

4. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Tis, T1a, T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická, následně sledování.

T2-4 nebo N+ M0, potenciálně resekabilní karcinomu žaludku a gastroesofageální junkce

- perioperativní chemoterapie nebo primárně chirurgická léčba. Cílem je R0 resekce. Perioperativní chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací. Efektivitu neoadjuvantní chemoterapie na bázi 5-FU/cisplatina prokazují výsledky tří randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD). Standardem nyní je režim ECF perioperačně (3cykly před a 3 cykly po operaci) nebo ECX,
- nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím 5-FU a leukovorinu nebo ECF v případě perioperační chemoterapie. Bez přítomnosti rizikových faktorů dále sledování,
- T3, T4 nebo N+: po radikální operaci chemoradioterapie s využitím 5-FU a leukovorinu (Studie Intergroup trial INT0116 update po 10 letech, ASCO 2009 prokázala zlepšení OS (HR=1,32) a DFS (HR=1,51)), nebo ECF v případě perioperační chemoterapie,
- po radikální resekci, včetně D2 lymfadenektomie, adjuvantní chemoterapie oxaliplatinou + kapecitabin (XELOX) 8 cyklů.⁽¹⁶⁾

Preferovanou léčebnou metodou lokálně pokročilých adenokarcinomů distálního jícnu a gastroezofageální junkce je předoperační chemoradioterapie.⁽¹⁵⁾

Stadium IV (T1-4 N0-3 M1)

Paliativní chemoterapie zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s BSC. Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferuje se kombinovaná léčba na bázi **fluorouracilu a cisplatiny**. Z dalších cytostatik je možno použít epirubicin, docetaxel, etoposid, irinotekan. Preferuje se účast v klinické studii. Neexistuje standardní chemoterapie 2.linie.

Chemoterapie 1. linie

ECF je základním referenčním režimem. DCF je pro výraznou toxicitu vyhrazen pro pacienty ve výborném výkonostním stavu. **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL-2 a ML17032). Recentní metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuální 5-FU. Ve studii REAL2 byla prokázána také srovnatelná účinnost režimů ECF, ECX, EOX, EOF. Kombinace s oxaliplatinou EOX vs ECF prokázala prodloužení OS (11,2 vs 9,9měs, HR 0,80, 95% CI 0,66-0,97, p=0,02), substituce oxaliplatinou vedla ke snížení počtu trombembolických příhod. Kombinace FLO vs FLP neprokázala prodloužení OS, ale signifikantně nižší toxicitu a ve skupině pacientů nad 65 let vyšší RR, PFS a prodloužení OS.

Cílená biologická léčba 1. linie

Trastuzumab v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

Trastuzumab by měl být podáván pouze pacientům s metastazujícím zhoubným onemocněním žaludku, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ a/nebo IHC2+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Trastuzumab byl u této podskupiny pacientů zaregistrován na základě výsledků klinické studie ToGA.

Chemoterapie 2. linie

Režimy na bázi irinotekanu možno použít u pacientů s prokázanou chemorezistencí či intolerancí platinového derivátu. Studie fáze II prokazují efektivitu taxanu a irinotekanu.

Paliativní biologická léčba ascitu

Katumaxomab (**REMOVAB**) je trojfunkční hybridní monoklonální protilátka, která je specificky zaměřena proti adhezni molekule epitelových buněk (EpCAM) a antigenu CD3.

***REMOVAB je indikován k intraperitoneální léčbě maligního ascitu u pacientů s EpCAM pozitivními karcinomy, kde není k dispozici standardní terapie nebo již není dále použitelná.

Adjuvantní chemoradioterapie – protokol SWOG – 9008

| | dávka (mg/m ²) | způsob podání /INT - 0116 | den | opakování cyklu |
|--|----------------------------|---------------------------|-------|--------------------|
| chemoradioterapie I., IV., V. cyklus chemoterapie | | | | |
| leukovorin | 20 | i.v. bolus | 1.–5. | před ozařováním |
| 5-FU | 425 | i.v. bolus | 1.–5. | a po jeho skončení |
| chemoterapie ke konkomitanci II. cyklus | | | | |
| leukovorin | 20 | i.v. bolus | 1.–4. | |
| 5-FU | 400 | i.v. bolus | 1.–4. | à 4 týdny |
| chemoterapie ke konkomitanci s radioterapií III. cyklus | | | | |
| leukovorin | 20 | i.v. | 1.–3. | |
| 5-FU | 400 | i.v. | 1.–3. | |

Poznámka: první cyklus před zahájením ozařování, cykly 2–3 v jejím průběhu, cykly 4–5 po jejím skončení.

Definitivní chemoradioterapie – režimy citované v rámci léčby nádorů jícnu na straně 43

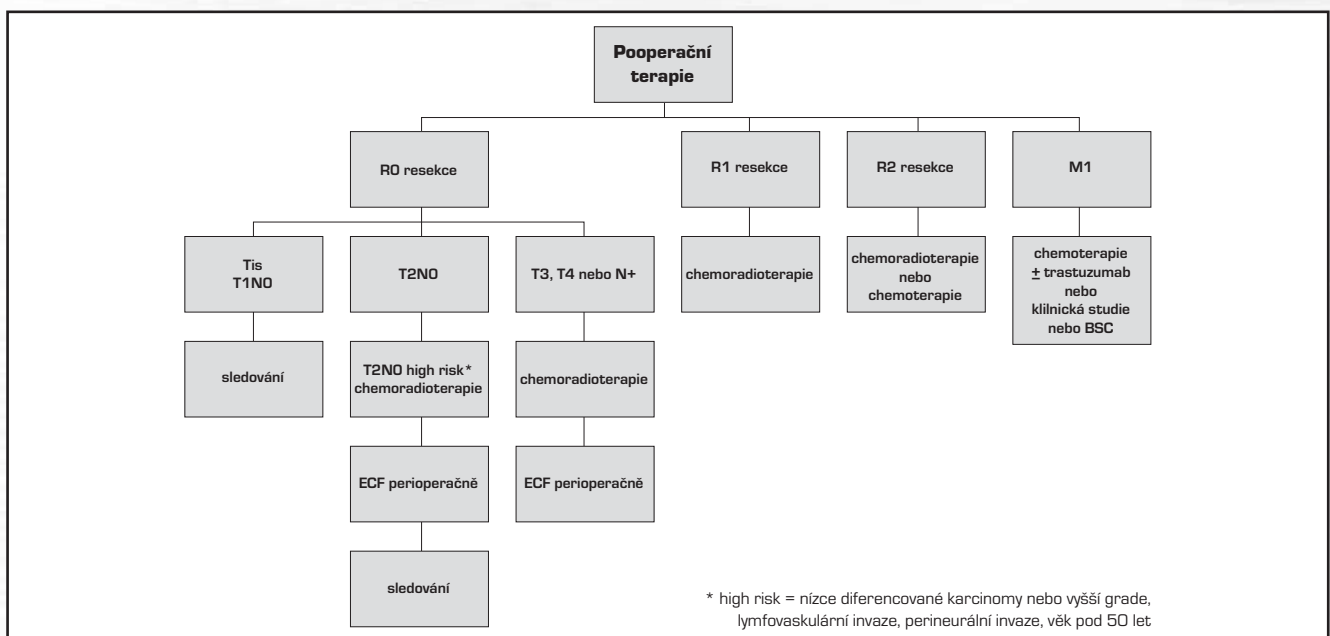
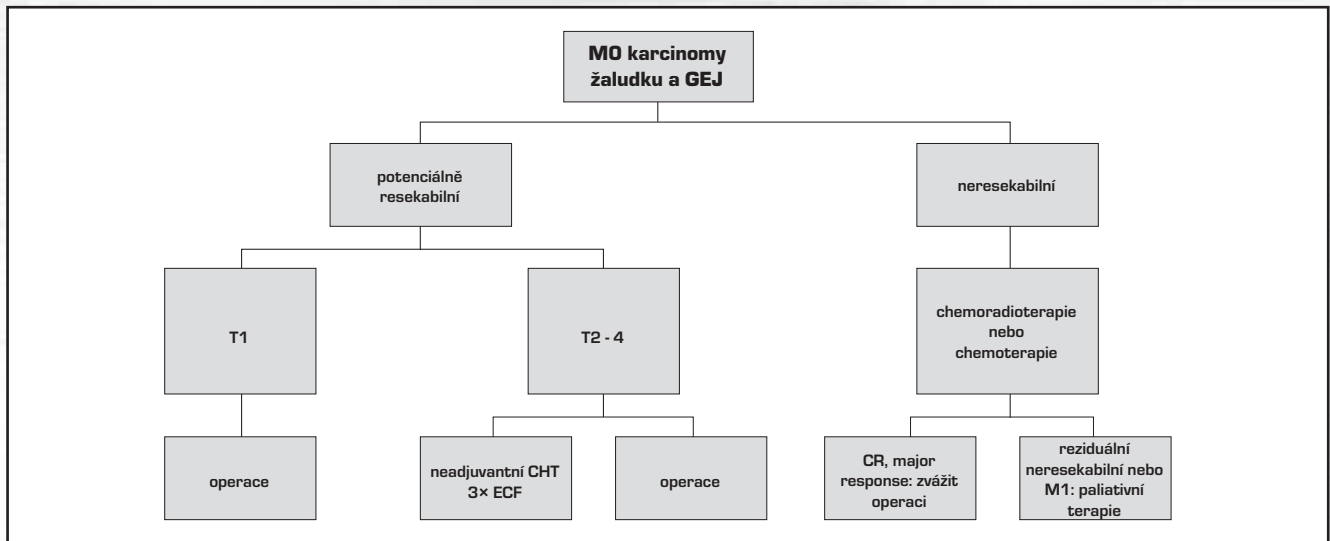
| | dávka (mg/m ²) | způsob podání /INT - 0116 | den | opakování cyklu |
|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|-----------------|
| perioperační chemoterapie | | | | |
| ECF - režim – viz níže | | | | |
| 3 cykly před a 3 cykly po operaci | | | | |
| paliativní chemo(bio)terapie | | | | |
| **trastuzumab | 8 mg/kg | | | |
| | nasycovací dávka | | | |
| | následovaná 6 mg/kg | | 1. | à 3 týdny |
| kapecitabin | 1000mg/m ² | p.o. ve 2 denních dávkách | 1.–14. | à 3 týdny |
| cisplatina | 80 mg/m ² | i.v. | 1. | à 3 týdny |
| nebo | | | | |
| 5-FU | 800mg/m ² | i.v. infuze kont. | 1.–4. | à 4 týdny |
| cisplatina | 80mg/m ² | i. v. | 1.–4. | à 4 týdny |
| ELF | | | | |
| leukovorin | 300 | 10 min i.v. infuze | 1.–3. | |
| etoposid | 120 | 50 min i.v. infuze | 1.–3. | |
| 5-FU | 500 | i.v. bolus | 1.–3. | à 3 týdny |

| | dávka (mg/m ²) | způsob podání /INT - 0116 | den | opakování cyklu |
|--------------|----------------------------|---------------------------|---|-----------------|
| ECF | | | | |
| epirubicin | 50 | 15 min i.v. infuze | 1. | |
| cisplatina | 60 | i.v. infuze | 1. | |
| 5-FU | 200 | kont. i.v. infuze | do progresse onemocnění, nejvíce 24 týdnů | à 3 týdny |
| XP | | | | |
| *kapecitabin | 1000 | p.o. 2x denně | 1.–14. | |
| cisplatina | 80 | i.v. infuze | 1. | à 3 týdny |
| ECX | | | | |
| *kapecitabin | 625 | p.o. 2x denně | kontinuálně | |
| cisplatina | 60 | i.v. infuze | 1. | |
| epirubicin | 50 | i.v. bolus | 1. | à 3 týdny |
| DCF | | | | |
| *docetaxel | 75 | i.v. infuze 1 h | 1. | |
| cisplatina | 75 | i.v. infuze 1–3 h | 1. | |
| 5-FU | 750 | kont. i.v. infuze | 1.–5. | à 3 týdny |
| cisplatina | 80 | i.v. infuze | 1. | |
| *irinotekan | 200 | i.v. infuze | 2. | à 3 týdny |
| FLO | | | | |
| *oxaliplatin | 85 | i.v. | 2 h | |
| leukovorin | 200 | i.v. | 2 h | |
| 5-FU | 2600 | 24 h i.v. | 1. | à 2 týdny |
| EOX | | | | |
| epirubicin | 50 | i.v. | 1. | |
| *oxaliplatin | 130 | i.v. | 1. | |
| kapecitabin | 625 | p.o. | 1.–14. | à 3 týdny |

***O úhradě přípravků kapecitabin, oxaliplatin ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**

****Úhrada trastuzumabu spadá do celkového paušálu zdravotnického zařízení.**

*****O úhradě přípravku removab ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.**



| studie | Fáze/linie | kombinace | RR% | PFS měs. | OS měs. |
|-----------------------------------|------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
| ToGA HER 2 pozitivní ⁹ | III/I. | FP+T vs FP p=0,0017 | 47,3 vs 34,5 | | 13,8 vs 11,1 p=0,0046 |
| ML 17032 ¹⁰ | III/I. | XP vs FP | 41 vs 29 | 5,6 vs 5 | 10,5 vs 9,3 p=NS |
| REAL2 ¹¹ | | ECF EOF ECX EOX | | | 9,9 9,3 9,9 11,2 |
| | | ECF vs FAMTX | 45 vs 21 | | 8,7 vs 5,7 |
| AIO ¹² | III/I. | FLO vs FLP > 65 let | 35 vs 25 41 vs 17 | 5,8 vs 3,9 6 vs 3 | 10,7 vs 8,8 13,9 vs 7,2 p=NS |
| V325 ¹³ | III/I. | DCF vs CF | 37 vs 25 | | 9,2 vs 8,6 |
| AIO ¹⁴ | III/II. | irinotekan vs BSC | | | 4,1 vs 2,4 p=0,02 |

Terapie maligního ascitu

Katumaxomab (REMOVAB) – trojfunkční myší-potkaní hybridní protilátka, která je specificky zaměřena proti adhezni molekule epitelových buněk (EpCAM a antigenu CD3).

Indikace

- léčba maligního ascitu u pacientů s EpCAM pozitivními karcinomy, kde není k dispozici standardní terapie nebo již není dále použitelná (pacienti KI \geq 60),
- pacientů se symptomatickým maligním ascitem při postižení epiteliálním karcinomem, s nutností opakované paracentézy,
- rezistentní k chemoterapii.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na katumaxomab nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.

Nežádoucí účinky

SIRS (Syndrom systémové zánětlivé odpovědi): horečka, tachykardie, tachypnoe, leukocytóza během prvních 24 hodin po infuzi, v premedikaci před samotnou aplikací paracetamol 1000 mg i.v, další podpůrná medikace: analgetika, antipyretika, nesteroidní antiflogistika.

Další NÚL: bolesti břicha, subileus, ileus (6%), cytolytická hepatitída, hyperbilirubinémie, infekce, iontová dysbalance (hypokalémie, hyponatrémie, hypokalcémie), anorexie, stomatitis, nauzea, vomitus, průjem, lymfopenie, anémie, leukocytóza, trombocytóza, astenie, bolesti hlavy, nespavost, rush, artralgie, myalgie, zimnice a třesavka atd.

Dávkování

1. dávka 10 ug v den 0.
2. dávka 20 ug v den 3.
3. dávka 50 ug v den 7.
4. dávka 150 ug v den 10.

Intraperitoneální infuze cestou drenu zavedeného do břišní dutiny, před každou dávkou odpuštit ascites + 30 min. přes samotnou aplikaci podat infuzi 500 ml NaCl 0,9% intraperitoneálně.

O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 2. 2012 rozhodnuto.Literatura:

1. NCCN Guidelines-v.2.2011. Gastric Cancer.
2. ESMO Clinical Recommendations, Annals of Oncology 2010.
3. 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(10):725-730.
4. Cunningham 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.
5. Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-FU to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and Loir esofagus: FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):4510 abstract.
6. Okines AFC, Na, McCloud P, Kang Y, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials comparing capecitabine with 5-FU in advanced oesofago-gastric cancer. *Annals of Oncology* 2008;19 suppl8:viii169(Abstr513PD).
7. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, Lordick F et al: EORTC-gastrointestinal group. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the EORTC-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer*. 2008 Jan; 44(2):182-94.
8. Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal cancers. *Cancer*. 2006;107:221-231.

9. VanCutsem. *JCO Meeting Abstracts.2009;27:LBA4509*
10. Kang, ASCO2006. *Ann Oncol.2009;20:666-673.*
11. Cunningham. *NEJM2008;358:36-46. Cunningham, JCO 1997;Br J Cancer 1999.*
12. Al-Batran, *JCO2008;26:1435-1442.*
13. VanCutsem, *JCO2006;24:4991-4997.*
14. Thuss-Patience. *ASCO2009, JCO Meeting Abstracts.2009;27:4540.*
15. 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 of Clin Oncol 2009;27:851-856.*
16. Bang Y, Kim W, Yang H, *Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for Gastric cancer: Result of the phase III CLASSIC trial, ASCO 2011, Abstrakt No LBA4002.*