱ Капецитабін не можна використовувати взаємозамінно з фторурацилом у схемах, що містять іринотекан.

^k Для пацієнтів, у яких сталось прогресування під час попереднього лікування чи після нього і які не мають задовільних альтернативних варіантів лікування.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ХІМІОТЕРАПІЯ

ОПТИМАЛЬНІ СХЕМИ

Фторурацил, лейковорин, оксаліплатин та доцетаксел (FLOT)^b

(4 цикли до операції та 4 цикли після операції)

Фторурацил 2 600 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин у день 1

Лейковорин 200 мг/м² в/в у день 1

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1

Доцетаксел 50 мг/м² в/в у день 1

Цикли кожні 14 днів¹

Фторпіримідин та оксаліплатин^b

(3 цикли до операції та 3 цикли після операції)

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1

Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1

Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин щодня у дні 1 та 2

Цикли кожні 14 днів¹⁴

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1

Лейковорин 200 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 2 600 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин у день 1 Цикли кожні 14 днів¹³

Капецитабін 1 000 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–14

Оксаліплатин 130 мг/м² в/в у день 1

Цикли кожен 21 день¹⁵

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ

Фторурацил та цисплатин

(4 цикли до операції та 4 цикли після операції)

Фторурацил 2 000 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії
упродовж 48 годин щодня у дні 1–2

Цисплатин 50 мг/м² в/в у день 1

Цикли кожні 14 днів

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

**ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ
ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ**

ОПТИМАЛЬНІ СХЕМИ

- Відсутні

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ

Паклітаксел та карбоплатин

Паклітаксел 50 мг/м² в/в у день 1
Карбоплатин АUC 2 в/в у день 1
Щотижня протягом 5 тижнів³

Фторурацил та оксаліплатин^b

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
Лейковорин 400 мг/м² у день 1
Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1
Фторурацил 800 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня у дні 1 та 2
3 цикли кожні 14 днів з опроміненням^{m,4}

Фторурацил 300 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня протягом 4 днів (упродовж 96 годин) щотижня
Оксаліплатин 85 мг/м² в/в упродовж 2 годин у день 1
3 цикли кожні 14 днів з опроміненням⁵⁶

Капецитабін та оксаліплатин

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у дні 1, 15 та 29 у вигляді 3 доз
Капецитабін 625 мг/м² п/о двічі на добу у дні 1–5 щотижня протягом 5 тижнів⁵⁷

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ (ПРОДОВЖЕННЯ)

Фторурацил та цисплатин

Цисплатин 75–100 мг/м² в/в у дні 1 та 29
Фторурацил 750–1 000 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в дні 1–4 та 29–32 35-денний цикл⁶

Цисплатин 15 мг/м² в/в щодня у дні 1–5
Фторурацил 800 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в дні 1–5
2 цикли кожен 21 день⁷

Капецитабін та цисплатин

Цисплатин 30 мг/м² в/в у день 1
Капецитабін 800 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–5
Щотижня протягом 5 тижнів⁵⁸

Фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін)

Фторурацил 200–250 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в дні 1–5
Щотижня протягом 5 тижнів⁵⁹
Капецитабін 625–825 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–5
Щотижня протягом 5 тижнів⁶⁰

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

^m Цю схему можна індивідуалізувати та/або послабити залежно від стану пацієнта.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ

ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

(для пацієнтів, які пройшли лімфодисекцію, менше ніж D2)

ГРУПА ЕКСПЕРТІВ ВИЗНАЄ, ЩО МІЖГРУПОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 0116^{8,60} СТАЛО ОСНОВОЮ ДЛЯ РОЗРОБКИ СТРАТЕГІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ. ОДНАК ГРУПА ЕКСПЕРТІВ НЕ РЕКОМЕНДУЄ ДОЗИ ТА ГРАФІК ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОТОКСИЧНИХ ЗАСОБІВ, ЗАЗНАЧЕНИХ У ЦЬОМУ ДОСЛІДЖЕННІ, ЧЕРЕЗ ПОБОЮВАННЯ ЩОДО ТОКСИЧНОСТІ. ЗАМІСТЬ ЦЬОГО ГРУПА ЕКСПЕРТІВ РЕКОМЕНДУЄ ТАКІ МОДИФІКАЦІЇ:

Фторурацил^b

2 цикли до та 4 цикли після хіміопроменевої терапії

Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1

Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин щодня у дні 1 та 2

Цикли кожні 14 днів

З опроміненням

Фторурацил 200–250 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин щодня у дні 1–5

Щотижня протягом 5 тижнів⁵⁹

Капецитабін

1 цикл до та 2 цикли після хіміопроменевої терапії

Капецитабін 750–1 000 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–14

Цикли кожен 21 день⁶²

З опроміненням

Капецитабін 625–825 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–5

Щотижня протягом 5 тижнів⁶⁰

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ХІМІОТЕРАПІЯ

(для пацієнтів, які перенесли первинну лімфодисекцію D2)

ОПТИМАЛЬНО

Капецитабін та оксаліплатин

Капецитабін 1 000 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–14

Оксаліплатин 130 мг/м² в/в у день 1

8 циклів кожен 21 день⁹

Фторпіримідин та оксаліплатин^b

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1

Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1

Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин щодня у дні 1 та 2

Цикли кожні 14 днів¹⁴

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1

Лейковорин 200 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 2 600 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин у день 1

Цикли кожні 14 днів¹³

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ¹

ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО ЗАХВОРИВАННЯ

(інфузійний фторурацил^b можна замінити на капецитабін)

ОПТИМАЛЬНІ СХЕМИ

Фторурацил та оксаліплатин^b

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в

у дні 1, 15 та 29 у вигляді 3 доз

Фторурацил 180 мг/м² в/в щодня у дні 1–33⁵

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1

Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1

Фторурацил 800 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин щодня у дні 1 та 2

3 цикли кожні 14 днів з опроміненням

з наступним отриманням 3 циклів без опромінення⁴

Капецитабін та оксаліплатин

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у дні 1, 15 та 29 у вигляді 3 доз

Капецитабін 625 мг/м² п/о двічі на добу

у дні 1–5 щотижня протягом 5 тижнів⁵⁷

Фторурацил та цисплатин

Цисплатин 75–100 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 750–1000 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин щодня у дні 1–4

2 цикли кожні 28 днів з опроміненням

з наступним отриманням 2 циклів без опромінення⁶³

Капецитабін та цисплатин

Цисплатин 30 мг/м² в/в у день 1

Капецитабін 800 мг/м² п/о двічі на добу в

дні 1–5

Щотижня протягом 5 тижнів⁵⁸

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ

Паклітаксел та фторпіримідин

Паклітаксел 45–50 мг/м² в/в у день 1 щотижня

Фторурацил 300 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії щодня в дні 1–5

Щотижня протягом 5 тижнів¹⁰

Паклітаксел 45–50 мг/м² в/в у день 1

Капецитабін 625–825 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–5

Щотижня протягом 5 тижнів¹⁰

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ¹
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

Трастузумаб* з хіміотерапією

(Перелік схем знаходиться в GAST-F [3 з 16])

Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді навантажуваної дози у день 1 циклу 1, потім трастузумаб 6 мг/кг в/в кожен 21 день¹¹ або

Трастузумаб 6 мг/кг в/в у вигляді навантажуваної дози у день 1 циклу 1, потім, потім 4 мг/кг в/в кожні 14 днів

ОПТИМАЛЬНІ СХЕМИ

Фторпіримідин та оксаліплатин^b

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
 Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу у день 1
 Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в дні 1 та 2
 Цикли кожні 14 днів¹⁴

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
 Лейковорин 200 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 2 600 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин у день 1
 Цикли кожні 14 днів¹³

Капецитабін 1 000 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–14
 Оксаліплатин 130 мг/м² в/в у день 1
 Цикли кожен 21 день¹⁵

Капецитабін 625 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–14ⁿ
 Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
 Цикли кожен 21 день⁶⁴

^a Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див.

[Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

^h [Див. Настанови NCCN з ведення токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

ОПТИМАЛЬНІ СХЕМИ (продовження)

Фторпіримідин та цисплатин^b

Цисплатин 75–100 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 750–1 000 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в дні 1–4
 Цикли кожні 28 днів¹⁶

Цисплатин 50 мг/м² в/в щодня у день 1
 Лейковорин 200 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 2 000 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в день 1
 Цикли кожні 14 днів^{13,17}

Цисплатин 80 мг/м² в/в щодня у день 1
 Капецитабін 1 000 мг/м² п/о двічі на добу в дні 1–14
 Цикли кожен 21 день¹⁸

ОПТИМАЛЬНІ СХЕМИ (продовження)

Фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін), оксаліплатин та ніволумаб^{b,h}

Ніволумаб 360 мг в/в у день 1
 Капецитабін 1 000 мг/м² п/о двічі на добу кожні 1–14 днів
 Оксаліплатин 130 мг/м² в/в у день 1
 Цикли кожен 21 день¹²

Ніволумаб 240 мг в/в у день 1
 Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
 Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу у день 1
 Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в дні 1 та 2
 Цикли кожні 14 днів¹²

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

ⁿ На основі консенсусної думки група експертів переглянула дози та графік, які досліджувались на рівні С випробування GO2.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ¹
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВА ПОШИРЕНОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ
ПОКАЗАНА)

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ (продовження)

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ

Фторурацил та іринотекан^b

Іринотекан 180 мг/м² в/в у день 1
 Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1
 Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в дні 1 та 2
 Цикли кожні 14 днів²⁰

Іринотекан 80 мг/м² в/в у день 1
 Лейковорин 500 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 2 000 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії
 упродовж 24 годин у день 1
 Щотижня протягом 6 тижнів з наступним лікуванням протягом 2 тижнів⁶⁴

Паклітаксел з чи без цисплатину або карбоплатину

Паклітаксел 135–200 мг/м² в/в у день 1
 Цисплатин 75 мг/м² в/в у день 2
 Цикли кожні 21 день²¹

Паклітаксел 90 мг/м² в/в у день 1
 Цисплатин 50 мг/м² в/в у день 1
 Цикли кожні 14 днів²²

Паклітаксел 200 мг/м² в/в у день 1
 Карбоплатин АУС 5 в/в у день 1
 Цикли кожні 21 день²³

Паклітаксел 135–250 мг/м² в/в у день 1
 Цикли кожні 21 день²⁵

Паклітаксел 80 мг/м² в/в щотижня
 Цикли кожні 28 днів²⁴

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ
(ПРОДОВЖЕННЯ)

Доцетаксел з цисплатином чи без нього

Доцетаксел 70–85 мг/м² в/в у день 1
 Цисплатин 70–75 мг/м² в/в у день 1
 Цикли кожні 21 день^{26,27}

Доцетаксел 75–100 мг/м² в/в у день 1
 Цикли кожні 21 день^{28,29}

Фторпіримідин^b

Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1
 Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії
 упродовж 24 годин щодня у дні 1 та 2
 Цикли кожні 14 днів¹⁷

Фторурацил 800 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж 24 годин щодня в дні 1–5
 Цикли кожні 28 днів³⁰

Капецитабін 1 000–1 250 мг/м²
 п/о двічі на добу в дні 1–14
 Цикли кожні 21 день³¹

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ
(ПРОДОВЖЕННЯ)

Доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин та фторурацил^b

Доцетаксел 40 мг/м² в/в у день 1
 Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 400 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 1 000 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії
 упродовж 24 годин щодня в дні 1 та 2
 Цисплатин 40 мг/м² в/в у день 3
 Цикли кожні 14 днів³²

Доцетаксел 50 мг/м² в/в у день 1
 Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
 Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії
 упродовж 24 годин щодня у дні 1 та 2
 Цикли кожні 14 днів³³

Доцетаксел, карбоплатин та фторурацил

Доцетаксел 75 мг/м² в/в у день 1
 Карбоплатин АУС 6 в/в у день 2
 Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії
 упродовж 24 годин щодня у дні 1–3
 Цикли кожні 21 день³⁴

**ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ¹
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ
НЕ ПОКАЗАНА)**

**ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ (продовження)
ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ
(ПРОДОВЖЕННЯ)**

**Трастузумаб^a та пембролізумаб^h з
фторпіримідином та оксаліплатином або
цисплатином (лише для лікування
аденокарциноми з надмірною експресією
HER2)**

Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді
навантажуваної дози
у день 1 циклу 1, потім
трастузумаб 6 мг/кг в/в кожен 21 день¹¹
або

Трастузумаб 6 мг/кг в/в у вигляді
навантажуваної дози у день 1 циклу 1,
потім 4 мг/кг в/в кожні 14 днів

Пембролізумаб 200 мг в/в у день 1
Цикли кожні 3 тижні
або

Пембролізумаб 400 мг в/в у день 1
Цикли кожні 6 тижнів¹⁹

**ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ
(ПРОДОВЖЕННЯ)**

**Фторпіримідин та оксаліплатин^b
Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1
Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу
в день 1
Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в
безперервної інфузії упродовж 24 годин
щодня в дні 1 та 2
Цикли кожні 14 днів¹⁴**

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
Лейковорин 200 мг/м² в/в у день 1
Фторурацил 2 600 мг/м² у вигляді в/в
безперервної інфузії упродовж 24 годин у
день 1
Цикли кожні 14 днів¹³

Капецитабін 1 000 мг/м² п/о двічі на добу в
дні 1–14

Оксаліплатин 130 мг/м² в/в у день 1
Цикли кожен 21 день¹⁵

Капецитабін 625 мг/м² п/о двічі на добу в дні
1–14^a

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у день 1
Цикли кожен 21 день⁶⁴

**ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ
(ПРОДОВЖЕННЯ)**

**Фторпіримідин та цисплатин^b
Цисплатин 75–100 мг/м² в/в у день 1
Фторурацил 750–1 000 мг/м² у вигляді в/в
безперервної інфузії упродовж 24 годин
щодня в дні 1–4
Цикли кожні 28 днів¹⁶**

Цисплатин 50 мг/м² в/в щодня у день 1
Лейковорин 200 мг/м² в/в у день 1
Фторурацил 2 000 мг/м² у вигляді в/в
безперервної інфузії упродовж 24 годин
щодня в день 1
Цикли кожні 14 днів^{13,17}

Цисплатин 80 мг/м² в/в щодня у день 1
Капецитабін 1 000 мг/м² п/о двічі на добу в
дні 1–14
Цикли кожен 21 день¹⁸

^a Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

^h [Див. Настанови NCCN з ведення токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

^a На основі консенсусної думки група експертів переглянула дози та графік, які досліджувались на рівні С випробування GO2.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ^k
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ
ПОКАЗАНА)

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ

ОПТИМАЛЬНІ СХЕМИ

Рамуцирумаб та паклітаксел

Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в у дні 1–15

Паклітаксел 80 мг/м² у дні 1, 8, та 15

Цикли кожні 28 днів³⁵

Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі

(з приводу аденокарциноми з надмірною експресією HER2)

6,4 мг/кг в/в у день 1

цикли кожні 21 день^{o,36}

Таксан

Доцетаксел 75–100 мг/м² в/в у день 1

Цикли кожні 21 день^{28,29}

Паклітаксел 135–250 мг/м² в/в у день 1

Цикли кожні 21 день²⁵

Паклітаксел 80 мг/м² в/в щотижня

Цикли кожні 28 днів²⁴

Паклітаксел 80 мг/м² в/в у дні 1, 8, та 15

Цикли кожні 28 днів³⁷

ОПТИМАЛЬНІ СХЕМИ (продовження)

Іринотекан

Іринотекан 250–350 мг/м² в/в у день 1

Цикли кожні 21 день³⁹

Іринотекан 150–180 мг/м² в/в у день 1

Цикли кожні 14 днів^{37,38}

Іринотекан 125 мг/м² в/в у дні 1 та 8

Цикли кожні 21 день⁴⁰

Фторурацил та іринотекан^b

Іринотекан 180 мг/м² в/в у день 1

Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1

Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії

упродовж 24 годин щодня в дні 1 та 2

Цикли кожні 14 днів³⁸

Трифлуридин та типірацил

Трифлуридин та типірацил 35 мг/м² до максимальної

дозы 80 мг

(на основі трифлуридинового компонента)

П/о двічі на добу в дні 1–5 та 8–12

Повторювати кожні 28 днів⁴³

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

^o Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі затверджений для лікування метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози у іншій дозі 5,4 мг/кг в/в у день 1, цикли кожні 21 день.

**ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: СХЕМИ ТА ГРАФІКИ ЗАСТОСУВАННЯ¹
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕНОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ
ПОКАЗАНА)**

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ

ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ

Рамуцирумаб

Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в у день 1

Цикли кожні 14 днів⁴⁴

Іринотекан та цисплатин

Іринотекан 65 мг/м² в/в у дні 1 та 8

Цисплатин 25–30 мг/м² в/в у дні 1 та 8

Цикли кожен 21 день^{14,45}

Фторурацил та іринотекан + рамуцирумаб^b

Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в у день 1

Іринотекан 180 мг/м² в/в у день 1

Лейковорин 400 мг/м² в/в у день 1

Фторурацил 400 мг/м² у вигляді в/в болюсу в день 1

Фторурацил 1 200 мг/м² у вигляді в/в безперервної інфузії упродовж

24 годин щодня в дні 1 та 2

Цикли кожні 14 днів⁶⁶

Іринотекан та рамуцирумаб

Іринотекан 150 мг/м² в/в у день 1

Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в у день 1

Цикли кожні 14 днів⁴⁷

Доцетаксел та іринотекан

Доцетаксел 35 мг/м² в/в у дні 1 та 8

Іринотекан 50 мг/м² в/в у дні 1 та 8

Цикли кожен 21 день⁴⁸

КОРИСНА В ПЕВНИХ ОБСТАВИНАХ

Ентректиніб або ларотректиніб

(для пухлин, позитивних за злиттям гена *NTRK*)

Ентректиніб 600 мг п/о раз на добу⁴⁹

або

Ларотректиніб 100 мг п/о двічі на добу⁵⁰

Пембролізумаб^{g,h}

**(для лікування пухлин з MSI-H/dMMR або пухлин з високим рівнем МНП
(≥10 мутацій/мегабаза))**

Пембролізумаб 200 мг в/в у день 1

Цикли кожен 21 день⁶⁷

Пембролізумаб 400 мг в/в у день 1

Цикли кожні 6 тижнів⁶⁸

Достарлімаб-gxly^{g,h}

(для пухлин з MSI-H/dMMR)

Достарлімаб-gxly 500 мг в/в кожні 3 тижні у вигляді 4 доз

з наступним отриманням 1 000 мг в/в кожні 6 тижнів⁵⁵

^b Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності ці схеми можна призначати з лейковорином чи без нього. Див. [Обговорення](#) для отримання важливої інформації щодо нестачі лейковорину.

^g За відсутності прогресування пухлини під час лікування інгібітором контрольних точок.

^h Див. [Настанови NCCN з ведення токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією](#).

¹ Схема системної терапії та графіки застосування ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: ЛІТЕРАТУРА

- ¹Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, 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* 2019;393:1948-1957.
- ²Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
- ³van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
- ⁴Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314.
- ⁵Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850.
- ⁶Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.
- ⁷Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168.
- ⁸Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, 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;30:2327-2333.
- ⁹Noh SH, Park SR, Yang HK, 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;15:1389-1396.
- ¹⁰Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
- ¹¹Bang 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;376:687-697.
- ¹²Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study. [abstract]. Presented at the Oral Presentation presented at the ESMO 2020 Annual Meeting; September 19-21, 2020; Virtual Meeting.
- ¹³Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
- ¹⁴Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742.
- ¹⁵Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526.
- ¹⁶Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673.
- ¹⁷Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.
- ¹⁸Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
- ¹⁹Chung HC, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021 Feb;17(5):491-501.
- ²⁰Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. 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* 2014;32:3520-3526.
- ²¹Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323.
- ²²Petrascu S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514.
- ²³Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41.
- ²⁴Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902.
- ²⁵Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091.
- ²⁶Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: ЛІТЕРАТУРА

- ²⁷Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31-36.
- ²⁸Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
- ²⁹Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Med Oncol* 2007;24:407-412.
- ³⁰Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59.
- ³¹Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347.
- ³²Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, 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* 2015;33:3874-3879.
- ³³Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *Am J Clin Oncol* 2018;41:321-325.
- ³⁴Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4014.
- ³⁵Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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* 2014;15:1224-1235.
- ³⁶Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-2430.
- ³⁷Hironaka S, Ueda S, Yasui H, 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* 2013;31:4438-4444.
- ³⁸Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488.
- ³⁹Thuss-Patience PC, Kretzschmar 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;47:2306-2314.
- ⁴⁰Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.
- ⁴¹Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, 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* 2008;31:151-156.
- ⁴²Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69.
- ⁴³Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.
- ⁴⁴Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, 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* 2014;383:31-39.
- ⁴⁵Ison DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25.
- ⁴⁶Klempner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24:475-482.
- ⁴⁷Sakai D, Boku N, Kodera 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* 2018;36:TPS4138.
- ⁴⁸Burtness B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-1248.
- ⁴⁹Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2019;21:271-282.
- ⁵⁰Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- ⁵¹Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- ⁵²Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ: ЛІТЕРАТУРА

- ⁵³Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- ⁵⁴Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
- ⁵⁵Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability–high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol* 2021;39:2564-2564.
- ⁵⁶Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TS, et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:4012.
- ⁵⁷Javle MM, Yang G, Nwogu CE, et al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest* 2009;27:193-200.
- ⁵⁸Lee SS, Kim SB, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:829-835.
- ⁵⁹Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:690-695.
- ⁶⁰Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006;12:603-607.
- ⁶¹Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- ⁶²Jansen EP, Boot H, Saunders MP, et al. A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1424-1428.
- ⁶³Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.
- ⁶⁴Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006.
- ⁶⁵Wolff K, Wein A, Reulbach U, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009;20:165-173.
- ⁶⁶Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.
- ⁶⁷Fuchs CS, Doi T, Jang RW, 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* 2018;4:e180013.
- ⁶⁷Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Загальні рекомендації

- Рекомендації щодо лікування слід робити після спільної консультації та/або обговорення багатопрофільною групою, що включає онкохірургів, променевих терапевтів, хіміотерапевтів, радіологів, гастроентерологів та патологів.
- Багатопрофільна група повинна розглянути дані КТ, ЕУД, ендоскопії та ФДГ-ПЕТ або ФДГ-ПЕТ/КТ (у відповідних випадках). Це дозволить обґрунтовано визначити необхідний обсяг лікування та межі поля перед моделюванням.
- Для визначення цільового об'єму слід використовувати всю доступну інформацію з діагностичних досліджень, проведених до лікування.
- У більшості випадків пухлини типу I та II за класифікацією Сіверта слід лікувати згідно з настановами з променевої терапії, що стосуються раку стравоходу та СШП. Залежно від клінічної ситуації пухлини типу III за класифікацією Сіверта можна належним чином лікувати згідно з настановами з променевої терапії, що стосуються як раку стравоходу та СШП, так і раку шлунка. Ці рекомендації можуть бути змінені залежно від локалізації основної маси пухлини.
- Для покращення клінічного таргетування можна використовувати належні засоби візуалізаційного контролю.

Моделювання та планування лікування

- Слід використовувати КТ-моделювання і тримірне планування лікування. Променева терапія з модульованою інтенсивністю (ПТМІ) може використовуватись в клінічних ситуаціях, де потрібне зниження дози впливу на органи, що піддаються ризику (такі як серце, легені, печінка, нирки, тонкий кишечник), чого неможливо досягти за допомогою 3-D методів.
- Пацієнта слід поінформувати про необхідність уникати вживання важкої їжі протягом 3 годин до моделювання та лікування. За клінічних показань для локалізації цільового органу можна використовувати в/в та/або пероральну контрастну речовину для моделювання КТ.
- Для відтворюваності щоденних налаштувань настійно рекомендується використовувати пристрій іммобілізації.
- Рекомендується розташовувати пацієнтів у положенні лежачи, оскільки в такому разі можна забезпечити стабільність та відтворюваність налаштувань.
- Планування 4D-КТ або інші методи керування рухами можна належним чином використовувати в окремих випадках, коли рух органів при диханні може бути значним.
- Під час складання планів ПТМІ необхідно ретельно визначити цільовий об'єм. Слід враховувати невизначеність, пов'язану зі змінами наповнення шлунка та дихальними рухами.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Цільовий об'єм (загальні рекомендації)

- До операції¹
 - ▶ Для виявлення пухлини та відповідних груп вузлів слід використовувати попередні діагностичні дослідження (ЕУД, ЕГДС, ФДГ-ПЕТ та КТ).^{2,3}
 - ▶ Відносний ризик вузлових метастазів у певній локалізації залежить як від місця локалізації первинної пухлини, так і від інших факторів, включно з шириною та глибиною інвазії у стінку шлунка. Покриття областей лімфовузлів може бути змінено залежно від клінічних обставин та ризику токсичності.
- Після операції⁴
 - ▶ Для виявлення ложа пухлини, анастомозу або кукси та відповідних груп вузлів слід використовувати попередні діагностичні дослідження (ЕУД, ЕГДС, ФДГ-ПЕТ та КТ) та імплантацію кліпси.^{2,3}
 - ▶ Лікування залишкової частини шлунка має залежати від балансу ймовірного ураження здорової тканини та ризику місцевого рецидиву в залишковій частині шлунка. Відносний ризик вузлових метастазів у певній локалізації залежить як від місця локалізації первинної пухлини, так і від інших факторів, включно з шириною та глибиною інвазії у стінку шлунка.⁵
 - ▶ Покриття областей лімфовузлів може бути змінено залежно від клінічних обставин та ризику токсичності.

Первинні пухлини проксимальної третини/дна/кардіального відділу/стравохідно-шлункового переходу

- При ураженнях проксимального відділу шлунка або СШП слід включити 3–5-сантиметровий край дистального відділу стравоходу та зони, в яких лімфовузли піддаються ризику. Зони, в яких лімфовузли піддаються ризику, включають область навколо шлунка, очеревину, ліву шлункову артерію, селезінкову артерію, корінь селезінки, печінкову артерію та ворота печінки.

Первинні пухлини середньої третини/дна/тіла

- Зони, в яких лімфовузли піддаються ризику, включають область навколо шлунка, очеревину, ліву шлункову артерію, селезінкову артерію, корінь селезінки, печінкову артерію, ворота печінки, область над воротарем, область нижче воротаря та панкреатодуоденальну область.

Первинні пухлини дистальної третини/дна/антрального відділу/воротаря

- Якщо макроскопічне ураження поширилось на стравохідно-шлунковий перехід, необхідно включити 3–5-сантиметровий край дванадцятипалої кишки або кукси дванадцятипалої кишки. Зони, в яких лімфовузли піддаються ризику, включають область навколо шлунка, очеревину, ліву шлункову артерію, селезінкову артерію, корінь селезінки, печінкову артерію, ворота печінки, область над воротарем, область нижче воротаря та панкреатодуоденальну область.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Переносимість здорової тканини і максимальні допустимі дози опромінення

- Планування лікування має важливе значення для зниження непотрібної дози для органів, які піддаються ризику.
- Вважається, що ці рекомендації з підбору доз можуть бути належним чином перевищені залежно від клінічних обставин.

<u>Легені^a</u>	<u>Серце</u>
• $V_{20\text{Гр}} \leq 30\%$	• $V_{30\text{Гр}} \leq 30\%$ (оптимально ближче 20%)
• Середня ≤ 20 Гр	• Середня < 30 Гр
<u>Спинний мозок</u>	<u>Ліва нирка, права нирка</u>
• Макс ≤ 45 Гр	(кожну слід оцінювати окремо):
	• $V_{20\text{Гр}} \leq 33\%$
	• Середня < 18 Гр
<u>Кишечник</u>	<u>Печінка</u>
• $V_{45\text{Гр}} < 195$ куб см	• $V_{30\text{Гр}} \leq 33\%$
	• Середня < 20 Гр

Дози ПТ

- 45–50,4 Гр (1,8 Гр/доба)

► В окремих випадках для позитивних хірургічних країв у цій області можна використовувати вищі дози як бустер.

Підтримуюча терапія

- Слід уникати перерв у лікуванні або зниження дози при керованих гострих токсичних ефектах. Слід віддавати перевагу ретельному спостереженню за пацієнтами і агресивній підтримуючій терапії перед перервами у лікуванні.
- Під час курсу променевої терапії пацієнти мають проходити обстеження щонайменше раз на тиждень з перевіркою основних показників життєдіяльності, вимірюванням маси тіла та аналізом крові.
- Протиблювотні засоби слід призначати з профілактичною метою, а за потреби можна призначити антациди та протидіарейні препарати.
- Якщо розрахункове споживання калорій дорівнює $< 1\ 500$ ккал/день, слід розглянути можливість перорального та/або ентерального харчування. За показаннями для забезпечення належного споживання калорій можна розмістити сюностому (J-зонд) або назогастральний зонд для харчування. Під час операції можна розмістити J-зонд для післяопераційного харчування.
- Під час хіміопроменевої терапії та відновлення необхідна належна ентеральна та/або внутрішньовенна гідратація.

^a Слід ретельно враховувати показники гістограми доза–об'єм легень (ГДОЛ) як предиктори легеневих ускладнень у пацієнтів з раком шлунка/стравохідно-шлункового переходу, які отримували супутню хіміопроменеву терапію, хоча поки не досягнуто консенсусу щодо оптимальних критеріїв. Необхідно докладати всіх зусиль, щоб звести до мінімуму дози і цільовий об'єм легень. Лікарі повинні знати, що алгоритм зниження ГДОЛ навряд чи є єдиним фактором ризику легеневих ускладнень. Показники ГДОЛ як предиктори легеневих ускладнень у пацієнтів з раком шлунка/стравохідно-шлункового переходу наразі активно розробляються фахівцями установ-членів NCCN та інших організацій.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ЛІТЕРАТУРА

- ¹Ajani AJ, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
- ²Willett CG, Gunderson LL. Stomach, in: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007;1318-1335.
- ³Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:283-293.
- ⁴Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- ⁵Tepper JE, Gunderson LE. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:187-195.

ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ

- Стратегії нагляду після радикальної резекції (R0) при раку шлунка залишаються предметом суперечок, оскільки проспективні дані для побудови доказових алгоритмів, які б збалансували переваги та ризики (включно з вартістю) у цій когорті, обмежені.
- Рекомендації, наведені у [GAST-7](#) щодо нагляду за конкретними стадіями, засновані на наявній ретроспективно проаналізованій літературі¹⁻¹⁰ та консенсусній думці експертів.
- Хоча більшість випадків рецидиву раку шлунка виникають протягом 2 років (70%–80%) і майже всі рецидиви через 5 років (~90%) після завершення місцевої терапії, слід зазначити, що іноді потенційні рецидиви були виявлені більше ніж через 5 років після радикальної терапії. Через 5 років можна розглянути можливість додаткового спостереження з огляду на фактори ризику та супутні захворювання.
- Відмінності в спостереженні за пацієнтами з раком шлунка на ранніх стадіях відображають гетерогенність у показниках рецидиву та загальної виживаності.¹⁻¹⁰ У той час як при R0-резекції захворювання Tis прогноз наближається до когорти осіб без раку, захворювання T1aN0 і T1b не мають такого сприятливого прогнозу. Тому рекомендації відрізняються залежно від глибини інвазії та методу лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- ¹Lee JH, Kim HI, Kim MG, et al. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease-free for more than 5 years after primary resection. *Surgery* 2016;159:1090-1098.
- ²Cao L, Selby LV, Hu X, et al. Risk factors for recurrence in T1-2N0 gastric cancer in the United States and China. *J Surg Oncol* 2016;113:745-749.
- ³Jin LX, Moses LE, Squires MH, et al. Factors associated with recurrence and survival in lymph node-negative gastric adenocarcinoma: A 7-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg* 2015;262:999-1005.
- ⁴Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: an appraisal of the Italian research group for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2005-2011.
- ⁵Fields RC, Strong VE, Gonen M, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2011;104:1840-1847.
- ⁶Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:448-454.
- ⁷Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242.
- ⁸D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240:808-816.
- ⁹Song J, Lee HJ, Cho GS, et al. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1,417 patients. *Ann Surg Oncol*;17:1777-1786.
- ¹⁰Honda M, Hiki N, Kinoshita T, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage I gastric cancer: The LOC-1 Study. *Ann Surg* 2016;264:214-222.

ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ

Нагляд: (Див. GAST-7)

- Нагляд потрібно поєднувати з відповідною стандартною медичною допомогою, включно з плановим медичним обслуговуванням, профілактичною допомогою та онкоскринінгом.
- Рекомендована тривалість нагляду за пацієнтами з раком шлунка (за допомогою таких методів як рентгенологічна томографія, ендоскопічна оцінка, онкомаркери) не має перевищувати 5 років.

Ведення довгострокових наслідків захворювання або лікування: (для отримання інформації щодо питань виживання див. [Настанови NCCN з виживання](#))

- Загальні питання у пацієнтів з раком шлунка, які перенесли лікування:
 - ▶ **Втрата маси тіла:**
 - ◇ Регулярно контролювати масу тіла після гастректомії, щоб забезпечити стабільність
 - ◇ Заохочувати частіше харчування і уникання споживання рідини під час їди
 - ◇ Розглянути можливість направлення до дієтолога або служби харчування для індивідуального консультування
 - ◇ Оцінити та усунути сплутуючі медичні та/або психосоціальні фактори
 - ▶ **Діарея: розглянути можливість застосування протидіарейних засобів, проносних засобів, що збільшують обсяг кишкового вмісту, та зміни раціону харчування**
 - ▶ **Нейропатія, спричинена хімотерапією:**
 - ◇ Розглянути можливість застосування дулоксетину лише для лікування болісної нейропатії (який неефективний при онімінні чи поколюванні)
 - ◇ Розглянути можливість направлення на ерготерапію, реабілітаційну терапію та/або фізіотерапію для пацієнтів із нейропатією, спричиноюю хімотерапією, які піддаються ризику падіння
 - ◇ Див. [Настанови NCCN з виживання \(SPAIN-3\)](#) та [Настанови NCCN з ведення онкологічного болю у дорослих \(від PAIN-3 до PAIN-5 та PAIN-H\)](#)
 - ▶ **Втомлюваність:**
 - ◇ Заохочувати фізичну активність та застосування енергозберігаючих заходів (за умови переносимості)
 - ◇ Оцінити та усунути сплутуючі медичні та/або психосоціальні фактори
 - ◇ Див. [Настанови NCCN з виживання \(SFAT-1\)](#) та [Настанови NCCN з ведення онкологічної втомлюваності](#)
 - ▶ **Здоров'я кісток:**
 - ◇ Регулярно виконувати скринінг на низьку щільність кісткової тканини та контролювати її відповідно до національних настанов
 - ◇ Розглянути можливість тестування на вітамін D та відповідного лікування за клінічними показаннями

ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ

Ведення довгострокових наслідків захворювання або лікування (для отримання інформації щодо питань виживання див. [Настанови NCCN з виживання](#))

- **Проблеми у пацієнтів, які перенесли субтотальну гастректомію:**
 - ▶ **Порушення травлення:**
 - ◊ Уникати продуктів, які підвищують кислотоутворення (таких як цитрусові соки, томатні соуси, гострі страви) або знижують тонуc шлунково-стравохідного сфінктера (таких як кофеїн, перцева м'ята, шоколад).
 - ◊ Розглянути можливість застосування інгібіторів протонної помпи
 - ▶ **Дефіцит вітаміну В₁₂:** (лише у випадку дистальної гастректомії)
 - ◊ Перевіряти ЗАК та рівень В₁₂ кожні 3 місяці у період до 3 років, потім кожні 6 місяців у період до 5 років, потім щорічно
 - ◊ Застосування вітаміну В₁₂ за клінічними показаннями
 - ▶ **Залізодефіцит:** (лише у випадку дистальної гастректомії)
 - ◊ Перевіряти ЗАК та рівень заліза щонайменше щорічно
 - ◊ Застосування препаратів заліза за клінічними показаннями
- **Проблеми у пацієнтів, які перенесли тотальну гастректомію:**
 - ▶ **Відчуття переповненого шлунка або порушення харчування:**
 - ◊ Заохочувати частіше харчування невеликими порціями
 - ◊ Уникати вживання рідини під час їжі
 - ▶ **Демпінг-синдром**
 - ◊ **Ранній:**
 - Виникає протягом 30 хвилин після вживання їжі
 - Пов'язаний із прискореним серцебиттям, діареєю, нудотою і судомами
 - ◊ **Пізній:**
 - Виникає протягом 2–3 годин після вживання їжі
 - Асоціюється із запамороченням, голодом, холодним потом, непритомністю
 - ◊ Заохочувати часті прийоми їжі протягом дня
 - ◊ Дотримуватись раціону харчування з високим вмістом білка і клітковини і з низьким вмістом простих вуглеводів та концентрованих солодощів
 - ◊ Уникати вживання рідини під час споживання їжі
- ▶ **Дефіцит вітаміну В₁₂:**
 - ◊ Перевіряти ЗАК та рівень В₁₂ кожні 3 місяці у період до 3 років, потім кожні 6 місяців у період до 5 років, потім щорічно
 - ◊ Застосування вітаміну В₁₂ за клінічними показаннями
- ▶ **Залізодефіцит:**
 - ◊ Перевіряти ЗАК та рівень заліза щонайменше щорічно
 - ◊ Застосування препаратів заліза за клінічними показаннями; за можливості слід уникати препаратів з пролонгованим вивільненням або кишковорозчинним покриттям
- ▶ **Надмірне бактеріальне зростання в тонкій кишці (сліпа петля)**
 - ◊ Розглянути можливість застосування антибіотиків (оптимально рифаксимін 550 мг тричі на добу протягом 7–10 днів)
 - ◊ Дотримуватись раціону харчування з високим вмістом білків і низьким вмістом вуглеводів

ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ

Консультації стосовно ведення здорового способу життя (див. Настанови NCCN з виживання [HL-1])

- Підтримувати здорову масу тіла протягом усього життя
- Вести фізично активний спосіб життя і уникати бездіяльності. Ціль: щонайменше 30 хвилин активності середньої інтенсивності протягом більшості днів тижня. Змінити рекомендації щодо фізичної активності на основі наслідків лікування (наприклад, нейропатії).
- Дотримуватись здорового раціону харчування з переважанням рослинних продуктів, змінюючи його, за необхідності, з огляду на наслідки лікування (таких як демпінг-синдром, дисфункція кишечника).
- Обмежити вживання алкоголю.
- Рекомендувати кинути палити за необхідності. Див. настанови NCCN щодо припинення куріння.
- Додаткові профілактичні заходи щодо здоров'я та імунізацію слід проводити за показаннями під наглядом або разом з лікуючим лікарем.

Рекомендації щодо скринінгу раку (для тих, хто переніс лікування, які піддаються середньому ризику)

- Рак молочної залози: Див. Настанови NCCN щодо скринінгу та діагностики раку молочної залози
- Колоректальний рак: Див. Настанови NCCN щодо скринінгу колоректального раку
- Рак передміхурової залози: Див. Настанови NCCN щодо раннього виявлення раку передміхурової залози
- Рак легень: Див. Настанови NCCN щодо скринінгу раку легень

Планування ведення пацієнтів, які перенесли лікування, та координація ведення:

- Див. Настанови NCCN з виживання (від URV-1 до SURV-B)
- Див. Настанови NCCN щодо профілактики та лікування інфекцій при онкологічних захворюваннях
- Заохочувати підтримку терапевтичних відносин з лікуючим лікарем протягом усього життя. Онколог і лікуючий лікар повинні мати визначені обов'язки у веденні пацієнта, який пройшов лікування, при цьому пацієнта слід поінформувати про ці обов'язки.
- Планування постійного ведення пацієнтам, які пройшли лікування^a
 - Інформація про отримане лікування, у тому числі про всі операції, променеву терапію та системну терапію
 - Інформація про рекомендації щодо подальшого догляду, нагляду та скринінгу
 - Інформація про потреби після лікування, включно з інформацією про гострі, пізні та довгострокові ефекти, пов'язані із лікуванням, і ризику для здоров'я за можливості (див. Настанови NCCN з конкретних захворювань)
 - Розмежування ролей онкологів, лікуючих лікарів і лікарів вузьких спеціальностей у довгостроковому веденні пацієнтів та терміни передачі відповідальності за таке ведення (у відповідних випадках)
 - Рекомендації з ведення здорового способу життя (див. Настанови NCCN з виживання [HL-1])
 - Періодична оцінка поточних потреб та визначення відповідних ресурсів

^a Від комісії з раку. Оптимальні ресурси щодо лікування раку (стандарти від 2020 р.): https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/cancer/coc/optimal_resources_for_cancer_care_2020_standards.ashx та Настанови NCCN з виживання.

ПРИНЦИПИ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ^a

Метою найкращої підтримуючої допомоги є попередження та полегшення страждань, а також підтримка найкращої можливої якості життя пацієнтів та їхніх сімей, незалежно від стадії захворювання чи потреби в інших методах лікування. При раку шлунка процедури, вжиті для полегшення основних симптомів, можуть призвести до подовження тривалості життя. Зокрема це стосується комплексного підходу, отже, заохочується багатопрофільний підхід до паліативної допомоги пацієнтам з раком шлунка.^b

Кровотеча

- Гостра кровотеча часто виникає у пацієнтів з раком шлунка і може початись безпосередньо у пухлині або бути наслідком терапії. Пацієнти з гострою тяжкою кровотечею (гематемезисом або меленою) повинні пройти негайне ендоскопічне обстеження.¹
 - ▶ Ендоскопічне лікування
 - ◇ Ефективність ендоскопічної терапії при кровотечах у пацієнтів з раком шлунка недостатньо вивчена.² Обмежені дані свідчать про те, що, незважаючи на початкову ефективність ендоскопічної терапії, частота повторних кровотеч дуже висока.³
 - ◇ Поширені варіанти лікування включають ін'єкційну терапію, механічну терапію (наприклад, ендоскопічні кліпси), абляційну терапію (наприклад, аргоноплазмову коагуляцію) або комбінацію методів.
 - ▶ Інтервенційна радіологія
 - ◇ У ситуаціях, коли ендоскопія не допомагає або виникає кровотеча, можна застосувати ангіографічну емболізацію.
 - ▶ При використанні у невеликих групах пацієнтів було виявлено, що дистанційна променева терапія (ДПТ) дозволяє ефективно лікувати гострі та хронічні шлунково-кишкові кровотечі.^{4,5}
- Хронічна крововтрата, зумовлена раком шлунка
 - ▶ Хоча інгібітори протонної помпи можуть бути призначені для зниження ризику кровотечі при раку шлунка, наразі немає надійних даних, що підтверджують їх застосування.
 - ▶ ДПТ можна використовувати у разі хронічної крововтрати, зумовленої раком шлунка.^{4,5}

^a [Див. настанови NCCN з паліативної допомоги.](#)

^b Для пацієнтів, у яких виникли імуноопосередковані ефекти, [див. Настанови NCCN з ведення токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

ПРИНЦИПИ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ^а

Непрохідність

Основними цілями паліативної допомоги для пацієнтів зі злоякісною непрохідністю шлунка є зменшення нудоти та блювання та, за можливості, відновлення перорального вживання їжі.

- Полегшення або обхід непрохідності
- ▶ Ендоскопія
 - ◊ Розміщення ентерального стента для полегшення непрохідності отвору ворота^б або езофагеального стента при непрохідності СШП/кардіального відділу шлунка
(див. [Настанови NCCN щодо раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу](#))
- ▶ Хірургічна операція
 - ◊ Гастроєюностомія^б
 - ◊ Гастректомія у окремих пацієнтів⁷
- ▶ ДПТ
- ▶ Хіміотерапія^б
 - Коли полегшення або обхід непрохідності неможливі, головна мета полягає в зменшенні симптомів непрохідності за допомогою дренуючої гастростоми (якщо ендоскопічне збільшення просвіту не проводиться або є неуспішним).⁸
- ▶ Для декомпресії шлунка, якщо дозволяє розташування пухлини, гастростомічний зонд можна розмістити черезшкірно, ендоскопічно, хірургічно або під часу сеансу інтервенційної радіології.
- ▶ За наявності асцити, щоб зменшити ризик інфекційних ускладнень, його слід висушити перед розміщенням дренуючої гастростоми.
- У пацієнтів, які не можуть вживати їжу перорально, можна розмістити гастростомічний зонд при непрохідності СШП/кардіального відділу шлунка або єюностомічний зонд для харчування при непрохідності середніх та дистальних відділів шлунка, якщо дозволяє розташування пухлини.

Біль

- ДПТ
- Хіміотерапія^с
- Якщо пацієнт відчуває біль, пов'язаний з пухлиною, біль слід оцінити та лікувати відповідно до [Настанов NCCN з ведення онкологічного болю у дорослих](#).

Нудота/блювання

- Якщо у пацієнта виникають нудота і блювання, його слід лікувати відповідно до [Настанов NCCN з протиблювотної терапії](#).
- Нудота і блювання можуть бути пов'язані з обструкцією просвіту, тому необхідно провести ендоскопічне або флюорографічне обстеження, щоб виявити наявність обструкції.

^а [Див. настанови NCCN з паліативної допомоги.](#)

^с [Див. Принципи системної терапії \(GAST-F\).](#)

ПРИНЦИПИ ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ ЛІТЕРАТУРА

- ¹Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. *J Support Oncol* 2005;3:101-110.
- ²Kim Y and Choi IJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc* 2015;48:121-127.
- ³Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:144-150.
- ⁴Kim MM, Rana V, Janjan NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008;47:421-427.
- ⁵Kondoh C, Shitara K, Nomura M, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care* 2015;14:37.
- ⁶Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18.
- ⁷Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol* 2007;95:118-122.
- ⁸Issaka RB, Shapiro DM, Parikh ND, et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc* 2014;28:1668-1673.

Американський об'єднаний комітет з раку (AJCC)
TNM-класифікація стадій карциноми шлунка (8-ме видання, 2017 р.)

Таблиця 1. Визначення для T, N, M

T	Первинна пухлина
TX	Первинну пухлину неможливо оцінити
T0	Відсутність ознак первинної пухлини
Tis	Карцинома <i>in situ</i> : внутрішньоепітеліальна пухлина без інвазії власної пластинки, дисплазія високого ступеня
T1	Пухлина вражає власну пластинку, м'язовий шар слизової оболонки або підслизову оболонку
T1a	Пухлина вражає власну пластинку або м'язовий шар слизової оболонки
T1b	Пухлина вражає підслизову оболонку
T2	Пухлина вражає м'язову пластинку слизової оболонки*
T3	Пухлина проникає в субсерозну сполучну тканину без інвазії вісцеральної очеревини або прилеглих структур**.*.*.*
T4	Пухлина вражає серозну оболонку (вісцеральну очеревину) або прилеглі структури**.*.*.*
T4a	Пухлина вражає серозну оболонку (вісцеральну очеревину)
T4b	Пухлина вражає прилеглі структури/органи

*Пухлина може проникати у м'язову пластинку слизової оболонки з розширенням в шлунково-ободові чи шлунково-печінкові зв'язки, або великий чи малий сальник, без перфорації вісцеральної очеревини, що покриває ці структури. У цьому випадку пухлину класифікують як T3. За наявності перфорації вісцеральної очеревини, що покриває шлункові зв'язки або сальник, пухлину слід класифікувати як T4.

**Прилеглі структури шлунка включають селезінку, поперечну ободову кишку, печінку, діафрагму, підшлункову залозу, черевну стінку, наднирники, нирки, тонку кишку та заочеревинний простір.

***Інтрамуральне поширення на дванадцятипалу кишку або стравохід не вважається інвазією в сусідню структуру, але класифікується за глибиною найбільшої інвазії в будь-яке з цих місць.

Використано з дозволу Американського коледжу хірургів, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є посібник зі стадіювання раку Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), 8-ме видання (2017 р.), опублікований видавництвом «Спрінгер Інтернешнл Паблішинг» (Springer International Publishing).

N	Регіонарні лімфатичні вузли
NX	Регіонарні лімфовузли неможливо оцінити
N0	Відсутність метастазів у регіонарні лімфовузли
N1	Метастази в один чи два регіонарних лімфовузли
N2	Метастази в 3–6 регіонарних лімфовузлів
N3	Метастази в 7 чи більше регіонарних лімфовузлів
N3a	Метастази в 7–15 регіонарних лімфовузлів
N3b	Метастази в 16 чи більше регіонарних лімфовузлів
M	Віддалені метастази
M0	Відсутність віддалених метастазів
M1	Віддалені метастази
G	Гістологічний ступінь
GX	Ступінь неможливо оцінити
G1	Високодиференційована
G2	Помірнодиференційована
G3	Низькодиференційована, недиференційована

Американський об'єднаний комітет з раку (AJCC)

TNM-класифікація стадій карциноми шлунка (8-ме видання, 2017 р.)

Таблиця 2. Прогностичні стадії AJCC

<u>Клінічне стадіювання (cTNM)</u>			<u>Патоморфологічне стадіювання (pTNM)</u>			<u>Постнеоад'ювантна терапія (ypTNM)</u>					
	cT	cN	M		pT	pN	M		ypT	ypN	M
Стадія 0	Tis	N0	M0	Стадія 0	Tis	N0	M0	Стадія 1	T1	N0	M0
Стадія 1	T1	N0	M0	Стадія IA	T1	N0	M0		T2	N0	M0
				Стадія IB	T1	N1	M0		T1	N1	M0
Стадія IIA	T1	N1, N2, N3	M0		T2	N0	M0	Стадія II	T3	N0	M0
	T2	N1, N2, N3	M0	Стадія IIA	T1	N2	M0		T2	N1	M0
Стадія IIB	T3	N0	M0		T2	N1	M0		T1	N2	M0
	T4a	N0	M0	Стадія IIB	T3	N0	M0		T4a	N0	M0
Стадія III	T3	N1, N2, N3	M0		T1	N3a	M0		T3	N1	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0		T2	N2	M0		T2	N2	M0
Стадія IVA	T4b	будь-який N	M0		T3	N1	M0		T1	N3	M0
Стадія IVB	Будь-яка T	будь-який N	M1		T4a	N0	M0	Стадія III	T4a	N1	M0
				Стадія IIIA	T2	N3a	M0		T3	N2	M0
					T3	N2	M0		T2	N3	M0
					T4a	N1 або N2	M0		T4b	N0	M0
					T4b	N0	M0		T4b	N1	M0
				Стадія IIIB	T1	N3b	M0		T4a	N2	M0
					T2	N3b	M0		T3	N3	M0
					T3	N3a	M0		T4b	N2	M0
					T4a	N3a	M0		T4b	N3	M0
					T4b	N1 або N2	M0		T4a	N3	M0
				Стадія IIIC	T3	N3b	M0	Стадія IV	Будь-яка T	будь-який N	M1
					T4a	N3b	M0				
					T4b	N3a або N3b	M0				
				Стадія IV	Будь-яка T	будь-який N	M1				

Використано з дозволу Американського коледжу хірургів, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є посібник зі стадіювання раку Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), 8-ме видання (2017 р.), опублікований видавництвом «Спрінгер Інтернешнл Паблішинг» (Springer International Publishing).

Категорії доказів та консенсусу NCCN	
Категорія 1	На підставі доказів високого рівня досягнутий загальний консенсус NCCN стосовно того, що втручання є доцільним.
Категорія 2A	На підставі доказів нижчого рівня досягнутий загальний консенсус NCCN стосовно того, що втручання є доцільним.
Категорія 2B	На підставі доказів нижчого рівня досягнутий консенсус NCCN стосовно того, що втручання є доцільним.
Категорія 3	На підставі доказів будь-якого рівня не було досягнуто згоди NCCN щодо доцільності втручання.

Усі рекомендації належать до категорії 2A, якщо не зазначено інше.

Оптимальні категорії NCCN	
Оптимальні заходи	Заходи, які ґрунтуються на вищій ефективності, безпеці та доказах, та, у відповідних випадках, доступності.
Інші рекомендовані заходи	Інші заходи, які можуть бути дещо менш ефективними, більш токсичними або заснованими на менш надійних даних або значно менш доступні й не дозволяють досягти кращих результатів.
Корисна в певних обставинах	Інші заходи, які можуть використовуватись для окремих груп пацієнтів (визначених за рекомендаціями).

Усі рекомендації вважаються обґрунтованими.

Обговорення	Це обговорення відповідає Настановам NCCN щодо раку шлунка. Останнє оновлення 14 серпня 2020 р.	
Зміст		
Огляд.....		MS-2
Критерії пошуку літератури та методологія оновлення Настанов.....		MS-2
Спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка		MS-3
Спадковий дифузний рак шлунка.....		MS-3
Синдром Лінча		MS-4
Синдром ювенільного поліпозу.....		MS-4
Синдром Пейтца—Єгерса		MS-4
Сімейний аденоматозний поліпоз.....		MS-5
Менш поширені спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин.....		MS-5
Стадіювання		MS-5
Патологічний огляд та тестування на біомаркери		MS-7
Принципи патологічного огляду		MS-7
Оцінка відповіді на лікування		MS-8
Принципи тестування на біомаркери		MS-8
Оцінка HER2-позитивного статусу		MS-9
Оцінка статусу MSI та PD-L-експресії.....		MS-10
Рідинна біопсія		MS-10
Хірургічна операція.....		MS-11
ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ.....		MS-11
Лімфодисекція		MS-12
Лапароскопічна резекція		MS-13
Ендоскопічна терапія		MS-14
Принципи ендоскопії		MS-14
Променева терапія.....		MS-16
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ.....		MS-17
Комбінована терапія.....		MS-18
ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ХІМІОТЕРАПІЯ		MS-18
Передопераційна хіміопроменева терапія.....		MS-19
Післяопераційна хіміопроменева терапія		MS-21
Післяопераційна хіміотерапія		MS-21
Хіміопроменева терапія з приводу неоперабельного захворювання.....		MS-22
Системна терапія з приводу місцево поширеного або метастатичного захворювання		MS-22
Терапія першої лінії		MS-22
ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ		MS-24
Таргетна терапія.....		MS-25
Трастузумаб		MS-25
Рамуцирумаб.....		MS-26
Пембролізумаб.....		MS-27
Ентректиніб та ларотректиніб.....		MS-29
Настанови з лікування		MS-30
Обстеження пацієнтів		MS-30
ДОДАТКОВА ОЦІНКА.....		MS-30
ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ		MS-31
Оцінка відповіді та додаткова допомога		MS-31
Післяопераційне ведення.....		MS-31
Контрольне спостереження/нагляд.....		MS-32
Неоперабельне місцево поширене, рецидивуюче або метастатичне захворювання.....		MS-33
Нестача лейковорину		MS-34
Паліативна допомога/найкраща підтримуюча допомога.....		MS-34
Вживання.....		MS-35
Резюме		MS-37
Література.....		MS-38

Огляд

За останні десятиліття частота раку шлунка в Сполучених Штатах і Західній Європі значно знизилась.¹⁻⁴ Проте рак шлунка все ще залишається великою глобальною проблемою охорони здоров'я, особливо в країнах Східної Азії.^{5,6} У 2018 році в усьому світі було зареєстровано понад 1 мільйон випадків, що призвели до понад 782 000 смертей, що робить рак шлунка п'ятим за частотою діагностування раку і третьою причиною смерті від раку у світі.⁷ Світова частота виникнення раку шлунка має широку географічну мінливість з 15–20-кратною різницею між регіонами з високим і низьким рівнем захворюваності.¹ Найвищі показники частоти виникнення раку шлунка спостерігаються у Східній Азії, Південній та Центральній Америці, а також у Східній Європі.^{5,6} Показники особливо високі в Японії та Кореї, де рак шлунка є найбільш поширеним типом раку серед чоловіків, і в Китаї, де рак шлунка є основною причиною смерті від раку.^{5,6,8} І навпаки, рак шлунка є одним з найменш поширених онкозахворювань у Західній Європі, країнах Африки на південь від Сахари, Австралії та Північній Америці.⁶ У 2020 році в США приблизно 27 600 людей отримують діагноз і 11 010 людей помруть від цієї хвороби, що зробить рак шлунка 15^м типом раку, який діагностують найчастіше, та 15^{оо} провідною причиною смерті від онкозахворювань у Америці.^{9,10} Незважаючи на загальні темпи зниження, останні дані свідчать про те, що в США частота виникнення раку шлунка з раннім початком зростає.¹¹ Понад 95% випадків раку шлунка є аденокарциномами, які зазвичай класифікують на основі анатомічного розташування (кардіальна/проксимальна або некардіальна/дистальна) та гістологічного типу (дифузна чи кишкова).³ Дифузний тип, який характеризується недиференційованими пухлинними клітинами, розташованими у вигляді розсіяного утворення у фіброзній стромі, більш поширений в зонах низького ризику і в основному пов'язаний зі спадковими генетичними аномаліями.^{3,8,12-14} Кишковий тип, який характеризується високодиференційованими пухлинними клітинами, розташованими у вигляді трубчастих або залізистих утворень, частіше зустрічається в зонах високого ризику й на нього припадає більша частка географічних варіацій, що спостерігаються при цьому захворюванні.

Рак шлунка кишкового типу часто пов'язаний з факторами

навколишнього середовища, такими як інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), куріння, велике споживання солі та інші дієтичні фактори.^{3,8,12-14} Однак роль алкоголю як фактора ризику розвитку раку шлунка є спірною. Хоча результати кількох мета-аналізів не виявили очевидний зв'язок між легким або помірним споживанням алкоголю та ризиком раку шлунка, вони вказали на позитивний зв'язок між вживанням алкоголю і раком шлунка, особливо некардіальним раком шлунка.¹⁵⁻¹⁷

У Північній Америці та Європі відбулась різка зміна типу та розташування пухлин верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.^{2,18,19} За останні кілька десятиліть у західних країнах спостерігається помітне зниження частоти раку шлунка кишкового типу, головним чином завдяки підвищенню стандартів гігієни, вдосконаленню методів консервації, покращенню раціону харчування та ерадикації *H. pylori*.^{1-4,14} Однак частота дифузного типу раку проксимального відділу шлунка зростає.¹⁻³ Етіологія такого зростання в основному залишається незрозумілою і може включати низку факторів. На відміну від тенденцій захворюваності на Заході, пухлини дистального відділу шлунка продовжують переважати в країнах, що розвиваються.² Рак шлунка зазвичай має поганий прогноз у західних країнах, оскільки його часто діагностують на пізній стадії. У Японії та Південній Кореї, де широко використовується популяційний скринінг, часто можливе раннє виявлення, що призводить до покращення прогнозу.^{1,6} У західних країнах, включно з США, показники виживаності при раку шлунка залишаються низькими, оскільки раннє виявлення продовжує становити серйозну проблему для медичних працівників.

Критерії пошуку літератури та методологія оновлення Настанов

До оновлення цієї редакції Настанов NCCN з раку шлунка було здійснено електронний пошук у базі даних PubMed, щоб виявити ключові літературні джерела, опубліковані з моменту останнього оновлення Настанов, з використанням наступних пошукових термінів: gastric cancer, gastric adenocarcinoma та stomach cancer. Базу даних PubMed було обрано, оскільки вона залишається найбільш широко використовуваним ресурсом медичної літератури та індексів рецензованої біомедичної літератури.²⁰ Результати пошуку були звужені шляхом відбору клінічних

випробувань, опублікованих англійською мовою. Результати були обмежені такими типами статей: клінічне випробування, фаза II; клінічне випробування, фаза III; клінічне випробування, фаза IV; Настанови; рандомізоване контрольоване випробування; мета-аналіз; систематичні огляди; та валідаційні дослідження.

Дані з ключових статей PubMed, відібраних групою експертів для перегляду під час зустрічі для оновлення Настанов, а також статей із додаткових джерел, які вважаються відповідними цим Настановам і обговорюються групою, були включені до цієї версії розділу «Обговорення» (наприклад, електронні публікації перед друком, протоколи зустрічей). Рекомендації, щодо яких бракує доказів високого рівня, ґрунтуються на огляді групою експертів доказів нижчого рівня та висновку експертів.

Детальна інформація стосовно розробки та оновлення Настанов NCCN знаходиться на вебсайті www.NCCN.org.

Спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин, пов'язані з підвищеним ризиком раку шлунка

Хоча більшість видів раку шлунка вважаються спорадичними, за оцінками від 3% до 5% випадків раку шлунка пов'язані зі спадковими синдромами схильності до розвитку пухлин. Людям з відомим синдромом високого ризику, пов'язаним з раком шлунка, рекомендується звернення до фахівця з онкологічної генетики. Для отримання інформації про критерії, що обґрунтовують подальшу оцінку ризиків для високоризикових синдромів, див. *Принципи оцінки генетичних ризиків при раку шлунка* у алгоритмі.

Спадковий дифузний рак шлунка

Спадковий дифузний рак шлунка (СДРШ) — це аутосомно-домінантний синдром, що характеризується розвитком раку шлунка, переважно дифузного типу, у молодому віці.^{21,22} Усікаючі гермінальні мутації у гені-супресорі пухлини *CDH1* (що кодує молекулярний E-кадгерин клітинної адгезії) спостерігаються у 30–50% сімей з СДРШ.^{23,24} Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 37 років, а пожиттєвий ризик розвитку раку шлунка у віці до 80 років оцінюється на рівні 67% для чоловіків і 83% для жінок.²⁵ У недавньому аналізі 75 сімей з патогенними мутаціями гену *CDH1* екстраполювана кумулятивна частота раку шлунка у віці до 80 років становила 42% для чоловіків і 33% для жінок, що свідчить про те, що ризик розвитку раку шлунка

протягом життя у носіїв мутації у гені *CDH1* може бути значно нижчим, ніж повідомлялось раніше.²⁶

Профілактична тотальна гастректомія (без лімфодисекції D2) рекомендується для носіїв усікаючої гермінальної мутації *CDH1* у віці від 18 до 40 років.^{27,28} Профілактична гастректомія не рекомендується для осіб у віці до 18 років, але може бути розглянута для певних пацієнтів, зокрема тих, у кого в членів сім'ї було діагностовано рак шлунка до 25 років. Перед профілактичною тотальною гастректомією показане проведення вихідної ендоскопії. Носіям мутації *CDH1*, які вирішили не проходити профілактичну тотальну гастректомію, слід запропонувати скринінг кожні 6–12 місяців за допомогою ендоскопії верхніх відділів ШКТ з виконанням кількох випадкових біопсій. Однак наявні дані свідчать про те, що при дифузному раку шлунка ендоскопія не може належним чином виявляти попередні ураження.²⁹⁻³¹ Крім того, жінки з усікаючими гермінальними мутаціями *CDH1* піддаються підвищеному ризику розвитку раку молочної залози³² і мають знаходитись під спостереженням, як і носійки мутацій *BRCA1/BRCA2*, згідно з рекомендаціями, наведеними у [Настановах NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: рак молочної залози, рак яєчників та рак підшлункової залози](#).

Більше 40% пацієнтів з СДРШ не є носіями мутації *CDH1*, що свідчить про існування додаткових генів сприйнятливості.³³ Нещодавно було встановлено, що відомий ген схильності до раку молочної залози *PALB2*, який кодує адаптерний білок, необхідний для функціонування *BRCA2*, забезпечує сприйнятливість до сімейного раку шлунка.^{34,35} У великому геномному дослідженні варіантів схильності до раку було виявлено п'ять різних гермінальних мутацій з втратою функції у гені *PALB2* у пацієнтів з аденокарциномою шлунка.³⁵ У дослідженні повноекзомного секвенування сімей з СДРШ, не пов'язаним з мутацією *CDH1*, було виявлено, що *PALB2* має значну кількість варіантів мутацій з втратою функції.³⁴ Крім того було встановлено, що варіанти з втратою функції *PALB2* значно частіше спостерігаються у сім'ях з СДРШ, ніж у загальній популяції.³⁴ Ці результати свідчать про передбачувану роль *PALB2* при СДРШ, однак необхідно отримати більше переконливих доказів для обґрунтування планового генетичного тестування *PALB2* у сім'ях з СДРШ без мутацій *CDH1*.

Синдром Лінча

Синдром Лінча (також відомий як спадковий неполіпозний колоректальний рак) — це аутосомно-домінантний синдром, що характеризується раннім початком колоректального раку, раку ендометрія та раку шлунка.³⁶ Синдром Лінча виникає через гермінальні мутації у будь-якому з чотирьох генів репарації помилок реплікації ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2*).³⁷ Делеції гена адгезивної молекули епітеліальних клітин (*EPCAM*) також сприяють розвитку синдрому Лінча.³⁸ Рак шлунка є другим за поширеністю позакишковим раком (після раку ендометрія) у пацієнтів із синдромом Лінча. У цих пацієнтів ризик розвитку раку шлунка, переважно кишкового типу, який виникає у більш ранньому віці, ніж у загальній популяції, становить 1%–13%.³⁹⁻⁴² В азіатських країнах цей ризик перевищує той у західних країнах. У недавньому аналізі даних 3 828 носіїв мутацій, пов'язаних з синдромом Лінча, було виявлено, що особистий анамнез раку шлунка незалежно пов'язаний з чоловічою статтю, старшим віком, мутаціями в генах *MLH1* або *MSH2* і кількістю родичів першого ступеня з раком шлунка.⁴³

Для певних осіб чи сімей або осіб азіатського походження можна розглянути можливість проведення езофагогастроуденоскопії (ЕГДС) з розширеною дуоденоскопією (до дистального відділу дванадцятипалої кишки або в порожню кишку).³⁶ Див. [Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак](#) для отримання додаткових рекомендацій щодо скринінгу.

Синдром ювенільного поліпозу

Синдром ювенільного поліпозу (СЮП) є рідкісним аутосомно-домінантним синдромом, що характеризується наявністю множинних ювенільних поліпів уздовж ШКТ і пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку раку ШКТ.⁴⁴ Розвиток СЮП зумовлений гермінальною мутацією у генах *SMAD4* або *BMPRIA*.³⁶ Пожиттєвий ризик розвитку раку ШКТ у пацієнтів із СЮП варіюється від 9% до 50% залежно від типу мутації.⁴⁵ Пожиттєвий ризик розвитку раку шлунка у людей із СЮП становить 21% при ураженні верхніх відділів ШКТ, що в основному спостерігається у носіїв мутації *SMAD4*.⁴⁵ Можна розглянути можливість скринінгу за допомогою ЕГДС, починаючи із середнього підліткового віку і повторюючи щорічно

за наявності поліпів або кожні 2–3 роки за відсутності поліпів.³⁶ Див. [Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак](#) для отримання додаткових рекомендацій щодо скринінгу.

Синдром Пейтца—Єгерса

Синдром Пейтца—Єгерса (СПЕ) — це аутосомно-домінантний синдром, спричинений гермінальними мутаціями в гені-супресорі пухлини *STK11*,^{46,47} який зустрічається у 30–80% пацієнтів.⁴⁸ СПЕ характеризується шкірно-слизовою пігментацією та поліпозом ШКТ і асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку ШКТ.⁴⁹⁻⁵³ Для осіб з СПЕ пожиттєвий ризик розвитку раку шлунка становить 29%, при цьому вони також піддаються підвищеному ризику розвитку інших типів раку.^{36,49} Можна розглянути можливість скринінгу за допомогою ЕГДС, починаючи з пізнього підліткового віку і повторюючи кожні 2–3 роки залежно від наявності поліпів у шлунку.

³⁶ Див. [Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак](#) для отримання додаткових рекомендацій щодо скринінгу.

Сімейний аденоматозний поліпоз

Сімейний аденоматозний поліпоз (САП) — це спадковий аутосомно-домінантний синдром колоректального раку, що виникає в результаті гермінальних мутацій у гені аденоматозного поліпозу кишечника (*APC*) на хромосомі 5q21.^{54,55} САП характеризується аденоматозними колоректальними поліпами, які прогресують до раку прямої кишки у віці від 35 до 40 років. Найпоширенішими позакишковими проявами САП є поліпи верхніх відділів ШКТ у шлунку, дванадцятипалій кишці та періампулярній зоні.⁵⁶ Більшість (~90%) поліпів шлунка є неаденоматозними доброякісними залозистими поліпами дна шлунка, які розвиваються приблизно у 50% пацієнтів із САП. На аденоматозні поліпи шлунка, які можуть призвести до розвитку раку шлунка, припадає 10% поліпів шлунка, діагностованих у цих пацієнтів.⁵⁶ Для осіб із САП ризик розвитку раку шлунка протягом життя становить 1%–2%.

Чіткі докази, які могли б призвести до створення спеціальних рекомендацій щодо скринінгу на рак шлунка при САП, відсутні. Однак, враховуючи підвищений ризик раку дванадцятипалої кишки, слід виконати обстеження шлунка одночасно з

дуоденоскопією. За можливості поліпи, які не є залозистими поліпами дна шлунка, слід видалити ендоскопічно.⁵⁷ Пацієнтів з поліпами, які неможливо видалити ендоскопічно (наприклад, у випадку інвазивного раку), слід направити на гастректомію.⁵⁷ Рекоменується виконати початкову ЕГДС за допомогою ендоскопа у бічній проекції у віці 25–30 років та повторювати залежно від стану поліпів дванадцятипалої кишки. Див. [Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак](#) для отримання додаткових рекомендацій щодо скринінгу.

Менш поширені спадкові синдроми схильності до розвитку пухлин

Окрім більш поширених синдромів, обговорених вище, існує низка спадкових синдромів схильності до раку, які рідше пов'язані з ризиком розвитку раку шлунка. Повідомляється, що атаксія–телеангіектазія,⁵⁸ синдром Блума,⁵⁹ спадковий синдром раку молочної залози та яєчників,^{58,60} синдром Лі–Фраумені,^{58,60} пігментна ксеродерма⁵⁸ та синдром Каудена⁶⁰ підвищують ризик раку шлунка. Однак доказів на підтримку проведення скринінгу раку шлунка у цих пацієнтів недостатньо, тому він наразі не рекомендується.

Стадіювання

Система стадіювання пухлини (T), вузла (N) та метастазів (M), що використовується Американським об'єднаним комітетом з раку (AJCC), є міжнародно визнаним стандартом для визначення стадії раку і основним фактором, що впливає на прогноз і рішення щодо лікування. Рекомендації щодо визначення стадії раку шлунка, представлені у восьмому виданні посібника AJCC зі стадіювання раку, включають клінічне стадіювання (cTNM; вперше виявлені, ще не ліковані пацієнти), патоморфологічне стадіювання (pTNM; пацієнти, які проходять резекцію без попереднього лікування) та постнеоад'ювантне стадіювання (ypTNM; пацієнти, які отримують передопераційну терапію).⁶¹ У восьмому виданні також були внесені зміни щодо пухлин, розташованих на СШП та у кардіальному відділі шлунка. Використовуючи цю систему, пухлини, що вражають СШП, з епіцентром, розташованим на >2 см у проксимальну частину шлунка, тепер класифікують як карциноми шлунка. Пухлини, що вражають СШП, з епіцентром, розташованим на ≤2 см у проксимальну частину шлунка, все ще

класифікують як карциноми стравоходу. Пухлини, розташовані в кардіальному відділі шлунка, які не вражають СШП, класифікують як карциноми шлунка.

Восьме видання посібника AJCC зі стадіювання раку надає додаткову інформацію, що стосується раку шлунка, недоступну у сьомому виданні, включно із додаванням нових груп с та ур, щоб задовольнити незадоволену потребу в стадіюванні пацієнтів у різних ситуаціях. Через відсутність офіційної класифікації клінічних стадій у минулому, лікарі зазвичай використовували патоморфологічну стадію для клінічного стадіювання пацієнтів. Крім того, через відсутність груп ур, патоморфологічне стадіювання також застосовувалось до пацієнтів, які отримували передопераційну терапію.

Використання патоморфологічної оцінки для встановлення стадії с та ур не було валідовано і може бути недоцільним. Тому, щоб вирішити це питання, до восьмого видання було додано нові групи в межах стадій с та ур та прогностичну інформацію. Нові групи та прогностична інформація ґрунтуються на даних з Національної онкологічної бази даних (NCDB), що представляють пацієнтів, які отримують хірургічне чи нехірургічне лікування у США, а також даних онкологічного центру Сідзуока, що представляють пацієнтів, які отримали хірургічне лікування в Японії, загалом 4 091 пацієнтів. Ці групи в межах клінічних стадій відрізняються від груп, які використовуються для патоморфологічного або постнеоад'ювантного стадіювання. Прогностичну цінність нещодавно запропонованих критеріїв стадії с було валідовано в когорті з 4 374 пацієнтів з раком шлунка, які отримали хірургічне лікування в Японії.⁶² Нещодавно надана прогностична інформація для визначення стадії ур представлена лише з використанням чотирьох широких категорій (стадія I–IV) через обмежену кількість пацієнтів (n=700), доступних для аналізу. Додавання цієї нової системи групування в межах стадій урTNM задовольняє незадоволену клінічну потребу, оскільки наразі багато пацієнтів з раком шлунка отримують передопераційну терапію. Крім того, групи в межах стадій та прогностична інформація для стадії р, представлені у восьмому виданні, тепер базуються на даних >25 000 пацієнтів з раком шлунка, які перенесли операцію з належним видаленням лімфовузлів, отриманих з бази даних Міжнародної асоціації раку шлунка (IGCA). Пацієнти, які

отримували передопераційну терапію, не були включені в аналіз. Групи в межах стадій було уточнено на основі даних 5-річної виживаності. Хоча більшість (84,8%) підходящих випадків з бази даних IGCA було отримано з Японії та Кореї, передбачувану здатність і точність показників, використаних у восьмому виданні для р-стадії раку шлунка, було валідовано для популяції США.^{63,64} Нові критерії класифікації стадії р також були зовнішньо валідовані в когорті з більшою часткою поширеного захворювання, ніж у когорті IGCA (49% мали захворювання на стадії III порівняно з 26% у когорті IGCA, $P < 0,001$).⁶⁵ Однак обмеження цих даних все ще залишаються, включно з відсутністю уніфікації при початковому клінічному стадіюванні, відсутністю єдиного хірургічного підходу та використанням р-оцінок категорій ур.⁶¹ Вихідна клінічна стадія дає корисну інформацію для розробки початкової стратегії лікування. Доступ до методів діагностики, таких як ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУД), КТ, 18-фтордеоксиглюкоза (ФДГ)-ПЕТ/КТ та лапароскопія значно покращив вихідне клінічне стадіювання раку шлунка.⁶⁶⁻⁶⁸ ЕУД показане для оцінки глибини інвазії пухлини (Т-стадіювання).⁶⁹ Однак діагностична точність ЕУД залежить від оператора і коливається від 57% до 88% для Т-стадіювання та від 30% до 90% для (N)-стадіювання (стадіювання вузлів).⁷⁰ У великому багаточетровому дослідженні, яке оцінювало використання та точність ЕУД у пацієнтів, які перенесли радикальну резекцію з приводу аденокарциноми шлунка, загальна точність ЕУД становила 46,2% для Т-стадіювання і 66,7% для N-стадіювання.⁷¹ Оцінка віддалених лімфатичних вузлів за допомогою ЕУД також неоптимальна з огляду на обмежену глибину та візуалізацію датчика.⁷² ЕУД може бути корисним для диференціації пухлин Т3 та Т4, але його слід використовувати в поєднанні з іншими методами стадіювання.^{70,71} ЕУД також допомагає у виявленні пухлин Т1 при застосуванні ендоскопії. ЕУД слід виконати при підозрі на ранню стадію захворювання або якщо необхідно відрізнити захворювання на ранній стадії від місцево поширеного. КТ планово використовується для передопераційного стадіювання і має загальну точність від 43% до 82% для Т-стадіювання. І навпаки, ФДГ-ПЕТ має нижчу точність через низьке поглинання ФДГ при дифузних та муцинозних типах пухлин, поширених при раку шлунка.^{73,74} ФДГ-ПЕТ також має значно нижчу чутливість

порівняно з КТ при виявленні ураження місцевих лімфовузлів (56% проти 78%), хоча ФДГ-ПЕТ має покращену специфічність (92% проти 62%).⁷⁵ Отже, комбінація ФДГ-ПЕТ/КТ пропонує кілька потенційних переваг перед одним лише ФДГ-ПЕТ або КТ.⁷⁶ ФДГ-ПЕТ/КТ має значно вищу точність у передопераційному стадіюванні (68%), ніж ФДГ-ПЕТ (47%) або КТ (53%) окремо. Крім того, отримані повідомлення підтвердили, що сам по собі метод ФДГ-ПЕТ не підходить для виявлення та передопераційного стадіювання раку шлунка, але може бути корисним у поєднанні з КТ.^{77,78}

Для виявлення латентних метастазів можна використовувати лапароскопічне стадіювання. У дослідженні, проведеному в Меморіальному онкологічному центрі Слоана-Кеттерінга, за 10 років 657 пацієнтів з потенційно операбельною аденокарциномою шлунка пройшли лапароскопічне стадіювання.⁷⁹ У 31% пацієнтів було виявлено віддалені метастази (M1). Однак обмеження лапароскопічного стадіювання включають двовимірну оцінку та обмежене використання для ідентифікації метастазів у печінкові та перигастральні лімфовузли. Цитологічне дослідження перитонеальної рідини допомагає покращити лапароскопічне стадіювання шляхом виявлення прихованого карциноматозу.⁶⁶ У пацієнтів з раком шлунка позитивний результат перитонеальної цитології асоціюється з поганим прогнозом і є незалежним предиктором рецидиву після радикальної резекції.⁸⁰⁻⁸² Усунення цитологопозитивного захворювання за допомогою хіміотерапії пов'язане зі статистично значущим збільшенням виживаності при конкретному захворюванні, але одужання досягається в рідкісних випадках, а роль хірургічного втручання невизначена.⁸¹ Тому позитивну перитонеальну цитологію навіть за відсутності видимих імплантаційних метастазів очеревини слід розглядати як захворювання M1, а хірургічне втручання не рекомендується як початкове лікування. У пацієнтів, для яких розглядається хірургічна резекція без передопераційної терапії, лапароскопія може допомогти виявити рентгенологічно приховане метастатичне захворювання у пацієнтів із захворюванням cT3 та/або cN+, що спостерігається на знімку передопераційної томографії. Пацієнтам, які отримують передопераційну терапію, рекомендується лапароскопія разом з цитологією змивів

очеревини.⁷⁹Лапароскопічне стадіювання з промиванням очеревини для цитології показане для клінічних стадій $\geq T1b$ (категорія 2B). Група експертів рекомендує лапароскопію з метою оцінки перитонеального поширення захворювання при розгляді можливості хіміопроменевої терапії або хірургічної операції. Лапароскопія не показана, якщо планується паліативна резекція. У Північній Америці та Західній Європі, де скринінгові програми для раннього виявлення раку шлунка не використовуються або не практичні через низьку захворюваність, діагноз часто ставлять на пізніх стадіях захворювання. Приблизно у 50% пацієнтів на момент постановки діагнозу виявляють поширене захворювання, яке ймовірно матиме поганий результат. Інші показники поганого результату включають поганий функціональний статус, наявність метастазів та рівень лужної фосфатази ≥ 100 ОД/л.⁸³ Крім того, майже 80% пацієнтів мають ураження регіонарних лімфовузлів, а кількість позитивних лімфовузлів має значущий вплив на виживаність.⁸⁴ У пацієнтів з локалізованим операбельним захворюванням результат залежить від хірургічної стадії захворювання.

Патологічний огляд та тестування на біомаркери

Патологічний огляд та тестування на біомаркери відіграють важливу роль у діагностиці, класифікації та молекулярній характеристиці раку шлунка. Класифікація на основі гістологічного підтипу та молекулярних ознак допомагає покращити ранню діагностику і має значення для підбору терапії. Під час розвитку раку шлунка відбувається накопичення генетичних аберацій, включно з надмірною експресією факторів росту та/або рецепторів, зміною відповіді на пошкодження ДНК та втратою геномної стабільності. Характеристика цих шляхів дозволила застосувати молекулярну патологію для допомоги в діагностиці, класифікації та лікуванні раку шлунка.¹⁴ Впровадження молекулярного тестування, особливо аналізу на статус рецептора людського епідермального фактора росту 2 (HER2), мало значний вплив на клінічну практику та лікування пацієнта.

Принципи патологічного огляду

Необхідно підтвердити конкретний діагноз аденокарциноми шлунка для відповідного стадіювання та лікування. Підкласифікація аденокарциноми шлунка кишкового або

дифузного типу може мати значення для підбору лікування, оскільки пухлини кишкового типу скоріше за все є HER2-позитивними (див. нижче). На додаток до гістологічного типу, гістопатологічний висновок (незалежно від типу зразка) повинен містити інформацію про інвазію пухлини та ступінь патології, які необхідні для визначення стадії.

Гістопатологічний висновок щодо зразків ендоскопічної резекції слизової оболонки (ЕРСО) має включати оцінку лімфоваскулярної інвазії (ЛВІ), глибини інвазії пухлини та стану слизової оболонки і глибоких країв. Гістопатологічні висновки щодо зразків гастректомії без попередньої хіміопроменевої терапії повинні також описувати розташування середньої точки пухлини відносно СШП, чи пухлина перетинає СШП, стан лімфовузлів та кількість відновлених лімфатичних вузлів. У разі гастректомії з попередньою хіміопроменевою терапією та без явної залишкової пухлини слід ретельно відібрати зразок з місця пухлини для виявлення мікроскопічного залишкового захворювання. Гістопатологічний висновок має включати усі вищеописані елементи та оцінку ефекту лікування.

Незважаючи на те, що не існує загально визнаної мінімальної кількості лімфовузлів, необхідної для точного визначення стадії раку шлунка, для того, щоб точніше визначити стан вузлів, рекомендується вилучити ≥ 15 лімфовузлів.^{85,86} При проведенні аналізу даних із баз SEER та NCDDB було відзначено тенденцію до збільшення загальної виживаності (ЗВ) при дослідженні більшої кількості лімфовузлів після гастректомії.⁸⁶⁻⁸⁸ Тенденцію до покращення показника виживаності на основі більшої кількості досліджених лімфовузлів було підтверджено в підгрупах пацієнтів з усіма стадіями захворювання.

Оцінка відповіді на лікування

Слід документувати відповідь первинної пухлини та метастазів у лімфовузлі на попередню хіміотерапію та/або променевию терапію. Патоморфологічна відповідь і гістологічна регресія пухлини після неoad'ювантної терапії були предикторами виживаності пацієнтів з аденокарциномою шлунка. Lowy et al повідомили, що відповідь на неoad'ювантну хіміотерапію була єдиним незалежним предиктором ЗВ у пацієнтів, які перенесли радикальну резекцію з приводу раку шлунка.⁸⁹ Крім того, Mansour et al повідомили, що 3-річний показник виживаності при захворюванні був значно вищим

для пацієнтів із >50%-ною патоморфологічною відповіддю на неoad'ювантну хіміотерапію порівняно з тими, у кого патоморфологічна відповідь становила <50% (69% та 44% відповідно).⁹⁰ У іншому дослідженні Becker et al підтвердили, що гістопатологічна класифікація регресії пухлини корелювала з виживаністю пацієнтів, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію.⁹¹ І навпаки, Smyth et al повідомили, що саме метастази в лімфовузлах, а не патоморфологічна відповідь на терапію, були єдиним незалежним предиктором виживаності пацієнтів, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію в рамках дослідження MAGIC.⁹²

Наразі немає єдиної загально визнаної шкали оцінки відповіді пухлини при раку шлунка. Група експертів рекомендує використовувати модифіковану схему, розроблену Ryan et al^{93,94}, оскільки вона зазвичай забезпечує хорошу відтворюваність серед патологів, але можна застосувати й інші системи. Було запропоновано таку шкалу: 0 (повна відповідь; відсутність життєздатних ракових клітин, включно з лімфовузлами); 1 (майже повна відповідь; окремі клітини або поодинокі невеликі групи ракових клітин); 2 (часткова відповідь; залишкові ракові клітини з явною регресією пухлини, але більше, ніж окремі клітини або поодинокі невеликі групи ракових клітин); і 3 (слабка відповідь або відсутність відповіді; обширний залишковий рак без явної регресії пухлини). Через вплив залишкових вузлових метастазів на виживаність рекомендується включити лімфовузла до оцінки регресії. Після хіміопроменевої терапії можуть спостерігатись значні пули ацелюлярного муцину, але їх не слід інтерпретувати як залишкову пухлину.

Принципи тестування на біомаркери

В даний час молекулярне тестування на статус HER2, статус мікросателітної нестабільності (MSI), експресію ліганду програмованої загибелі клітин 1 (PD-L1) та злиття генів нейротрофічної тропоміозин-рецепторної кінази (*NTRK*) включено у клінічне ведення пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Коли для тесту доступна обмежена кількість діагностичної тканини, послідовне тестування на окремі біомаркери або використання обмежених молекулярних діагностичних панелей може швидко вичерпати зразок. У цих випадках для виявлення ампліфікації HER2, MSI та злиття гена

NTRK можна застосувати комплексне геномне профілювання за допомогою валідованого методу секвенування наступного покоління (NGS) у лабораторії, що відповідає вимогам CLIA.

Слід зазначити, що NGS має кілька внутрішніх обмежень, тому, за можливості, слід виконати стандартні аналізи (такі як імуногістохімія (ІГХ)/флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH)/таргетна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)).

Оцінка HER2-позитивного статусу

Надмірна експресія або ампліфікація гена чи білка HER2 впливає на розвиток аденокарциноми шлунка.⁹⁵ Однак, на відміну від раку молочної залози, прогностичне значення статусу HER2 при раку шлунка неясне. Результати деяких досліджень дозволяють припустити, що HER2-позитивний статус пов'язаний з поганим прогнозом,⁹⁶⁻¹⁰¹ тоді як у інших було встановлено, що він не є незалежним прогностичним фактором результату пацієнта, за винятком дуже невеликої підгрупи пацієнтів з кишковим підтипом.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Хоча необхідне проведення подальших досліджень для оцінки прогностичної значущості статусу HER2 при раку шлунка, додавання моноклональних антитіл до HER2 до схем хіміотерапії є багатообіцяючим варіантом лікування пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним захворюванням.

Зареєстровані показники HER2-позитивного статусу у пацієнтів з раком шлунка варіюються від 12% до 23%.^{97,98,103-106} HER2-позитивний статус також залежить від гістологічного підтипу (кишковий > дифузний) та ступеня злоякісності пухлини (помірно диференційована > низькодиференційована).^{98,103-105}

Повідомляється, що у західних пацієнтів з метастатичним раком шлунка частота HER2-позитивного статусу становить 20%, при цьому значно вищі показники спостерігаються при кишковому підтипі (33% проти 8% для дифузного/змішаного типу; $P=0,001$).¹⁰³ У популяції США зареєстрована частота HER2-позитивного статусу при раку шлунка становить 12% і частіше виявляється при кишковому, а не дифузному підтипі (19% та 6% відповідно).¹⁰⁴ Дослідження HER-EAGLE, яке вивчало частоту HER2-позитивного статусу у великій багатонаціональній популяції з майже 5 000 пацієнтів з аденокарциномою шлунка або СШП, повідомило, що 14,2% зразків були HER2-позитивними.¹⁰⁷ Показник HER2-позитивного статусу був значно вищим у чоловіків порівняно з жінками, у пухлинах стравохідно-

шлункового переходу (СШП) порівняно з пухлинами шлунка та при кишковому підтипі порівняно з дифузним підтипом. У випробуванні ToGA, у якому оцінювали додавання трастузумабу до хіміотерапії у пацієнтів з HER2-позитивним поширеним раком шлунка або СШП, показники HER2-позитивного статусу становили 32,2%, 21,4%, 31,8% і 6,1% відповідно у пацієнтів з аденокарциномою СШП, аденокарциномою шлунка, аденокарциномою кишечника та дифузною аденокарциномою шлунка.^{108,109} Тому додатковий поділ аденокарцином шлунка на кишкові або дифузні може мати значення для підбору терапії. HER2-тестування рекомендується всім пацієнтам з аденокарциномою шлунка під час діагностики, якщо підозрюється чи підтверджується метастатичне захворювання. Згідно з рекомендаціями щодо HER2-тестування від Коледжу американських патологів (CAP), Американського товариства клінічної патології (ASCP) та Американського товариства лабораторної діагностики (ASCO),¹¹⁰ Настанови NCCN рекомендують використання ІГХ та, за необхідності, гібридизації *in situ* (ISH) для оцінки статусу HER2 при раку шлунка. NGS дає можливість одночасно оцінити низку мутацій, а також інші молекулярні процеси, такі як ампліфікація, злиття, делеції, мутаційний тягар пухлини та статус MSI. Коли для тесту доступна обмежена кількість діагностичної тканини або коли пацієнт не може перенести додаткові процедури, замість послідовного тестування на окремі біомаркери можна розглянути можливість NGS. Слід зазначити, що NGS має кілька внутрішніх обмежень, тому, за можливості, слід виконати стандартні аналізи (ІГХ/ISH). ІГХ дозволяє оцінити мембранне імунне забарвлення пухлинних клітин, у тому числі інтенсивність і ступінь фарбування та відсоток імунореактивних пухлинних клітин, з балами від 0 (негативний) до 3+ (позитивний). У 2008 році Hofmann et al вдосконалили цю 4-рівневу шкалу для оцінки статусу HER2 при раку шлунка, використовуючи граничне значення >10% імунореактивних пухлинних клітин для зразків, отриманих при резекції.^{109,111} У подальшому валідаційному дослідженні (n=447 проспективних діагностичних зразків раку шлунка) було виявлено хорошу відтворюваність серед патологів.¹¹² Тому група експертів рекомендує цю модифіковану шкалу оцінки статусу HER2. Бал 0 (мембранозна реактивність у <10% ракових

клітин) або 1+ (слабка мембранозна реактивність у $\geq 10\%$ ракових клітин) вказують на HER2-негативний статус. Бал 2+ (слабка або помірна мембранозна реактивність у $\geq 10\%$ ракових клітин) вважається сумнівним результатом, який слід додатково перевірити за допомогою FISH або інших методів ISH. Результати FISH/ISH виражаються як відношення між кількістю копій гена *HER2* і кількістю центромер хромосоми 17 (CEP17) у ядрі, підрахованими щонайменше в 20 ракових клітинах (*HER2:CEP17*). В якості альтернативи результати FISH/ISH можуть бути подані як середня кількість копій *HER2* на клітину. У разі отримання балу ІГХ 3+ (потужна мембранозна реактивність у $\geq 10\%$ ракових клітин) або балу ІГХ 2+ і позитивного результату FISH/ISH (відношення *HER2:CEP 17* ≥ 2 або середня кількість копій *HER2* ≥ 6 сигналів/клітина) результат тестування на HER2 вважається позитивним. Позитивні (3+) або негативні (0 чи 1+) результати ІГХ на HER2 не потребують подальшого використання ISH. Для отримання додаткової інформації див. *Принципи патологічного огляду та тестування на біомаркери: Оцінка надмірної експресії або ампліфікації HER2 при раку шлунка: таблиця 3* у алгоритмі.

Оцінка статусу MSI та PD-L-експресії

При першому затвердженні Управління США з контролю лікарських засобів та харчових продуктів (FDA) схвалило пембролізумаб для лікування другої лінії або подальшого лікування неоперабельних або метастатичних солідних пухлин з високим рівнем мікросателітної нестабільності (MSI-H) або дефіцитом репарації помилок реплікації ДНК (dMMR).¹¹³ Тому статус MSI-H/dMMR слід оцінювати у всіх пацієнтів з аденокарциномою шлунка, якщо підозрюється чи підтверджується метастатичне захворювання. Статус MMR оцінюють шляхом ІГХ для вимірювання рівнів експресії білків, які беруть участь у репарації помилок реплікації ДНК (тобто MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).¹¹⁴ MSI оцінюють шляхом ПЛР для вимірювання рівня експресії генів мікросателітних маркерів (тобто *BAT25*, *BAT26*, *MONO27*, *NR21*, *NR24*).¹¹⁵ ІГХ для білків MMR та ПЛР для статусу MSI вимірюють різні біологічні функції, спричинені дефіцитом відповіді на пошкодження ДНК. Тестування виконують на зразках тканини, зафіксованих у формаліні і залитих парафіном, а результати інтерпретують як MSI-H або dMMR згідно з [Настановами Коледжу американських патологів зі звітування](#)

[\(CAP\) про випадки репарації помилок реплікації ДНК.](#)¹¹⁶ Пацієнтів з пухлинами з MSI-H або dMMR необхідно направити до консультанта з питань генетики для подальшої оцінки.

Крім того, пембролізумаб отримав ресстраційне посвідчення FDA шляхом прискореної процедури в якості терапії третьої лінії або подальшої терапії для пацієнтів з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною аденокарциномою шлунка, чії пухлини експресують PD-L1 з комбінованим позитивним показником (КПП) ≥ 1 , що визначено за допомогою відповідного діагностичного тесту, затвердженого FDA.¹¹⁷ Це якісний імуногістохімічний аналіз з використанням антитіл до PD-L1 для виявлення білка PD-L1 у тканинах FFPE. КПП — це кількість клітин, забарвлених PD-L1 (тобто пухлинних клітин, лімфоцитів, макрофагів), поділена на загальну кількість життєздатних пухлинних клітин, помножену на 100.¹¹⁷ PD-L1-тестування рекомендується всім пацієнтам з аденокарциномою шлунка під час діагностики, якщо підозрюється чи підтверджується метастатичне захворювання.

Рідинна біопсія

Геномні зміни солідних пухлин можна ідентифікувати, оцінюючи циркулюючу пухлинну ДНК (цпДНК) в крові, що є формою «рідинної біопсії».^{100,118} Рідинна біопсія частіше використовується у пацієнтів із поширеним захворюванням для спостереження та лікування захворювання. Виявлення мутацій/змін у ДНК, що виділяється з карцином шлунка, допомагає у ідентифікації таргетних змін або еволюції клонів при зміні відповіді на лікування. В одному дослідженні повна або часткова відповідь на імунотерапію була досягнута у 63% пацієнтів із поширеною карциномою шлунка, у яких був визначений позитивний статус MSI за допомогою безклітинного аналізу ДНК.¹¹⁸ В іншому дослідженні, в якому аналізували геномні зміни 55 пацієнтів із поширеною аденокарциномою СШП з використанням NGS, проведеного на одержаній із плазми цпДНК, у 69% пацієнтів було виявлено ≥ 1 описаної зміни, яка теоретично є мішенню препарату, схваленого FDA (за зареєстрованими показаннями або за їх межами).¹⁰⁰

Тому для деяких пацієнтів можна розглянути можливість застосування валідованого методу комплексного геномного профілювання на основі NGS у лабораторії, що відповідає вимогам

CLIA. Негативний результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки він не виключає наявності пухлинних мутацій або ампліфікацій. Платформа для проведення рідинної біопсії знаходиться на ранньому етапі розробки, і необхідні додаткові дослідження, перш ніж її можна буде вважати стандартом лікування.

Потенційний біомаркер: статус вірусу Епштейна-Барр пухлини

Статус вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) пухлини все частіше використовується як біомаркер для персоналізованих стратегій лікування раку шлунка. За оцінками, від 8% до 10% випадків раку шлунка пов'язані з ВЕБ-інфекцією, що робить ВЕБ-позитивний рак шлунка найбільшою групою злякисних новоутворень, асоційованих з ВЕБ.^{119,120} ВЕБ-позитивні пухлини виникають переважно в проксимальних відділах шлунка і асоціюються з гістологією дифузного типу та раннім початком.¹¹ Хоча прогностична цінність ВЕБ-статусу в контексті виживаності пацієнтів з раком шлунка залишається предметом обговорення, у кількох дослідженнях було встановлено, що пацієнти з ВЕБ-позитивним раком шлунка досягаються кращої ЗВ порівняно з іншими генотипами.¹²¹⁻¹²⁵ Додаткові дослідження показали, що при ВЕБ-позитивному раку шлунка експресія PD-L1 підвищується і асоціюється зі зниженням ЗВ.¹²⁶⁻¹²⁸ Крім того, Derks et al повідомили, що у пацієнтів з ВЕБ-позитивним раком шлунка посилюється interferon- γ -регульований профіль генної експресії, вказуючи на підвищену чутливість до імунотерапії PD-1/PD-L1.¹²⁷ Тому імунотерапія PD-1/PD-L1 може бути піходящим варіантом лікування пацієнтів з ВЕБ-позитивним раком шлунка, однак для підтвердження цієї заяви необхідно більше даних. Через відсутність проспективних випробувань та обмежене розуміння точного зв'язку між ВЕБ та раком шлунка, тестування ВЕБ-статусу на даний момент не рекомендується для рутинної клінічної допомоги.

Хірургічна операція

Хірургічна операція є варіантом початкового лікування для пацієнтів з локалізованим раком шлунка. Повна резекція з негативними краями часто вважається стандартною метою, у той час як тип резекції (субтотальна проти тотальної гастректомії) і ступінь дисекції лімфовузлів залишаються предметом суперечок.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

Перед хірургічним втручанням слід виконати клінічне стадіювання за допомогою КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з або без ЕУД (якщо на КТ не виявлено метастази), щоб оцінити поширення захворювання та ступінь ураження лімфовузлів. Основною метою хірургічної операції є повна резекція з «негативними краями» (резекція R0); однак лише 50% пацієнтів пройдуть резекцію первинної пухлини R0.^{129,130} Резекція R1 вказує на мікроскопічне залишкове захворювання, а резекція R2 — на макроскопічне залишкове захворювання за відсутності віддалених метастазів.¹³¹ Належна резекція шлунка для досягнення негативних мікроскопічних країв є оптимальним варіантом для операбельних пухлин від T1b до T3, тоді як пухлини T4 потребують резекції єдиним блоком з видаленням залучених структур.¹³² Для пацієнтів з пухлинами Tis або T1a можна розглянути можливість проведення ЕРСО у спеціалізованих центрах.

Субтотальна гастректомія є оптимальним хірургічним підходом з приводу дистального раку шлунка. Ця процедура має подібний хірургічний результат, що і тотальна гастректомія, хоча зі значно меншою кількістю ускладнень.¹³³ Проксимальна гастректомія і тотальна гастректомія показані при раку проксимальних відділів шлунка і зазвичай асоціюються з післяопераційним порушенням харчування. Для окремих пацієнтів, зокрема тих, хто буде отримувати післяопераційну хіміопроменеву терапію, можна розглянути можливість розміщення єюностомічного зонду для харчування.

Рутинна спленектомія не показана, якщо не уражено селезінку або не відзначено обширного прикореневого лімфаденіту.

У рандомізованому клінічному дослідженні післяопераційні показники смертності та захворюваності були значно вищими у пацієнтів, які перенесли тотальну гастректомію у поєднанні зі спленектомією, порівняно з тими, хто переніс лише тотальну гастректомію.¹³⁴ Нещодавно опублікований мета-аналіз рандомізованих контрольованих випробувань також дійшов висновку, що спленектомію не слід рекомендувати при раку проксимальних відділів шлунка, оскільки це збільшує операційну захворюваність без поліпшення ЗВ порівняно з процедурами, що дозволяють зберегти селезінку.¹³⁵ Результати цих досліджень не

обґрунтовують застосування профілактичної спленектомії або видалення макроскопічно негативних лімфовузлів поблизу селезінки у пацієнтів, які проходять тотальну гастректомію з приводу раку проксимальних відділів шлунка.

У пацієнтів з невиліковним захворюванням резекцію шлунка, що передбачає дисекцію лімфатичних вузлів, слід зарезервувати для полегшення симптомів (наприклад, непрохідності або неконтрольованої кровотечі).^{136,137} Через низькі показники рецидиву симптомів у пацієнтів, які є кандидатами на хірургічне втручання і мають сприятливий прогноз, слід віддати перевагу шунтуванню шлунка з гастроєюностомією (відкритою або лапароскопічною) перед ендолумінальним стентуванням у пацієнтів з непрохідністю отвору воротаря.^{138,139} Також можна розглянути можливість проведення дренажної гастректомії та/або розміщення єюностомічного зонду для харчування.

Аденокарциноми шлунка вважаються неоперабельними, якщо присутні ознаки ураження очеревини (включно з позитивним результатом цитології перитонеальної рідини), віддалених метастазів або місцево поширеного захворювання (ураження лімфатичних вузлів N3 або N4 або інвазія/обростання основних судинних структур, за винятком судин селезінки). Обмежена резекція шлунка, навіть з позитивними краями, підходить для пацієнтів з неоперабельними пухлинами для полегшення симптоматичної кровотечі.

Лімфодисекція

Резекція шлунка повинна включати видалення регіонарних лімфовузлів (лімфаденектомію). Ретроспективні аналізи показали, що дисекція ≥ 15 лімфовузлів позитивно впливає на виживаність пацієнтів з поширеним раком шлунка.^{140,141} У аналізі бази даних SEER, який включав дані 1 377 пацієнтів з поширеним раком шлунка, пацієнти, у яких було обстежено ≥ 15 вузлів, досягли найкращих довгострокових показників виживаності.¹⁴⁰ Однак ступінь дисекції лімфовузлів залишається предметом суперечок. Лімфодисекцію можна класифікувати як D0, D1 або D2 залежно від ступеня видалення лімфовузлів під час гастректомії. Дисекція D0 — це неповна резекція лімфовузлів уздовж малої та великої кривизни шлунка. Дисекція D1 передбачає видалення великого та малого сальника (що включає лімфовузли справа та зліва від кардії вздовж малої та великої кривизни, супрапілоричні лімфовузли

вздовж правої шлункової артерії, та інфрапілоричні вузли). D2 включає дисекцію D1 плюс видалення всіх лімфовузлів уздовж лівої шлункової артерії, загальної печінкової артерії, черевної артерії та селезінкової артерії. Технічні аспекти виконання лімфодисекції D2 вимагають значного рівня підготовки та досвіду. Тому дисекцію D2 слід виконувати в центрах, які мають досвід роботи з цим методом.

У Східній Азії гастректомія з лімфодисекцією D2 є стандартним методом для вилікованого раку шлунка. У західних країнах розширена дисекція віддалених лімфатичних вузлів сприяє точному визначенню стадії захворювання, однак вплив цієї процедури на подовження виживаності неясний.^{87,140,142} Початкові результати двох великих рандомізованих досліджень, проведених у західних країнах, не вказували на перевагу лімфодисекції D2 перед лімфодисекцією D1 з точки зору виживаності.^{143,144} У дослідженні голландської групи з питань раку шлунка 711 пацієнтів, які перенесли радикальну хірургічну резекцію, були рандомізовані для проведення лімфодисекції D1 або D2.¹⁴³ У пацієнтів, які перенесли лімфодисекцію D2, післяопераційні показники захворюваності (25% проти 43%, $P < 0,001$) та смертності (4% проти 10%, $P = 0,004$) були вищими за відсутності різниці у ЗВ (30% проти 35%, $P = 0,53$) між групами. Після спостереження, медіана якого дорівнювала 15 років, лімфодисекція D2 асоціювалась з нижчими показниками рецидиву (12% проти 22%), регіонарного рецидиву (13% проти 19%) та смерті від раку шлунка (37% проти 48%), ніж лімфодисекція D1, але показник ЗВ був схожим в обох групах (21% та 29% відповідно, $P = 0,34$).¹⁴⁵

У британському спільному випробуванні, проведеному Радою медичних досліджень, також не було відзначено збільшення виживаності при проведенні лімфодисекції D2 порівняно з лімфодисекцією D1 (5-річний показник ЗВ 35% і 33% відповідно).¹⁴⁴ Тому на Заході лімфодисекцію D2 вважають рекомендованою, але не обов'язковою процедурою.

І навпаки, за іншими даними, отриманими із західних країн, при проведенні у спеціалізованих центрах, які мають великий досвід проведення операцій та післяопераційного ведення, лімфодисекція D2 асоціюється із нижчою частотою післяопераційних ускладнень і збільшенням виживаності.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ У

аналізі даних пацієнтів, отриманих з дослідження Intergroup 0116, Enzinger et al, оцінили вплив досвіду лікарні на результати пацієнтів, які перенесли лімфодисекцію (54% перенесли лімфодисекцію D0 і 46% перенесли лімфодисекцію D1 або D2).¹⁴⁶ Великий досвід центрів не мав впливу на ЗВ або виживаність без рецидивів (ВБР) у пацієнтів, які перенесли лімфодисекцію D0. Однак спостерігалась тенденція до збільшення ЗВ серед пацієнтів, які перенесли лімфодисекцію D1 або D2 в онкологічних центрах із середнім та великим досвідом. У рандомізованому випробуванні фази II, у якому порівнювали лімфодисекцію D1 та лімфодисекцію D2, які проводила Італійська група з питань раку шлунка, різниця у післяопераційних 30-денних показниках захворюваності та смертності у 267 пацієнтів (133 пацієнта, які перенесли лімфодисекцію D1, та 134 пацієнта, які перенесли лімфодисекцію D2) була незначущою.^{147,148} Після спостереження, медіана якого дорівнювала 8,8 років, 5-річний показник ЗВ становив 66,5% та 64,2% після лімфодисекції D1 та D2 відповідно, хоча ця різниця не була значущою ($P = 0,695$).¹⁴⁸

Дослідники вже давно стверджують, що лімфодисекція D2 може бути корисною для окремих пацієнтів, у яких може зменшитись частота ускладнень. Хоча в Японії панкреатектомія та спленектомія широко використовуються разом з лімфодисекцією D2, було встановлено, що обидві ці процедури підвищують післяопераційну смертність та захворюваність.^{143,144,150,151}

У проспективному рандомізованому дослідженні фази II, проведеному Італійською групою з питань раку шлунка, лімфодисекція D2 зі збереженням підшлункової залози асоціювалась з підвищенням показника виживаності та зниженням частоти ускладнень у пацієнтів з поширеним раком шлунка.^{150,151} Панкреатектомію проводили тільки при підозрі на ураження пухлини T4. Після гастректомії D2 частота післяопераційних ускладнень була вищою (16,3% проти 10,5% після гастректомії D1), але різниця не була значущою ($P = 0,29$). Показники післяопераційної смертності становили 0% і 1,3% відповідно в групах D1 і D2. Загальний 5-річний показник захворюваності становив 20,9%, а післяопераційний показник лікарняної смертності становив 3,1% при лімфодисекції D2 без панкреатектомії.¹⁵¹ Ці показники можна порівняти з показниками

лімфодисекції D1 у дослідженнях, проведених у Голландії та Великобританії.^{143,144} Мета-аналізи підтвердили, що серед пацієнтів, які перенесли лімфодисекцію D2, спостерігалась тенденція до покращення виживаності та зниження смертності від раку шлунка у пацієнтів, які не перенесли резекцію селезінки або підшлункової залози.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Для пацієнтів з локалізованим операбельним раком шлунка Настанови NCCN рекомендують гастректомію з лімфодисекцією D1 або модифікованою лімфодисекцією D2 з метою дослідження ≥ 16 лімфовузлів.^{140,145,150,151} У Настановах наголошується, що лімфодисекцію D2 мають виконувати досвідчені хірурги у великих центрах. При лімфодисекції D2 не рекомендується планова або профілактична панкреатектомія,^{134,155} а спленектомія є прийнятним варіантом лише тоді, коли уражено селезінку або відзначено обширний прикореневий лімфаденіт.

Лапароскопічна резекція

Лапароскопічна резекція — це новий хірургічний підхід, який пропонує кілька потенційних переваг (менша крововтрата, полегшення післяопераційного болю, прискорене відновлення, раннє відновлення функції кишечника та скорочення перебування в стаціонарі) порівняно з відкритими хірургічними процедурами при раку шлунка.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

При аналізі за методом відбору подібного за схильністю з використанням даних 692 осіб, які перенесли тотальну гастректомію з приводу раку шлунка, у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну резекцію, показники крововтрати і середнього часу операції були нижчими, а кількість вилучених лімфовузлів була більшою порівняно з пацієнтами, які перенесли відкриту процедуру.¹⁵⁹ Після спостереження, медіана якого дорівнювала 45 місяців, 3-річний сукупний показник виживаності був схожим в обох групах. Результати мета-аналізу даних 9 337 пацієнтів з поширеним раком шлунка (5 000 перенесли лапароскопічну гастректомію, а 4 337 — відкриту гастректомію) показали, що лапароскопічна процедура призводить до зниження інтраопераційної крововтрати та прискорення часу одужання.¹⁶⁰ Однак не було відзначено різниці в тривалості операції, кількості отриманих лімфовузлів, післяопераційній смертності або 5-річній ЗВ.

Безпеку та ефективність лапароскопічної резекції порівняно зі

стандартною відкритою резекцією оцінювали в кількох клінічних випробуваннях в Азії. У випробуванні фази III CLASS-01 1 056 китайських пацієнтів з поширеним раком шлунка (від cT2 до cT4a) були рандомізовані для проходження лапароскопічної або відкритої дистальної гастректомії разом з лімфодисекцією D2.¹⁶¹ Через 3 роки ВБР становила 76,5% у групі лапароскопії та 77,8% у групі відкритої операції (відношення ризиків [ВР] для рецидивів=1,069). 3-річний показник ЗВ та сукупна частота рецидиву також були схожими в обох групах (83,1% та 18,8% відповідно у групі лапароскопії і 85,2% та 16,5% у групі відкритої операції), що свідчить про те, що для пацієнтів з поширеним раком шлунка ефективність лапароскопічної дистальної гастректомії не нижча за ефективність традиційної відкритої операції з точки зору довгострокових наслідків. У рандомізованому випробуванні фази III JCOG0912, у якому взяв участь 921 японський пацієнт з раком шлунка на клінічній стадії IA/IB, ефективність лапароскопічної дистальної гастректомії не була нижчою за ефективність відкритої гастректомії з точки зору 5-річного показника виживаності без рецидиву (ВБР 95,1% проти 94%; $P=0,0075$).^{162,163} П'ятирічна ЗВ становила 95% у групі відкритої операції та 97% у групі лапароскопії, при цьому найчастішим небажаним явищем 3-го або 4-го ступеня тяжкості була кишкова непрохідність, яка виникла у 2% пацієнтів у групі відкритої операції та у 1% пацієнтів у групі лапароскопії. У рандомізованому випробуванні фази III KCLASS-01 повідомлялись довгострокові наслідки 1 416 корейських пацієнтів з раком шлунка на стадії I, які були рандомізовані для проходження лапароскопічної або відкритої гастректомії.¹⁶⁴ 5-річний показник ЗВ становив 94,2% у групі лапароскопії та 93,3% у групі відкритої операції ($P=0,64$), а 5-річний показник виживаності при онкозахворюваннях становив 97,1% та 97,2% відповідно ($P=0,91$). Аналіз усіх рандомізованих пацієнтів підтвердив неменшу ефективність лапароскопічної гастректомії порівняно з відкритим доступом. Хоча ці результати свідчать про те, що лапароскопічна резекція може бути реальною хірургічною стратегією, роль цього методу в лікуванні раку шлунка в західних країнах потребує подальшого дослідження.

Ендоскопічна терапія

Ендоскопія стала важливим інструментом у діагностиці,

стадіюванні, лікуванні та полегшенні стану пацієнтів з раком шлунка. В Азії ЕРСО та ендоскопічна підслизова диссекція (ЕПСД) використовуються як альтернатива хірургічному втручанню для лікування пацієнтів з раком шлунка на ранніх стадіях. Однак застосовність цих методів у США обмежена через низьку частоту виявлення захворювання на ранній стадії.

Принципи ендоскопії

Більшість ендоскопічних процедур виконуються за допомогою седації зі збереженням свідомості або контрольованої анестезії, яку надають ендоскопіст, медсестра, медсестра-анестезіолог або анестезіолог. Деяким пацієнтам, які піддаються ризику аспірації під час ендоскопії, може знадобитись загальна анестезія. Ендоскопічні процедури краще проводити в центрах з досвідченими лікарями.

Діагностика

Діагностичну ендоскопію виконують для визначення наявності та локалізації неоплазії шлунка та для біопсії підозрілих уражень. Розташування пухлини у шлунку (кардіальний відділ, дно, тіло, антральний відділ та воротар) та відносно СШП слід задокументувати для планування стратегії лікування. Необхідно виконати кілька (6–8) біопсій з використанням ендоскопічних щипців стандартного розміру, щоб отримати матеріал належного розміру для гістологічної інтерпретації.^{1,2} Застосування щипців більшого розміру допомагає збільшити об'єм отриманого матеріалу.

ЕРСО або ЕПСД фокальних вузлів (≤ 2 см) можна безпечно виконати на ранній стадії захворювання для отримання детальної інформації про ступінь диференціювання, наявність ЛВІ та глибину інвазії, а також з додатковою терапевтичною метою (у певних випадках).^{167,168} Щіткова або промивна цитологія нечасто підходять для початкової діагностики, але можуть бути корисними для підтвердження наявності раку, коли біопсія не має діагностичної цінності.

Стадіювання

ЕУД забезпечує точне початкове клінічне стадіювання локорегіонарного раку шлунка. ЕУД, що проводиться перед будь-яким лікуванням, надає інформацію про глибину пухлинної інвазії (Т), наявність патологічних або збільшених лімфовузлів з раком (N) та ознаки метастазування, наприклад, ураження навколишніх

органів (М).^{169,170} Точне клінічне стадіювання особливо важливе для пацієнтів, які розглядаються для ендоскопічної резекції (ЕР).¹⁷¹

Гіпоехогенне (темне) розширення шарів шлункової стінки визначає локалізацію пухлини з поступовою втратою шаруватого малюнка стінки здорового шлунка, що відповідає більшій глибині проникнення пухлини, що корелює з вищими Т-категоріями. Перигастральні лімфовузли добре візуалізуються за допомогою ЕУД, і виявлення збільшених гіпоехогенних гомогенних добре окреслених округлих структур навколо шлунка вказує на наявність злоякісних або запальних лімфовузлів. Точність такої діагностики значно зростає при поєднанні ознак, але також може бути підтверджена за допомогою тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) для цитологічної оцінки.¹⁷² ТАПБ підозрілих лімфатичних вузлів слід виконувати без зміщення ділянки первинної пухлини або великих кровоносних судин, якщо це матиме вплив на рішення щодо лікування.

Також слід розглянути можливість проведення ТАПБ з метою виключення перитонеального поширення захворювання.

Лікування

ЕРСО являє собою великий прогрес у галузі мінімально інвазивних підходів до лікування пацієнтів з ранньою стадією раку шлунка.¹⁷³ Більшість даних застосування ЕРСО на ранніх стадіях захворювання було отримано у країнах з високою частотою виникнення раку шлунка та активною програмою скринінгу.¹⁷⁴⁻¹⁷⁸

У дослідженні, проведеному Uedo et al за участю 124 пацієнтів із ранньою стадією раку слизової оболонки шлунка, 5- та 10-річні показники виживаності становили 84% та 64% відповідно у пацієнтів, які отримували ЕРСО.¹⁷⁵ В іншому ретроспективному дослідженні за участю 215 пацієнтів із раком внутрішньослизової оболонки шлунка застосування ЕРСО призвело до значного скорочення терміну перебування в стаціонарі, але було порівняним з хірургічною операцією з точки зору ризику смерті та рецидиву.¹⁷⁸ Належний відбір пацієнтів має важливе значення для покращення клінічних результатів ЕРСО; ендоскопічний макроскопічний тип (блюдеподібне ураження), ступінь диференціювання та глибина інвазії були визначені як незалежні предиктори більш високої частоти повної резекції.¹⁷⁶

За умови проведення досвідченим ендоскопістом, ЕПСД також

вважається безпечною та ефективною процедурою для пацієнтів з раком шлунка на ранніх стадіях.¹⁷⁹⁻¹⁸⁶ У декількох дослідженнях було виявлено, що висічення невеликих уражень шлунка єдиним блоком за допомогою ЕПСД є більш ефективним методом, ніж ЕРСО.¹⁸⁷⁻¹⁹⁴ У багатоцентровому ретроспективному дослідженні ЕР у пацієнтів з раком шлунка на ранніх стадіях 3-річний показник виживаності без рецидивів у групі ЕПСД значно перевищував показник у групі ЕРСО (98% проти 93% відповідно).¹⁸⁷ Показники повної резекції при ЕПСД були значно кращими для уражень діаметром >5 см, тоді як для уражень діаметром <5 см незалежно від локалізації показники при ЕРСО та ЕПСД не відрізнялись.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ ЕПСД потребує вдосконалених навичок і асоціюється з вищою частотою кровотечі та перфорації.¹⁹²⁻¹⁹⁵

Оскільки розвиток цих технологій як перспективних варіантів діагностики та лікування раку шлунка на ранніх стадіях триває, експертна група NCCN рекомендує виконувати ЕР (ЕРСО або ЕПСД) у великих медичних центрах з великим досвідом застосування цих методів.

Рак шлунка на ранніх стадіях з пухлинами діаметром ≤ 2 см, високо- чи помірнодиференційованими, без інвазії у підслизову оболонку, без ознак ЛВІ або метастазів у лімфовузлах, з чіткими бічними та глибокими краями можна ефективно лікувати за допомогою методів ЕРСО або ЕПСД.^{168,194,196} ЕРСО або ЕПСД з приводу низькодиференційованого раку шлунка з ознаками ЛВІ, інвазією у підслизову оболонку, позитивними бічними або глибокими краями або метастазами в лімфовузлах, слід вважати недостатньою процедурою, тому слід розглянути можливість застосування додаткового методу лікування (гастректомії та лімфодисекції).¹⁹⁷

Ендоскопічна терапія також відіграє певну роль у паліативній допомозі. Для короткочасного контролю кровотечі при раку шлунка можна виконати ендоскопічну абляцію пухлини. Ендоскопічне розміщення металевих стентів, що самостійно розправляються (МССР), — це ефективний метод тривалого полегшення обструкції пухлини на СШП або отворі воротаря, хоча для тих, хто досягнув довгострокової виживаності, більш ефективна хірургічна гастроєностомія.^{198,199} Довгострокового полегшення анорексії, дисфагії або недоїдання можна досягти за допомогою застосування назогастрального зонду для харчування

у ретельно відібраних випадках, коли дистальний відділ шлунка не вражений пухлиною, або єюностомічного зонду для харчування, розміщених під ендоскопічним або рентгенографічним контролем.²⁰⁰

Нагляд

Ендоскопічний нагляд за пацієнтами після радикального лікування раку шлунка потребує ретельної уваги до будь-яких змін на поверхні слизової оболонки. Необхідно виконати кілька (4–6) біопсій будь-яких візуалізованих уражень. Крім того, щоб виключити наявність новоутворення, слід виконати біопсію стриктур. ЕУД, що виконується разом з ендоскопічними дослідженнями, має високу чутливість для виявлення рецидиву захворювання.²⁰¹ У разі виявлення підозрілих лімфовузлів або ділянок з потовщенням стінки слід виконати ТАПБ під контролем ЕУД. Слід зазначити, що ЕУД, проведене після хіміотерапії або променевої терапії (ПТ), має знижену здатність точно визначити стадію захворювання після лікування.²⁰² Подібним чином, біопсія, проведена після хіміотерапії або ПТ, може не точно діагностувати наявність залишкового захворювання.²⁰³

Променева терапія

ПТ оцінювали в рандомізованих дослідженнях як до операції, так і після операції у пацієнтів з операбельним раком шлунка. Smalley et al розглянули клінічні та анатомічні проблеми, пов'язані з ПТ, і пропонують детальні рекомендації щодо застосування ПТ для лікування пацієнтів з раком шлунка.²⁰⁴

ПТ як монотерапія має мінімальну користь для пацієнтів з неоперабельним раком шлунка.²⁰⁵ Однак у ранніх дослідженнях було встановлено, що ПТ збільшує виживаність при одночасному застосуванні з хіміотерапією. Moertel et al оцінювали схему фторурацил плюс ПТ порівняно з ПТ окремо при лікуванні місцево поширеного неоперабельного раку шлунка.²⁰⁶ Пацієнти, які отримували комбіноване лікування, досягли значного збільшення медіани виживаності (13 місяців проти 6 місяців) і 5-річного показника ЗВ (12% проти 0%) порівняно з пацієнтами, які отримували ПТ окремо. В іншому дослідженні, проведеному групою вивчення пухлин ШКТ, 90 пацієнтів з місцево поширеним раком шлунка були рандомізовані для отримання комбінованої терапії за схемою фторурацил та ломустин або переривчастої терапії із супутнім болюсним фторурацилом з наступною

підтримуючою терапією за схемою фторурацил та ломустин.²⁰⁷ Через 3 роки крива виживаності досягла плато в групі комбінованого лікування, в той час як смерті, пов'язані з онкозахворюванням, продовжували відбуватись в групі, яка отримувала хіміотерапію окремо, що свідчить про те, що комбінована терапія може допомогти невеликій частці пацієнтів. Також були проведені рандомізовані клінічні випробування, щоб порівняти хірургічну операцію окремо з операцією плюс ПТ у пацієнтів з операбельним раком шлунка. У випробуванні, проведеному Британською групою з вивчення раку шлунка, 432 пацієнти були рандомізовані для проходження хірургічної операції окремо або операції з наступною ПТ або хіміотерапією.²⁰⁸ Під час 5-річного спостереження не було виявлено збільшення виживаності у пацієнтів, які отримували післяопераційну ПТ або хіміотерапію, порівняно з тими, хто переніс хірургічну операцію окремо. Однак спостерігалось значне зменшення локорегіонарних рецидивів при додаванні ПТ до хірургічної операції (27% для хірургічної операції проти 10% для хірургічної операції плюс ПТ і 19% для хірургічної операції та хіміотерапії). В іншому випробуванні, в якому 370 пацієнтів були рандомізовані для отримання передопераційної ПТ або для проходження хірургічної операції окремо, було відзначено значне збільшення виживаності у групі передопераційної ПТ. (30% проти 20%, $P=0,0094$).²⁰⁹ Частота резекції також була вищою у групі передопераційної ПТ (89,5%) порівняно з групою хірургічної операції окремо (79%), що свідчить про те, що передопераційна ПТ покращує місцевий контроль. Результати систематичного огляду та мета-аналізу також продемонстрували значне збільшення - 5-річну виживаність при додаванні ПТ до хірургічної операції у пацієнтів з операбельним раком шлунка.²¹⁰

Променева терапія з модульованою інтенсивністю (ПТМІ) має потенціал для зниження токсичності, пов'язаної з опроміненням, шляхом доставки великих доз ПТ до тканин-мішеней з одночасним збереженням сусідніх органів. У кількох ретроспективних дослідженнях було доведено доцільність ПТМІ в лікуванні локалізованого чи поширеного раку шлунка.²¹¹⁻²¹⁵ Тому ПТМІ можна використовувати в клінічних умовах, коли потрібне зниження дози ПТ для органів, які піддаються ризику (таких як серце, легені, печінка, нирки, тонка кишка), чого неможливо

досягти за допомогою 3D-методів.

Коментар робочої групи:

В Україні згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу ломустин немає показань до застосування при раку шлунка.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Загальні рекомендації

Рекомендації щодо ПТ слід робити після спільної консультації та/або обговорення багатопрофільною групою, що включає онкохірургів, променевих терапевтів, хіміотерапевтів, радіологів, гастроентерологів та патологів. Ця багатопрофільна група повинна переглянути знімки візуалізації та ендоскопічні звіти, щоб забезпечити обґрунтоване визначення обсягу лікування та меж поля перед моделюванням. Для визначення цільового об'єму слід використовувати всю доступну інформацію з діагностичних досліджень, проведених до лікування. Для покращення клінічного таргетування можна використовувати належні засоби візуалізаційного контролю. У більшості випадків пухлини типу I та II за класифікацією Сіверта слід лікувати згідно з настановами з променевої терапії, що стосуються раку стравоходу та СШП (див. настанови [NCCN з раку стравоходу та СШП](#)). Залежно від клінічної ситуації пухлини типу III за класифікацією Сіверта можна належним чином лікувати згідно з настановами з променевої терапії, що стосуються як раку стравоходу та СШП, так і раку шлунка. Ці рекомендації можуть бути змінені залежно від локалізації основної маси пухлини.

Група рекомендує діапазон доз від 45 до 50,4 гр, що доставляються фракціями по 1,8 Гр на добу. В окремих випадках для позитивних хірургічних країв можна використовувати вищі дози як бустер.

Моделювання та планування лікування

Слід використовувати КТ-моделювання і тримірне планування лікування. За клінічних показань для локалізації цільового органу можна використовувати в/в та/або пероральну контрастну речовину для моделювання КТ. Рекомендується розташовувати пацієнтів у положенні лежачи, оскільки в такому разі можна забезпечити стабільність та відтворювань налаштувань. Для

відтворюваності настійно рекомендується використовувати пристрій іммобілізації. Методи керування рухами, такі як планування 4D-КТ, можна належним чином використовувати в окремих випадках, коли рух органів при диханні може бути значним.

ПТМІ можна використовувати в клінічних умовах, коли потрібне зниження дози ПТ для органів ризику, чого неможливо досягти за допомогою 3D-методів.²¹¹⁻²¹⁵ Під час складання планів ПТМІ необхідно ретельно визначити цільовий об'єм. Слід враховувати невизначеність, пов'язану зі змінами наповнення шлунка та дихальними рухами. При планування ПТМІ для органів, що піддаються ризику, слід звернути увагу на об'єм, для якого призначені низькі та помірні дози, а також на об'єм, для якого призначені високі дози.

Цільовий об'єм

У передопераційному періоді для виявлення первинної пухлини та відповідних вузлових груп слід використати попередні діагностичні дослідження, такі як ЕУД, ЕГДС, ФДГ-ПЕТ та КТ.^{204,216} У післяопераційному періоді, на додаток до попередніх діагностичних досліджень, слід виконати імплантацію кліпси для виявлення ложа пухлини, анастомозу або кукси та відповідних вузлових груп.^{204,217} Рішення про лікування залишкової частини шлунка слід приймати з урахуванням ускладнень для здорової тканини та ризику місцевого рецидиву в залишковій частині шлунка.

Відносний ризик вузлових метастазів у певній локалізації залежить як від місця локалізації первинної пухлини, так і від інших факторів, включно з шириною та глибиною інвазії у стінку шлунка. Зони, в яких лімфовузли піддаються ризику, включають область навколо шлунка, очеревину, ліву шлункову артерію, селезінкову артерію, корінь селезінки, печінкову артерію, ворота печінки, область над воротарем, область нижче воротаря та панкреатодуоденальну область. Покриття областей лімфовузлів може бути змінено залежно від клінічних обставин та ризику токсичності. Для отримання додаткової інформації див. *Принципи променевої терапії: Цільовий об'єм* у алгоритмі.

Переносимість здорової тканини і максимально допустимі дози опромінення

Планування лікування має важливе значення для зниження

непотрібної дози для органів, які піддаються ризику (таких як печінка, нирки, тонка кишка, спинний мозок, серце та легені), та для обмеження об'єму органів, які піддаються впливу ПТ. Особливу увагу слід приділити мінімізації опромінення для лівого шлуночка серця. Крім того, слід ретельно враховувати показники гістограми доза–об'єм легень (ГДОЛ) як предиктори легневих ускладнень у пацієнтів, які отримували супутню хіміопроменеву терапію, хоча поки не досягнуто консенсусу щодо оптимальних критеріїв. Оптимальні критерії показників ГДОЛ наразі активно розробляються фахівцями установ-членів NCCN. Хоча необхідно намагатись звести до мінімуму дози ПТ для органів, які піддаються ризику, вважається, що в певних клінічних ситуаціях ці рекомендації щодо дозування можна обережно перевищувати.

Підтримуюча терапія

Ретельне спостереження та лікування гострих токсичних ефектів за допомогою агресивної підтримуючої терапії важливе для уникнення перерви у лікуванні або зниження дози. Під час курсу ПТ необхідно вимірювати основні показники життєдіяльності, масу тіла та робити аналіз крові пацієнтів щонайменше один раз на тиждень. У відповідних випадках слід призначати профілактичні протиблювотні засоби. Крім того, за необхідності можна використовувати антацидні та протидіарейні препарати. Якщо розрахункового споживання калорій недостатньо (<1 500 ккал/день), слід розглянути можливість перорального та/або ентерального харчування. Для забезпечення належного споживання калорій можна розмістити єюностомічний зонд або назогастральний зонд для харчування. Під час хіміопроменевої терапії та відновлення необхідна належна ентеральна та/або внутрішньовенна гідратація.

Комбінована терапія

Було встановлено, що комбінована терапія значно збільшує виживаність у пацієнтів з раком шлунка з локорегіонарним захворюванням.²¹⁸⁻²²⁰ Періопераційна хіміопроменева терапія є оптимальним варіантом для лікування локалізованого операбельного захворювання.^{219,221-224} Післяопераційна хіміопроменева терапія є оптимальним варіантом для пацієнтів, які пройшли лімфодисекцію, менше ніж D2.^{217,225,226} Інші варіанти лікування включають передопераційну хіміопроменеву терапію^{216,227,228} або післяопераційну хіміотерапію (для пацієнтів,

які перенесли первинну лімфодисекцію D2).²²⁹⁻²³¹ Хіміопроменеву терапію окремо слід зарезервувати для пацієнтів з неоперабельним захворюванням або тих, хто відмовляється від операції.

ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ХІМІОТЕРАПІЯ

Збільшення виживаності при застосуванні періопераційної хіміотерапії при раку шлунка вперше спостерігалось в основному дослідженні фази III MAGIC.²²⁴ У цьому дослідженні, у якому порівнювали періопераційну хіміотерапію за схемою епірубін, цисплатин та фторурацил (ECF) з хірургічною операцією окремо, було встановлено, що періопераційна хіміотерапія збільшує виживаність без прогресування (ВБП) та ЗВ у пацієнтів з неметастатичною аденокарциномою шлунка або СШП стадії II та вище.

У рандомізованому контрольованому випробуванні фази II/III FLOT4 Al-Batran et al порівнювали періопераційну хіміотерапію за схемою фторурацил, лейковорин, оксаліплатин та доцетаксел (FLOT) та стандартною схемою ECF у пацієнтів з операбельною неметастатичною аденокарциномою шлунка або СШП (>cT2 та/або N+).^{221,232} У дослідженні фази II 265 пацієнтів були рандомізовані для отримання 3 передопераційних та післяопераційних циклів за схемою ECF (n=137) або 4 передопераційних та післяопераційних циклів за схемою FLOT (n=128). При застосуванні схеми FLOT значно більша частка пацієнтів досягли пПВ, ніж при застосуванні схеми ECF (16%; 95%-ний ДІ 10–23 проти 6%; 95%-ний ДІ 3–11; $P=0,02$).²³² Крім того, схема FLOT асоціювалась зі зниженням частки пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне небажане явище 3–4-го ступеня, включно з нейтропенією, лейкопенією, нудотою, інфекцією, втомлюваністю та блюванням (40% пацієнтів у групі ECF проти 25% пацієнтів у групі FLOT). У випробуванні фази III 716 пацієнтів були рандомізовані для отримання лікування за схемою FLOT (n=356) або ECF (n=360).²²¹ У групі FLOT медіана ЗВ зросла порівняно з групою ECF (50 місяців проти 35 місяців; ВР=0,77; 95%-ний ДІ 0,63–0,94). Відсоток пацієнтів із серйозними побічними ефектами, пов'язаними з хіміотерапією, був однаковим у обох групах (27% у групі схеми ECF проти 27% у групі схеми FLOT). Отже в цих умовах застосування схеми ECF більше не рекомендується. Однак через значну токсичність, пов'язану зі схемою FLOT, експертна група рекомендує використовувати її у

окремих пацієнтів з хорошим функціональним статусом. Оптимальною періопераційною схемою для більшості пацієнтів з хорошим чи середнім функціональним статусом є схема фторурацил плюс оксаліплатин (FOLFOX).

У випробуванні FNCLCC ACCORD 07 (n=224 пацієнтів; 25% мали аденокарциному шлунка) Ychou et al повідомили, що періопераційна хіміотерапія за схемою фторурацил та цисплатин значно збільшила частоту радикальної резекції, ВБР та ЗВ у пацієнтів з операбельним раком.²²² При медіані спостереження 5,7 років 5-річний показник ЗВ становив 38% для пацієнтів у групі періопераційної хіміотерапії та 24% для пацієнтів у групі хірургічної операції окремо ($P=0,02$).

П'ятирічні показники ВБР становили 34% та 19% відповідно. Хоча це дослідження було передчасно припинено через низький показник набору, експертна група вважає, що періопераційне застосування схеми фторурацил та цисплатин є підходящим варіантом лікування для пацієнтів з місцево поширеним операбельним раком шлунка.

Рандомізоване випробування фази III CRITICS, яке порівнювало періопераційну хіміотерапію з передопераційною хіміотерапією з наступною післяопераційною хіміопроменевою терапією у 788 пацієнтів з операбельною аденокарциномою шлунка, виявило, що післяопераційна хіміопроменева терапія не покращила ЗВ порівняно з післяопераційною хіміотерапією.²²³ Пацієнти були рандомізовані для отримання трьох передопераційних і трьох післяопераційних циклів модифікованих схем ECF (група хіміотерапії; n=393) або капецитабіну та цисплатину з одночасною ПТ (група хіміопроменевої терапії; n=395). При медіані спостереження 61,4 місяців медіана ЗВ становила 43 місяці (95%-ний ДІ 31–57) у групі хіміотерапії та 37 місяців (95%-ний ДІ 30–48) у групі хіміопроменевої терапії (ВР=1,01; 95%-ний ДІ 0,84–1,22; $P=0,90$). Таким чином, додавання ПТ до післяопераційної хіміотерапії не збільшує виживаність після належної передопераційної хіміотерапії та хірургічної операції. Оскільки в обох групах було відзначено погане дотримання схеми післяопераційного лікування, оптимізація стратегій передопераційного лікування є невід'ємною частиною ведення пацієнтів. Триваюче дослідження фази II (CRITICS II), в якому порівнюватимуться три передопераційні стратегії (хіміотерапія,

супутні хіміопроменева терапія та послідовна хіміотерапія та хіміопроменева терапія), активно набирає учасників з операбельним раком шлунка (ID клінічного випробування: [NCT02931890](#)).²³³

Передопераційна хіміопроменева терапія

У кількох невеликих дослідженнях в одній групі було відзначено здатність передопераційної хіміопроменевої терапії викликати патоморфологічну відповідь при операбельному раку шлунка.²³⁴

²³⁷ Однак значення передопераційної хіміопроменевої терапії у лікуванні операбельного раку шлунка залишається невизначеним, оскільки не було проведено рандомізованих контрольованих випробувань фази III, які б підтвердили збільшення виживаності при раку шлунка.

Отже, схеми, наведені у Настановах з передопераційної хіміопроменевої терапії, в основному отримані з досліджень фази II/III за участю пацієнтів з раком стравоходу та/або СШП.^{216,227,238-241}

У невеликому дослідженні за участю 38 пацієнтів з карциномою стравоходу на стадії II–IV біло відзначено безпеку і хорошу переносимість схеми FOLFOX у поєднанні з ПТ перед проведенням хірургічної операції, при цьому 38% пацієнтів досягли пПВ.²⁴⁰ У проспективному випробуванні CALGB 9781, яке рандомізувало пацієнтів (n=56) з раком стравоходу на стадії I–III для отримання передопераційної хіміопроменевої терапії або проведення хірургічної операції окремо, було виявлено збільшення виживаності в групі передопераційної хіміопроменевої терапії за схемою фторурацил та цисплатин.²³⁹

Після спостереження, медіана якого дорівнювала 6 років, медіана ЗВ становила 4,5 років проти 1,8 років, вказуючи на користь передопераційної хіміотерапії. Пацієнти, які отримували передопераційну хіміопроменеву терапію, також досягли значно кращої 5-річної ЗВ (39% проти 16%). У рандомізованому випробуванні фази III (PRODIGE5/ACCORD17) 267 пацієнтів з неоперабельним раком стравоходу або пацієнтів, які не підходять для хірургічної операції, були рандомізовані для отримання хіміопроменевої терапії за схемою FOLFOX або схемою фторурацил плюс цисплатин.²³⁸ Медіана ВБП становила 9,7 місяців у групі FOLFOX порівняно з 9,4 місяцями у групі фторурацилу та цисплатину ($P=0,64$). Хоча схема FOLFOX не

асоціювалась зі збільшенням ВБП порівняно зі схемою фторурацил та цисплатин, дослідники припускають, що FOLFOX може бути більш зручним варіантом для пацієнтів, які не є кандидатами на хірургічне втручання. Тому схеми FOLFOX та фторурацил плюс цисплатин є оптимальними варіантами категорії 1 для передопераційної хіміопроменевої терапії, хоча схема FOLFOX асоціюється з меншою частотою небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням.

У багатоцентровому рандомізованому випробуванні CROSS фази III передопераційна хіміопроменева терапія за схемою паклітаксел та карбоплатин зумовила значне збільшення ЗВ та ВБП порівняно з хірургічною операцією окремо у пацієнтів із операбельним (T2–3, N0–1, M0) раком стравоходу чи СШП (n=368).²²⁷

У групі передопераційної хіміопроменевої терапії медіана виживаності становила 49 місяців порівняно з 24 місяцями в групі хірургічної операції окремо. У групі передопераційної хіміопроменевої терапії частота резекції R0 також була вищою порівняно з групою хірургічної операції окремо (92% проти 69% відповідно). У групі передопераційної хіміопроменевої терапії показники виживаності через 1, 2, 3 та 5 років становили 82%, 67%, 58% та 47% відповідно, а в групі хірургічної операції окремо — 70%, 50%, 44% та 34%. У дослідженні, у якому повідомлялось про довгострокові результати випробування CROSS, було підтверджено, що після спостереження, медіана якого дорівнювала 84,1 місяців, медіана ЗВ значно зросла у групі передопераційної хіміопроменевої терапії.²²⁸ Оскільки пацієнти з раком шлунка були виключені з цього дослідження, схема паклітаксел та карбоплатин є рекомендацією категорії 2B у цьому дослідженні.

Коментар робочої групи:

В Україні згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу карбоплатин немає показань до застосування при раку шлунка.

Передопераційна послідовна хіміотерапія та хіміопроменева терапія

У кількох дослідженнях передопераційна послідовна хіміотерапія

з подальшою хіміопроменевою терапією та хірургічною операцією викликала патоморфологічну відповідь у пацієнтів з операбельним раком шлунка.^{216,235-237,242} У випробуванні фази II RTOG 9904 передопераційна хімотерапія за схемою фторурацил плюс цисплатин з наступною хіміопроменевою терапією за схемою інфузійний фторурацил та паклітаксел зумовила досягнення пПВ у 26% пацієнтів з локалізованою аденокарциномою шлунка. Показники лімфодисекції D2 та резекції R0 становили 50% та 77% пацієнтів відповідно.²¹⁶ В іншому дослідженні фази II передопераційна хімотерапія іринотеканом і цисплатином з подальшою хіміопроменевою терапією за тією ж схемою призвела до помірного рівня відповіді у пацієнтів з операбельною місцево поширеною аденокарциномою шлунка та СШП.²³⁷ Показник резекції R0 становив 65% пацієнтів, а медіана ЗВ та статистичний 2-річний показник виживаності становив 14,5 місяців та 35% відповідно.²³⁷ Тому індукційна хімотерапія перед проведенням передопераційної хіміопроменевої терапії є доцільним і підходящим варіантом для окремих пацієнтів. Однак необхідна подальша оцінка цього підходу в рандомізованих контрольованих випробуваннях фази III.

Післяопераційна хіміопроменева терапія

В основному випробуванні INT-0116 досліджували вплив хірургічної операції з подальшою післяопераційною хімотерапією та хіміопроменевою терапією на виживаність пацієнтів з операбельною аденокарциномою шлунка або СШП.^{217,225} У цьому випробуванні 556 пацієнтів (стадії від ІВ до ІV, M0), які не отримували передопераційну терапію, були рандомізовані для проходження хірургічної операції з подальшою післяопераційною хімотерапією та хіміопроменевою терапією (n=281; болосний фторурацил та лейковорин до та після супутньої хіміопроменевої терапії за тією самою схемою) або хірургічної операції окремо (n=275).²¹⁷ Більшість пацієнтів мали пухлини T3 або T4 (69%) та ураження лімфовузлів (85%). Після спостереження, медіана якого дорівнювала 5 років, медіана ЗВ у групі хірургічної операції окремо становила 27 місяців порівняно з 36 місяцями у групі післяопераційної хімотерапії у поєднанні з хіміопроменевою терапією (P=0,005). У групі післяопераційної хімотерапії плюс хіміопроменева терапія також спостерігались кращі показники 3-річної ЗВ (50% проти 41%) та ВБР (48% проти

31%), ніж у групі хірургічної операції окремо. Також спостерігалось значне зниження місцевої неефективності як першого прояву неефективності в групі хіміопроменевої терапії (19% проти 29%). Після спостереження (медіана >10 років) у пацієнтів, які отримували післяопераційну хіміопроменеву терапію, показник виживаності залишався підвищеним.²²⁵ Результати випробування INT-0116 підтвердили ефективність післяопераційної хіміопроменевої терапії у пацієнтів з повністю видаленою аденокарциномою шлунка або СШП, які не отримували передопераційну терапію. Однак дози та графік застосування хімотерапевтичних препаратів, які використовувались в цьому випробуванні, асоціювались з високою частотою гематологічних та шлунково-кишкових токсичних ефектів 3–4-го ступеня тяжкості (54% та 33% відповідно). Серед 281 пацієнта з групи хіміопроменевої терапії 17% припинили лікування, а троє пацієнтів померли в результаті виникнення токсичних ефектів, пов'язаних з хіміопроменевою терапією, включно з фіброзом легень, ССЗ та мієлосупресією. Тому через побоювання щодо токсичності група експертів не рекомендує дози та графік застосування хімотерапевтичних препаратів, які використовувались у дослідженні INT-0116. Для отримання інформації про рекомендовані зміни цієї схеми див. *Принципи системної терапії: схеми та графіки застосування у алгоритмі.*

Ступінь лімфодисекції під час гастректомії може впливати на ефективність післяопераційної хіміопроменевої терапії. Ретроспективний аналіз, який порівнював результати лікування пацієнтів, які перенесли хірургічну операцію окремо, з пацієнтами, які отримували післяопераційну хіміопроменеву терапію на основі фторпіримідину, показав, що післяопераційна хіміопроменева терапія супроводжується значно нижчою частотою рецидивів після лімфодисекції D1. Однак між двома групами не було відзначено суттєвої різниці в частоті рецидивів після лімфодисекції D2.²²⁶ Результати випробування фази III ARTIST підтвердили, що післяопераційна хіміопроменева терапія несуттєво знижує частоту рецидивів після лімфодисекції D2 у пацієнтів з повністю видаленим раком шлунка порівняно з післяопераційною хімотерапією.^{230,243} Слід зазначити, що післяопераційна хіміопроменева терапія була пов'язана зі значним

подовженням 3-річної ВБР порівняно з післяопераційною хіміотерапією у підгрупі (ad-hoc) пацієнтів з позитивними лімфовузлами (77,5% проти 72%; $P=0,0365$).²⁴³ Однак у випробуванні фази III ARTIST було відзначено відсутність підвищення виживаності в групі післяопераційної хіміопроменевої терапії у пацієнтів з вузловою формою раку шлунка, які перенесли резекцію D2 (3-річна ВБР 78% проти 73% для післяопераційної хіміотерапії та післяопераційної хіміопроменевої терапії відповідно; $P=0,667$). Тому післяопераційна хіміопроменева терапія рекомендується пацієнтам, які перенесли лімфодисекцію, менше ніж D2, тоді як пацієнтам, які перенесли лімфодисекцію D2, слід призначити післяопераційну хіміотерапію.

Післяопераційна хіміотерапія

У випробуванні фази III CLASSIC (проведеному в Південній Кореї, Китаї та Тайвані) оцінювали післяопераційну хіміотерапію за схемою капецитабін та оксаліплатин після радикальної гастректомії з лімфодисекцією D2 у 1 035 пацієнтів із раком шлунка стадії II або IIIВ.^{229,231}

У цьому дослідженні пацієнти були рандомізовані для проходження хірургічної операції окремо ($n=515$) або хірургічної операції з наступною післяопераційною хіміотерапією ($n=520$). Після спостереження, медіана якого дорівнювала 34,2 місяці, у групі післяопераційної хіміотерапії за схемою капецитабін та оксаліплатин значно збільшився 3-річний показник ВБР (74%) порівняно з групою хірургічної операції окремо (59%) для усіх стадій захворювання ($P<0,0001$).²³¹ Після спостереження, медіана якого дорівнювала 62,4 місяці, розрахунковий 5-річний показник ВБР становив 68% у групі післяопераційної хіміотерапії порівняно з 53% у групі хірургічної операції окремо; відповідний розрахунковий 5-річний показник ЗВ становив 78% та 69% відповідно.²²⁹ Тому група експертів підтримує використання післяопераційної хіміотерапії за схемою капецитабін та оксаліплатин після лімфодисекції D2 у пацієнтів з поширеним операбельним раком шлунка. У цій ситуації група експертів також схвалює використання схеми FOLFOX. Однак слід зазначити, що користь післяопераційної хіміотерапії після лімфодисекції D1 або D0 не була відзначена в рандомізованих клінічних випробуваннях. Тому післяопераційна хіміопроменева терапія залишається

лікуванням вибору для цієї популяції пацієнтів.^{217,225,226}

Хіміопроменева терапія з приводу неоперабельного захворювання

Хіміопроменеву терапію окремо можна запропонувати пацієнтам без медичних протипоказань з неоперабельним захворюванням. Оскільки дані щодо раку шлунка обмежені, група експертів рекомендує екстраполяцію схем хіміопроменевої терапії на основі фторурацилу з доведеною ефективністю при карциномі стравоходу (див. вище *Передопераційна хіміопроменева терапія*). У цій ситуації оптимальні схеми включають схему FOLFOX, а також схему фторурацил та цисплатин. Ще одна рекомендована схема — фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін) та паклітаксел (категорія 2B). У рандомізованому випробуванні фази III хіміопроменева терапія за схемою FOLFOX або схемою фторурацил та цисплатин виявилась ефективною для пацієнтів з неоперабельним раком стравоходу.²³⁸ Випробування за участю пацієнтів з раком стравоходу стадії II–IV підтвердило безпеку та ефективність схеми FOLFOX у поєднанні з ПТ з хірургічною операцією чи без неї.²⁴⁰ У випробуванні FFCD 9102 показники виживаності були схожими у пацієнтів з раком стравоходу, які отримували фторурацил та хіміопроменеву терапію на основі цисплатину з хірургічною операцією чи без неї.²⁴¹ Крім того, пацієнти можуть отримувати фторпіримідин у поєднанні з паклітакселом, який має доведену ефективність у досягненні патоморфологічної відповіді при операбельному раку шлунка.²¹⁶ Після початкового лікування пацієнти мають пройти повторне стадіювання, щоб визначити необхідність хірургічного втручання. Хірургічна операція є оптимальним варіантом для пацієнтів з операбельним захворюванням після хіміопроменевої терапії, в той час як пацієнти, які все ще мають неоперабельне захворювання, повинні отримати паліативну допомогу.

Системна терапія з приводу місцево поширеного або метастатичного захворювання

Терапія першої лінії

Системна терапія може забезпечити полегшення симптомів, подовження виживаності та покращення якості життя у пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком шлунка.²⁴⁴⁻²⁴⁷ Схеми системної терапії першої лінії з використанням двох

цитотоксичних препаратів є оптимальним варіантом для пацієнтів з прогресуючим захворюванням через нижчу токсичність. Цитотоксичні схеми з трьома препаратами слід зарезервувати для пацієнтів без медичних протипоказань з хорошим функціональним статусом за умови частої оцінки токсичності. Через нижчу токсичність слід віддавати перевагу оксаліплатину перед цисплатином. Для пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою настанови рекомендують додати трастузумаб до хіміотерапії першої лінії у комбінації з фторпіримідином та препаратом платини (категорія 1 у комбінації з цисплатином;¹⁰⁹ категорія 2A у комбінації з іншими препаратами платини). Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу. Застосування трастузумабу в комбінації з антрациклінами не рекомендується. Див. *Таргетна терапія* нижче для отримання інформації щодо трастузумабу.

Переважні схеми системної терапії першої лінії включають фторпіримідин (фторурацил чи капецитабін) у комбінації з оксаліплатином²⁴⁸⁻²⁵⁰ або цисплатином.^{248,251-253} У випробуванні фази III, проведеному Німецькою дослідницькою групою, порівнювали лікування фторурацилом та цисплатином зі схемою FOLFOX у пацієнтів (n=220) з раніше нелікованою поширеною аденокарциномою шлунка або СШП.²⁴⁸

Згідно з результатами застосування, схема FOLFOX (відома як FLO) призводить до значно нижчої частоти токсичних ефектів і асоціюється з тенденцією до збільшення медіани ВБП (5,8 проти 3,9 місяців; $P=0,77$) порівняно зі схемою фторурацил та цисплатин (FLP).²⁴⁸ Однак між двома групами не було виявлено істотної різниці в медіані ЗВ (10,7 проти 8,8 місяців відповідно). Слід зазначити, що схема FOLFOX зумовила значно вищу частоту відповіді (41,3% проти 16,7%; $P=0,12$), подовження часу до невдачі лікування (5,4 проти 2,3 місяців; $P<0,001$), збільшення ВБП (6,0 проти 3,1 місяців; $P=0,029$) та ЗВ (13,9 проти 7,2 місяців) порівняно зі схемою FLP у пацієнтів у віці >65 років (n=94). Отже схема FOLFOX має знижену токсичність і подібну ефективність порівняно зі схемою фторурацил плюс цисплатин, а також може зумовити збільшення ефективності у пацієнтів літнього віку. Безпеку та ефективність схеми FOLFOX також було підтверджено в інших дослідженнях.^{249,254,255}

У декількох дослідженнях також оцінювали схеми, що містили препарат платини та капецитабін, у пацієнтів з поширеним раком шлунка.^{253,256,257} У рандомізованому випробуванні фази III (ML 17032), яке оцінювало ефективність комбінації капецитабін та цисплатин (XP) у порівнянні зі схемою фторурацил та цисплатин (FP), було встановлено, що ефективність капецитабіну не була нижчою у порівнянні з фторурацилом у якості терапії першої лінії у пацієнтів з поширеним раком шлунка.²⁵³ У двох випробуваннях фази II був зроблений висновок, що схема капецитабін та оксаліплатин ефективна і добре переноситься як терапія першої лінії з приводу поширеного раку шлунка.^{256,257} Крім того, результати мета-аналізу свідчать про збільшення показника ЗВ у пацієнтів з поширеним раком шлунка стравоходу, які отримували комбінації на основі капецитабіну, порівняно з пацієнтами, які отримували комбінації на основі фторурацилу, хоча між групами лікування не спостерігалось істотної різниці у ВБП.²⁵⁸ У іншому нещодавньому мета-аналізі застосування схем на основі оксаліплатину значно покращило частоту часткової відповіді, частоту прогресування захворювання та 1-річну ЗВ у пацієнтів з раком шлунка в порівнянні зі схемами на основі цисплатину.²⁵⁹ Отже, схема капецитабін та оксаліплатин також є оптимальною схемою лікування першої лінії для пацієнтів з поширеним раком шлунка.

У випробуванні фази III GO2 було встановлено, що схема капецитабін та оксаліплатин в низьких дозах (60% від стандартної дози) має неменшу ефективність з точки зору показника ВБП і зумовлює нижчу частоту токсичних ефектів та кращу загальну корисність лікування у літніх та/або слабких пацієнтів з поширеним раком СШП (n=514).²⁶⁰ Тому ця схема низьких доз рекомендується як альтернатива схемі капецитабін та оксаліплатин у стандартних дозах для літніх та/або слабких пацієнтів з поширеним або метастатичним захворюванням. Для отримання інформації про рекомендовані зміни цієї схеми див. *Принципи системної терапії: схеми та графіки застосування* у алгоритмі.

Лікування першої лінії з використанням схем на основі іринотекану широко досліджувалось у клінічних випробуваннях за участю пацієнтів з поширеним або метастатичним раком стравохідно-шлункового переходу.^{252,261-272} Результати

рандомізованого дослідження фази III, яке порівнювало схему іринотекан плюс фторурацил (FOLFIRI) та схему цисплатин плюс фторурацил у пацієнтів з поширеною аденокарциномою шлунка або СШП (n=337), було встановлено, що ефективність схеми FOLFIRI була не нижчою за ефективність схеми CF з точки зору ВБП (ВБП через 6 та 9 місяців становила 38% та 20% відповідно при застосуванні схеми FOLFIRI порівняно з 31% та 12% відповідно при застосуванні схеми CF), але не з точки зору ЗВ (9 місяців проти 8,7 місяців) або часу до прогресування (5 місяців проти 4,2 місяців).²⁶⁷ Застосування схеми FOLFIRI також асоціювалось з більш сприятливим профілем токсичних ефектів. У нещодавньому випробуванні фази III (French Intergroup Study) порівнювали схеми FOLFIRI та ECF як лікування першої лінії у пацієнтів (n=416) з поширеною або метастатичною аденокарциномою шлунка або СШП.²⁷² Після спостереження, медіана якого становила 31 місяць, медіана часу до невдачі лікування була значно довшою при застосуванні схеми FOLFIRI, ніж при застосуванні схеми ECF (5,1 місяців проти 4,2 місяців; $P=0,008$).²⁷² Однак не було відзначено значних відмінностей у медіані ВБП (5,3 місяців проти 5,8 місяців; $P=0,96$), медіані ЗВ (9,5 місяців проти 9,7 місяців; $P=0,95$) або частоті відповіді (39,2% проти 37,8%). Слід зазначити, що схема FOLFIRI менш токсична і краще переноситься, ніж схема ECF. Тому група експертів NCCN рекомендує схему FOLFIRI як варіант терапії першої лінії для пацієнтів з поширеним або метастатичним раком шлунка. Повідомлялось також про ефективність схеми DCF у пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком шлунка.^{273,274} У міжнародному дослідженні фази III (V325), яке рандомізувало 445 пацієнтів з нелікованим поширеним раком шлунка або раком СШП для отримання схеми DCF або схеми цисплатин плюс фторурацил (CF), було встановлено, що додавання доцетакселу до схеми CF значно збільшило час до прогресування, ЗВ та частоту загальної відповіді (ЧЗВ).²⁷³ Однак застосування схеми DCF асоціювалось зі збільшенням частоти токсичних ефектів, включно з мієлосупресією та інфекційними ускладненнями. Застосування різних модифікацій схеми DCF асоціювалось з покращенням безпеки в клінічних випробуваннях за участю пацієнтів з поширеним раком шлунка порівняно зі схемою DCF, яку оцінювали у дослідженні V325.²⁷⁵⁻²⁸⁰ У рандомізованому

дослідженні фази II схема DCF з модифікованими дозами була менш токсичною, ніж стандартна схема DCF, а також асоціювалась з покращенням ефективності у пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка або СШП, які раніше не отримували лікування.²⁸⁰ Схема DCF з модифікованими дозами також асоціювалась зі збільшенням медіани ЗВ (18,8 місяців проти 12,6 місяців; $P=0,007$). У іншому рандомізованому випробуванні фази II, у якому оцінювали застосування схеми доцетаксел плюс оксаліплатин з інфузійним фторурацилом або капецитабіном чи без нього у пацієнтів з метастатичною або місцево рецидивуючою аденокарциномою шлунка або СШП, схема доцетаксел, оксаліплатин та фторурацил мала кращий профіль безпеки і асоціювалась з вищими показниками відповіді та довшою медіаною ВБП та ЗВ (47%, 7,7 місяців та 14,6 місяців відповідно) порівняно зі схемами доцетаксел та оксаліплатин (23%, 4,5 місяців та 9 місяців відповідно) або доцетаксел, оксаліплатин та капецитабін (26%, 5,6 місяців та 11,3 місяців відповідно).²⁷⁹ Крім того, частота токсичних ефектів 3–4-го ступеня тяжкості була нижчою серед пацієнтів, які отримували схему доцетаксел, оксаліплатин та фторурацил (25%), порівняно з тими, хто отримував схеми доцетаксел та оксаліплатин (37%) або доцетаксел, оксаліплатин та капецитабін (38%). Тому, через занепокоєння щодо токсичності, схему DCF з модифікованими дозами чи інші модифікації схеми DCF слід використовувати як альтернативу стандартній схемі DCF для терапії першої лінії.^{276,279,280} Інші рекомендовані схеми терапії першої лінії включають паклітаксел з цисплатином або карбоплатином,²⁸¹⁻²⁸³ доцетаксел з цисплатином,^{284,285} або монотерапію фторпіримідіном (фторурацилом чи капецитабіном),^{252,286,287} доцетакселом^{245,288} або паклітакселом.^{289,290} У цих умовах комбінована схема доцетаксел, карбоплатин та фторурацил,²⁷⁶ як і модифіковані схеми ECF²⁹¹ та ECF^{292,293} є рекомендацією категорії 2В.

ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА ПОДАЛЬША

ТЕРАПІЯ

Вибір схем для терапії другої лінії або подальшої терапії залежить від попередньої терапії та функціонального статусу пацієнта. З огляду на наявні дані та схвалення з боку FDA Настанови включили таргетну монотерапію рамуцирумабом (категорія 1) або у комбінації з паклітакселом (категорія 1; оптимально) як варіанти

терапії другої лінії або подальшої терапії.^{294,295} Рамуцирумаб у поєднанні зі схемою FOLFIRI також є варіантом, який може бути корисний у певних обставинах (категорія 2B).²⁹⁶ Пембролізумаб був включений як оптимальний варіант терапії другої лінії або подальшої терапії з приводу пухлин з MSI-H/dMMR^{114,297,298} та як оптимальний варіант терапії третьої лінії або подальшої терапії з приводу аденокарциноми шлунка з рівнем експресії PD-L1 з КПП ≥ 1 .²⁹⁹ Схема ентректиніб або ларотректиніб рекомендується для терапії другої лінії або подальшої терапії з приводу пухлин, позитивних за злиттям гена *NTRK*.^{300,301} Для отримання додаткової інформації про рамуцирумаб, пембролізумаб, ентректиніб та ларотректиніб див. нижче *Таргетна терапія*.

Оптимальні варіанти хіміотерапії категорії 1 для лікування другої лінії або подальшого лікування включають монотерапію такими препаратами як доцетаксел,^{245,288} паклітаксел,^{289,290,302} та іринотекан.^{246,302-304} У рандомізованому випробуванні фази III (COUGAR-02) було встановлено, що монотерапія доцетакселом значно підвищує 12-місячний показник ЗВ порівняно з активним контролем симптомів окремо (5,2 місяців проти 3,6 місяців відповідно; ВР=0,67; $P=0,01$).²⁴⁵ Крім того, пацієнти, які отримували доцетаксел, повідомляли про полегшення болю, зменшення частоти нудоти, блювання, дисфагії та запору. У рандомізованому випробуванні фази III, яке оцінювало терапію другої лінії паклітакселом порівняно з іринотеканом у пацієнтів з поширеним раком шлунка, спостерігалась схожа ЗВ у обох групах (9,5 місяців у групі паклітакселу проти 8,4 місяців у групі іринотекану; HR = 1.13; $P = .38$).³⁰²

Тому доцетаксел, паклітаксел та іринотекан у вигляді монотерапії рекомендуються як оптимальні варіанти лікування другої лінії з приводу поширеного раку шлунка.

Також було виявлено, що схема FOLFIRI ефективна і добре переноситься у пацієнтів з метастатичним раком шлунка.^{263,304-307}

У випробуванні фази II, в якому досліджували ефективність та токсичність схеми FOLFIRI у пацієнтів ($n=40$) з рецидивуючим або метастатичним раком шлунка, повідомлялося про ЧЗВ 29% і медіану ЗВ 6,4 місяця.³⁰⁷ У іншому випробуванні фази II повідомлялося про подібні результати з ЧЗВ 20% і ЗВ 6,7 місяця у пацієнтів з поширеним раком шлунка ($n=59$), які отримували схему FOLFIRI для лікування другої лінії.³⁰⁴ Крім того, було

встановлено, що схема FOLFIRI є ефективним і безпечним варіантом для когорти пацієнтів з метастатичним раком шлунка або СШП, рефрактерним до хіміотерапії на основі доцетакселу.³⁰⁵

У цьому дослідженні ЧЗВ становила 22,8%, а медіана ВБП та ЗВ — 3,8 та 6,2 місяців відповідно. Найпоширенішими токсичними ефектами 3–4-го ступеня тяжкості були нейтропенія (28,5%) та діарея (14,5%). Тому схема FOLFIRI вважається оптимальним варіантом лікування, який можна безпечно використовувати для терапії другої лінії, якщо її раніше не використовували для лікування першої лінії. Інші рекомендовані схеми комбінованої хіміотерапії для терапії другої лінії або подальшої терапії включають іринотекан та цисплатин^{249,308}, а також іринотекан та доцетаксел (категорія 2B).³⁰⁹

Схему трифлуридин та типірацил, яку було затверджено FDA у 2019 році для пацієнтів, які раніше отримували лікування з приводу рецидивуючої або метастатичної аденокарциноми шлунка та СШП,³¹⁰ спочатку вивчали у випробуванні фази II в Японії, у якому медіана ЗВ становила 8,7 місяців, а частота контролю захворювання — 65,5%.³¹¹ У глобальному випробуванні фази III TAGS за участю 507 пацієнтів з тяжким попереднім лікуванням метастатичного раку шлунка або СШП були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання трифлуридину та типірацилу плюс найкраща підтримуюча терапія ($n=337$) або плацебо плюс найкраща підтримуюча терапія ($n=170$).³¹² У цьому дослідженні повідомлялось про покращення середньої ЗВ на 2,1 місяця (5,7 проти 3,6 місяців) при застосуванні трифлуридину та типірацилу порівняно з плацебо (ВР=0,69; 95%-ний ДІ 0,56–0,85; $P=0,0003$). У групі схеми трифлуридин та типірацил показник ВБП був значно вищим (2,0 проти 1,7 місяців; ВР=0,57; 95%-ний ДІ 0,47–0,70; $P<0,0001$). Ефективність схеми трифлуридин та типірацил не залежала від попередньої гастректомії.³¹³ Найпоширенішими токсичними ефектами 3–4-го ступеня тяжкості, пов'язаними зі схемою трифлуридин та типірацил, були нейтропенія (38%), лейкопенія (21%), анемія (19%) та лімфоцитопенія (19%). Пацієнти віком ≥ 65 років мали вищу частоту помірного порушення функції нирок порівняно із загальною досліджуваною популяцією (31% проти 17%).³¹⁴ Схема трифлуридин та типірацил рекомендується як оптимальний варіант лікування категорії 1 для пацієнтів з рецидивуючим або

метастатичним раком шлунка як терапія третьої лінії або подальша терапія. Однак застосування схеми трифлуридин та типірацил не дозволило досягти часткової або повної відповіді та викликало значні токсичні ефекти 3–4-го ступеня тяжкості. Тому це лікування слід розглянути для ретельно відібраної групи пацієнтів з раком шлунка малого об'єму, які мають мінімальні симптоми або взагалі не мають симптомів і можуть ковтати таблетки.

Таргетна терапія

В даний час три таргетні терапевтичні засоби, трастузумаб, рамуцирумаб та пембролізумаб, схвалені FDA для використання при поширеному раку шлунка.^{113,117,315-317} Призначення трастузумабу ґрунтується на тестуванні на статус HER2.¹⁰⁹ Призначення пембролізумабу ґрунтується на результатах тестування на MSI та експресію PD-L1.^{114,297-299,318} Крім того, інгібітори тропоміозин-рецепторної кінази (TRK), ентректиніб та ларотректиніб, були схвалені FDA для лікування солідних пухлин, позитивних за злиттям гена *NTRK*.^{319,320}

Трастузумаб

Дослідження ToGA являло собою перше рандомізоване проспективне випробування фази III, яке оцінювало ефективність та безпеку трастузумабу у пацієнтів з HER2-позитивною поширеною аденокарциномою шлунка або СШП.¹⁰⁹ У цьому випробуванні 594 пацієнти з HER2-позитивною місцево поширеною рецидивуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або СШП були рандомізовані для отримання трастузумабу та хіміотерапії (цисплатин плюс фторурацил або капецитабін) або хіміотерапії окремо.¹⁰⁹

Більшість пацієнтів мали рак шлунка (80% у групі трастузумабу та 83% у групі хіміотерапії). Медіана тривалості спостереження становила 19 місяців і 17 місяців відповідно. Результати вказували на значне подовження медіани ЗВ при додаванні трастузумабу до хіміотерапії у HER2-позитивних пацієнтів (13,8 проти 11 місяців відповідно; $P=0,046$). У цьому дослідженні комбінацію трастузумабу з цисплатином та фторпіримідином було визнано стандартним варіантом лікування для пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою СШП. У аналізі підгруп *post-hoc* додавання трастузумабу до хіміотерапії додатково збільшило ЗВ у пацієнтів, чий пухлини були ІГХ 2+ і FISH-позитивними або ІГХ 3+ ($n=446$; 16 місяців проти

11,8 місяців; $HR=0,65$) порівняно з пацієнтами з пухлинами, які були ІГХ 0 або 1+ та FISH-позитивними ($n=131$; 10 місяців проти 8,7 місяців; $BP=1,07$).

У випробуванні фази II HERXO оцінювали комбінацію трастузумаб з капецитабіном та оксаліплатином як лікування першої лінії у пацієнтів з HER2-позитивною поширеною аденокарциномою шлунка або СШП ($n=45$).³²¹ При медіані спостереження 13,7 місяців показники ВВП та ЗВ становили 7,1 та 13,8 місяців відповідно, а 8,9%, 37,8% та 31,1% пацієнтів досягли повної відповіді, часткової відповіді та стабілізації захворювання. Найчастішими небажаними явищами 3-го ступеня тяжкості чи вище були діарея (26,6%), втома (15,5%), нудота (20%) та блювання (13,3%). У ретроспективному дослідженні за участю 34 пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунка або СШП застосування комбінації трастузумабу з модифікованою схемою FOLFOX (mFOLFOX6) покращило переносимість порівняно зі схемою цисплатин плюс фторурацил у раніше нелікованих пацієнтів з HER2-позитивними пухлинами.³²² При застосуванні цієї схеми ЧЗВ становила 41%, а медіана ВВП та ЗВ — 9,0 місяців та 17,3 місяців відповідно. Найпоширенішими токсичними ефектами 3–4-го ступеня тяжкості були нейтропенія (8,8%) та нейропатія (17,6%).

Ці результати свідчать про те, що комбінації трастузумабу з капецитабіном і оксаліплатином або з модифікованою схемою FOLFOX є ефективними схемами з прийнятним профілем безпеки у пацієнтів з HER2-позитивним раком стравохідно-шлункового переходу. Трастузумаб слід додати до хіміотерапії першої лінії у комбінації з фторпіримідином та препаратом платини (категорія 1 у комбінації з цисплатином;¹⁰⁹ категорія 2A у комбінації з іншими препаратами платини) для пацієнтів з HER2-позитивним захворюванням. Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу. Трастузумаб можна поєднувати з іншими хіміотерапевтичними засобами для терапії першої лінії, але не рекомендується застосовувати з антрациклінами. Не слід продовжувати лікування трастузумабом у якості терапії другої лінії.³²³

Рамуцирумаб

У 2 клінічних випробуваннях фази III при застосуванні рамуцирумабу, антитіл до VEGFR-2, спостерігались сприятливі

результати у пацієнтів з попередньо лікованим поширеним або метастатичним раком стравохідно-шлункового переходу.^{294,295} У міжнародному рандомізованому багатоцентровому випробуванні фази III (REGARD) було виявлено збільшення виживаності при застосуванні рамуцирумабу у пацієнтів з поширеною аденокарциномою шлунка або СШП, у яких сталось прогресування після хіміотерапії першої лінії.²⁹⁴ У цьому дослідженні 355 пацієнтів були рандомізовані для отримання рамуцирумабу (n=238) або плацебо (n=117). Медіана ЗВ становила 5,2 місяців у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, порівняно з 3,8 місяцями у тих, хто отримував плацебо ($P=0,047$). Рамуцирумаб асоціювався з більш високою частотою артеріальної гіпертензії, ніж плацебо (16% проти 8%), тоді як показники інших небажаних явищ були подібними.

У недавньому міжнародному рандомізованому випробуванні фази III (RAINBOW) оцінювали паклітаксел з рамуцирумабом чи без нього у пацієнтів (n=665) з метастатичною аденокарциномою шлунка або СШП, у яких сталось прогресування під час хіміотерапії першої лінії.²⁹⁵ Пацієнти, рандомізовані для отримання схеми рамуцирумаб плюс паклітаксел (n=330), досягли значно довшої медіани ЗВ (9,63 місяців) порівняно з пацієнтами, які отримували паклітаксел окремо (n=335; 7,36 місяців; $P<0,0001$). Медіана ВБП становила 4,4 місяця та 2,86 місяця відповідно, а ЧЗВ становила 28% при застосуванні схеми рамуцирумаб плюс паклітаксел порівняно з 6% при застосуванні монотерапії паклітакселом ($P=0,0001$). Нейтропенія та артеріальна гіпертензія частіше спостерігались при застосуванні схеми рамуцирумаб плюс паклітаксел. За результатами цих двох досліджень FDA схвалило рамуцирумаб (у вигляді монотерапії або в комбінації з паклітакселом) для лікування пацієнтів з поширеною аденокарциномою шлунка або СШП, рефрактерною до хіміотерапії першої лінії на основі платини та фторпіримідину, або таких пацієнтів, у яких сталось прогресування після такої терапії. В обох дослідженнях за результатами аналізу залежності експозиція–відповідь рамуцирумаб був значущим предиктором ЗВ та ВБП.³²⁴ Настанови рекомендують рамуцирумаб у якості монотерапії (категорія 1) або в комбінації з паклітакселом (категорія 1; оптимально) як варіанти терапії другої лінії або подальшої терапії у пацієнтів з поширеною або метастатичною

аденокарциномою шлунка.^{294,295}

У певних обставинах рамуцирумаб у поєднанні зі схемою FOLFIRI може бути варіантом терапії другої лінії або подальшої терапії (категорія 2B). У багатоцентровому ретроспективному аналізі 29 пацієнтів з поширеною аденокарциномою шлунка або СШП, які отримували схему FOLFIRI плюс рамуцирумаб як лікування другої лінії, ЧЗВ становила 23%, а частота контролю захворювання — 79%.²⁹⁶ Медіана ВБП становила 6 місяців, а медіана ЗВ — 13,4 місяців. 6-місячний і 12-місячний показники ЗВ становили 90% і 41% відповідно. Не було відзначено жодних нових загроз безпеці, що робить схему FOLFIRI плюс рамуцирумаб безпечною ненейротоксичною альтернативною схемою рамуцирумаб плюс паклітаксел.

У міжнародному випробуванні фази III RAINFALL 645 пацієнтів з поширеною аденокарциномою СШП були рандомізовані для отримання капєцитабіну та цисплатину в комбінації з рамуцирумабом (n=326) або плацебо (n=319) як терапії першої лінії.³²⁵ За попередніми даними медіана ВБП була значно довшою у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, порівняно з групою плацебо (5,7 проти 5,4 місяців відповідно; $P=0,011$). Однак не було відзначено збільшення медіани ЗВ при додаванні рамуцирумабу (11,2 проти 10,7 місяців; $P=0,68$).

Ці результати свідчать про те, що додавання рамуцирумабу може не знизити ризик прогресування захворювання або смерті у пацієнтів з метастатичною аденокарциномою СШП, які раніше не отримували лікування. Наразі додавання рамуцирумабу до хіміотерапії першої лінії не рекомендується.

Пембролізумаб

Пембролізумаб — це антитіло до рецептора PD-1, яке у 2017 році отримало реєстраційне посвідчення FDA шляхом прискореної процедури для лікування пацієнтів з неоперабельними або метастатичними солідними пухлинами з MSI-H або dMMR, у яких сталось прогресування після попередньої терапії і для яких відсутні задовільні альтернативні методи лікування.¹¹³ Це перше і єдине затвердження ґрунтувалось на даних, отриманих від 149 пацієнтів з пухлинами з MSI-H/dMMR (90 пацієнтів з колоректальним раком), які взяли участь у 5 багатоцентрових клінічних випробуваннях у одній групі, і не стосувалось конкретної тканини чи ділянки. ЧЗВ становила 39,6%, а відповідь

тривала ≥ 6 місяців у 78% тих пацієнтів, які дали відповідь на пембролізумаб. Було досягнуто 11 повних відповідей і 48 часткових відповідей, а ЧЗВ була подібною незалежно від типу раку.

Одним із випробувань, включених до заявки на отримання реєстраційного посвідчення від FDA, було KEYNOTE-016, багатоцентрове випробування фази II, в якому оцінювали ефективність пембролізумабу у 41 пацієнта з метастатичним колоректальним раком з dMMR, колоректальним раком з профіцитом MMR або неколоректальним раком з dMMR, які отримали щонайменше дві попередні лінії хіміотерапії.^{114,297} Імунно-опосередкована ЧЗВ для пацієнтів з неколоректальним раком з dMMR (n=9) становила 71%, при цьому імунно-опосередкована ВБП дорівнювала 67% через 20 тижнів.²⁹⁷ Медіана ВБП становила 5,4 місяців, а ЗВ не була досягнута. Небажані явища, що представляють клінічний інтерес, включали висип або свербіж (24%), дисфункцію щитовидної залози (10%) та безсимптомний панкреатит (15%), а їхня частота була схожою з тією, що спостерігалась у випробуваннях пембролізумабу. У розширеному аналізі даних 86 пацієнтів з пухлинами з dMMR, що представляють 12 різних типів раку, включно з раком шлунка, ЧЗВ становила 53%, при цьому 21% пацієнтів досягнув повної відповіді на пембролізумаб.¹¹⁴

Нещодавно опубліковане дослідження KEYNOTE-158 вивчало ефективність пембролізумабу у 233 пацієнтів з раніше лікованим поширеним неколоректальним раком з MSI-H/dMMR (24 пацієнтів мали рак шлунка).²⁹⁸ Після спостереження, медіана якого дорівнювала 13,4 місяців, ЧЗВ становила 34,3%. Медіанні значення ВБП та ЗВ становили 4,1 та 23,5 місяців відповідно. Небажані явища 3–5-го ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням, виникли у 4,6% пацієнтів, включно з одним випадком смерті, пов'язаним з пневмонітом.

Іншим затвердженим показанням FDA від 2017 р. для пембролізумабу було лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною PD-L1-позитивною аденокарциномою шлунка або СШП, у яких сталось прогресування після двох чи більше ліній терапії, включно з хіміотерапією, що містить фторпіримідин і препарат платини, і, у відповідних випадках, HER2-таргетною терапією.¹¹⁷ Це

затвердження ґрунтувалось на результатах двох досліджень KEYNOTE (KEYNOTE-012 та KEYNOTE-059). KEYNOTE-012 являло собою багатоцентрове дослідження фази Ib, яке оцінювало застосування пембролізумабу у пацієнтів з PD-L1-позитивною рецидивуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або СШП.³²⁶ ЧЗВ становила 22%, а у 13% пацієнтів виникли небажані явища 3–4-го ступеня, пов'язані із лікуванням, включно з втомлюваністю, пемфігоїдом, гіпотиреозом, периферичною сенсорною нейропатією та пневмонітом. Результати цього випробування обґрунтували проведення дослідження монотерапії пембролізумабом у когорті 1 випробування фази II KEYNOTE-059, у якому взяли участь 259 пацієнтів з аденокарциномою шлунка або СШП, у яких сталось прогресування під час отримання двох чи більше ліній терапії.²⁹⁹ Серед пацієнтів з PD-L1-позитивними пухлинами (n=143) ЧЗВ становила 15,5%, при цьому 2% пацієнтів досягли повної відповіді. Медіанна тривалість відповіді становила 16,3 місяців. 1-річний та 2-річний показники ЗВ становили 24,6% та 12,5% відповідно.³²⁷

У дослідженні, що включало когорти 2 та 3 випробування KEYNOTE-059, вивчали ефективність лікування першої лінії за схемою пембролізумаб в поєднанні з фторурацилом та цисплатином або в якості монотерапії.³²⁸⁻³³⁰ Після спостереження, медіана якого дорівнювала 13,8 та 17,5 місяців відповідно, ЧЗВ у когорті комбінованої терапії становила 60% порівняно з 25,8% у когорті монотерапії.³³¹ У 76% пацієнтів когорти комбінованої терапії виникли небажані явища 3–4-го ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням, тоді як у 22,6% пацієнтів у когорті монотерапії спостерігались небажані явища 3–5-го ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням, у тому числі один випадок смерті, пов'язаний з пневмонітом. Після спостереження, медіана якого дорівнювала 14 місяців та 21 місяць у когортах 2 та 3 відповідно, підтверджена ЧЗВ становила 73,3% та 25,8%.³²⁷ Однорічний та 2-річний показники ЗВ становили 52% та 32% у когорті 2 та 63,6% та 40,1% у когорті 3. Частота небажаних явищ 3–5-го ступеня тяжкості, пов'язаних з лікуванням, становила 80% та 26% відповідно. Ці результати свідчать про те, що пембролізумаб у вигляді монотерапії або в комбінації з цисплатином та фторурацилом має багатообіцяючу протипухлинну активність та прийнятну токсичність у якості терапії першої лінії з приводу PD-L1-

позитивного поширеного раку шлунка та СШП.

У випробуванні фази III KEYNOTE-061 прямо порівнювали монотерапію пембролізумабом з хіміотерапією у пацієнтів з поширеним раком шлунка або СШП, у яких сталося прогресування після терапії першої лінії з використанням комбінації фторпіримідину та препаратів платини.³³² Пацієнти з PD-L1-позитивними пухлинами (КПП ≥ 1) були рандомізовані для отримання пембролізумабу (n=196) або паклітакселу в стандартній дозі (n=199). Медіана ЗВ становила 9,1 місяців при застосуванні пембролізумабу та 8,3 місяців при застосуванні паклітакселу ($P=0,0421$). Медіанні значення ВБП становили 1,5 місяців та 4,1 місяців відповідно. Небажані явища 3–5-го ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням, виникли у 14% пацієнтів, які отримували пембролізумаб порівняно з 35% пацієнтів, які отримували паклітаксел. Тому, хоча пембролізумаб суттєво не збільшив ЗВ порівняно з паклітакселом як терапією другої лінії з приводу поширеного раку шлунка або раку СШП, пембролізумаб мав кращий профіль безпеки та краще переносився пацієнтами.

У випробуваннях KEYNOTE пембролізумаб асоціювався з контрольованими токсичними ефектами і багатообіцяючою протипухлинною активністю у пацієнтів з поширеною PD-L1-позитивною аденокарциномою СШП, які раніше отримували інтенсивну терапію. Наразі тривають додаткові випробування пембролізумабу при раку шлунка або СШП.

Додаткова інформація стосовно триваючих клінічних випробувань KEYNOTE пембролізумабу у пацієнтів з раком шлунка або СШП знаходиться на сторінці <https://keynoteclinicaltrials.com>

Ентретиніб та ларотретиніб

Злиття генів за участю *NTRK1*, *NTRK2* або *NTRK3* кодує злиті білки TRK (TRKA, TRKB, TRKC), у яких може зрости кіназна функція і які беруть участь в онкогенезі багатьох солідних пухлин, що вражають голову та шию, щитовидну залозу, м'які тканини, легені та ободову кишку.^{301,333} Хоча вважається, що воно надзвичайно рідко спостерігається при раку шлунка, у одному повідомленні наведено докази злиття генів *NTRK* при аденокарциномі шлунка, яке може бути пов'язане з агресивним фенотипом.³³⁴⁻³³⁶

У 2018 році FDA надало реєстраційне посвідчення шляхом прискореної процедури інгібітору TRK, ларотретинібу, для

лікування дітей (у віці від 12 років) з солідними пухлинами, позитивними за злиттям гена *NTRK*, без відомої мутації набутої резистентності за наявності метастазів або у випадках, коли хірургічна резекція ймовірно призведе до серйозної захворюваності, а також у тих, для яких відсутні задовільні альтернативні методи лікування, або тих, у кого сталося прогресування після лікування.³²⁰ Це друге в історії FDA схвалення препарату для лікування пацієнтів з раком ґрунтувалось на даних трьох багатоцентрових клінічних випробувань у одній групі і не стосувалось конкретної тканини. Пацієнти з проспективно виявленими пухлинами, позитивними за злиттям гена *NTRK*, отримували лікування згідно з одним з трьох протоколів: у випробуванні фази I за участю дорослих (LOXO-TRK-14001), у випробуванні фази I-II за участю дітей (SCOUT) та у випробуванні фази II за участю підлітків та дорослих (NAVIGATE).³⁰¹ Загалом 55 пацієнтів з неоперабельними або метастатичними солідними пухлинами, позитивними за злиттям гена *NTRK*, у яких після системної терапії сталося прогресування захворювання, були включені до 3 випробувань і отримували ларотретиніб. Найпоширенішими типами раку були пухлини слинних залоз (22%), саркома м'яких тканин (20%), дитяча фібросаркома (13%) і рак щитовидної залози (9%). У всіх трьох випробуваннях ЧЗВ становила 75%, при цьому частота повної відповіді — 22%.

При медіані спостереження 9,4 місяців 86% пацієнтів, які досягли відповіді, продовжили лікування ларотретинібом або перенесли радикальне хірургічне втручання. Через 1 рік 71% відповідей тривали, а у 55% пацієнтів не сталося прогресування. Тривалість відповіді становила >6 місяців для 73%, >9 місяців для 63% та >12 місяців для 39% пацієнтів. Під час аналізу даних медіану тривалості відповіді та ВБП не було досягнуто. Небажані явища були переважно I-го ступеня, найпоширенішими серед яких були підвищення рівня аспаратамінотрансферази (АСТ), блювання, запор та запаморочення. Випробування SCOUT (ID клінічного випробування: [NCT02637687](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02637687)) та NAVIGATE (ID клінічного випробування: [NCT02576431](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02576431)) все ще активно набирають учасників з пухлинами, позитивними за злиттям гена *NTRK*.

У 2019 році FDA затвердило другий інгібітор TRK, ентретиніб, за тими самими показаннями, що і ларотретиніб, а також для дорослих

пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), чиї пухлини були позитивні за *ROS1*.³¹⁹ Затвердження ентректинібу для лікування пухлин, позитивних за злиттям гена *NTRK*, ґрунтувалось на даних 3 багатоцентрових клінічних випробувань фази I у одній групі та випробувань фази II. Загалом 54 пацієнти віком від 18 років з метастатичними або місцево поширеними пухлинами, позитивними за злиттям гена *NTRK*, отримували лікування згідно з одним з трьох протоколів (ALKA-372-001, STARTRK-1 та STARTRK-2).³⁰⁰ Найпоширенішими представленими типами раку були саркома, НМРЛ, секреторна карцинома слинних залоз, пухлини молочної залози та щитовидної залози і колоректальний рак. У всіх трьох випробуваннях ЧЗВ становила 57%, при цьому частота повної відповіді — 7%. Тривалість відповіді становила ≥ 6 місяців для 68% пацієнтів та ≥ 12 місяців для 45% пацієнтів. Медіана тривалості відповіді становила 10 місяців. Найпоширенішими небажаними явищами 3–4-го ступеня тяжкості, пов'язаними з лікуванням, були збільшення маси тіла та анемія, тоді як найпоширенішими серйозними небажаними явищами, пов'язаними з лікуванням, були порушення з боку нервової системи. Випробування STARTRK-2 (ID клінічного випробування: [NCT02568267](#)) все ще активно набирає учасників з пухлинами, позитивних за злиттям гена *NTRK*. Ці дані підтверджують, що ентректиніб і ларотректиніб індукують тривалу та клінічно значущу відповідь у пацієнтів з пухлинами, позитивних за злиттям гена *NTRK*, маючи при цьому контрольований профіль безпеки. Тому ентректиніб та ларотректиніб рекомендуються як варіанти лікування другої лінії або подальшого лікування для пацієнтів з солідними пухлинами, позитивних за злиттям гена *NTRK*.

Настанови з лікування

Ведення пацієнтів з раком шлунка вимагає досвіду кількох спеціальностей, таких як хірургічна онкологія, медична онкологія, променева онкологія, гастроентерологія, рентгенологія та патологія. Крім того, бажана наявність служби харчування, соціальних працівників, медсестер, спеціалістів з паліативної допомоги та інших допоміжних дисциплін.¹³⁷ Тому експертна група вважає, що існує необхідність в інфраструктурі, яка сприяє прийняттю рішень щодо багатопрофільного лікування з боку представників усіх спеціальностей, які опікуються пацієнтами з

раком шлунка. Рекомендації, зроблені багатопрофільною групою, можна вважати орієнтовними для основної групи лікарів конкретного пацієнта. Для отримання додаткової інформації див. *Принципи підходу до ведення раку стравохідно-шлункового переходу із залученням багатопрофільної групи у алгоритмі.*

Обстеження пацієнтів

Для вперше виявлених пацієнтів слід зібрати повний медичний анамнез, виконати фізикальний огляд, загальний аналіз крові (ЗАК), розгорнутий біохімічний аналіз крові та ендоскопію верхніх відділів ШКТ з біопсією первинної пухлини. Також слід виконати КТ (з п/о та в/в контрастом) грудної клітки, черевної порожнини і таза. Рекомендується ФДГ-ПЕТ/КТ (від основи черепа до середини стегна) за відсутності ознак метастатичного захворювання (може не підходити для захворювання T1) та за клінічними показаннями. ЕУД слід виконати при підозрі на ранню стадію захворювання або якщо необхідно відрізнити захворювання на ранній стадії від місцево поширеного (оптимально).

ЕР має важливе значення для точного визначення раку на ранній стадії (T1a або T1b); ЕР є найкращим методом для діагностики раку на ранній стадії. ЕР також може бути варіантом лікування на ранній стадії захворювання/уражень. MSI шляхом ПЛР, MMR шляхом ІГХ, тестування HER2 та PD-L1 рекомендуються під час діагностики, якщо підозрюється чи підтверджується метастатичне захворювання. Біопсію метастатичного захворювання слід проводити за клінічними показаннями. Оцінку типу пухлини за класифікацією Сіверта також слід включити до початкового обстеження всіх пацієнтів з аденокарциномою СШП.^{337,338} Для всіх пацієнтів рекомендуються оцінка нутритивного статусу та супутні консультації, припинення куріння, психологічне консультування та фармакотерапія (за показаннями). Настанови також рекомендують проводити скринінг сімейного анамнезу раку шлунка. Людям з відомим синдромом високого ризику, пов'язаним з раком шлунка, рекомендується звернення до фахівця з онкологічної генетики. Для отримання додаткової інформації див. *Принципи оцінки генетичних ризиків при раку шлунка у алгоритмі.* Початкове обстеження пацієнтів дозволяє поділити пацієнтів на три групи за клінічною стадією:

- Локалізований рак (стадії cTis або cT1a)

- Локорегіонарний рак (стадії сT1b–сT4a; сM0)
- Метастатичний рак (стадія сT4b; сM1)

ДОДАТКОВА ОЦІНКА

Необхідне проведення додаткових оцінок, щоб оцінити стан здоров'я пацієнта, його здатність переносити серйозні операції та доцільність резекції. Такі оцінки можуть включати дослідження функції легень, кардіологічне обстеження та оцінку нутритивного статусу. Для пацієнтів з неоперабельним локорегіонарним захворюванням можна виконати лапароскопію з цитологією для оцінки перитонеального поширення захворювання при розгляді можливості хіміопроменевої терапії або хірургічної операції; але лапароскопія не показана, якщо планується паліативна резекція.

Лапароскопія з цитологією показана при клінічній стадії T1b чи більше (категорія 2B).

Додаткова оцінка дозволяє подальший розподіл пацієнтів з локорегіонарним раком на такі групи:

- Пацієнти без медичних протипоказань з потенційно операбельним захворюванням
- Пацієнти без медичних протипоказань з неоперабельним захворюванням
- Нехірургічні пацієнти (які не можуть перенести серйозну операцію або пацієнти без медичних протипоказань, які відмовляються від операції)

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ

Пацієнти без медичних протипоказань

ЕР або хірургічне втручання є варіантами початкового лікування для пацієнтів з локалізованими пухлинами (сTis або сT1a). Хірургічне втручання є варіантом початкового лікування для пацієнтів з потенційно операбельними локорегіонарними пухлинами (сT1b ч вище, будь-який N). Однак оскільки хірургічної операції окремо недостатньо для більшості пацієнтів з раком сT2 чи вище, пухлинами будь-якого N, рекомендуються періопераційна хіміотерапія (категорія 1; оптимально) або передопераційна хіміопроменева терапія (категорія 2B).^{216,221,222,242} Хіміопроменева терапія або системна терапія є рекомендованими варіантами лікування для пацієнтів без медичних протипоказань, у яких лапароскопічне стадіювання виявило неоперабельний локорегіонарний рак.^{206,339}

Нехірургічні пацієнти

ЕР рекомендується для нехірургічних пацієнтів з пухлинами сTis або сT1a. Нехірургічні пацієнти з локорегіонарним захворюванням мають отримувати паліативну допомогу/найкращу підтримуючу допомогу. Усі пацієнти, у яких діагностовано метастази, вважаються нехірургічними пацієнтами і мають отримувати паліативну допомогу/найкращу підтримуючу терапію.

Для отримання додаткової інформації див. Принципи паліативної допомоги/найкращої підтримуючої допомоги в алгоритмі.

Оцінка відповіді та додаткова допомога

Варіанти додаткової допомоги ґрунтуються на оцінці відповіді на початкове лікування. Тому КТ (з контрастом) грудної клітки/черевної порожнини/таза слід виконувати у пацієнтів без медичних протипоказань після завершення передопераційної терапії (хіміотерапії або хіміопроменевої терапії) та перед хірургічним втручанням. За клінічними показаннями можна провести ФДГ-ПЕТ/КТ. Пацієнти, у яких за допомогою візуалізації виявлено операбельне захворювання, мають перейти на етап хірургічного втручання (оптимально) або паліативної допомоги, в той час як пацієнти, у яких після початкового лікування виявлено неоперабельне або метастатичне захворювання, мають отримувати паліативне лікування.

Нехірургічні пацієнти також мають пройти повторну процедуру стадіювання за допомогою КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з п/о та в/в контрастом після початкового лікування. За клінічними показаннями можна провести ФДГ-ПЕТ/КТ у випадках ниркової недостатності або у разі алергії на контрастну речовину для КТ. Також рекомендуються ЗАК та розгорнутий біохімічний аналіз крові. Хірургічне втручання є оптимальним варіантом для пацієнтів, у яких при повторному стадіюванні виявлено операбельне захворювання. Пацієнти з неоперабельним з медичної точки зору або метастатичним захворюванням, виявленому при повторному стадіюванні, мають отримувати паліативну допомогу.

Післяопераційне ведення

Стратегія післяопераційного ведення залежить від патоморфологічної стадії пухлини, статусу вузла, хірургічних країв, обсягу лімфодисекції та попереднього лікування.

Пацієнти, які не отримували передопераційну хіміотерапію

або хіміопроменеву терапію

Користь післяопераційної терапії для пацієнтів, які не отримували передопераційну терапію, була встановлена у рандомізованих випробуваннях.^{217,225,230} Тому післяопераційна хіміопроменева терапія рекомендується для всіх пацієнтів, які перенесли резекцію R1 або R2. Паліативна допомога (за клінічними показаннями) є альтернативним варіантом для пацієнтів після резекції R2. Післяопераційна хіміопроменева терапія також рекомендована після резекції R0 для окремих пацієнтів з пухлинами pT2, N0 та високоризиковими особливостями (такими як низькодиференційований рак або більш злоякісний рак, лімфоваскулярна інвазія, нервова інвазія, вік до 50 років, непроходження процедури лімфодисекції D2)³⁴⁰ та для пацієнтів з pT3–pT4, будь-якими пухлинами будь-якого N або будь-якими пухлинами pT, N+, які пройшли дисекцію, меншу ніж D2 (категорія 1). Пацієнти з пухлинами pT2, N0 без високоризикових особливостей мають перебувати під наглядом. Пацієнти з пухлинами pT3–pT4, будь-якого N або пухлинами будь-якого T, N+, які пройшли початкову лімфодисекцію D2, мають отримувати післяопераційну хіміотерапію (категорія 1).^{229,231} Враховуючи відносно хороший прогноз у поєднанні з відсутністю доказів, отриманих з рандомізованих клінічних випробувань, які б вказали на будь-яке збільшення виживаності при застосуванні післяопераційної хіміопроменевої терапії для пацієнтів з пухлинами pTis або pT1, N0 після резекції R0, група експертів рекомендує спостереження за цією групою пацієнтів.

Пацієнти, які отримували передопераційну хіміотерапію або хіміопроменеву терапію

Пацієнти, які отримували передопераційну хіміопроменеву терапію, мають перебувати під спостереженням до прогресування захворювання після резекції R0, незалежно від стадії пухлини або стану вузлів. Однак пацієнти, які отримували передопераційну хіміотерапію, мають отримати післяопераційну хіміотерапію після резекції R0 (категорія 1). За відсутності віддалених метастазів пацієнтам після резекції R1 або R2 рекомендується хіміопроменева терапія, тільки якщо її не проводили до операції. Хоча цей підхід не оцінювали в проспективних дослідженнях, група експертів вважає його доцільним варіантом лікування, враховуючи значно гірший прогноз, пов'язаний з резекцією з

позитивними краями, особливо у пацієнтів, які не отримували передопераційну терапію. За необхідності після резекції R1 можна розглянути можливість повторної резекції. Паліативну допомогу слід запропонувати всім пацієнтам з новим метастатичним захворюванням, а також пацієнтам, які перенесли резекцію R2 (за клінічними показаннями).

Контрольне спостереження/нагляд

Усі пацієнти мають перебувати під системним спостереженням. Стратегії нагляду після радикальної резекції (R0) при раку шлунка залишаються предметом суперечок, оскільки проспективні дані для побудови доказових алгоритмів, які б збалансували переваги та ризики (включно з вартістю) у цій когорті, обмежені. Стратегії нагляду, наведені в цих Настановах, засновані на висновках ретроспективного аналізу поточної літератури³⁴¹⁻³⁵⁰ та консенсусі експертів. Хоча дослідження показали, що більшість рецидивів раку шлунка виникають протягом перших 2 років після завершення місцевої терапії (70%–80%) і майже всі рецидиви виникають через 5 років (~90%),^{341,343,348} у дослідженні 1 573 пацієнтів, які пройшли радикальну терапію, 7,6% рецидивів відбулись через >5 років після лікування.³⁴⁴ Тому через 5 років можна розглянути можливість додаткового спостереження з огляду на фактори ризику та супутні захворювання. Відмінності в спостереженні за пацієнтами з раком шлунка на ранніх стадіях відображають гетерогенність у показниках рецидиву та ЗВ.³⁴¹⁻³⁵⁰ Наприклад, у той час як при резекції R0 захворювання Tis прогноз наближається до когорти осіб без раку, захворювання T1aN0 і T1b не мають такого сприятливого прогнозу. Тому рекомендації щодо нагляду відрізняються залежно від глибини інвазії та методу лікування.

Загалом, нагляд за всіма пацієнтами має включати повний медичний анамнез та фізикальний огляд кожні 3–6 місяців протягом перших 2 років, кожні 6–12 місяців протягом 3–5 років, а потім щорічно. За клінічними показаннями слід виконати ЗАК та розгорнутий біохімічний аналіз крові.

Пацієнти з пухлинами на ранній стадії (Tis або T1a), які пройшли EP, мають знаходитись під спостереженням за допомогою ЕГДС кожні 6 місяців протягом першого року, а потім щорічно протягом 3 років (Tis) або 5 років (T1a). Нагляд за допомогою ЕГДС довше 5 років для пацієнтів з пухлинами T1a має ґрунтуватись на

симптомах та/або результатах рентгенографії. Пацієнти із захворюванням стадії I (T1a або T1b), які проходять хірургічну операцію, повинні пройти ЕГДС за клінічними показаннями. Слід провести ЕГДС за клінічними показаннями пацієнтам, які перенесли часткову або субтотальну гастректомію. Пацієнти із захворюванням Tis або стадії I можуть пройти КТ (з контрастом) грудної клітки/ черевної порожнини/таза за клінічними показаннями з огляду на симптоми та занепокоєння щодо рецидиву. Пацієнти із захворюванням стадії II чи III мають проходити КТ грудної клітки/ черевної порожнини/таза з п/п та в/в контрастом (оптимально) кожні 6–12 місяців протягом перших 2 років, потім щорічно протягом 5 років. За клінічними показаннями можна розглянути можливість проведення ФДГ-ПЕТ/КТ. Під час нагляду за пацієнтами, які проходять радикальну тотальну гастректомію, слід дотримуватись цих рекомендацій, за винятком ендоскопії. За відсутності симптомів немає необхідності у ендоскопії під час планового спостереження за цими пацієнтами. Слід контролювати дефіцит поживних речовин (наприклад, вітаміну B₁₂ та заліза) у пацієнтів із захворюванням стадії I–III, які перенесли хірургічну резекцію (особливо після тотальної гастректомії), та призначати лікування за показаннями.

Неоперабельне місцево поширене, рецидивуюче або метастатичне захворювання

Коли після попередньої терапії розвивається локальний рецидив, лікар повинен визначити доцільність хірургічного втручання. Для пацієнтів без медичних протипоказань з ізольованими операбельними метастазами можна розглянути можливість хірургічної операції. Паліативна допомога, що включає хіміопроменеву терапію (тільки при місцевому неоперабельному захворюванні та за умови, що пацієнт не отримувал таку терапію раніше), системну терапію та/або найкращу підтримуючу терапію, рекомендується для пацієнтів з неоперабельним або метастатичним рецидивом. Якщо це не було зроблено раніше, у пацієнтів з підозрюваною метастатичною аденокарциномою слід виконати тестування на HER2, MSI шляхом ПЛР/MMR шляхом ІГХ, а також PD-L1.

Паліативна допомога та найкраща підтримуюча допомога завжди показані пацієнтам з неоперабельним місцево поширеним, рецидивуючим або метастатичним захворюванням. Рішення

пропонувати паліативну/найкращу підтримуючу допомогу окремо або разом із системною терапією залежить від функціонального статусу пацієнта. [Шкала Східної об'єднаної онкологічної групи для оцінки функціонального статусу](#) (ФС за шкалою ECOG) та [шкала Карновського для оцінки функціонального статусу](#) (KPS) зазвичай використовуються для оцінки функціонального статусу у пацієнтів з раком.³⁵¹⁻³⁵³ Вважається, що пацієнти з вищими показниками за шкалою ECOG мають гірший функціональний статус, тоді як нижчі показники KPS пов'язані з гіршою виживаністю при більшості серйозних захворювань. Пацієнтам з КПП <60% або ФК за ECOG ≥ 3 слід пропонувати лише паліативну/найкращу підтримуючу допомогу. Системну допомогу або хіміопроменеву терапію (тільки при місцевому неоперабельному захворюванні та за умови, що пацієнт не отримувал таку терапію раніше), слід пропонувати на додаток до паліативної/найкращої підтримуючої допомоги пацієнтам з кращим функціональним статусом (КПП $\geq 60\%$ або ФК за ECOG ≤ 2).

Збільшення виживаності при застосуванні системної терапії порівняно з паліативною/оптимальною підтримуючою терапією окремо для пацієнтів з поширеним раком шлунка спостерігалось у декількох рандомізованих випробуваннях.²⁴⁴⁻²⁴⁷ При початковому порівнянні між хіміотерапією та оптимальною підтримуючою терапією та оптимальною підтримуючою терапією окремо, ЗВ (8 проти 5 місяців) і час до прогресування (5 проти 2 місяців) були довшими у пацієнтів, які отримували хіміотерапію на додаток до оптимальної підтримуючої терапії при поширеному раку шлунка.²⁴⁴ Більшість пацієнтів у групі хіміотерапії (45%) досягли покращення або подовження якості життя протягом щонайменше 4 місяців порівняно з тими, хто отримувал найкращу підтримуючу терапію (20%). У недавньому рандомізованому випробуванні фази III додавання хіміотерапії другої лінії з використанням іринотекану дозволило досягти значного подовження ЗВ порівняно з оптимальною підтримуючою допомогою окремо у пацієнтів з метастатичною або місцево поширеною аденокарциномою шлунка або СШП (n=40).²⁴⁶ Медіана виживаності становила 4 місяці в групі, яка отримувала іринотекан і оптимальну підтримуючу допомогу, порівняно з 2,4 місяцями в групі, яка отримувала оптимальну підтримуючу допомогу. Однак

це дослідження було передчасно припинено через низький показник набору.

У більшому рандомізованому випробуванні (n=193) було встановлено, що у пацієнтів з поширеним раком шлунка хіміотерапія другої лінії іринотеканом (або доцетакселом) також значно збільшує ЗВ порівняно з оптимальною підтримуючою терапією (5,1 проти 3,8 місяців).²⁴⁷ У іншому рандомізованому випробуванні фази III додавання доцетакселу до оптимальної підтримуючої терапії асоціювалось зі збільшенням виживаності у пацієнтів з поширеною аденокарциномою стравоходу (n=33), СШП (n=59) або шлунка (n=76), у яких сталось прогресування під час 6 місячного застосування комбінованої хіміотерапії на основі платини та фторпіримідину.²⁴⁵ Після спостереження, медіана якого дорівнювала 12 місяців, медіана ЗВ становила 5,2 місяців у пацієнтів групи доцетакселу і оптимальної підтримуючої терапії порівняно з 3,6 місяцями у групі оптимальної підтримуючої терапії окремо (P=0,01). Тому додавання системної терапії до найкращої підтримуючої допомоги може покращити якість життя і подовжити виживаність у пацієнтів з поширеним раком шлунка. Для отримання повного списку конкретних схем для неоперабельного місцево поширеного, рецидивуючого або метастатичного захворювання див. *Принципи системної терапії*. Деякі зі схем та графіків застосування хіміотерапії, включених до цих настанов, ґрунтуються на екстраполяції даних, отриманих з опублікованої літератури та клінічної практики.

Нестача лейковорину

Лейковорин показаний до застосування разом із певними схемами на основі фторурацилу. Проте зараз у Сполучених Штатах спостерігається нестача лейковорину.³⁵⁴ Оскільки наразі відсутні спеціальні вказівки щодо заходів у такій ситуації, усі запропоновані стратегії є емпіричними. Однією з них є використання леволейковорину, який широко використовується в Європі. Доза леволейковорину 200 мг/м² еквівалентна 400 мг/м² стандартного лейковорину. Іншим варіантом є використання нижчих доз лейковорину для всіх пацієнтів, оскільки у кількох дослідженнях за участі пацієнтів з колоректальним раком було встановлено, що нижчі дози настільки ж ефективні, як і вищі.³⁵⁵⁻³⁵⁷ Однак, якщо лейковорин недоступний, група експертів рекомендує використовувати ці схеми без нього.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.08.2023 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою леволейковорин в Україні не зареєстровано. Лейковорин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою кальцію фолінат.

Паліативна/найкраща підтримуюча допомога

Метою паліативної/найкращої підтримуючої допомоги є попередження та полегшення страждань, а також підтримка якості життя пацієнтів та осіб, які здійснюють за ними догляд, незалежно від стадії захворювання чи потреби в інших методах лікування. У пацієнтів з поширеним або метастатичним раком шлунка паліативна/найкраща підтримуюча допомога забезпечує полегшення симптомів та покращення загальної якості життя і може призвести до подовження тривалості життя. Зокрема це стосується комплексного підходу. Отже, заохочується багатопрофільний підхід до паліативної/найкращої підтримуючої допомоги пацієнтам з раком шлунка.

Кровотеча

Гостра кровотеча часто виникає у пацієнтів з раком шлунка і може початись безпосередньо у пухлині або бути наслідком терапії. Пацієнти з гострою тяжкою кровотечею (гематемезісом або меленою) повинні пройти негайне ендоскопічне обстеження.³⁵⁸ Ефективність ендоскопічної терапії при кровотечах у пацієнтів з раком шлунка недостатньо вивчена, але обмежені дані свідчать про те, що, незважаючи на початкову ефективність ендоскопічної терапії, частота повторних кровотеч дуже висока.^{359,360} Поширені варіанти ендоскопічного лікування включають ін'єкційну терапію, механічну терапію (наприклад, ендоскопічні скоби), абляційну терапію (наприклад, аргоноплазмову коагуляцію) або комбінацію методів.³⁵⁹ Інтервенційна радіологія з ангіографічною емболізацією може бути корисною в ситуаціях, коли ендоскопія не інформативна. Крім того, було встановлено, що дистанційна променева терапія (ДПТ) дозволяє ефективно лікувати гострі та хронічні шлунково-кишкові кровотечі.^{361,362} Також для зниження ризику кровотечі при раку шлунка можна призначити інгібітори

протонної помпи, однак наразі немає остаточних даних, що підтверджують їх ефективність за цим показанням.

Непрохідність

Основними цілями паліативної допомоги для пацієнтів зі злоякісною непрохідністю шлунка є зменшення нудоти та блювання та, за можливості, відновлення перорального вживання їжі. Слід індивідуалізувати ведення злоякісної непрохідності шлунка і обирати варіанти лікування за клінічними показаннями. Варіанти лікування, що використовуються для полегшення або обходу непрохідності, включають хірургічну операцію (гастроєюностомію¹³⁸ або гастректомію у окремих пацієнтів¹³⁶), ДПТ, хіміотерапію та ендоскопічне розміщення ентерального стента для полегшення непрохідності отвору воротаря¹³⁸ або езофагеального стента при непрохідності СШП/кардіального відділу шлунка. Ендоскопічне розміщення МССР є безпечним та ефективним і мінімально інвазивним методом паліативної допомоги для пацієнтів з обструкцією просвіту, зумовленою поширеним раком шлунка.³⁶³⁻³⁶⁶ За даними систематичного огляду пацієнти, які пройшли ендоскопічне розміщення МССР, краще переносили пероральний прийом, а термін їх перебування в стаціонарі був коротшим, ніж у пацієнтів, які отримали гастроєюностому.³⁶⁷ За результатами іншого систематичного огляду розміщення МССР дозволяє досягти більш сприятливих результатів у пацієнтів з відносно короткою тривалістю життя, в той час як гастроєюностомія є оптимальним варіантом для пацієнтів з більш сприятливим прогнозом.¹³⁸ У рандомізованому випробуванні було отримано подібні результати.³⁶⁸ Однак ці висновки мають бути підтвержені в більш масштабних рандомізованих дослідженнях.

Коли полегшення або обхід непрохідності неможливі, головна мета полягає в зменшенні симптомів непрохідності за допомогою дренажної гастростомії.³⁶⁹ Для декомпресії шлунка, якщо дозволяє розташування пухлини, гастростомічний зонд можна розмістити черезшкірно, ендоскопічно, хірургічно або під часу сеансу інтервенційної радіології. Пацієнтам з непрохідністю отвору воротаря може допомогти черезшкірна декомпресійна гастростомія.^{370,371} За наявності асцити, щоб зменшити ризик інфекційних ускладнень, його слід висушити перед розміщенням дренажної гастростомії.^{372,373} Для забезпечення належного

споживання калорій та нутритивної підтримки пацієнтів, які не можуть вживати їжу перорально, можна розмістити гастростомічний зонд при непрохідності СШП/кардіального відділу шлунка або єюностомічний зонд для харчування при непрохідності середніх та дистальних відділів шлунка. Також можна запропонувати консультацію дієтолога.

Біль

ДПТ або хіміотерапія допомагають полегшити біль. Якщо пацієнт відчуває біль, пов'язаний з пухлиною, біль слід оцінити та лікувати відповідно до [Настанов NCCN з ведення онкологічного болю у дорослих](#). Сильний неконтрольований біль після встановлення шлункового стента слід купірувати шляхом негайного ендоскопічного видалення стента.

Нудота і блювання

Пацієнтів, у яких виникають нудота і блювання, слід лікувати відповідно до [Настанов NCCN щодо протиблювотної терапії](#). Нудота і блювання можуть бути пов'язані з обструкцією просвіту, тому необхідно провести ендоскопічне або флюорографічне обстеження, щоб виявити наявність обструкції.

Вживання

На додаток до допомоги, яку надають усім пацієнтам, які перенесли лікування (див. [Настанови NCCN з вживання](#)), особи, які перенесли рак шлунка, мають особливі потреби в довгостроковій допомозі через характер свого захворювання та лікування. Тому скринінг і лікування довгострокових наслідків мають велике значення для всіх пацієнтів з раком шлунка, які перенесли лікування. Однак через відсутність великих рандомізованих випробувань рекомендації з ведення пацієнтів, які перенесли лікування, надані експертною групою, ґрунтуються на менших дослідженнях та клінічному досвіді. Плани ведення пацієнтів, які перенесли лікування, мають включати відповідні терміни передачі відповідальності за таке ведення лікуючому лікарю та підтримку терапевтичних відносин з лікуючим лікарем протягом усього життя. Слід чітко розмежувати обов'язки групи онкологів та лікуючих лікарів у веденні пацієнтів, які перенесли лікування, при цьому пацієнта слід поінформувати про ці обов'язки. У більшості випадків планове спостереження за пацієнтами з раком шлунка не рекомендується протягом більш ніж 5 років після завершення лікування.

Нагляд потрібно поєднувати з відповідною стандартною медичною допомогою, включно з плановим медичним обслуговуванням, профілактичною допомогою та онкоскринінгом. Пацієнтам з раком шлунка, які перенесли лікування, слід порадити підтримувати здорову масу тіла, вести фізично активний спосіб життя, дотримуватись здорового раціону харчування з переважанням рослинних продуктів та обмежити споживання алкоголю. Також заохочується відмова від куріння. Додаткові профілактичні заходи щодо здоров'я та імунізацію слід проводити за показаннями під наглядом або разом з лікуючим лікарем.

Поширені проблеми, з якими стикаються пацієнти з раком шлунка, які перенесли лікування, включають втрату маси тіла, діарею, нейропатію, спричинену хіміотерапією, і втомлюваність. Втрату маси тіла та втомлюваність можна ефективно контролювати, регулярно вимірюючи масу тіла пацієнтів, заохочуючи частіше споживання їжі невеликими порціями без вживання рідини, а також заохочуючи фізичну активність та застосування енергозберігаючих заходів. Для лікування діареї рекомендується використовувати протидіарейні препарати, проносні засоби, що збільшують обсяг кишкового вмісту, або розглянути можливість зміни раціону харчування. Дулоксетин можна розглянути як варіант лікування болісної нейропатії, індукованої хіміотерапією, але він неефективний у разі оніміння або поколювання. Остеопенія/остеопороз є ще одним поширеним довгостроковим наслідком, викликаним дефіцитом вітаміну D, кальцію, фосфору та інших вітамінів і мінералів, у пацієнтів з раком шлунка, які перенесли лікування. Було встановлено, що прийом вітаміну D та застосування інших методів лікування покращує здоров'я кісток у цих пацієнтів.^{374,375} Тому слід вимірювати щільність кісткової тканини через регулярні проміжки часу, а низьку щільність слід коригувати відповідно до національних Настанов.³⁷⁶

На додаток до проблем, обговорених вище, пацієнти з раком шлунка, які перенесли гастректомію, стикаються з іншими довгостроковими проблемами зі здоров'ям, включно з розладами травлення і дефіцитом поживних речовин. Пацієнтам з розладом травлення слід порадити уникати продуктів, які підвищують кислотоутворення (таких як цитрусові соки, томатні соуси, гострі страви) або знижують тонус шлунково-стравохідного сфінктера (таких як кофеїн, перцева м'ята, шоколад). Також можна

розглянути можливість застосування інгібітору протонної помпи. Через дефіцит багатьох вітамінів і мінералів та інші шлунково-кишкові розлади пацієнти, які перенесли гастректомію, також мають унікальні потреби в харчуванні.³⁷⁷ Дослідження показали, що довгострокова анемія, дефіцит заліза та дефіцит вітаміну B₁₂ часто зустрічаються у пацієнтів, які перенесли гастректомію з приводу раку шлунка.^{378,379} Застосування вітаміну B₁₂³⁸⁰ та заліза³⁸¹ є безпечним та ефективним для усунення такого дефіциту. За необхідності можна розглянути можливість направлення до дієтолога або служби харчування для індивідуального консультування.

Пацієнти, які перенесли тотальну гастректомію, піддаються особливому ризику довгострокових проблем зі здоров'ям, оскільки було встановлено, що вони мають більше обмежень і значно гіршу якість життя в порівнянні з тими, хто переніс часткову гастректомію.³⁸²⁻³⁸⁴ Проспективне дослідження за участю 254 пацієнтів, за якими спостерігали протягом 5 років після гастректомії (часткової або повної) з приводу раку шлунка, виявило, що симптоми, у тому числі діарея, дисфагія, рефлюкс, обмеження в їжі, фізичне функціонування, когнітивні функції та втомлюваність, негативно впливають на довгострокову якість життя пацієнтів.³⁸⁵ Демпінг-синдром, який виникає внаслідок швидкого вивільнення вмісту шлунка в тонку кишку, є ще однією проблемою для тих, хто переніс тотальну гастректомію. Пацієнти, які страждають на ранній демпінг-синдром (протягом 30 хвилин після прийому їжі), можуть відчувати прискорене серцебиття, діарею, нудоту та судоми, тоді як у пацієнтів із пізнім демпінг-синдромом (протягом 2–3 годин після прийому їжі) можуть виникати запаморочення, голод, холодний піт і непритомність. У великому дослідженні за участю 1 153 осіб, які перенесли резекцію шлунка, повідомлялося, що 67,6% та 38,4% пацієнтів зазнали раннього та пізнього розвитку демпінг-синдрому відповідно.³⁸⁶ Щоб скоригувати симптоми демпінг-синдрому, група експертів рекомендує внести зміни в раціон харчування, включно з частим харчуванням протягом дня, униканням вживання рідини під час їжі, а також споживанням страв з високим вмістом білка і клітковини та низьким вмістом простих вуглеводів і цукру.

Група експертів рекомендує розробити план ведення пацієнтів, які

перенесли лікування, який включає інформацію про отримане лікування (хірургічні операції, ПТ та системну терапію), спостереження, нагляд, рекомендації щодо скринінгу та потребу у веденні гострих, пізніх і довгострокових наслідків лікування та ризиків для здоров'я. Слід чітко розмежувати обов'язки онкологів, лікуючих лікарів і лікарів вузьких спеціальностей у плані ведення пацієнтів, які пройшли лікування. Довгострокові плани ведення пацієнтів, які перенесли лікування, також мають включати періодичну оцінку поточних потреб та виявлення відповідних ресурсів, включно з термінами передачі відповідальності за таке ведення (у відповідних випадках).

Резюме

Рак шлунка поширений у багатьох частинах світу, а в західних країнах його часто діагностують на пізніх стадіях. Фактори ризику розвитку раку шлунка включають інфекцію (*H. pylori*), куріння та велике споживання солі. Деякі типи раку шлунка асоціюються зі спадковими синдромами схильності до розвитку пухлин. Особу з генетичною схильністю рекомендується направити до фахівця з онкологічної генетики. Група експертів NCCN настійно рекомендує залучення багатопрофільної групи до процесу ведення пацієнтів з раком шлунка. Найкраща підтримуюча допомога є невід'ємною частиною лікування, особливо у пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним захворюванням.

EP (EPSCO або EPSCD) — це варіант початкового лікування для пацієнтів з пухлинами на ранніх стадіях (T1s або T1a). Пацієнти без медичних протипоказань з операбельними пухлинами T1b чи вище, будь-якого N мають пройти хірургічну операцію з лімфодисекцією. Періопераційна хімотерапія є оптимальним варіантом (категорія 1) для пацієнтів з операбельними пухлинами T2 чи вище, будь-якого N, тоді як пацієнти з пухлинами T1b можуть пройти хірургічну операцію окремо. Для цих пацієнтів можна розглянути можливість проведення передопераційної хіміопроменевої терапії (категорія 2B). Після резекції R0 післяопераційна хіміопроменева терапія рекомендується пацієнтам з пухлинами T3–T4, будь-якого N або пухлинами будь-якого T, N+, які пройшли лімфодисекцію, меншу ніж D2, та не отримали попередньої хіміопроменевої терапії (категорія 1). Окремі пацієнти з пухлинами T2, N0 та високоризиковими особливостями також можуть бути розглянуті для

післяопераційної хіміопроменевої терапії. Післяопераційну хімотерапію слід зарезервувати для пацієнтів з пухлинами T3–T4, будь-якого N або пухлинами будь-якого T, N+, які пройшли лімфодисекцію D2 (категорія 1). Післяопераційна хіміопроменева терапія рекомендується всім пацієнтам із залишковим захворюванням на хірургічних краях, якщо її не було призначено раніше.

Пацієнтам з неоперабельним та/або метастатичним захворюванням можна запропонувати найкращу підтримуючу допомогу та паліативну допомогу з чи без системної терапії або хіміопроменевої терапії, залежно від функціонального статусу та попереднього лікування.

Таргетна терапія забезпечує обнадійливі результати в лікуванні пацієнтів з поширеним раком шлунка. Схема трастузумаб плюс хімотерапія рекомендується як терапія першої лінії для пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним раком шлунка. Рамуцирумаб, у вигляді монотерапії або у комбінації з паклітакселом (оптимально), та пембролізумаб (з приводу пухлин з MSI-H/dMMR) включені як варіанти терапії другої лінії або подальшої терапії для пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Пембролізумаб також включений як варіант терапії третьої лінії або подальшої терапії з приводу аденокарциноми шлунка з рівнем експресії PD-L1 з КПП >1. Нещодавно додані таргетні методи лікування включають ентректиніб та ларотректиніб для терапії другої лінії або подальшої терапії з приводу пухлин, позитивних за злиттям гена *NTRK*.

Настанови NCCN з раку шлунка описують підхід до лікування пацієнтів з раком шлунка, заснований на доказах і консенсусі. Група експертів заохочує пацієнтів з раком шлунка брати участь у клінічних випробуваннях з належним дизайном, які досліджують нові терапевтичні стратегії для подальшого прогресу в цій галузі.

JIITEPATYPA

1. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018;10:239-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29445300>.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489633>.
3. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016;11:2959-2964. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27123046>.
4. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Cancer Stat Facts: Stomach Cancer*. 2018. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>. Accessed March 11, 2020.
5. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667886>.
6. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:42-54. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648970/>.
7. 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 Cancer J Clin* 2018;68:394-424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>.
8. Zhao JK, Wu M, Kim CH, et al. Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach, and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275735>.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912902/>.
10. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: United States of America cancer fact sheet. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>. Accessed March 11, 2020.
11. Bergquist JR, Leiting JL, Habermann EB, et al. Early-onset gastric cancer is a distinct disease with worrisome trends and oncogenic features. *Surgery* 2019;166:547-555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331685>.
12. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:700-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618998>.
13. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, et al. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:591-603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29579788>.
14. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:251-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943016>.
15. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012;23:28-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536659>.
16. He Z, Zhao TT, Xu HM, et al. Association between alcohol consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017;8:84459-84472. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29137439>.
17. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017;8:99013-99023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29228746>.
18. Falk J, Carstens H, Lundell L, Albertsson M. Incidence of carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. Changes over time and geographical differences. *Acta Oncol* 2007;46:1070-1074. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851842>.
19. Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2002;102:422-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402314>.
20. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
21. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591882>.
22. Dixon M, Seevaratnam R, Wirtzfeld D, et al. A RAND/UCLA appropriateness study of the management of familial gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:533-541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22941158>.

23. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998;58:4086-4089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751616>.
24. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* 2004;53:775-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138199>.
25. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729114>.
26. Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML, et al. Comparison of CDH1 penetrance estimates in clinically ascertained families vs families ascertained for multiple gastric cancers. *JAMA Oncol* 2019;5:1325-1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31246251>.
27. Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1890-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19408054>.
28. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S153-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160243>.
29. Chen Y, Kingham K, Ford JM, et al. A prospective study of total gastrectomy for CDH1-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2594-2598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424370>.
30. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, et al. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery* 2011;149:347-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719348>.
31. Lim YC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointest Endosc* 2014;80:78-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472763>.
32. Masciari S, Larsson N, Senz J, et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 2007;44:726-731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660459>.
33. Carvajal-Carmona LG. PALB2 as a familial gastric cancer gene: is the wait over? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:451-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706559>.
34. Fewings E, Larionov A, Redman J, et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:489-498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706558>.
35. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell* 2018;173:355-370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625052>.
36. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008:1-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559331>.
37. Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition- update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Dis Markers* 2004;20:269-276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15528792>.
38. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098912>.
39. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997;74:551-555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9355980>.
40. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188721>.
41. Watson P, Vasen HFA, Mecklin J-P, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.
42. Win AK, Lindor NM, Young JP, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1363-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933731>.
43. Kim J, Braun D, Ukaegbu C, et al. Clinical factors associated with gastric cancer in individuals with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;18:830-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31319185>.
44. Larsen Haidle J, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome.

- GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al.; 2003 [Last updated March 9, 2017]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>.
45. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 1998;5:751-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869523>.
 46. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428765>.
 47. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425897>.
 48. Hearle NC, Rudd MF, Lim W, et al. Exonic STK11 deletions are not a rare cause of Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2006;43:e15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16582077>.
 49. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113065>.
 50. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-3215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707622>.
 51. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258-1264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051941>.
 52. van Lier MGF, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205875>.
 53. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013;45:606-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415580>.
 54. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
 55. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822006>.
 56. Anaya DA, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA. Extracolonic manifestations of hereditary colorectal cancer syndromes. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:263-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20011437>.
 57. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006;63:570-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564854>.
 58. Setia N, Clark JW, Duda DG, et al. Familial gastric cancers. *Oncologist* 2015;20:1365-1377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424758>.
 59. Sanz MM, German J, Cunniff C. Bloom's Syndrome. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al.; 2006:[last updated: April 7, 2016]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>.
 60. Stoffel EM. Heritable gastrointestinal cancer syndromes. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:509-527. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546846>.
 61. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual* (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.
 62. Bando E, Makuuchi R, Irino T, et al. Validation of the prognostic impact of the new tumor-node-metastasis clinical staging in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019;22:123-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29357013>.
 63. Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer* 2017;20:217-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897166>.
 64. In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3683-3691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28895113>.
 65. Huang SF, Chien TH, Fang WL, et al. The 8th edition American Joint Committee on gastric cancer pathological staging classification performs well in a population with high proportion of locally advanced disease. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1634-1639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29941227>.
 66. Abdalla EK, Pisters PWT. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:513-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297943>.
 67. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:2107-2116. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513817>.

68. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol* 2004;31:530-541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297944>.
69. Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000;35:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832666>.
70. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S19-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237654>.
71. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative. *J Am Coll Surg* 2015;220:48-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283742>.
72. Tsendsuren T, Jun S-M, Mian X-H. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:43-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16440415>.
73. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:288-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552348>.
74. Wieder HA, Krause BJ, Herrmann K. PET and PET-CT in esophageal and gastric cancer. *Methods Mol Biol* 2011;727:59-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331929>.
75. Chen J, Cheong J-H, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005;103:2383-2390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856477>.
76. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, et al. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging* 2006;31:25-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333707>.
77. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:449-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147324>.
78. Lim JS, Yun MJ, Kim M-J, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006;26:143-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418249>.
79. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006;191:134-138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399124>.
80. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915368>.
81. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3173-3180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585870>.
82. De Andrade JP, Mezhir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014;110:291-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24850538>.
83. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004;22:2395-2403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197201>.
84. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000;232:362-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973386>.
85. Roder JD, Botcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. *Cancer* 1998;82:621-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9477092>.
86. Naffouje SA, Salti GI. Extensive lymph node dissection improves survival among American patients with gastric adenocarcinoma treated surgically: analysis of the National Cancer Database. *J Gastric Cancer* 2017;17:319-330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302372>.
87. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;23:7114-7124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192595>.
88. Yuan SQ, Chen YT, Huang ZP. Equipping the 8th edition American Joint Committee on Cancer staging for gastric cancer with the 15-node minimum: a population-based study using recursive partitioning analysis. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1591-1598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752402>.

89. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg* 1999;229:303-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10077040>.
90. Mansour JC, Tang L, Shah M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2007;14:3412-3418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909917>.
91. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003;98:1521-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508841>.
92. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2721-2727. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298411>.
93. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045774>.
94. Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. *Cancer Protocol Templates*. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017.
95. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:691-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646280>.
96. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441328>.
97. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2- positive gastric cancer and its impact on survival outcomes-a systematic review. *Int J Cancer* 2012;130:2845-2856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21780108>.
98. Gomez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol* 2012;65:751-757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569536>.
99. Jorgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer-a systematic analysis of data from the literature. *J Cancer* 2012;3:137-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481979>.
100. Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;24:6248-6256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348637>.
101. Cho JH, Lim JY, Cho JY. Survival analysis based on human epidermal growth factor 2 status in stage II-III gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:7407-7414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29151694>.
102. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value-conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010;32:57-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20208134>.
103. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA international collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012;23:2656-2662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689179>.
104. Kunz PL, Mojtahed A, Fisher GA, et al. HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population: clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20:13-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617522>.
105. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668283>.
106. Yan B, Yau EX, Bte Omar SS, et al. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. *J Clin Pathol* 2010;63:839-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696687>.
107. Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer: results of the large, multinational HER-EAGLE study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26:239-245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490762>.
108. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:476-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038874>.
109. 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;376:687-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>.

110. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:446-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129524>.
111. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422971>.
112. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665045>.
113. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accessed February 21, 2020.
114. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.
115. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006;8:305-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825502>.
116. Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for reporting results of DNA mismatch repair testing in patients being considered for checkpoint inhibitor immunotherapy. College of American Pathologists 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cpgeneral-dnamismatchrepair-18biomarker-1001.pdf>.
117. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577093.htm>. Accessed February 21, 2020.
118. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019;25:7035-7045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383735>.
119. Sousa H, Pinto-Correia AL, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. EpsteinBarr virus is associated with gastric carcinoma: the question is what is the significance? *World J Gastroenterol* 2008;14:4347-4351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18666324>.
120. Jacome AA, Lima EM, Kazzi AI, et al. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: a distinct molecular subtype of the disease? *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49:150-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27192582>.
121. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the Cancer Genome Atlas project. *Clin Cancer Res* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747339>.
122. Hewitt LC, Inam IZ, Saito Y, et al. Epstein-Barr virus and mismatch repair deficiency status differ between oesophageal and gastric cancer: a large multi-centre study. *Eur J Cancer* 2018;94:104-114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550565>.
123. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, et al. Determinants of EpsteinBarr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011;105:38-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654677>.
124. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:664-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966089>.
125. Cho J, Kang MS, Kim KM. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and specific features of the accompanying immune response. *J Gastric Cancer* 2016;16:1-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27104020>.
126. Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1496-1506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465786>.
127. Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-infected gastric cancers. *Oncotarget* 2016;7:32925-32932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147580>.
128. Cho J, Lee J, Bang H, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts survival in patients with gastric carcinoma with microsatellite instability. *Oncotarget* 2017;8:13320-13328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076847>.
129. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-1844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230264>.
130. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992;10:1933-1942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453207>.

131. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 1994;10:12-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115781>.
132. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15555971>.
133. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999;230:170-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10450730>.
134. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607678>.
135. Marano L, Rondelli F, Bartoli A, et al. Oncologic effectiveness and safety of splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anticancer Res* 2018;38:3609-3617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848717>.
136. Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol* 2007;95:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262741>.
137. Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel. *JAMA Surg* 2014;149:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225775>.
138. Jeurnink SM, van Eijck CHJ, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559659>.
139. Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29845610>.
140. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17094022>.
141. Biondi A, D'Ugo D, Cananzi FC, et al. Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? *Eur J Surg Oncol* 2015;41:779-786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25899981>.
142. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S70-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895615>.
143. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082726>.
144. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188901>.
145. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409751>.
146. Enzinger PC, Benedetti JK, Meyerhardt JA, et al. Impact of hospital volume on recurrence and survival after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 2007;245:426-434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435550>.
147. Degiuli M, Sasako M, Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg* 2010;97:643-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20186890>.
148. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:23-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375296>.
149. Mogal H, Fields R, Maithel SK, Votanopoulos K. In patients with localized and resectable gastric cancer, what is the optimal extent of lymph node dissection-D1 Versus D2 Versus D3? *Ann Surg Oncol* 2019;26:2912-2932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31076930>.
150. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028313>.
151. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1727-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150592>.
152. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012 15 Suppl 1:S60-69. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138927>.

153. Jiang L, Yang KH, Chen Y, et al. Systematic review and metaanalysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:595-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668465>.
154. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized surgery for gastric adenocarcinoma: a meta-analysis of D1 versus D2 lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1820-1827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348779>.
155. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, et al. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401-407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11935130>.
156. Reyes CD, Weber KJ, Gagner M, Divino CM. Laparoscopic vs open gastrectomy. A retrospective review. *Surg Endosc* 2001;15:928-931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605108>.
157. Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: an update meta-analysis based on randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2013;27:2466-2480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361259>.
158. Wang W, Li Z, Tang J, et al. Laparoscopic versus open total gastrectomy with D2 dissection for gastric cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1721-1734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990014>.
159. Lin JX, Lin JL, Zheng CH, et al. Short- and long-term outcomes of laparoscopy-assisted versus open total gastrectomy for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget* 2017;8:80029-80038. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108385>.
160. Wei Y, Yu D, Li Y, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: a meta-analysis based on high-quality retrospective studies and clinical randomized trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:577-590. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30146236>.
161. Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1983-1992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31135850>.
162. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Randomized phase III trial of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912). *J Clin Oncol* 2019;37:4020. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4020.
163. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:142-151. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30332-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30332-2).
164. Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KCLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:506-513. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30730546>.
165. Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, Levi AJ. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. *Gut* 1975;16:884-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1193417>.
166. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-231. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7054024>.
167. Akiyama M, Ota M, Nakajima H, et al. Endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms using a ligating device. *Gastrointest Endosc* 1997;45:182-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041007>.
168. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21573742>.
169. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991;181:426-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1924784>.
170. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, et al. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1853-1859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357856>.
171. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Endoscopic ultrasonography is valuable for identifying early gastric cancers meeting expanded-indication criteria for endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc* 2011;25:841-848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20734082>.
172. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012886>.
173. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002839>.

174. Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Kampschoer GH, et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cancer patients. *World J Surg* 1993;17:410-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8337889>.
175. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:88-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16767363>.
176. Youn JC, Youn YH, Kim TI, et al. Factors affecting long-term clinical outcomes of endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2006;53:643-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16995480>.
177. Kim JJ, Lee JH, Jung H-Y, et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:693-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905010>.
178. Choi KS, Jung HY, Choi KD, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2011;73:942-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392757>.
179. Chung I-K, Lee JH, Lee S-H, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1228-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249769>.
180. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001058>.
181. Akasaka T, Nishida T, Tsutsui S, et al. Short-term outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric neoplasm: multicenter survey by osaka university ESD study group. *Dig Endosc* 2011;23:73-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21198921>.
182. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011;43:664-670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623560>.
183. Sugimoto T, Okamoto M, Mitsuno Y, et al. Endoscopic submucosal dissection is an effective and safe therapy for early gastric neoplasms: a multicenter feasible study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:124-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21959325>.
184. Chaves DM, Moura EGH, Milhomem D, et al. Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophageal cancer: a multi-institutional analysis. *Arq Gastroenterol* 2013;50:148-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23903626>.
185. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Endoscopy* 2013;45:703-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990481>.
186. Repici A, Zullo A, Hassan C, et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplastic lesions: a western series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1261-1264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23925276>.
187. Oda I, Saito D, Tada M, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:262-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235627>.
188. Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Benefits of endoscopic submucosal dissection according to size and location of gastric neoplasm, compared with conventional mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1102-1106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19383079>.
189. Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, et al. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009;41:746-750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681023>.
190. Watanabe T, Kume K, Taip M, et al. Gastric mucosal cancer smaller than 7mm can be treated with conventional endoscopic mucosal resection as effectively as with endoscopic submucosal dissection. *Hepatogastroenterology* 2010;57:668-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20698247>.
191. Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011;25:2666-2677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424201>.
192. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76:763-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884100>.
193. Zhao Y, Wang C. Long-term clinical efficacy and perioperative safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: an updated meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:3152346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29568748>.
194. Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). *Digestive Endoscopy* 2004;16:34-38. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2004.00313.x>.
195. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis.

- World J Gastrointest Endosc 2014;6:555-563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400870>.
196. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156645>.
197. Ahn JY, Jung HY, Choi KD, et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74:485-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741645>.
198. Schmidt C, Gerdes H, Hawkins W, et al. A prospective observational study examining quality of life in patients with malignant gastric outlet obstruction. *Am J Surg* 2009;198:92-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482259>.
199. Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11419831>.
200. Shike M, Latkany L, Gerdes H, Bloch AS. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:536-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934158>.
201. Lightdale CJ, Botet JF, Kelsen DP, et al. Diagnosis of recurrent upper gastrointestinal cancer at the surgical anastomosis by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1989;35:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2676688>.
202. Park SR, Lee JS, Kim CG, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2008;112:2368-2376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404697>.
203. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387328>.
204. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:283-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872272>.
205. Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:1511-1520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570342>.
206. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2:865-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4186452>.
207. Schein PS. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982;49:1771-1777. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6176313>.
208. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-1312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910321>.
209. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869212>.
210. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92:176-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586672>.
211. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol* 2006;79:497-503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16714752>.
212. Minn AY, Hsu A, La T, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Cancer* 2010;116:3943-3952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564136>.
213. Chakravarty T, Crane CH, Ajani JA, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:581-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137021>.
214. Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, et al. Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer. *Strahlenther Onkol* 2013;189:417-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23558673>.
215. Liu GF, Bair RJ, Bair E, et al. Clinical outcomes for gastric cancer following adjuvant chemoradiation utilizing intensity modulated versus three-dimensional conformal radiotherapy. *PLoS One* 2014;9:e82642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416146>.
216. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921048>.

217. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741>.
218. Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer: still a multidisciplinary global challenge? *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:441-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501086>.
219. Cai Z, Yin Y, Shen C, et al. Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: a network meta-analysis of the literature from the past 20 years. *Surg Oncol* 2018;27:563-574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217320>.
220. Cocolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;51:120-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413875>.
221. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, 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* 2019;393:1948-1957. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/>.
222. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>.
223. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, 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* 2018;19:616-628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650363>.
224. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>.
225. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, 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;30:2327-2333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585691>.
226. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430-2436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368551>.
227. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>.
228. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254683>.
229. Noh SH, Park SR, Yang HK, 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;15:1389-1396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439693>.
230. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy In Stomach Tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2015;33:3130-3136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559811>.
231. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226517>.
232. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>.
233. Slagter AE, Jansen EPM, van Laarhoven HWM, et al. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer* 2018;18:877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200910>.
234. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:519-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456051>.
235. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774-2780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254045>.
236. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters

- dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:1237-1244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718321>.
237. Rivera F, Galan M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1430-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540072>.
238. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556041>.
239. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>.
240. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065561>.
241. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemotherapy alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401004>.
242. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139439>.
243. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184384>.
244. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093725>.
245. Ford ER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>.
246. Thuss-Patience PC, 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;47:2306-2314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>.
247. Kang JH, Lee SI, Lim do H, 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* 2012;30:1513-1518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412140>.
248. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>.
249. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382098>.
250. Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243774>.
251. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549707>.
252. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514373>.
253. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>.
254. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:4543-4548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454110>.
255. Al-Batran S-E, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric

- cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:658-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966088>.
256. Park YH, Lee JL, Ryoo BY, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:623-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522863>.
257. Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2010;56:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357440>.
258. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1529-1534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>.
259. Wang G, Yang B, Fu Z, et al. Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2019;24:614-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30919257>.
260. Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): the GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4006.
261. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, et al. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2005;50:2218-2223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416165>.
262. Ajani JA, Baker J, Pisters PWT, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2002;94:641-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857295>.
263. Moehler M, Haas U, Siebler J, et al. Weekly treatment with irinotecan, folinic acid and infusional 5-fluorouracil (ILF) in patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2003;14:645-650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501387>.
264. Pozzo C, Barone C, Szanto J, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:1773-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550582>.
265. Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, et al. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005;92:2122-2128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942629>.
266. Beretta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, et al. Irinotecan, fluorouracil and folinic acid (FOLFIRI) as effective treatment combination for patients with advanced gastric cancer in poor clinical condition. *Tumori* 2006;92:379-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168428>.
267. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-1457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558665>.
268. Brell JM, Krishnamurthi SS, Javle M, et al. A multi-center phase II study of oxaliplatin, irinotecan, and capecitabine in advanced gastric/gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:851-857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670776>.
269. Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, et al. Weekly docetaxel, cisplatin, and irinotecan (TPC): results of a multicenter phase II trial in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:475-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139178>.
270. Lustberg MB, Bekaii-Saab T, Young D, et al. Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:713-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354452>.
271. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2010;21:71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605504>.
272. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase iii study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French Intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>.
273. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>.
274. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for

- advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007;25:3217-3223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664469>.
275. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008;19:1882-1887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669868>.
276. Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4014. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4014.
277. Inal A, Kaplan MA, Kucukoner M, Isikdogan A. Docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with modified docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of single institution. *Neoplasma* 2012;59:233-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248282>.
278. Di Lauro L, Vici P, Belli F, et al. Docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine combination chemotherapy for metastatic gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014;17:718-724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318671>.
279. 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* 2015;26:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416687>.
280. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, 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* 2015;33:3874-3879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119>.
281. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079171>.
282. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716036>.
283. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576922>.
284. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110025>.
285. Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763571>.
286. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506170>.
287. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319239>.
288. Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Med Oncol* 2007;24:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917090>.
289. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912736>.
290. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351256>.
291. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956258>.
292. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92:1976-1983. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928658>.

293. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>.

294. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, 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* 2014;383:31-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094768>.

295. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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* 2014;15:1224-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240821>.

296. Klemmpner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24:475-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470690>.

297. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.

298. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

299. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543932>.

300. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

301. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

302. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, 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* 2013;31:4438-4444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190112>.

303. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.

304. Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192279>.

305. Maugeri-Sacca M, Pizzuti L, Sergi D, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330513>.

306. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, 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* 2008;31:151-156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391599>.

307. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679122>.

308. Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685830>.

309. Burtness B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel/irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-1248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429872>.

310. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Lonsurf for recurrent, metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm632032.htm>. Accessed March 6, 2020.

311. Bando H, Doi T, Muro K, et al. A multicenter phase II study of TAS102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). *Eur J Cancer* 2016;62:46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208903>.

312. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-

- blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355453>.
313. Ilson DH, Tabernero J, Prokharau A, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil treatment in patients with metastatic gastric cancer who had undergone gastrectomy: subgroup analyses of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31600365>.
314. Shitara K, Doi T, Hosaka H, et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) aged ≥ 65 years with metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (mGC/mGEJC): subgroup analysis from TAGS. *J Clin Oncol* 2019;37:4037. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4037.
315. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves trastuzumab (Herceptin) 2010. Available at: <http://wayback.archiveit.org/7993/20170113081145/http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm230418.htm>. Accessed February 21, 2020.
316. U.S. Food and Drug Administration. Ramucirumab in combination with paclitaxel. 2014. Available at: <http://wayback.archiveit.org/7993/20170111231651/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm421930.htm>. Accessed February 21, 2020.
317. U.S. Food and Drug Administration. Ramucirumab. 2014. Available at: <http://wayback.archiveit.org/7993/20170111231700/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm394260.htm>. Accessed February 21, 2020.
318. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:195. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.195.
319. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed July 14, 2020.
320. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrkgene-fusions>. Accessed July 14, 2020.
321. 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 Chemother Pharmacol* 2019;83:1175-1181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30927036>.
322. Soularue E, 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;102:324-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744576>.
323. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (TACT Study). *J Clin Oncol* 2020;38:1919-1927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208960>.
324. Tabernero J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-response analyses of ramucirumab from two randomized, phase III trials of second-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2215-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716815>.
325. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:420-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718072>.
326. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:717-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157491>.
327. Wainberg ZA, Yoon HH, Catenacci DVT, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) alone or in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer: long-term follow up from KEYNOTE-059. *J Clin Oncol* 2019;37:4009. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4009.
328. Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 2: safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:4012. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4012.
329. Wainberg ZA, Jalal S, Muro K, et al. KEYNOTE-059 update: efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017;28:v605-v649. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx440.020>.
330. Catenacci DV, Wainberg Z, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017;28:suppl_3. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx302.008>.
331. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or

- gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22:828-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911859>.
332. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123-133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880231>.
333. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.
334. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.
335. Arnold A, Daum S, von Winterfeld M, et al. Analysis of NTRK expression in gastric and esophageal adenocarcinoma (AGE) with panTRK immunohistochemistry. *Pathol Res Pract* 2019;215:152662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575452>.
336. Shinozaki-Ushiku A, Ishikawa S, Komura D, et al. The first case of gastric carcinoma with NTRK rearrangement: identification of a novel ATP1B-NTRK1 fusion. *Gastric Cancer* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189226>.
337. Siewert JR. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction classification, pathology, and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182. Available at: <https://academic.oup.com/dote/article-abstract/9/3/173/2798630>.
338. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973385>.
339. The Gastrointestinal Tumor Study Group. The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990;66:2324-2330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700927>.
340. Du C, Zhou Y, Huang K, et al. Defining a high-risk subgroup of pathological T2N0 gastric cancer by prognostic risk stratification for adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2153-2158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21938559>.
341. Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:448-454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904573>.
342. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671934>.
343. Song J, Lee HJ, Cho GS, et al. Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1,417 patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1777-1786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151217>.
344. Lee JH, Kim HI, Kim MG, et al. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease-free for more than 5 years after primary resection. *Surgery* 2016;159:1090-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26747230>.
345. Jin LX, Moses LE, Squires MH, 3rd, et al. Factors associated with recurrence and survival in lymph node-negative gastric adenocarcinoma: a 7-institution study of the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg* 2015;262:999-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607760>.
346. Honda M, Hiki N, Kinoshita T, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage I gastric cancer: the LOC-1 study. *Ann Surg* 2016;264:214-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27115899>.
347. Fields RC, Strong VE, Gonen M, et al. Recurrence and survival after pathologic complete response to preoperative therapy followed by surgery for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2011;104:1840-1847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610705>.
348. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240:808-816. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492562>.
349. Cao L, Selby LV, Hu X, et al. Risk factors for recurrence in T1-2N0 gastric cancer in the United States and China. *J Surg Oncol* 2016;113:745-749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040753>.
350. Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer: an appraisal of the Italian Research Group for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2005-2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526547>.
351. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949:199-205.
352. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>.

353. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984;2:187-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699671>.

354. U.S. Food and Drug Administration. Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA. 2018. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/>. Accessed January 8, 2020.

355. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

356. Reynolds J, Chamberland-Tremblay A, Herrington JD, et al. High versus low-dose leucovorin in the modified FOLFOX6 regimen for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23:173-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786027>.

357. Clarke S, Goldstein D, Mitchell P, et al. Modification of leucovorin dose within a simplified FOLFOX regimen improves tolerability without compromising efficacy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:578-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681104>.

358. Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. *J Support Oncol* 2005;3:101-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796441>.

359. Kim YI, Choi IJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc* 2015;48:121-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844339>.

360. Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:144-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710797>.

361. Kim MM, Rana V, Janjan NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008;47:421-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899453>.

362. Kondoh C, Shitara K, Nomura M, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care* 2015;14:37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238344>.

363. Holt AP, Patel M, Ahmed MM. Palliation of patients with malignant gastroduodenal obstruction with self-expanding metallic stents: the treatment of choice? *Gastrointest Endosc* 2004;60:1010-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605026>.

364. Lindsay JO, Andreyev HJN, Vlavianos P, Westaby D. Self-expanding metal stents for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction in patients unsuitable for surgical bypass. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:901-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080851>.

365. Kim TO, Kang DH, Kim GH, et al. Self-expandable metallic stents for palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction caused by stomach cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:916-920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352023>.

366. 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;109:208-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464867>.

367. Ly J, O'Grady G, Mittal A, et al. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2010;24:290-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551436>.

368. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, 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;71:490-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20003966>.

369. Issaka RB, Shapiro DM, Parikh ND, et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc* 2014;28:1668-1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366189>.

370. Wollman B, D'Agostino HB. Percutaneous radiologic and endoscopic gastrostomy: a 3-year institutional analysis of procedure performance. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1551-1553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9393163>.

371. Silas AM, Pearce LF, Lestina LS, et al. Percutaneous radiologic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrostomy: a comparison of indications, complications and outcomes in 370 patients. *Eur J Radiol* 2005;56:84-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168268>.

372. Lee MJ, Saini S, Brink JA, et al. Malignant small bowel obstruction and ascites: not a contraindication to percutaneous gastrostomy. *Clin Radiol* 1991;44:332-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1836988>.

373. Ryan JM, Hahn PF, Mueller PR. Performing radiologic gastrostomy or gastrojejunostomy in patients with malignant ascites. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:

- 1003-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9762985>.
374. Suzuki Y, Ishibashi Y, Omura N, et al. Alendronate improves vitamin D-resistant osteopenia triggered by gastrectomy in patients with gastric cancer followed long term. *J Gastrointest Surg* 2005;9:955-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137591>.
375. Lim JS, Lee JI. Prevalence, pathophysiology, screening and management of osteoporosis in gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 2011;11:7-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076196>.
376. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182228>.
377. Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in patients with gastric cancer: an update. *Gastrointest Tumors* 2016;2:178-187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27403412>.
378. Lim CH, Kim SW, Kim WC, et al. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study. *World J Gastroenterol* 2012;18:6114-6119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155340>.
379. Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg* 2013;258:970-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096753>.
380. Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, et al. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3711-3717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21556950>.
381. Jeong O, Park YK. Effect of intravenous iron supplementation for acute postoperative anemia in patients undergoing gastrectomy for gastric carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2014;21:547-552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996517>.
382. Rausei S, Mangano A, Galli F, et al. Quality of life after gastrectomy for cancer evaluated via the EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO22 questionnaires: surgical considerations from the analysis of 103 patients. *Int J Surg* 2013;11 Suppl 1:S104-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380539>.
383. Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, Lundell L. Long term consequences of gastrectomy for patient's quality of life: the impact of reconstructive techniques. *Am J Gastroenterol* 1999;94:438-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022643>.
384. Bae JM, Kim S, Kim YW, et al. Health-related quality of life among disease-free stomach cancer survivors in Korea. *Qual Life Res* 2006;15:1587-1596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17036253>.
385. Yu W, Park KB, Chung HY, et al. Chronological changes of quality of life in long-term survivors after gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2016;48:1030-1036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27004956>.
386. Mine S, Sano T, Tsutsumi K, et al. Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2010;211:628-636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829078>