

Огляд V видання Японських рекомендацій з лікування пацієнтів з раком шлунка

Національний інститут раку, Київ

Одержано 25.06.2022

Прийнято до друку 8.07.2022

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.45-1.28765

Рак шлунка (РШ) залишається актуальною проблемою сучасної онкології. В Україні від цієї хвороби щороку помирає більше 4500 громадян. У світі РШ займає шосте місце у структурі захворюваності на онкопатологію та п'яте місце серед причин смерті від раку. Специфіка онкоепідеміології РШ обумовлює значну різницю в захворюваності між східним і західним світом. Так, у Японії реєструють одну з найбільших кількостей нових випадків РШ — до 130 000 на рік, що становить 31,6 на 100 000 населення, але в той же час найнижчі показники смертності — 8,2 на 100 000 населення, що свідчать про значні успіхи в лікуванні пацієнтів з РШ у цій країні. Для порівняння в Україні у 2020 р. показник захворюваності становив 9,1 на 100 000 населення (6072 нових випадки), смертності 12,1 на 100 000 населення, 52,8% пацієнтів померли протягом 1 року від моменту встановлення діагнозу. З метою покращення діагностики та результатів лікування хворих на РШ пошуки оптимальних алгоритмів надання медичної допомоги цій категорії хворих тривають. Після публікації попереднього огляду видання Японських рекомендацій з лікування пацієнтів з РШ (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines) у 2014 р. було отримано результати кількох ключових рандомізованих досліджень з хірургічного лікування таких хворих РШ, у тому числі результати великих проспективних досліджень, сфокусованих на ендоскопічних операціях. У сфері медикаментозного лікування пацієнтів з РШ результати клінічних випробувань нових протипухлинних засобів обумовили значні зміни у клінічних рекомендаціях щодо вибору комбінованих схем. Представлений огляд V видання Японських рекомендацій з лікування РШ сконцентрований на змінах порівняно з попередньою версією з урахуванням даних останніх клінічних досліджень.

Ключові слова: рак шлунка; японські рекомендації; п'яте видання; алгоритм лікування; стадіювання РШ; хіміорадіотерапія; хірургічне лікування.

У цій роботі представлено огляд V видання Японських рекомендацій з лікування пацієнтів з раком шлунка (РШ) (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines), опублікованих у 2018 р. Також наведено деякі нові дані, отримані в останніх дослідженнях і представлені в літературі після 2018 р.

Основні пункти перегляду в поточній версії:

1) систему стадіювання РШ було об'єднано з останнім (15-м) виданням Японської класифікації РШ [1] та 8-м виданням TNM-класифікації Міжнародної протиракової спілки (Union for International Cancer Control — UICC) [2];

2) переглянуто алгоритм стандартної медичної практики, і кожен пункт, що підлягав значним змінам, у подальшому висвітлено окремо;

3) необхідність видалення лімфатичних вузлів воріт селезінки (N10) було виключено з обсягу лімфодисекції D2 при гастректоміях (ГЕ);

4) показання до ендоскопічної резекції при ранньому РШ було переглянуто. Запропоновано нову класифікацію «cTuga» для операцій, що трактуються як «радикальні» після ендоскопічної резекції;

5) до переліку схем хіміотерапії для лікування пацієнтів з нерезектабельним розповсюдженням РШ було додано термін «відносно рекомендовано»;

6) декілька важливих питань з галузі хірургічного лікування, ендоскопічної резекції та хіміотерапії пацієнтів з РШ, що часто стають предметами дискусій спеціалістів, додатково виділено окремими питаннями та відповідно прокоментовано.

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РШ, РЕКОМЕНДОВАНИЙ ДО ВИКОРИСТАННЯ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Алгоритм лікування хворих на РШ наведено на рис. 1. Визначення статусу пухлини (Т/Н/М та стадія) в цьому огляді базується на основі 15-го видання Японської класифікації РШ [1], яке є ідентичним 8-му виданню TNM-класифікації Міжнародної протиракової спілки [2].

Обґрунтування TNM-критеріїв та стадій на основі 15-го видання Японської класифікації РШ [1]:

- N1: кількість метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів становить 1–2 (групи N1–12, 14v);
- N2: 3–6 уражених вузлів;
- N3a: 7–15 уражених вузлів;
- N3b: уражено більше 16 вузлів;
- M1: метастази поза регіонарними лімфатичними вузлами (у тому числі за даними цитологічного дослідження змиву черевної порожнини — CY1). Визначення стадії наведено в табл. 1, 2.

КЛАСИФІКАЦІЯ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ РШ

Стандартні оперативні втручання. Субтотальна резекція шлунка (резекція щонайменше $\frac{2}{3}$ шлунка), ГЕ (повне видалення шлунка) з D2-лімфодисекцією.

Нестандартні оперативні втручання. У нестандартній операції обсяг резекції шлунка та/або лімфодисекції змінюється залежно від стадії раку. Ця категорія включає модифіковані та розширені хірургічні втручання.

Модифіковані оперативні втручання. Обсяг резекції шлунка та/або лімфодисекції зменшується (D1, D1+ і т.д.) порівняно зі стандартною хірургічною операцією.

Розширені оперативні втручання:

1) субтотальна резекція або ГЕ з комбінованим видаленням або резекцією суміжних органів, що уражені місцево-поширеною пухлиною;

2) субтотальна резекція або не з розширеною лімфодисекцією, що перевищує D2.

Нерадикальні хірургічні втручання. Нерадикальні хірургічні втручання можуть бути запропоновані хворим, яких визнано інкурабельними (невиліковними). Їх може бути поділено на паліативні та циторедуктивні хірургічні втручання залежно від мети операції.

Паліативні, симптоматичні хірургічні втручання. У пацієнтів з поширеним/метастатичним РШ можуть розвинутися серйозні ускладнення, такі як кровотеча, обструкція.

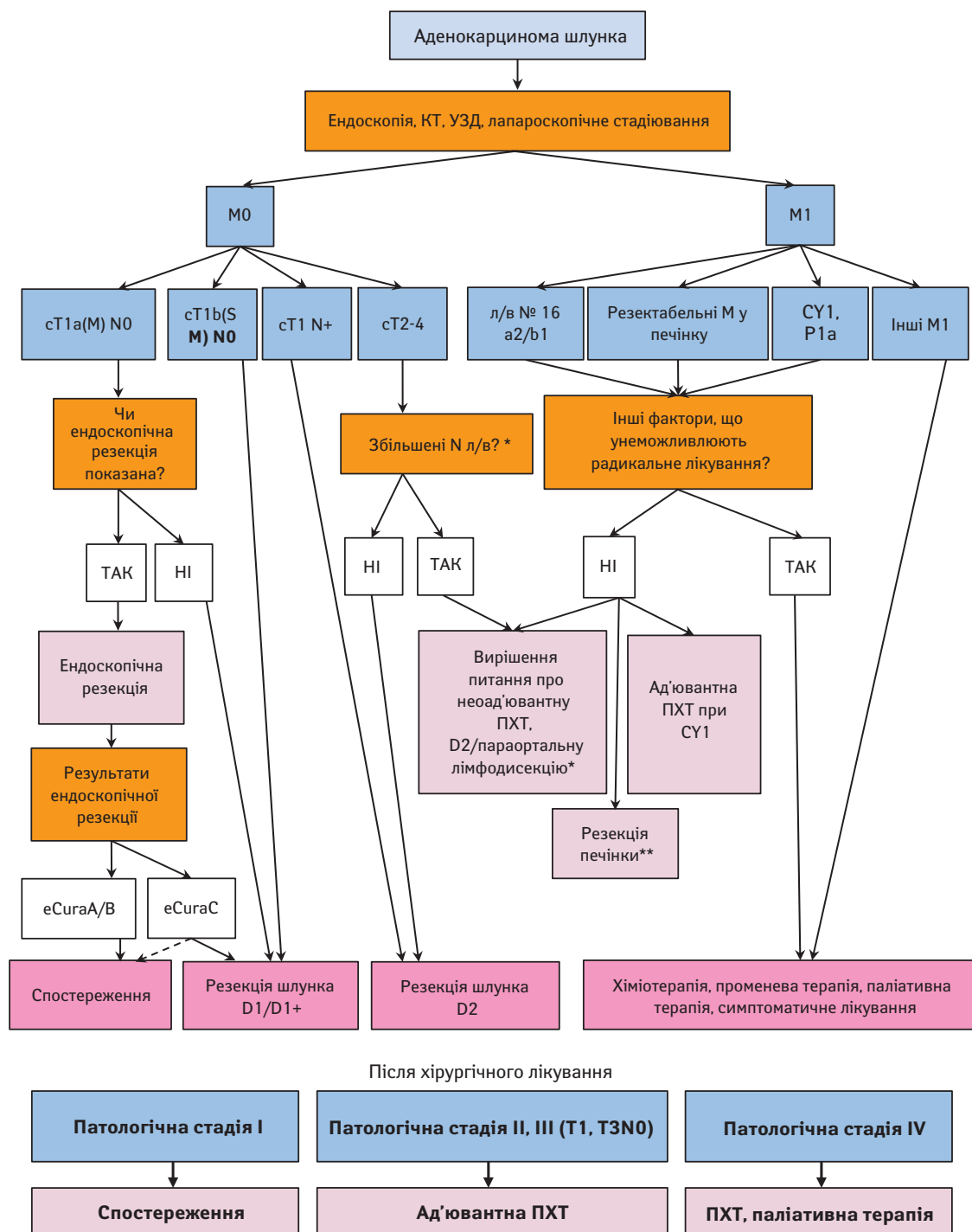


Рис. 1. Алгоритм стандартів лікування пацієнтів з РШ. ПХТ — поліхіміотерапія; * — комбінація неоад'ювантної хіміотерапії з подальшою розширеною лімфодисекцією в таких клінічних випадках, як гранично-резектабельні метастази в лімфатичні вузли груп N16a2, b1 або зони червонного стовбура відповідно до цієї версії рекомендацій має слабку доказову базу; ** — резекція печінки при метастазах РШ можлива за умов невеликої кількості вогнищ та за відсутності інших зон метастазування, але відповідно до цієї версії рекомендацій такий підхід має слабку доказову базу; CY1 — цитологічні ознаки канцероматозу в змиві з черевної порожнини (візуальні ознаки відсутні); P1a — локалізований метастаз в очеревину; SM — пухлина не поширюється за субмукозальний шар

Таблиця 1. Клінічна стадія (cTNM) на основі передопераційних досліджень, лапароскопічного стадіювання та інтраопераційних знахідок

	M0 N0	M0 N(+)	M1 Будь-яке N
T1(M, SM)/ T2 (MP)	I	IIA	IVB
T3 (SS)/T4a(SE)	IIB	III	IVB
T4b (SI)	IVA	IVA	IVB

Примітки: M — пухлина не поширюється за мукозальний шар; SM — пухлина не поширюється за субмукозальний шар; MP — пухлина поширюється на м'язовий шар; SS — пухлина не поширюється за субсерозний шар; SE — пухлина поширюється на серозний шар; SI — пухлина поширюється на суміжні органи.

Таблиця 2. Патологічна стадія (pTNM) на основі морфологічного дослідження післяопераційного матеріалу

	M0 N0	M0 N1	M0 N2	M0 N3a	M0 N3b	M1 Будь-яке N
T1a(M)pT1b(SM)	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3 (SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4a (SE)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4b (SI)	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IV

Примітки: M – пухлина не поширюється за мукозальний шар; SM – пухлина не поширюється за субмукозальний шар; MP – пухлина поширюється на м'язовий шар; SS – пухлина не поширюється за субсерозний шар; SE – пухлина поширюється на серозний шар; SI – пухлина поширюється на суміжні органи.

Як опція, може бути розглянуто оперативне втручання для усунення цих симптомів. Залежно від резектабельності первинної пухлини та хірургічних ризиків варіантами вибору є паліативна резекція шлунка або гастроеюностомія. Гастроеюностомія з пересіченням, «виключенням» шлунка показала кращі результати порівняно зі звичайною гастроеюностомією [3].

Циторедуктивні (R2) операції. Циторедуктивна хірургія визначається як резекція шлунка, виконана у пацієнтів з прихованими інкурабельними факторами, такими як метастази в печінку та перитонеальний канцероматоз, за відсутності симптомів, ускладнень, пов'язаних з пухлиною, таких як кровотеча або обструкція.

Циторедуктивні операції спрямовані на продовження тривалості життя або відстрочення появи симптомів РШ шляхом зменшення об'єму пухлини. У міжнародному мультицентровому рандомізованому контрольованому дослідженні REGATTA, JCOG0705/KGCA01 не було отримано жодних доказів на підтримку циторедуктивної хірургії при РШ [4]. Цей тип операцій не рекомендований при РШ.

Класифікація оперативних втручань при РШ:

- GE або тотальна GE (повне видалення шлунка), що включає кардію і пілорус;
- дистальна субтотальна резекція шлунка (ДСРШ), що включає пілорус. Зберігається кардія. При стандартній ДСРШ дві третини шлунка мають бути видалені;
- пілорус-зберігальна резекція шлунка (ПЗРШ), за якої зберігається верхня третина шлунка і пілорус разом з частиною антрума;
- проксимальна резекція шлунка (ПРШ), що включає кардію (шлунково-стравохідний перехід), зберігається пілорус;
- сегментарна резекція — окружна резекція шлунка зі збереженням кардії і пілоруса;
- локальна резекція;
- нерезекційна операція (шунтування, гастростомія, єюностомія).

Класифікація варіантів резекції при раку кукси шлунка:

- **завершальна GE** — тотальне видалення кукси шлунка, що також включає кардію або пілорус, залежно від попередньо виконаної резекції;
- **субтотальна резекція кукси шлунка** — дистальна резекція кукси шлунка зі збереженням кардії.

ВИЗНАЧЕННЯ ОБСЯГУ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА

Край резекції. Рекомендований проксимальний край резекції щонайменше 3 см для T2 та більш глибоких пухлин з експансивним типом росту (класифікація за Borrmann, типи 1 і 2) і 5 см при РШ інфільтративного типу росту (класифікація за Borrmann, типи 3 та 4) (рис. 2). Коли не може бути дотримано цих правил, доцільно розглянути «чистоту» проксимального краю резекції за допомогою інтраопераційної експрес-біопсії (замороженої секції). Для РШ, що поширюється на стравохід, межа 5 см не є обов'язковою, але для забезпечення резекції R0 бажано провести дослідження замороженої секції лінії резекції.

Для пухлин T1 необхідно дотримуватися відстані 2 см від краю пухлини. Коли при ранньому РШ межа пухлини не ясна, передопераційне ендоскопічне маркування кліпсами межі пухлини на основі результатів біопсії буде корисним для прийняття рішення щодо лінії резекції.

Відбір обсягу резекції шлунка. При клінічних ознаках метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (cN+) або при РШ T2–T4a рекомендована GE або ДСРШ. ДСРШ є достатнім обсягом операції за умови дотримання негативного проксимального краю резекції. У разі неможливості отримати достатній проксимальний край резекції шляхом ДСРШ операцією вибору є GE. При інвазії РШ в підшлункову залозу, коли є потреба у виконанні панкреатоспленектомії, показане проведення GE незалежно від розташування пухлини в шлунку. Якщо пухлина розміщена вздовж великої кривизни та наявні метастази в лімфатичні вузли групи N 4sb, рекомендована GE зі спленектомією, навіть якщо первинна пухлина може бути видалена за допомогою ДСРШ. Наполегливо рекомендується не виконувати спленектомію при локально поширеному раку верхньої третини шлунка, якщо пухлина не проростає велику кривизну. При аденокарциномі, що локалізована в зоні гастроезофагеального переходу, рекомендоване виконання резекції стравоходу із ПРШ та подальшою реконструкцією трансплантатом з кукси шлунка.

При РШ cT1N0 рекомендовані такі види резекції шлунка залежно від розташування пухлини:

- ПЗРШ: при пухлинах у середній частині шлунка з дистальним краєм на відстані принаймні 4 см від пілоруса;
- ПРШ: для пухлин верхньої третини шлунка, коли більше половини шлунка може бути збережено;
- сегментарна резекція і локальна резекція з контролем «сторожового вузла» можуть розглядатися тільки як напрямки клінічних досліджень.

Вибір обсягу лімфодисекції. Обсяг лімфодисекції за критеріями D-рівня класифікують на D1, D1+ або D2, зони дисекції визначають відповідно до типу резекції шлунка.

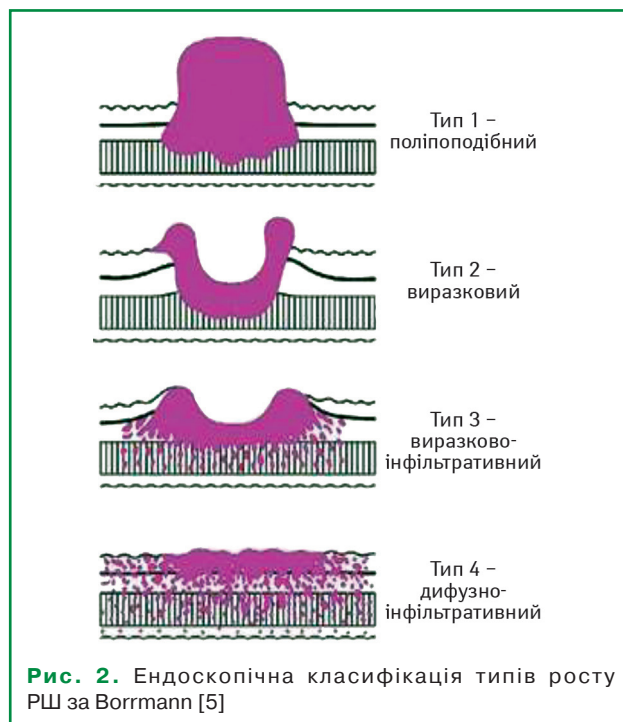


Рис. 2. Ендоскопічна класифікація типів росту РШ за Borrmann [5]

Коли ступінь виконаної лімфодисекції не повною мірою відповідає критеріям D-рівня, група лімфатичних вузлів, яка була додатково видалена або залишена *in situ*, може бути записана наступним чином: D1+N8a або D2–N10.

D1-лімфодисекція показана при РШ cT1a, що не відповідає критеріям для ендоскопічної мукозальної/субмукозальної резекції (EMR/ESR), а також при РШ cT1bN0 диференційованого типу діаметром $\leq 1,5$ см.

D1+–лімфодисекція показана при РШ T1N0, що не підпадає під критерії D1 і D2.

D2-лімфодисекція показана при РШ cT2–T4, а також cT1N+. Селезінка має бути збережена при ГЕ за умови, якщо пухлина не поширюється на велику кривизну шлунка [6]. Проте вплив спленектомії на результати лікування при РШ, що уражає велику кривизну, остаточно не визначений.

D2+–лімфодисекція. Розширення лімфодисекції понад D2 класифікується як нестандартна резекція і може бути розглянута в наступних випадках (хоча вагомих доказів безпечності цієї процедури немає):

- дисекція групи N10 (лімфатичні вузли воріт селезінки) з або без видалення селезінки при раку верхнього відділу шлунка з поширенням на велику кривизну (D2+N10). Цей рівень дисекції було визначено як стандартна D2-лімфодисекція в попередніх виданнях Японських рекомендацій щодо лікування пацієнтів з РШ;
- дисекція групи N14v (лімфатичний вузол зони верхньої брижової вени) при раку дистального відділу шлунка з метастазуванням у лімфатичні вузли групи N6 (D2+N14v);
- дисекція лімфовузлів групи N13 (лімфатичний вузол по задній поверхні голівки підшлункової залози) при РШ, що поширюється на дванадцятипалу кишку (D2+N13) [7]. Метастази в лімфатичні вузли групи N13, які не включені до регіональних лімфатичних вузлів при РШ, зазвичай слід класифікувати як M1. Однак, оскільки вузли групи N13 входять до числа регіонарних лімфатичних вузлів для раку дванадцятипалої кишки за класифікацією TNM і Японською класифікацією РШ, 15-е видання, їх слід вважати регіональними лімфатичними вузлами у разі, якщо РШ поширюється на дванадцятипалу кишку;
- дисекція групи N16 (аортокавальна група лімфатичних вузлів) після неоад'ювантної хіміотерапії при РШ із поширенням ураженням лімфатичних вузлів (D2+N16) Підхід, що включає комбінацію неоад'ювантної хіміотерапії з подальшою розширеною лімфодисекцією в таких клінічних випадках, як гранично резектабельні метастази в лімфатичні вузли груп N16a2, b1 або зони черевного стовбура, відповідно до даної версії рекомендацій має слабку доказову базу.

Вибір обсягу лімфодисекції при ГЕ (рис. 3):

- D0: лімфодисекція менше ніж D1;
 - D1: N 1–7;
 - D1+: D1 + N8a, 9, 11p;
 - D2: D1 + N8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a.
- Для РШ, що поширюється на стравохід:
- D1+: лімфодисекція, як при ГЕ, додатково група N110 (нижні грудні параезофагальні лімфатичні вузли — їх видалення є обов'язковим також для отримання достатнього краю резекції);
 - D2: лімфодисекція як при ГЕ, додатково N19, 20, 110 та 111.

Вибір обсягу лімфодисекції при ДСРШ (рис. 4):

- D0: лімфодисекція менше ніж D1;
- D1: N 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7;
- D1+: D1 + N 8a, 9;
- D2: D1 + N 8a, 9, 11p, 12a.

Вибір обсягу лімфодисекції при ПЗРШ (рис. 5):

- D0: лімфодисекція менше ніж D1;
- D1: N 1, 3, 4sb, 4d, 6, 7;
- D1+: D1+ N8a, 9.

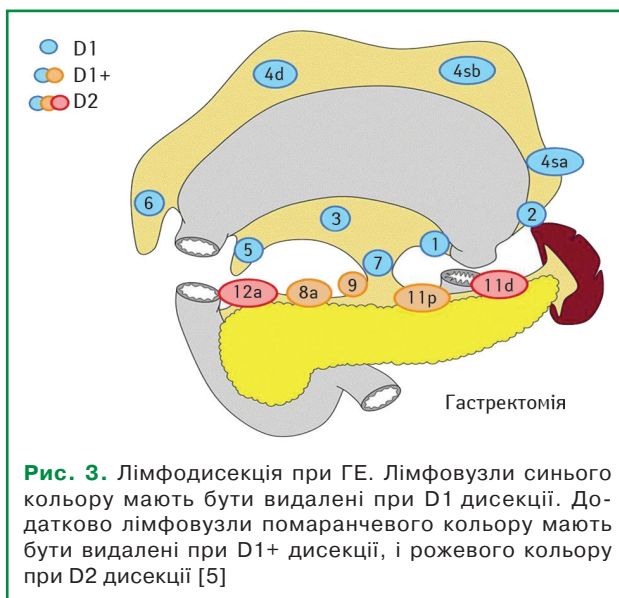


Рис. 3. Лімфодисекція при ГЕ. Лімфовузли синього кольору мають бути видалені при D1 дисекції. Додатково лімфовузли помаранчевого кольору мають бути видалені при D1+ дисекції, і рожевого кольору при D2 дисекції [5]

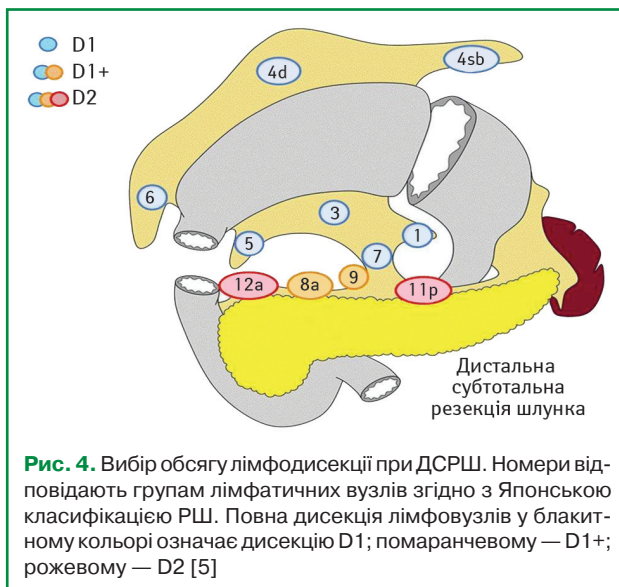


Рис. 4. Вибір обсягу лімфодисекції при ДСРШ. Номери відповідають групам лімфатичних вузлів згідно з Японською класифікацією РШ. Повна дисекція лімфовузлів у блакитному кольорі означає дисекцію D1; помаранчевому — D1+; рожевому — D2 [5]

Відповідно до цієї версії рекомендацій, виконання ПЗРШ навіть при ранньому РШ має слабку доказову базу.

Вибір обсягу лімфодисекції при ПРШ (рис. 6):

- D0: лімфодисекція менше ніж D1;
- D1: N 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7;
- D1+: D1 + N 8a, 9, 11p.

Для РШ, що поширюється на стравохід: D1+ — як при ПРШ, додатково група лімфатичних вузлів N110.

Відповідно до цієї версії рекомендацій виконання ПРШ при РШ проксимальних відділів cT1N0 та неможливості виконати ендоскопічну резекцію має слабку доказову базу.

При РШ, що поширюється на стравохід, лімфовузли N110 — нижні грудні параезофагальні лімфовузли, розташовані біля нижньої частини стравоходу, яка видаляється для досягнення достатнього краю резекції. Коли езофагектомія та ПРШ проводяться з приводу карциноми стравохідно-шлункового з'єднання, визначення лімфовузлів N110 відповідає Японській класифікації раку стравоходу.

Вибір обсягу лімфодисекції при раку кукси шлунка

При пухлинах $\geq$ cT2 рекомендується лімфодисекція регіонарних лімфатичних вузлів шлунка, які не були видалені під час первинної операції. Клінічна користь від дисекції мезентеріальних лімфатичних вузлів та лімфатичних вузлів воріт селезінки (N10) не встановлена.

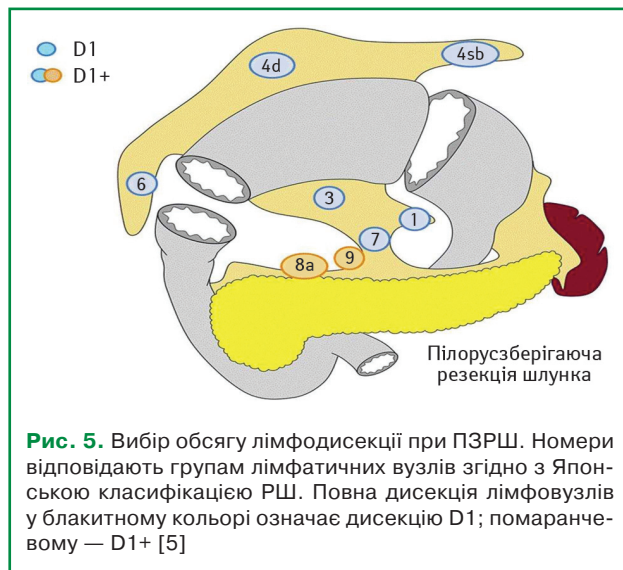


Рис. 5. Вибір обсягу лімфодисекції при ПЗРШ. Номери відповідають групам лімфатичних вузлів згідно з Японською класифікацією РШ. Повна дисекція лімфовузлів у блакитному кольорі означає дисекцію D1; помаранчевому — D1+ [5]

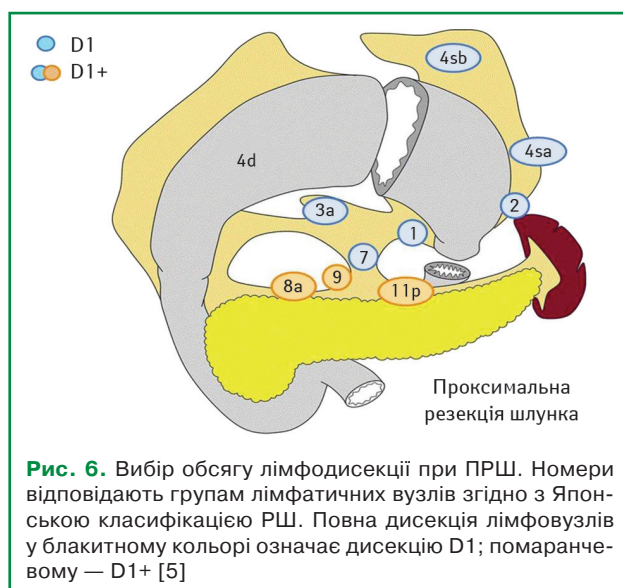


Рис. 6. Вибір обсягу лімфодисекції при ПРШ. Номери відповідають групам лімфатичних вузлів згідно з Японською класифікацією РШ. Повна дисекція лімфовузлів у блакитному кольорі означає дисекцію D1; помаранчевому — D1+ [5]

Рак шлунково-стравохідного сполучення (діаметр менше 4 см)

Поточне видання Японських рекомендацій з лікування пацієнтів з РШ визначає зони лімфодисекції відповідно до вибору резекції шлунка, а не локалізації пухлини.

У Японській класифікації РШ рак гастроєзофагеального переходу був визначений як аденокарцинома або плоскоклітинний рак з центром, розташованим у межах 2 см від шлунково-стравохідного сполучення. Наразі немає консенсусу за типом резекції та обсягом лімфодисекції, які були б стандартом у лікуванні хворих на рак шлунково-стравохідного сполучення. У 2012–2013 рр. Японська асоціація РШ (Japanese Gastric Cancer Association) і Японська асоціація раку стравоходу (Japanese Esophageal Cancer Association) об'єднали зусилля для проведення загальнонаціонального дослідження щодо лікування пацієнтів з раком шлунково-стравохідного сполучення діаметром ≤ 4 см. Виконано оцінку ретроспективних даних 3177 хворих, прооперованих у період 2001–2010 рр., у дослідженні взяли участь 273 клініки [8].

На основі дослідження побудовано алгоритм вибору обсягу лімфодисекції відповідно до локалізації пухлини, морфології та з урахуванням Т-критерію (рис. 7). Проспективне дослідження II фази для подальшого вивчення цього питання триває.

Анатомічна межа між лімфатичними вузлами груп N19 і 20 та 110, 111 і 112 не може бути визначена чітко. Таким чином, нижні медіастинальні та хіатальні лімфатичні

вузли мають видалятися *en bloc*. Під час виконання ПРШ можна не проводити лімфодисекцію групи N3b: 1) клінічна значущість дисекції верхніх медіастинальних лімфатичних вузлів залишається невизначеною, частота метастазування в цю групу лімфовузлів є низькою; 2) у наведених дослідженнях лімфодисекцію шийних лімфатичних вузлів проводили рідко. Клінічна значущість цервікальної лімфодисекції залишається неясною, проте було отримано дані про задовільні результати виживаності в хворих із гістологічно підтвердженими метастазами в шийні лімфовузли; 3) при локалізації пухлини C=Ш, дисекцію нижніх медіастинальних і хіатальних лімфовузлів проводили рідко, водночас частота метастазів у тих, кому виконували лімфодисекцію, була низькою, клінічна значущість потребує уточнення; 4) лімфодисекцію цервікальних, верхніх серединних і серединних середостінних лімфовузлів проводили рідко, для цієї категорії хворих даних про клінічну ефективність лімфодисекції недостатньо.

Вибір обсягу резекції стравоходу і шлунка при раку шлунково-стравохідного сполучення

Операцією вибору може бути: ПРШ з або без резекції нижньої частини стравоходу, ГЕ з або без резекції нижньої частини стравоходу, резекція стравоходу з резекцією верхньої частини шлунка.

Вибір обсягу лімфодисекції при раку шлунково-стравохідного сполучення

Лімфодисекція, як показано в алгоритмі, є орієнтовною рекомендацією, однак перевага у виживаності більш обширної лімфодисекції не може бути спростована на цей час. Лімфатичні вузли мають бути визначені за поточною класифікацією для ГЕ або ПРШ, як показано на рис. 2 і 5. Наприклад, при пухлині стравохідно-шлункового з'єднання cT3 діаметром 3,0 см, коли необхідно виконувати ГЕ із резекцією нижньої частини стравоходу, оптимальний обсяг лімфодисекції D2 (– N110, 111), а саме: видалення лімфатичних вузлів груп N1, 2, 3, 7, 8a, 9, 11p, 11d, 19, 20.

Базою лімфодисекції при виконанні ПРШ із резекцією нижньої третини стравоходу є видалення лімфатичних вузлів N 1, 2, 3, 7 та зони нижнього середостіння. Залежно від морфологічного типу, діаметра пухлини, відстані від стравохідно-шлункового з'єднання до верхнього краю пухлини операцією вибору може бути субтотальна езофагектомія з лімфодисекцією зон верхнього та середнього середостіння (див. рис. 7).

Хірургічний доступ до нижньої частини стравоходу. При РШ, що поширюється на стравохід ≤ 3 см від дистального відділу стравоходу, рекомендується трансіхтальний абдомінальний доступ (JCOG9502) [9]. Трансторакальний доступ показаний, коли є ураження стравоходу > 3 см.

Інше

Збереження блукаючого нерва. Збереження печінкової гілки переднього та/або черевної гілки заднього блукаючих нервів сприяє поліпшенню післяопераційної якості життя за рахунок зниження ризику утворення жовчних каменів, виникнення діареї та/або втрати маси тіла після резекції шлунка. У разі ПЗРШ печінкова гілка блукаючого нерва має бути збережена для підтримання задовільної функції пілоруса.

Видалення великого сальника. Оментектомія, як правило, включена в стандарт при резекції шлунка у хворих на РШ T3 (проростання серозного шару) або більш поширених пухлин. При РШ T1/T2 великий сальник може бути збережений на відстані > 3 см від шлунково-сальникової аркади.

Бурсектомія. При РШ, що проростає серозну оболонку задньої стінки шлунка, виконання бурсектомії (видалення очеревини сальникової сумки) було запропоновано з метою аблястики мікроскопічних метастазів у цій зоні. Однак бурсектомія не показала позитивного впливу на загальну виживаність відповідно до результатів масштабного рандомізованого дослідження JCOG1001, як за загальним аналізом, так і при виділенні підгруп з пухлинами T4a та пухлинами, розташованими в задній стінці шлунка [10].

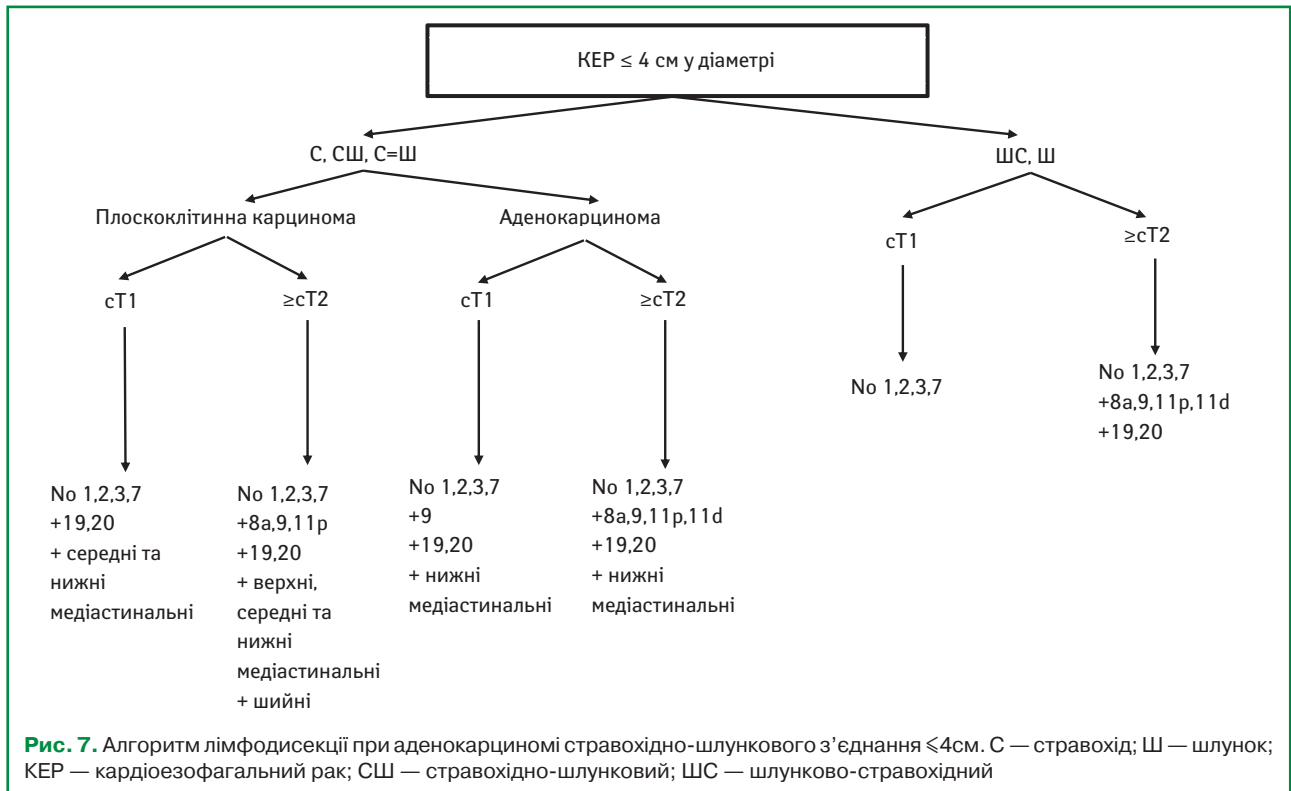


Рис. 7. Алгоритм лімфодисекції при аденокарциномі стравохідно-шлункового з'єднання ≤4 см. С — стравохід; Ш — шлунок; КЕР — кардіоезофагальний рак; СШ — стравохідно-шлунковий; ШС — шлунково-стравохідний

Комбіновані (мультивісцеральні) резекції рекомендовані при місцево-поширеному РШ, що уражує суміжні органи. Хірургічне лікування РШ із метастазами в печінку можливе за умов невеликої кількості вогнищ та за відсутності інших зон метастазування, але, відповідно до цієї версії рекомендацій, такий підхід має слабку доказову базу.

Роль лапароскопічного стадіювання у визначенні подальшої тактики лікування є незначною в пацієнтів з сукупними ознаками дисемінації очеревини, чутливість та специфічність цитологічних змивів черевної порожнини залишаються низькими. Ця процедура особливо корисна для хворих на місцево-розповсюджений РШ, яким може бути показана неoad'ювантна хіміотерапія.

Лапароскопічна хірургія при РШ

У версії рекомендацій Японського товариства ендоскопічної хірургії 2014 р. лапароскопічна ДСРШ рекомендована в загальній клінічній практиці для лікування хворих на РШ І стадії (рекомендація рівня В). Перевага лапароскопічного підходу з точки зору короткострокового результату була підтверджена в невеликих рандомізованих дослідженнях і метааналізах, у той час як безпечність підходу було доведено в ІІ фазі проспективного дослідження JCOG0703, проведеного сертифікованими хірургами з достатнім рівнем професійних навичок і знань у лапароскопічній хірургії [11]. У ході аналізу віддалених результатів дослідження KCLASS01 [12] не виявлено значної різниці при порівнянні віддалених результатів лапароскопічного і відкритого способів виконання операції, 5-річна загальна виживаність становила 94,2% у групі лапароскопії та 93,3% у групі відкритих операцій.

Питання безпеки ГЕ або ПРШ при виконанні лапароскопічним шляхом розкриті в єдиному на сьогодні рандомізованому дослідженні JCOG1401, де показник неспроможності стравохідно-єюнального анастомозу 2–4-го ступеня становив 2,5% (6/244, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,9–5,3), що відповідає необхідному рівню безпеки [13]. Проте хірурги повинні брати до уваги проблему кривої навчання, і рекомендації до виконання ГЕ лапароскопічним шляхом мають базуватися на наявності досвіду співробітників у кожному окремому лікувальному закладі.

Що стосується поширеного РШ Т3–4, наразі немає рекомендаційної бази до лапароскопічного підходу, триває рандомізоване дослідження щодо безпеки та довгострокових результатів JLSSG0901 [14].

Таким чином, лапароскопічна ГЕ була оцінена рекомендаціями Японського товариства ендоскопічної хірургії (2014) як рекомендація рівня С1 (може розглядатися для пацієнта, який потребує ГЕ, але наукових доказів на підтримку цієї процедури наразі немає). Лапароскопічна ГЕ з приводу пухлини у верхній третині шлунка може бути рекомендована у разі пухлин І стадії. Проте сукупність доказів на підтримку цієї операції залишається недостатньою. Цю процедуру має проводити команда досвідчених лапароскопічних хірургів. Спеціалісти, які планують запровадити лапароскопічну ГЕ у своєму закладі, повинні планувати таку операцію з достатньою обережністю, оскільки повідомлялося, що післяопераційні ускладнення спостерігалися значно частіше в перший рік її введення в практику.

Рекомендовані методи реконструкції після ГЕ:

- езофагоєюностомія за Ру;
- інтерпозиція сегмента тонкого кишечника;
- метод «подвійного тракту».

Кожен метод відновного етапу після ГЕ має свої переваги і недоліки. Функціональні переваги реконструкції шляхом формування резервуара ще не встановлені.

Рекомендовані методи реконструкції після ДСРШ:

- гастродуоденостомія по Більрот І;
- гастроеюностомія за Більрот ІІ;
- езофагоєюностомія за Ру;
- інтерпозиція сегмента тонкого кишечника.

Рекомендована реконструкція після ПЗРШ:

- гастрогастростомія.
- езофагогастростомія;
- інтерпозиція сегмента тонкого кишечника;
- метод «подвійного тракту».

Ендоскопічні резекції при ранньому РШ

ЕМР. При цій операції зона ураження разом з навколишньою слизовою оболонкою «підіймається» шляхом інфільтрації підслизового шару ін'єкціями фізіологічного

розчину (нормо- або гіпертонічного) і видаляється з використанням ендоскопічної петлі [15, 16].

ЕСР. Слизову оболонку, що оточує ураження, вирізають по колу з використанням високочастотної коагуляції (зазвичай з ізоляцією), підслизовий шар відділяють від м'язового шару [17–19].

Морфологічний аналіз видаленого раннього РШ повинен визначити диференційований або недиференційований морфологічний варіанти. Перший включає папілярну аденокарциному (pap) і тубулярну аденокарциному (tub1, tub2). Другий — погано диференційовану аденокарциному (por1, por2) і каблучкоподібну карциному (sig).

У разі виявлення муцинозної аденокарциноми (muc) в підслизовому шарі операційний препарат класифікують як недиференційований незалежно від того, чи походить він від диференційованого чи недиференційованого типу.

Гістологічне превалювання та внутрішньопухлинні виразкові (UL) знахідки. Пухлина, що складається з компонентів як диференційованого, так і недиференційованого типу, класифікується за одним з двох типів відповідно до кількісної переваги. Крім того, коли в пухлині виявлено більше одного гістологічного типу, всі гістологічні типи слід реєструвати в порядку кількісного превалювання, наприклад tub2 > tub1.

Діагноз UL1 встановлюють на основі морфологічного доказу виявлених виразкових уражень. Однак при встановленні остаточного діагнозу слід також враховувати ендоскопічні та/або радіологічні дані. У разі ендоскопічного видалення рубця, зазвичай, морфологічне дослідження виявляє фіброз, обмежений невеликими ділянками, розташованими прямо під м'язовою пластинкою слизової оболонки [20]. Однак, якщо його не можна відрізнити від рубця після виразки, слід класифікувати як UL1.

Показання до ендоскопічної резекції РШ

Ендоскопічна резекція рекомендована при ранньому РШ, який має дуже низьку ймовірність метастазів у лімфатичні вузли і можливий для резекції *en bloc* [21]. Утворення, що технічно можуть бути ендоскопічно видалені, розділяються на 3 групи залежно від рівня отриманої доказової бази.

«Пухлина, що підлягає ендоскопічній резекції як стандартне лікування (абсолютні показання)» визначається як пухлина з ймовірністю метастазування в регіонарні лімфатичні вузли менше 1%. Для цієї групи пацієнтів результати ендоскопічної резекції не відрізняються від радикального хірургічного лікування.

«Пухлина, що підлягає ендоскопічній резекції в рамках клінічного дослідження (розширені показання)» визначається як пухлина, для якої відсутня достатня доказова база щодо віддалених результатів лікування після ендоскопічної резекції, хоча ймовірність наявності метастазів у лімфатичні вузли становить менше 1%.

«Пухлина, що підлягає ендоскопічній резекції з певних обставин (відносні показання)» визначається як пухлина, при якій за звичайних умов має використовуватися стандартне хірургічне втручання, але ендоскопічна резекція може допомогтивилікувати пацієнта і може бути варіантом терапії за умови неможливості проведення стандартної операції.

Абсолютні показання до ЕМР/ЕСР РШ [22, 23]

ЕМР або ЕСР визначаються як стандартний підхід при аденокарциномі диференційованого типу без знахідок виразкування (UL0), за глибини інвазії, клінічно визначеної як T1a і за діаметра ≤ 2 см.

Абсолютні показання до ЕСР РШ:

- аденокарцинома диференційованого типу без виразкових ознак (UL0), при глибині інвазії, клінічно визначеній як T1a, діаметр > 2 см;
- аденокарцинома диференційованого типу з виразковими ознаками (UL1) при глибині інвазії, клінічно визначеній як T1a і діаметрі ≤ 3 см.

Розширені показання до ендоскопічної резекції РШ [24]: аденокарцинома недиференційованого типу без виразкових ознак (UL0) за глибини інвазії, клінічно визначеної як T1a, діаметр ≤ 2 см.

Пухлини цієї категорії виключені з абсолютних показань до ендоскопічної резекції через відсутність довгострокових результатів клінічних досліджень, певні зміни можуть бути внесені в рекомендації після отримання результатів дослідження JCOG1009/1010.

Відносні показання до ендоскопічної резекції РШ

Стандартне радикальне лікування — рекомендовано при РШ у випадках, які не підпадають під критерії абсолютних та розширених показань до ендоскопічної резекції. Однак ендоскопічна резекція може бути виконана пацієнтам старшого віку та хворим з високим ризиком ускладнень та з вираженою супутньою патологією. Такий клінічний випадок може підпадати під відносні показання до ендоскопічної резекції.

Рекомендації щодо ендоскопічної резекції у разі місцевого рецидиву після ЕМР/ЕСР [25]

Місцеві рецидиви РШ після ЕМР/ЕСР, які виконувалися за абсолютними показаннями, можна вважати такими, що відповідають критеріям розширених показань. У такому разі може бути запропонована інша ЕСР. Однак, з огляду на недостатність доказів щодо довгострокової виживаності, повторну ЕСР слід розглядати як напрямок клінічних досліджень.

Визначення радикальності ендоскопічної резекції РШ потребує оцінки двох факторів: повнота видалення первинної пухлини та ризик розвитку регіонарних метастазів.

Радикальність типу А (eCuraA)

Ендоскопічна резекція РШ класифікується як тип А (eCuraA), коли наступні умови виконані:

- пухлина без виразкового компонента (UL0);
- резекція *en bloc*;
- будь-який розмір пухлини;
- гістологічно домінуючий диференційований тип;
- pT1a;
- негативний горизонтальний край резекції (HM0);
- негативний вертикальний край резекції (VM0);
- відсутність лімфоваскулярної інфільтрації (Ly0, V0).

Однак, якщо недиференційований компонент ураження становить більше 2 см, ендоскопічна радикальність класифікується як тип C-2 (eCuraC-2).

Коли в препараті виявлено виразковий компонент (UL1), резекція вважається eCuraA за умови виконання пунктів:

- резекція *en bloc*;
- розмір пухлини ≤ 3 см;
- гістологічне домінування диференційованої аденокарциноми;
- pT1a;
- HM0, VM0, Ly0, V0.

Радикальність типу В (eCuraB)

Резекція класифікується як тип В (eCuraB) для гістологічно превалюючої недиференційованої аденокарциноми, коли виконано наступні умови:

- UL0;
- *en bloc* резекція;
- pT1a;
- HM0, VM0, Ly0, V0;
- розміри пухлини ≤ 2 см.

Резекція також може бути класифікована як eCuraB при pT1b пухлинах, якщо виконано наступні умови:

- *en bloc* резекція;
- гістологічно превалює диференційована карцинома;
- pT1b1 (SM1) (< 500 μ m від м'язового шару);
- HM0, VM0, Ly0, V0;
- розміри пухлини ≤ 3 см.

Однак, якщо недиференційований компонент інфільтрує підслизовий шар, ендоскопічна резекція класифікується як eCuraC-2 [26].

Радикальність типу С (eCuraC)

Резекція визначається як тип С (eCuraC), коли результати гістологічного дослідження не підходять під критерії eCuraA та eCuraB.

Резекція класифікується як тип С-1 (eCuraC-1) за умови гістологічного превалювання диференційованої карциноми та виконання інших критеріїв eCuraA та eCuraB, але резекція не була *en bloc* або має позитивний край резекції. Інші eCuraC резекції класифікуються як тип С-2 (eCuraC-2).

Тактика лікування після ендоскопічної резекції представлена на [рис. 8](#).

Тактика лікування має визначатися після ретельного морфологічного дослідження.

Лікування після ендоскопічної резекції типу eCuraA або eCuraB

Контрольна ендоскопія рекомендована один або два рази на рік після резекції типу eCuraA [27].

Додатково до ендоскопії рекомендоване проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини або спіральна комп'ютерна томографія для виключення метастазів при резекції eCuraB [28, 29]. Для обох типів резекції — eCuraA та eCuraB — рекомендовано визначення *Helicobacter pylori* та у разі позитивного результату — ерадикація. Однак, за результатами певних досліджень, ерадикація *Helicobacter pylori* після ендоскопічної резекції РШ не має впливу на ризик розвитку метакронного раку.

Лікування після ендоскопічної резекції типу eCuraC-1

Оскільки ризик розвитку метастазів у лімфатичні вузли низький, після отримання згоди пацієнта можна вибрати одну з наступних альтернатив згідно з політикою закладу: повторна

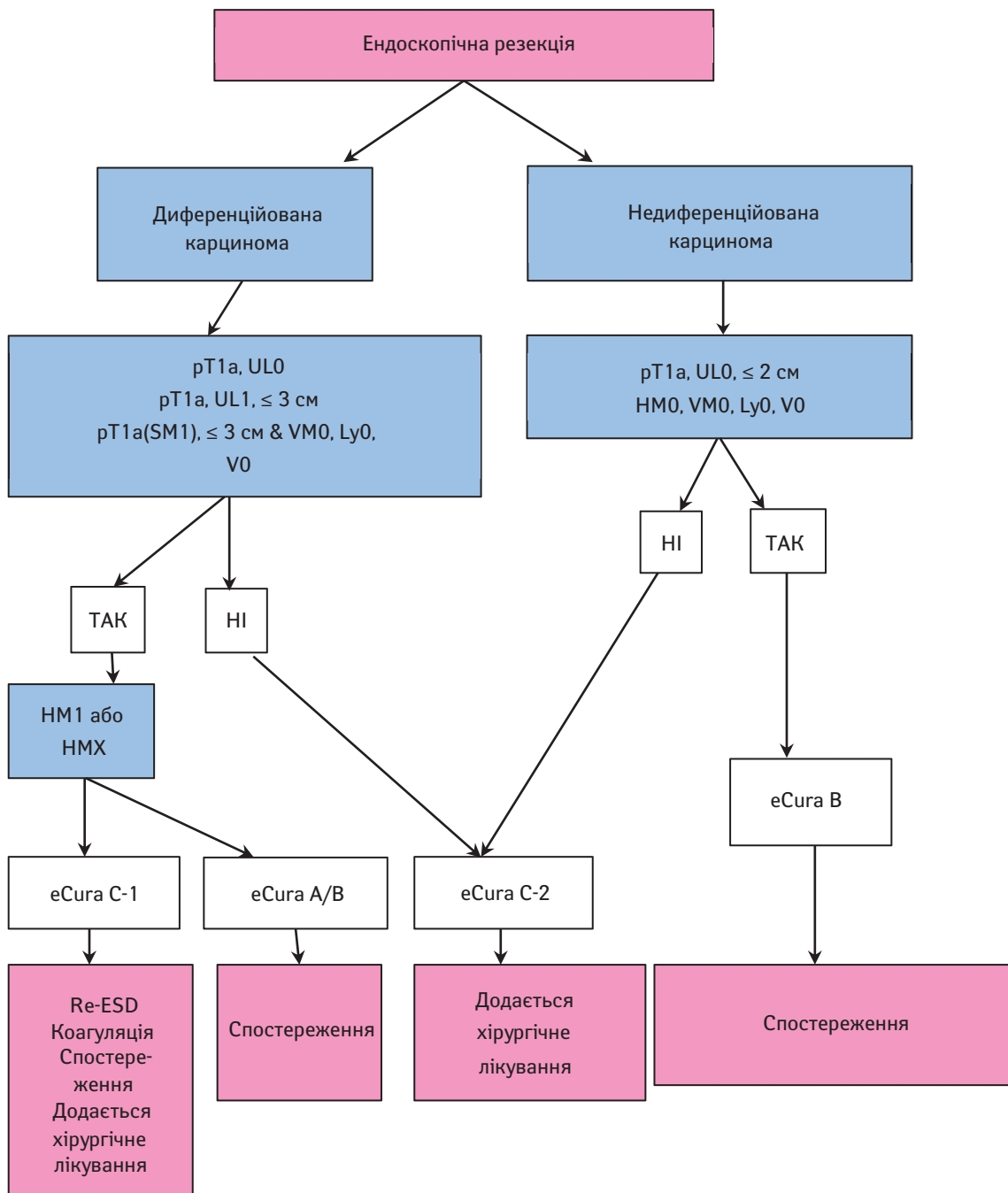


Рис. 8. Алгоритм визначення подальшого лікування після ендоскопічної резекції РШ

ЕСР, хірургічна резекція, ретельне спостереження з очікуванням ефекту опіку від початкового ЕСР та ендоскопічна коагуляція з використанням лазерного або аргонплазмового коагулятора [30].

Якщо пухлина диференційованого типу ≤ 3 см, UL1 або pT1b1 (SM1), розмір залишкового ураження слизової оболонки слід повторно оцінити за допомогою ендоскопії. Коли сума довжин резекції та залишкового ураження перевищує 3 см, резекцію шлунка з лімфодисекцією слід вважати стандартом лікування. Крім того, пацієнтам з позитивним горизонтальним краєм у межах ділянки підслизової інвазії слід рекомендувати провести радикальну резекцію шлунка з лімфодисекцією, оскільки гістологічний діагноз після R1 ендоскопічної резекції РШ може бути неточним.

Лікування після ендоскопічної резекції типу eCuraC-2

Резекцію шлунка з лімфодисекцією слід розглядати як стандарт лікування. У разі неможливості виконання хірургічного втручання через вік пацієнта або наявність важких супутніх захворювань, необхідно оцінити і докладно пояснити пацієнтам ризик залишкового захворювання у вигляді метастазів у лімфатичні вузли (табл. 3, 4) та вірогідність місцевого рецидиву та/або віддалених метастазів, а також те, що рецидивування хвороби в більшості випадків є невиліковним і має несприятливий прогноз.

Загальні бали нараховуються за такою схемою: один бал додається до кожного з наступних результатів — діаметр ≥ 3 см, позитивний вертикальний край резекції, венозна інвазія, глибина $\geq$ SM2. Три бали нараховують при гістологічно виявленій лімфатичній інвазії [32].

Системна медикаментозна терапія для нерезектабельного, поширеного та рецидивного РШ

Хоча недавні досягнення в галузі протипухлинних препаратів дозволили отримувати значний відсоток об'єктивної відповіді на лікування при неоперабельному або рецидивному РШ, у кінцевому підсумку не було отримано значного впливу на продовження загальної тривалості життя хворих. Медіана тривалості життя при розповсюдженному РШ залишається 6–14 міс [33, 34]. Нинішня мета протипухлинної терапії полягає в продовженні тривалості життя, затримці розвитку симптомів, ускладнень РШ. Переваги хіміотерапії порівняно з симптоматичним лікуванням було доведено в рандомізованих контрольованих дослідженнях у пацієнтів з неоперабельним РШ із загальним станом за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) 0–2 [35–37]. Лише в поодиноких

випадках повідомляється про 5-річну тривалість життя хворих із поширеним РШ, що отримували тільки хіміотерапію. Таким чином, хіміотерапія — це лікування, яке перш за все розглядається при неоперабельному/рецидивному РШ у хворих із задовільним загальним станом або в пацієнтів після R2-резекцій.

Принципи показань до хіміотерапії. Системна хіміотерапія показана пацієнтам з поширеним, метастатичним РШ або тим, хто переніс R2-резекцію, за умови збереження задовільного загального стану та функцій основних органів. Точніше, показана пацієнтам з ECOG 0–2 з нерезектабельним локально поширеним раком і інкопатологією із синхронними чи метастатичними віддаленими метастазами.

Стандартні критерії для призначення пацієнту системної хіміотерапії

Питання призначення хіміотерапії має вирішуватися для кожного пацієнта окремо, необхідно перевірити наступні критерії:

- гістологічно підтверджений РШ;
- ECOG 0–2. Хіміотерапія загалом не рекомендована пацієнтам з ECOG 3 або гірше, рішення зробити виняток з правила має бути прийнято окремо, враховуючи безпеку та клінічні наслідки для кожного пацієнта (особливе занепокоєння викликають хворі з масивним асцитом або обширними перитонеальними метастазами);
- збережена функція основних органів;
- відсутність тяжкої супутньої патології;
- підписана інформована згода від пацієнта.

Рутинне обстеження до та під час хіміотерапії

1. Перед початком хіміотерапії слід перевірити або виміряти наступні показники: ECOG, зріст, масу тіла, з'ясувати симптоми, результати загального медичного огляду, лабораторні дані, включаючи тести на віруси гепатитів та визначення площі пухлинних уражень шляхом комп'ютерної томографії (КТ) або іншої відповідної методики діагностики.

2. Відповідь на проведення лікування слід оцінювати за допомогою відповідних методів діагностики, що включають КТ, ендоскопію та контрастне рентгенологічне дослідження кожні 2 або 3 міс з порівнянням результатів діагностики з відповідними даними, отриманими до початку хіміотерапії. Відповідь пухлини слід оцінювати за Японською класифікацією РШ або за критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST), щоб вирішити, продовжувати хіміотерапію чи ні.

3. Рішення про продовження лікування, зміну дози препарату чи інтервалу між курсами слід приймати, враховуючи

Таблиця 3. Частота метастазів у лімфатичні вузли в різних категоріях раннього РШ, що спостерігається з хірургічно видалених зразків, оперованих у лікарні Національного онкологічного центру та Інституту раку Японії [31]

Глибина ураження	Ступінь виразкування	Диференційована карцинома		Недиференційована карцинома	
		≤ 2 см	> 2 см	≤ 2 см	> 2 см
M	UL0	Діаметр пухлини	0% (0/437)	0% (0/493)	0% (0/310)
		Наявність метастазів у л/в	0% (0/437)	0% (0/493)	2,8% (6/214)
	UL1	Діаметр пухлини	0% (0/488)	3,0% (7/230)	2,9% (8/271)
		Наявність метастазів у л/в	0% (0/488)	0,3–9,0%	5,9% (44/743)
SM1	UL0	Діаметр пухлини	0% (0/145)	2,6% (2/78)	10,6% (9/85)
		Наявність метастазів у л/в	0% (0/145)	0,3–0,9%	5,0–19,2%
	UL1	Діаметр пухлини	0% (0/145)	2,6% (2/78)	10,6% (9/85)
		Наявність метастазів у л/в	0% (0/145)	0,3–0,9%	5,0–19,2%

Примітки. Зелена зона — показання до ендоскопічної резекції, жовта зона — розширені показання, червона зона — відносні показання, M — мукозальний шар, SM1 — субмукозальний шар, л/в — лімфатичні вузли.

Таблиця 4. Частота метастазів у лімфатичні вузли, що спостерігали у пацієнтів, яким було проведено додаткову резекцію шлунка з лімфодисекцією після первинної ендоскопічної резекції РШ

Загальна кількість балів	Кількість пацієнтів (n=1101)	Кількість пацієнтів з метастазами в лімфатичні вузли (n=94)	Частота метастазів у лімфатичні вузли, %
0	62	1	1,6
1	341	9	2,6
2	185	9	4,9
3	148	11	7,4
4	132	11	8,3
5	141	28	19,9
6	77	21	27,3
7	15	4	26,7

баланс між несприятливими явищами та ефективністю лікування, посилаючись на деталі клінічних випробувань, за допомогою яких було обрано схему терапії. Слід бути обережним, щоб не хехтувати проявами токсичності, у тому числі такими, як шкірна токсичність, дисгевзія та периферична нейропатія.

4. Необхідно коригувати лікування відповідно до рекомендацій з приводу реактивації вірусу при проведенні хіміотерапії для носіїв вірусу гепатиту В або інфікованих пацієнтів.

Протипухлинні препарати

Основні протипухлинні препарати, що призначають при нерезектабельному РШ: 5-фторурацил, тефагур/5-хлор-2,4-дигідроксипіридин/оксонат калію (S-1), кальцію фолінат, капецитабін, цисплатин, оксаліплатин, іринотекан, доцетаксел, паклітаксел, наб-паклітаксел, трастузумаб, рамуцирумаб і ніволумаб. Ці препарати використовуються у якості монотерапії або в комбінаціях, що базуються на даних клінічних випробувань.

Визначення рекомендаційного класу та рівня доказовості, кожного хіміотерапевтичного режиму

Відповідно до японських рекомендацій, рекомендаційний клас, наданий кожному режиму хіміотерапії, класифікується на наступні два рівні, беручи до уваги не тільки дані клінічних досліджень, але й спостереження з клінічної практики.

«Рекомендовані режими»

Рекомендовані схеми лікування визначаються як такі, що відповідають будь-якій з наведених нижче вимог для пацієнтів, які перебувають у задовільному загальному стані:

- у клінічних дослідженнях III фази було доведено значну перевагу цієї схеми над стандартним лікуванням РШ або визначені рівноцінні показники загальної виживаності;
- відтворенню клінічну користь продемонстрували численні клінічні випробування II фази для певної групи пацієнтів;
- запропонований режим лікування було використано в групах контролю в клінічних випробуваннях III фази і розглянуто як одну зі стандартних схем (рис. 9).

«Умовно рекомендовані» схеми медикаментозного лікування при РШ

Умовно рекомендовані схеми визначаються як схеми, які відповідають будь-якій з нижченаведених вимог і можуть замінити «рекомендовані схеми», якщо вони вважаються більш доречними з урахуванням таких факторів, як 1) загальний стан пацієнта, включаючи симптоми захворювання, вік, функції основних органів та супутні захворювання; 2) соціальні фактори, такі як необхідність госпіталізації, вартість лікування, відстань до лікарні, що може обмежувати частоту відвідувань, та 3) персоніфіковані переваги, що базуються на спектрі побічних явищ:

- схема лікування трактується як «клінічно корисна» за специфічних обставин, коли пацієнт не може переносити рекомендований режим;
- схема лікування трактується як «клінічно корисна» на основі широкого використання в Японії в загальній

практиці або через інтерпретацію відповідних клінічних досліджень, навіть якщо доказової бази недостатньо для включення до «рекомендованих режимів».

«Рекомендовані режими» та «умовно рекомендовані режими», зазначені в схемах на рис. 9 та табл. 5, засновані на голосуванні 6 клінічних онкологів, які є членами JGCA Guidelines Committee. Однак в клінічній практиці не обов'язково відмовлятися від використання схем, які не наведені на рис. 9 та в табл. 5. Відбір був суворим, і навіть схеми, які підтримали 50–69% (4 із 6) клінічних онкологів, не представлені в огляді. Враховуючи складність щоденної клінічної практики, певні схеми лікування, яких немає в переліку, можуть бути корисними варіантами.

Через недостатність даних клінічних досліджень у пацієнтів літнього віку та з порушенням функції органів або супутніми захворюваннями, неможливо вказати, чи «умовно рекомендований режим» є кращим або безпечнішим за «рекомендований режим», за якого знижується доза або змінюється інтервал введення препарату. Тому оптимальний терапевтичний режим для цих пацієнтів слід вибирати в кожному конкретному випадку, а рекомендації є лише орієнтиром.

Рівень доказовості відповідно до критеріїв MINDS clinical guideline manual version 2.0 (табл. 6) було надано тільки для «рекомендованих режимів». Для «умовно рекомендованих режимів» рівень доказовості не описаний через відсутність доказів для конкретного клінічного стану, коли «умовно рекомендовані схеми» можуть бути більш прийнятними, ніж «рекомендовані схеми».

Терапія першої лінії при нерезектабельному локально поширеному та рецидивному РШ

Тест HER2. Оскільки режим, що включає трастузумаб, став стандартом лікування при HER2-позитивному РШ, тестування на HER2 наполегливо рекомендується всім пацієнтам, які є кандидатами для хіміотерапії з приводу неоперабельного РШ. Методи визначення HER2 включають імуногістохімію та гібридизацію *in situ* (ISH).

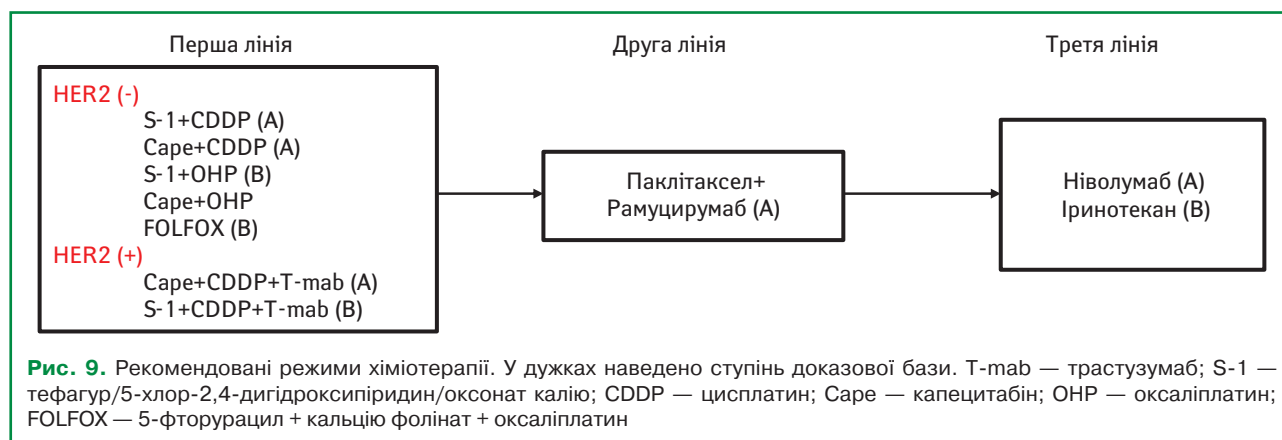
HER2-негативний РШ

Базовим стандартом в лікуванні при нерезектабельному РШ є поєднання фторпіримідинів з похідними платини.

Комбінація S-1 + цисплатин (SP) є стандартом вибору (рекомендаційна категорія A) на підставі результатів двох досліджень III фази, проведених в Японії (дослідження JCOG 9912 [38] та SPIRITS [39]) (рівень доказовості A).

Після того, як було доведено рівноцінну ефективність схеми 5-фторурацил/цисплатин (FP) з комбінацією капецитабіну та цисплатину (XP), вона і була використана як контроль у глобальних дослідженнях III фази, дослідженнях ToGA [34] і AVAGAST [40].

Оскільки аналіз підмножини японських учасників цих випробувань показав безпеку і ефективність, комбінацію було додано до списку «рекомендованих схем» (рівень доказовості A). CapeOX — комбінація капецитабіну та оксаліплатину, що була



Таблиця 5. «Умовно рекомендовані» схеми медикаментозного лікування при РШ

Перша лінія	Друга та наступні лінії
HER2(-)	HER2(-)
• 5-ФУ+CDDP	• Доцетаксел
• 5-ФУ+кальцію фолінат	• Іринотекан
• 5-ФУ+кальцію фолінат+паклітаксел	• Шотижня наб-паклітаксел
• S-1	• Наб-паклітаксел+рамуцирумаб
• S-1+доцетаксел	• Рамуцирумаб
HER2(+)	HER2 (+)
• 5-ФУ+CDDP+T-mab	• Вищевказані режими+T-mab, якщо минулі режими не включали T-mab
• Капекитабін+ОНР+T-mab	• Продовження терапії T-mab на фоні прогресії не рекомендовано
• S-1+ОНР+T-mab	• У разі раннього рецидиву під час або протягом 6 міс після припинення ад'ювантної хіміотерапії не рекомендовано застосовувати препарати, що вже включалися в схему ад'ювантної терапії

T-mab – трастузумаб; 5-ФУ – 5-фторурацил; CDDP – цисплатин; S-1 – тефагур/5-хлор-2,4-дигідроксипіридин/оксонат калію; ОНР – оксаліплатин; наб-паклітаксел – нанодисперсний паклітаксел, стабілізований альбуміном.

Таблиця 6. Визначення рівня доказовості

A (сильний)	Висока надійність в очікуваному значенні ефекту
B (помірний)	Помірна надійність очікуваного значення ефекту
C (обмежений)	Обмежена надійність очікуваного значення ефекту
D (слабкий)	Майже ненадійний рівень для очікуваного значення ефекту

Таблиця 7. Клінічний супровід субтотальної резекції шлунка та гастректомії

Клінічні дії	День після операції (п/о)
Видалення назогастрального зонда	До або в 1-й день п/о
Початок вживання рідини	В 1 день п/о або пізніше
Початок вживання їжі	Між 2-м та 4-м днем п/о
Профілактичне призначення антибіотиків	Тільки в день операції
Видалення епідурального катетера	До або на 3-й день п/о
Видалення сечового катетера	До або на 3-й день п/о
Внутрішньовенна інфузія	Між 5-м та 7-м днем п/о
Видалення дренажів	До або на 5-й день п/о
Виписування з лікарні	Між 8-м та 14-м днем п/о

затверджена у 2014 р. в Японії, продемонструвала ефективність на рівні, що як мінімум дорівнює схемі FP в III фазі дослідження (японських пацієнтів не було включено), що стало базою для триплетів — комбінування цих режимів з епірубіцином (рівень доказовості B) [41]. Комбінація S-1 та оксаліплатину (SOX) також показала ефективність, порівнянну з SP у дослідженні G-SOX (рівень доказовості B) [42]. Схеми, що включають оксаліплатин, є більш простими для застосування, ніж ті, що базуються на цисплатині, у зв'язку з відсутністю потреби в гідратації. Крім того, комбінацію 5-фторурацил/кальцію-фолінат (LV) з оксаліплатином (FOLFOX) було використано як контрольну схему в нещодавніх порівняльних дослідженнях (рівень доказовості B) [43, 44], та наразі вона затверджена в Японії. Схема FOLFOX також може бути використана у пацієнтів, у яких є проблеми з оральним прийомом ліків, наприклад, при непрохідності кишечника. Отже, список рекомендованих режимів першої лінії терапії для лікування пацієнтів з нерезектабельним локально поширеним та рецидивуючим РШ включає різноманітні комбінації фторпіримідинів та препаратів платини, вибір схеми лікування для кожного хворого необхідно проводити з комплексним урахуванням клінічних даних.

Комбінація S-1 із доцетакселом не показала переваг над монотерапією S-1 у первинному аналізі виживаності в дослідженні START, проведеному із залученням пацієнтів з Японії і Кореї, але перевага в загальній виживаності спостерігалася при повторному аналізі після з'ясування результатів декількох випадків [45]. Цей режим рекомендований для певних груп хворих, наприклад тих, кому не підходять комбінації, що містять похідні платини («умовно рекомендований режим»).

Комбінації іринотекану із цисплатином або з S-1 не рекомендовані як перша лінія лікування пацієнтів з РШ, оскільки не продемонстрували значної переваги порівняно з монотерапією 5-фторурацилом (5-ФУ) або S-1 відповідно в рандомізованих дослідженнях, проведених в Японії [38, 46]

Що стосується трикомпонентних режимів, то ефективність комбінації 5-ФУ із цисплатином і доцетакселом була доведена в дослідженні V325 [47], проведеному в західних країнах. Однак слід враховувати її надмірну токсичність і відсутність даних для японських пацієнтів. Трикомпонентна терапія, що складається з S-1, цисплатину і доцетакселу (режим DCS), тепер оцінюється в дослідженні III фази JCOG1013 після проміжних результатів II фази. Оскільки в цьому дослідженні не було продемонстровано жодної переваги щодо загальної виживаності [48], трикомпонентний режим, що містить таксан, на даний момент не рекомендується як терапія першої лінії в Японії.

У поточній версії рекомендацій продовження лікування фторпіримідинами є рекомендованим після припинення прийому похідних платини з інших причин, ніж прогресування захворювання.

На сьогодні недостатньо даних для вибору певних режимів хіміотерапії при РШ для конкретних груп пацієнтів, що мають обмеження до перорального прийому цитостатиків або при канцероматозі (хворі з помірним або високим ступенем асцити чи обструкції кишечника), а також в осіб літнього віку.

HER2-позитивний РШ. Хворі на HER2-позитивний РШ за методами IHC3+ або FISH+ брали участь у дослідженні ToGA [34]. Подовження медіани тривалості життя спостерігали в когорті IHC3+ або FISH+/IHC2+. Таким чином, схеми, що містять трастузумаб, рекомендовані пацієнтам з IHC3+ або FISH+/IHC2+. За результатами дослідження ToGA, найкращою є комбінація трастузумабу з цисплатином і капекитабіном (або 5-ФУ) (рівень доказовості A). Рекомендованими є також комбінації трастузумабу з тритижневим або послідовним введенням цисплатину (SP), ефективність обох схем була показана у двох дослідженнях II фази (рівень доказовості B) [49, 50].

Результати досліджень II фази, у яких оцінювали комбінації трастузумабу з режимами CapeOX [51] і SOX [52], показали певні позитивні результати при розповсюдженному РШ. Ці схеми оцінюються як «умовно рекомендовані режими» та показані для пацієнтів з поганою переносимістю цисплатину.

Терапія другої лінії при нерезектабельному локально поширеному та рецидивуючому РШ

Хіміотерапія другої лінії рекомендована для пацієнтів з розповсюдженим РШ, відповідно до результатів рандомізованих досліджень, які продемонстрували значну перевагу хіміотерапії над найкращою симптоматичною терапією (Best Supportive Care — BSC).

Рандомізовані дослідження, що були проведені в Німеччині [53], Кореї [54] та Великобританії [55], показали значне подовження тривалості життя в пацієнтів з РШ, що отримували хіміотерапію другої лінії (доцетаксел або іринотекан) у порівнянні з BSC. Японське дослідження III фази WJOG4007 не виявило переваг монотерапії іринотеканом порівняно з паклітакселом (шотижневий прийом), але медіана тривалості життя становила приблизно 9 міс в обох групах лікування [56]. Монотерапія препаратами доцетакселу, іринотекану або паклітакселу (шотижневе введення), відповідно до даних досліджень, наведених вище, може бути визначена як «умовно рекомендована», якщо комбінація паклітаксел/рамуцирумаб, описана нижче, вважається неможливою для призначення.

Відповідно до поточної версії рекомендацій монотерапія в другій лінії лікування при нерезектабельному РШ належить до «умовно рекомендованої».

Оскільки у дослідженні III фази RAINBOW комбінація паклітаксел/рамуцирумаб показала переваги над монотерапією паклітакселом [57], ця схема наразі є єдиною «рекомендованою схемою» (рівень доказовості A). Крім того, дослідження REGARD продемонструвало достовірні переваги монотерапії

рамуцирумабом над BSC за показниками тривалості життя. Таким чином, монотерапії паклітакселем, доцетакселем, іринотеканом та рамуцирумабом є «умовно рекомендованими режимами», коли є протипоказання до комбінації паклітаксел/рамуцирумаб. Наб-паклітаксел (паклітаксел, що кон'югований з альбуміном) був схвалений до застосування в Японії у 2013 р. Клінічне дослідження ABSOLUTE продемонструвало неефективність щотижневого введення наб-паклітакселу порівняно з паклітакселем [58], і цей режим також входить до числа «умовно рекомендованих схем», коли рамуцирумаб не може бути призначений пацієнту. Комбінація наб-паклітакселу та рамуцирумабу є «умовно рекомендованим» режимом, коли наб-паклітаксел є кращим для вибору в порівнянні з паклітакселем, наприклад, з точки зору побічних реакцій.

Ефективність продовження терапії трастузумабом після прогресування HER2-позитивного РШ у пацієнта, якого спочатку лікували цим препаратом, була спростована в рандомізованому дослідженні. Відтак рекомендованим є підхід не продовжувати застосування трастузумабу після прогресії.

У третій або наступній ліній паліативної терапії при РШ можуть бути застосовані препарати ніволумабу або іринотекану в монорежимах.

На сьогодні рекомендацією 1-ї категорії для третьої та подальших ліній паліативної терапії, згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), є застосування трифлуридину/типірацилу. Рекомендацію внесено на підставі даних рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази TAGS, опублікованих у 2018 р. Результати досліджуваної групи порівняно з контролем продемонстрували медіану загальної виживаності 5,7 міс проти 3,6 міс відповідно (відношення ризиків 0,69 [95% ДІ 0,56–0,85]; однобічне $p=0,0029$, двобічне $p=0,00058$), а також прийнятний профіль токсичності та безпеки. Пацієнти у групі контролю отримували лише плацебо та найкращий підтримувальний догляд (best supportive care) [59].

У разі виникнення рецидиву РШ під час або протягом 6 міс після припинення ад'ювантної хіміотерапії, не рекомендовано застосовувати препарати, що вже були включені в схему ад'ювантної терапії.

Ад'ювантна хіміотерапія

Післяопераційна ад'ювантна хіміотерапія проводиться з метою зниження ризику рецидиву РШ шляхом впливу на залишкові пухлинні клітини після хірургічного лікування. Пацієнтам із цитологічно-позитивним (CY1) статусом перитонеального лаважу після резекції шлунка також рекомендована ад'ювантна хіміотерапія. Різні схеми пройшли численні клінічні випробування в Японії, але переконливих доказів на підтримку ад'ювантної хіміотерапії не було, і лише у 2006 р. довели ефективності препарат S-1 (дослідження ACTS-GC) [60, 61], що визначило монотерапію S-1 як стандарт ад'ювантної терапії при РШ в Японії (рівень доказовості А). У це дослідження було включено пацієнтів з РШ II, IIIA або IIIB стадій, за винятком стадії II та rT1, за попередньою, 13-ю японською класифікацією РШ, яким було проведено R0-резекцію з $\geq D2$ -лімфодисекцією. У подальших дослідженнях ад'ювантних режимів проводили порівняння комбінацій інших протипухлинних препаратів із S-1 [62]. У хворих на РШ III стадії комбінація доцетакселу із S-1 показала перевагу за показником безрецидивної тривалості життя порівняно з монотерапією S-1 у проміжному аналізі дослідження III фази JACCRO GC-07 [63].

З іншого боку, ефективність комбінації капецитабіну з оксаліплатином з точки зору подовження безрецидивної тривалості життя була продемонстрована у 2002 р. в клінічному дослідженні III фази, проведеному в Кореї (CLASSIC) для лікування пацієнтів з РШ II/III стадії [64]. З 2015 р. оксаліплатин було схвалено для ад'ювантної терапії при РШ в Японії (рівень доказовості А).

Паліативна допомога

Паліативна допомога — це комплекс заходів, що покращують якість життя пацієнтів та їхніх сімей, які стикаються

з проблемами, пов'язаними з невиліковними захворюваннями, що загрожують життю; попередження та полегшення страждань шляхом раннього виявлення й бездоганної оцінки та зменшення вираженості болювого синдрому та інших проблем — фізичних, психосоціальних та духовних (Визначення паліативної допомоги ВООЗ, 2002). Важливість паліативної допомоги зростає з прогресуванням РШ. Методи паліативної допомоги при РШ включають променеви терапію та психотерапію на додаток до медикаментів. Зараз проводяться різноманітні клінічні дослідження з особливим акцентом на контроль болювого синдрому.

Клінічний супровід пацієнтів після операцій з приводу РШ

Надзвичайно важко встановити клінічний шлях для пацієнтів, які перенесли операцію з приводу РШ, що був би універсальним для різних хірургічних процедур. Однак пропозиція «базового шляху» може сприяти зменшенню розбіжностей у хірургічному лікуванні при РШ у кожній установі. Основний напрямок алгоритмів хірургії швидкого відновлення побудований навколо часу виконання деяких базових елементів, таких як видалення назогастрального зонда, початок перорального прийому рідини, початок вживання твердих харчових продуктів, введення антибіотиків, зупинка внутрішньовенного введення рідини й виписування з лікарні (8–14 діб після операції) (табл. 6).

Критерії виписування зі стаціонару включають температуру тіла нижче 37°C , вживання їжі через рот в об'ємі більше ніж $\frac{1}{3}$ передопераційного харчування та адекватний контроль болю. Цей клінічний шлях застосовний до всіх хірургічних втручань, включаючи ГЕ, ДСРШ, ПРШ, незалежно від того, чи була операція проведена лапароскопічно чи відкритим доступом. Однак протокол післяопераційного відновлення має визначатись індивідуально, особливо для пацієнтів з високим хірургічним ризиком та тяжкими супутніми захворюваннями, які включають порушення функції серця, легень, печінки або нирок. Останнім часом дослідники схилиються до подальшого скорочення післяопераційного перебування в стаціонарі шляхом впровадження концепції ERAS (enhanced recovery after surgery), але клінічний ефект цієї програми в хірургії РШ ще до кінця не визначено.

Спостереження після операції з приводу РШ

Наступні дії в амбулаторній клінічній практиці корисні для адаптації пацієнтів до життя вдома, контролю постстресових симптомів, подолання проблем із харчуванням. Крім того, епіднагляд за раннім виявленням рецидивів і вторинним раком зазвичай проводиться відповідно до рівня ризику рецидиву, який оцінюється на основі клінічних даних. Однак докази того, що таке спостереження фактично збільшує тривалість життя, відсутні. Через недостатність проспективних досліджень, у яких вивчали програми спостереження після операцій з приводу РШ, неможливо дати будь-які рекомендації щодо того, як часто мають проводитися обстеження. Однак деякі ретроспективні дослідження показують, що КТ, вимірювання маркерів пухлин (CEA і CA19-9) і ендоскопія ефективні для виявлення рецидивів, раку кукури шлунка і метастатичного множинного раку. Рівень пухлинних маркерів може зростати за 2–3 міс до того, як метастатичні ураження можуть бути виявлені за допомогою методів візуалізації. Моделі програм для раннього РШ і поширеного РШ показано в табл. 7, 8, 9.

Спостереження має тривати не довше 5 років, після чого пацієнтів слід направляти до лікарів загальної практики за місцем проживання або заохочувати до проходження базових оглядів, які проводяться в рамках програм охорони здоров'я в їхніх районах або за місцем роботи. У цьому аспекті необхідна співпраця між медичними закладами різних рівнів для надання комплексної допомоги хворим на РШ. Залишається актуальною потреба в науковому підтвердженні прогностичної значущості програм післяопераційного спостереження.

Таблиця 8. Післяопераційне спостереження за хворими на РШ І стадії

Період після оперативного втручання	Роки		1		1,5		2		2,5		3		4		5	
	Місяці	1	6	12	1	1,5	2	2,5	3	4	5	1	1,5	2	2,5	3
Медичний огляд, PS, вага		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Аналізи крові, включаючи онкомаркери		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
КТ та/або УЗД			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ендоскопія				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблиця 9. Післяопераційне спостереження за хворими на РШ II і III стадії

Період після оперативного втручання	Роки		1								2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
	Місяці																
		1	2	6	9	12	15	18	21	24							
Медичний огляд, PS, вага		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Аналізи крові, включаючи онкомаркери		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
КТ та/або УЗД				0				0			0	0			0		0
Ендоскопія					0								0				0

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Association Japanese Gastric Cancer. (2017). *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. The 15th Edition. Tokyo: Kanehara Shuppan.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, C., & editors. (2017). *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. New Jersey: Wiley Blackwell.
- Kaminishi, M., Yamaguchi, H., Shimizu, N., Nomura, S., Yoshikawa, A., Hashimoto, M., ... Oohara, T. (1997). Stomach-partitioning gastrojejunostomy for unresectable gastric carcinoma. *Archives of Surgery*, 132(2), 184–187. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430260082018.
- Fujitani, K., Yang, H. K., Mizusawa, J., Kim, Y. W., Terashima, M., Han, S. U., ... Tsujinaka, T. (2016). Gastrectomy plus chemotherapy versus hemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curative factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 17(3), 309–318. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
- Japanese Gastric Cancer Association (2011). Japanese classification of Gastric Carcinoma: 3 English edition. *Journal of Gastric Cancer*, 14(2), 101–112. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.
- Sano, T., Sasako, M., Mizusawa, J., Yamamoto, S., Katai, H., Yoshikawa, T., ... Fujitani, K. (2017). Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Annals of Surgery*, 265(2), 277–283. doi: 10.1097/SLA.0000000000001814.
- Tokunaga, M., Ohya, S., Hiki, N., Fukunaga, T., Inoue, H., Yamada, K., Sano, T., ... Nakajima, T. (2009). Therapeutic value of lymph node dissection in advanced gastric cancer with macroscopic duodenum invasion: is the posterior pancreatic head lymph node dissection beneficial? *Annals of Surgical Oncology*, 16(5), 1241–1246. doi: 10.1245/s10434-009-0345-4.
- Yamashita, H., Seto, Y., Sano, T., Makuuchi, H., Ando, N., & Sasako, M. (2017). Japanese Gastric Cancer Association and the Japan Esophageal Society: results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. *Journal of Gastric Cancer*, 20(Suppl 1), 69–83. doi: 10.1007/s10120-016-0663-8.
- Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., Sairenji, M., Arai, K., Kinoshita, T., ... Hiratsuka, M. (2006). Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502): left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 7(8), 644–651. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70766-5.
- Terashima, M., Doki, Y., Kurokawa, Y., Mizusawa, J., Katai, H., Yoshikawa, T., ... Sasako, M. (2017). Primary results of phase III trial to evaluate bursectomy for patients with subserosal/serosal gastric cancer (JCOG1001). *Journal of Clinical Oncology*, 35(4) (suppl; abstr 5). doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.5.
- Katai, H., Sasako, M., Fukuda, H., Nakamura, K., Hiki, N., Saka, M., ... Kojima, K. (2010). Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with supracardiac nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Journal of Gastric Cancer*, 13(4), 238–244. doi: 10.1007/s10120-010-0565-0.
- Kim, H. H., Han, S. U., Kim, M. C., Kim, W., Lee, H. J., Ryu, S. W., ... Hyung, W. J. (2019). Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with Stage I gastric cancer: the KLAS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 5(4), 506–513. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6727.
- Katai, H., Mizusawa, J., Katayama, H., Kunisaki, C., Sakuramoto, S., Inaki, N., ... Terashima, M. (2019). Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. *Journal of Gastric Cancer*, 22(5), 999–1008. doi: 10.1007/s10120-019-00929-9.
- Inaki, N., Etoh, T., Ohya, T., Uchiyama, K., Katada, N., Koeda, K., & Kitano, S. (2015). Multi-institutional, prospective, phase II feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). *World Journal of Surgery*, 39(11), 2734–2741. doi: 10.1007/s00268-015-3160-z.
- Tada, M., Murakami, A., Karita, M., Yanai, H., & Okita, K. (1993). Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy*, 25(7), 445–450. doi: 10.1055/s-2007-1010365.
- Inoue, H., Takeshita, K., Hori, H., Muraoka, Y., Yonishima, H., & Endo, M. (1993). Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointestinal Endoscopy*, 39(1), 58–62. doi: 10.1016/S0016-5107(93)70012-7.
- Hirao, M., Masuda, K., Asanuma, T., Naka, H., Noda, K., Matsuura, K., ... Ueda, N. (1988). Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointestinal Endoscopy*, 34(3), 264–269. doi: 10.1016/S0016-5107(88)71327-9.
- Ono, H., Kondo, H., Gotoda, T., Shirao, K., Yamaguchi, H., Saito, D., ... Yoshida, S. (2011). Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut*, 48(2), 225–229. doi: 10.1136/gut.48.2.225.
- Ono, H., Hasuike, N., Inui, T., Takizawa, K., Ikehara, H., Yamaguchi, Y., ... Matsubayashi, H. (2008). Usefulness of a novel electrosurgical knife, the insulation-

tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer*, 11(1), 47–52. doi: 10.1007/s10120-008-0452-0.

20. Shimoda, T., Kushima, R., & Ono, H. (2013). Histological features of peptic ulceration and biopsy scar of gastric ESD specimen. *Stomach Intestine*, 48, 16–24.

21. Gotoda, T., Yanagisawa, A., Sasako, M., Ono, H., Nakanishi, Y., Shimoda, T., & Kato, Y. (2000). Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Journal of Gastric Cancer*, 3(4), 219–225. doi: 10.1007/pl00011720.

22. Gotoda, T., Iwasaki, M., Kusano, C., Seewald, S., & Oda, I. (2010). Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *British Journal of Surgery*, 97(6), 868–871. doi: 10.1002/bjs.7033.

23. Hasuike, N., Ono, H., Boku, N., Mizusawa, J., Takizawa, K., Fukuda, H., ... Muto, M. (2018). A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Journal of Gastric Cancer*, 21(1), 114–123. doi: 10.1007/s10120-017-0704-y.

24. Takizawa, T., Takashima, A., Kimura, A., Mizusawa, J., Hasuike, N., Ono, H., ... Fukuda, H. (2013). A phase II clinical trial of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of undifferentiated type: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1009/1010. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 43(1), 87–91. doi: 10.1093/jcco/hys189.

25. Sekiguchi, M., Suzuki, H., Oda, I., Abe, S., Nonaka, S., Yoshinaga, S., ... Saito, Y. (2013). Favorable long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for locally recurrent early gastric cancer after endoscopic resection. *Endoscopy*, 45(9), 708–713. doi: 10.1055/s-0033-1344332.

26. Jung, D. H., Bae, Y. S., Yoon, S. O., Lee, Y. C., Kim, H., Noh, S. H., ... Kim, H. (2015). Poorly differentiated carcinoma component in submucosal layer should be considered as an additional criterion for curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 22(Suppl 3), 772–777. doi: 10.1245/s10434-015-4794-7.

27. Nakajima, T., Oda, I., Gotoda, T., Hamanaka, H., Eguchi, T., Yokoi, C., & Saito, D. (2006). Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? *Journal of Gastric Cancer*, 9(2), 93–98. doi: 10.1007/s10120-006-0372-9.

28. Hirasawa, T., Gotoda, T., Miyata, S., Kato, Y., Shimoda, T., Taniguchi, H., ... Yamaguchi, T. (2009). Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer*, 12(3), 148–152. doi: 10.1007/s10120-009-0515-x.

29. Gotoda, T., Sasako, M., Ono, H., Katai, H., Sano, T., & Shimoda, T. (2001). Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *British Journal of Surgery*, 88(3), 444–449. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01725.x.

30. Eguchi, T., Gotoda, T., Oda, I., Hamanaka, H., Hasuike, N., & Saito, D. (2003). Is endoscopic one-piece mucosal resection essential for early gastric cancer? *Digestive Endoscopy*, 15(2), 113–116. doi: 10.1046/j.1443-1661.2003.00227.x.

31. Association, J. G. C. (2011). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Journal of Gastric Cancer*, 14(2), 113–123. doi: 10.1007/s10120-011-0042-4.

32. Hattai, W., Gotoda, T., Oyama, T., Kawata, N., Takahashi, A., Yoshifuku, Y., ... Shimosegawa, T. (2017). A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: «eCura system». *Journal of the American College of Gastroenterology*, 112(6), 874–881. doi: 10.1038/ajg.2017.95.

33. Ohtsu, A., Shimada, Y., Shirao, K., Boku, N., Hyodo, I., Saito, H., ... Yoshida, S. (2003). 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). *Journal of Clinical Oncology*, 21(1), 54–59. doi: 10.1200/JCO.2003.04.130.

34. Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., ... ToGA Trial Investigators. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 376(9742), 687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

35. Murad, A. M., Santiago, F. F., Petroliau, A., Rocha, P. R., Rodrigues, M. A., & Rausch, M. (1993). Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*, 72(1), 37–41. doi: 10.1002/1097-0142(19930701)72:1<37::aid-cnrcr2820720109>3.0.co;2-p.

36. Gimelius, B., Hoffman, K., Haglund, U., Nyrén, O., & Sjöden, P. O. (1994). Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Annals of Oncology*, 5, 189–190. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058778.

37. Pyrhönen, S., Kuitunen, T., Nyandoto, P., & Kouri, M. (1995). Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMT) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 71(3), 587–591. doi: 10.1038/bjc.1995.114.

38. Boku, N., Yamamoto, S., Fukuda, H., Shirao, K., Doi, T., Sawaki, A., ... Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. (2009). Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic

gastric cancer: a randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 10(11), 1063–1069. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70259-1.

39. Koizumi, W., Narahara, H., Hara, T., Takagane, A., Akiya, T., Takagi, M., ... Takeuchi, M. (2008). S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *The Lancet Oncology*, 9(3), 215–221. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4.

40. Ohtsu, A., Shah, M. A., Van Cutsem, E., Rha, S. Y., Sawaki, A., Park, S. R., ... Kang, Y. K. (2011). Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(30), 3968–3976. doi: 10.1200/JCO.2011.36.2236.

41. Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., Iveson, T., Nicolson, M., Coxon, F., ... Norman, A. R. (2008). Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(1), 36–46. doi: 10.1056/NEJMoa073149.

42. Yamada, Y., Higuchi, K., Nishikawa, K., Gotoh, M., Fuse, N., Sugimoto, N., ... Hyodo, I. (2015). Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Annals of Oncology*, 26(1), 141–148. doi: 10.1093/annonc/mdu472.

43. Shah, M. A., Bang, Y. J., Lordick, F., Alsina, M., Chen, M., Hack, S. P., ... Cunningham, D. (2017). Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma: the METGastric randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 3(5), 620–627. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5580.

44. Yoon, H. H., Bendell, J. C., Braith, F. S., Firdaus, I., Philip, P. A., Cohn, A. L., ... Wainberg, Z. A. (2016). Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line survival for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Annals of Oncology*, 27(12), 2196–2203. doi: 10.1093/annonc/mdw423.

45. Koizumi, W., Kim, Y. H., Fujii, M., Kim, H. K., Imamura, H., Lee, K. H., ... Nakajima, T. (2016). Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(2), 319–328. doi: 10.1007/s00432-013-1563-5.

46. Narahara, H., Iishi, H., Imamura, H., Tsuburaya, A., Chin, K., Imamoto, H., ... Sakata, Y. (2011). Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Journal of Gastric Cancer*, 14(1), 72–80. doi: 10.1007/s10120-011-0009-5.

47. Van Cutsem, E., Moiseyenko, V. M., Tjulandin, S., Majlis, A., Constenla, M., Boni, C., ... Ajani, J. A. (2006). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 24(31), 4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429.

48. Yamada, Y., Boku, N., Mizusawa, J., Iwasa, S., Kadowaki, S., Nakayama, N., ... Terashima, M. (2019). Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(7), 501–510. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30083-4.

49. Kurokawa, Y., Sugimoto, N., Miwa, H., Tsuda, M., Nishina, S., Okuda, H., ... Furukawa, H. (2014). Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *British Journal of Cancer*, 110(5), 1163–1168. doi: 10.1038/bjc.2014.18.

50. Miura, Y., Sukawa, Y., Hironaka, S., Mori, M., Nishikawa, K., Tokunaga, S., ... Hyodo, I. (2018). Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer: a phase II trial and biomarker study (WJOG712G). *Journal of Gastric Cancer*, 21(1), 84–95. doi: 10.1007/s10120-017-0725-6.

51. Ryu, M. H., Yoo, C., Kim, J. G., Ryoo, B. Y., Park, Y. S., Park, S. R., ... Kang, Y. K. (2015). Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *European Journal of Cancer*, 51(4), 482–488. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.015.

52. Shinozaki, K., Yuki, S., Kashiwada, T., Kusumoto, T., Iwatsuki, M., Satake, H., ... Maehara, Y. (2017). A phase II study (KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeU1501B) of trastuzumab plus S-1 and oxaliplatin for HER2-positive advanced gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, suppl; abstr 4059.

53. Thuss-Patience, P. C., Kretschmar, A., Bichev, D., Deist, T., Hinke, A., Breithaupt, K., ... Reichardt, P. (2011). 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). *European Journal of Cancer*, 47(15), 2306–2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.

54. Kang, J. H., Lee, S. I., Lim, D. H., Park, K. W., Oh, S. Y., Kwon, H. C., ... Park, S. H. (2012). Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *Journal of Clinical Oncology*, 30(13), 1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.

55. Ford, H. E., Marshall, A., Bridgewater, J. A., Janowitz, T., Coxon, F. Y., Wadsley, J., ... COUGAR-02 Investigators. (2014). Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 15(1), 78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.

56. Hironaka, S., Ueda, S., Yasui, H., Nishina, T., Tsuda, M., Tsumura, T., ... Hyodo, I. (2013). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), 4438–4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805.

57. Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S. C., Bodoky, G., Shimada, Y., ... Ohtsu, A. (2014). 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. *The Lancet Oncology*, 15(11), 1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.

58. Shitara, K., Takashima, A., Fujitani, K., Koeda, K., Hara, H., Nakayama, N., ... Koizumi, W. (2017). Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(4), 277–287. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30219-9.

59. Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., Arkenau, H. T., Prokharau, A., ... Tabernero, J. (2018). Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(11), 1437–1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3.

60. Sakuramoto, S., Sasako, M., Yamaguchi, T., Kinoshita, T., Fujii, M., Nashimoto, A., ... Arai, K. (2007). Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine*, 357(18), 1810–1820. doi: 10.1056/NEJMoa072252.

61. Sasako, M., Sakuramoto, S., Katai, H., Kinoshita, T., Furukawa, H., Yamaguchi, T., ... Ohashi, Y. (2011). Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(33), 4387–4393. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908.

62. Takahashi, D., Hamaguchi, T., Yoshimura, K., Katai, H., Ito, S., Fuse, N., ... Sasako, M. (2011). Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 67(6), 1423–1428. doi: 10.1007/s00280-010-1432-8.

63. Yoshida, K., Kodera, Y., Kochi, M., Ichikawa, W., Kakeji, Y., Sano, T., ... Fujii, M. (2019). Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15), 1296. doi: 10.1200/JCO.18.01138.

64. Bang, Y. J., Kim, Y. W., Yang, H. K., Chung, H. C., Park, Y. K., Lee, K. H., ... CLASSIC Trial Investigators. (2012). Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 379(9813), 315–321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.

Review of the 5th edition of the Japanese gastric cancer treatment guidelines

A. Lukashenko, A. Shipko, Y. Ostapenko, A. Minich, K. Cherchenko

Abstract. Stomach cancer (SC) remains a critical issue in present-day oncology. In Ukraine, more than 4500 citizens die due to this disease each year. Around the world, SC holds sixth place in the structure of oncopathology incidences and fifth place in the causes of death from cancer. The onco-epidemiological specificity of SC produces a significant difference between the Eastern and Western worlds, so Japan registers one of the largest numbers of new cases of SC — up to 130 000 per year, which is a rate of 31.6 per 100 000 inhabitants, but simultaneously, it also registers the lowest mortality rate — 8.2 per 100 000 inhabitants, which indicates notable progress in the treatment of SC in this country. In comparison, in Ukraine in 2020, the incidence rate of SC was 9.1 per 100 000 inhabitants (6072 new cases registered), the mortality rate was 12.1 per 100 000 inhabitants and 52.8% of patients passed away within one year of diagnosis. In order to improve the diagnosis and treatment results of SC, the search for optimal algorithms to provide medical care to this category of patients continues. After the publication of a preliminary review of the 2014 edition of the Japanese guidelines for the treatment of SC, several pivotal randomized trials of the surgical treatment of this disease were obtained, including the results of large prospective studies focused on endoscopic surgical interventions. In the field of drug treatment for SC, the results of clinical experiments of new antitumor agents have led to important changes in clinical recommendations regarding the choice of combined regimens. The presented review of the fifth edition of the Japanese guidelines for the treatment of SC is focused on changes to the previous version, taking into account the data of the latest clinical studies.

Key words: gastric cancer; Japanese guidelines; fifth edition; treatment algorithm; staging of gastric cancer; chemoradiotherapy; surgical treatment.

Адреса для листування:

Андрій Лукашенко

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Національний інститут раку

E-mail: mail.onco@gmail.com

Correspondence:

Andriy Lukashenko

33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022

National Cancer Institute

E-mail: mail.onco@gmail.com