

3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Tis, T1a

– primární léčba je endoskopická, případně chirurgická.

T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická (1).

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

- standardním léčebným postupem je aplikace perioperační chemoterapie. Cílem je dosažení R0 resekce. Perioperační chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací.
- efektivitu neoadjuvantní chemoterapie na bázi fluorouracil/platinový derivát prokazují výsledky několika randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD, FLOT4),
- v randomizované studii fáze III FLOT4 byl porovnán celkem u 716 pacientů efekt standardního režimu ECF s novým režimem FLOT, kdy 4 předoperační a 4 pooperační 2 týdenní cykly ve složení docetaxel 50 mg/m², oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 200 mg/m², a 5-FU 2600 mg/m² v 24h infuzi zlepšily přežívání (OS 50 vs 35 měsíců, HR 0,77, 95% CI: 0,63-0,94, P = 0,12), 5-leté OS 45 % vs. 36 %, a PFS 30 vs 18 měsíců (HR 0.75; 95% CI: 0,62-0,91, P = 0,004). Perioperační komplikace byly u obou režimů srovnatelné. Režim FLOT je na podkladě této studie novým standardem (1), pro vyšší toxicitu je vhodný pro pacienty ve velmi dobrém klinickém stavu, alternativou je dvojkombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou případně cisplatinou (1)
- primární chirurgický výkon by měl být indikován jenom ve zvláštních případech jako je krvácející nádor a obstrukce způsobená tumorem
- nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leucovorinu nebo FLOT (ev. FOLFOX nebo 5FU a cisplatinu) v případě perioperační chemoterapie. Bez přítomnosti rizikových faktorů dále sledování,
- rizikové faktory: lymfovaskulární invaze, špatně diferencovaný typ nebo high grade, neurální invaze, méně než D2 lymfadenektomie, věk pod 50 let,
- T3,T4 nebo N+: po radikální operaci,
- adjuvantní chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leucovorinu (studie Intergroup INT0116 update po 10 letech, ASCO 2009 prokázala zlepšení OS (HR=1,32) a DFS (HR=1,51)(2A),
- nebo FLOT (ev. FOLFOX nebo 5FU a cisplatinu) v případě perioperační chemoterapie (1),
- adjuvantní chemoradioterapie – studie f. III ARTIST – subanalýza pacientů s N+, ale po D2 lymfadenektomií, prokázala, že adjuvantní CHT/RT (kapecitabin + cisplatinu plus RT), signifikantně prodlužuje 3leté DFS ve srovnání s CHT (není survival benefit) (2B),
- studie f.III CRITICS srovnávala efekt perioperační chemoterapie versus předoperační chemoterapie a pooperační chemoradioterapie a nepotvrdila přínos radioterapie u pacientů po D1 lymfadenektomií
- adjuvantní chemoterapie – asijská studie f.III CLASSIC u klinického stádia II-III B – po radikální resekci včetně D2 lymfadenektomie, prokázala, že adjuvantní chemoterapie (oxaliplatinu + kapecitabin- XELOX 8 cyklů), signifikantně prodlužuje 3letý a medián OS (2A),
- infuzní fluorouracil a capecitabin jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatinu s oxaliplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje v konkomitanci s radioterapií jeho **náhrada infuzním fluorouracilem či kapecitabinem**.

Stadium IV (T1-4 N0-3 M1)

Paliativní chemoterapie zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s BSC (1). Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferovaná je dvojkombinace na bázi fluoropyrimidinu a platinového derivátu (1). Cisplatinu i oxaliplatinu stejně jako infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné (1). Z dalších cytostatik je možno použít paklitaxel, docetaxel a irinotekan (1). Preferuje se účast v klinické studii.

Chemoterapie 1. linie

Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na fluoropyrimidinu a platinovém derivátu (1), ev. re-

žim FOLFOX (1). Režim DCF je nejtoxičtější režimem a proto není standardně doporučován. Je rezervován pro pacienty ve výborném výkonnostním a nutričním stavu, kde je nutno dosáhnout rychlé kontroly onemocnění/symptomů (2B). V praxi se proto používají jeho modifikace, jednou z nich je režim FLOT (2A). **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL-2 a ML17032). Metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuálním fluorouracilem (1). 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 tromboembolických 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.

Teysuno (S1) je perorální složený přípravek obsahující tegafur, gimestat a kyselinu oxoniovou. Byl vyvinut a v praxi je již roky rutinně používán v Asii, převážně v Japonsku jak v adjuvanci, tak v paliativním podání. V Evropě jeho účinnost prokázala studie f.III FLAGS, na jejímž základě je i registrován a má úhradu k podání v I. linii paliativní chemoterapie v kombinaci s cisplatinou (2B).

Irinotekan – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve francouzské studii fáze III (French Intergroup Study). Režim FOLFIRI (2A) byl srovnáván s režimem ECF. Medián TTF byl signifikantně delší v rameni s FOLFIRI (5,1 vs 4,2 měs, p=0,008), režim FOLFIRI byl také lépe tolerován, i když medián PFS a OS byl srovnatelný. FOLFIRI je léčebnou alternativou k platinovému režimu v první linii metastatického onemocnění.

Cílená léčba 1. linie

Trastuzumab v kombinaci s kapecitabinem nebo fluorouracilem a cisplatinou (1) je indikován k léčbě pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. V případě kontraindikace je možno použít režim s oxaliplatinou. Trastuzumab by měl být podáván pouze pacientům, jejichž nádory mají zvýšenou expresi HER2. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou HER2+ s výsledkem IHC3+ a potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. Trastuzumab byl u této podskupiny pacientů zaregistrován na základě výsledků klinické studie ToGA. Trastuzumab je indikován v nasycovací dávce 8 mg/kg a pokračující 6 mg/kg v případě třítydenního podání, a v dávce 6 mg/kg a pokračující 4 mg/kg v případě 2 týdní aplikace. V případě průkazu amplifikace a nepředléčenosti trastuzumabem v 1. linii je možné trastuzumab aplikovat i v 2. linii*.

Chemoterapie 2. linie

Režimy na bázi irinotekanu možno použít u pacientů s prokázanou chemorezistencí či intolerancí platinového derivátu. Studie f. III prokázala prodloužení přežití při použití cytostatik irinotekanu, paklitaxelu a docetaxelu (1).

Cílená léčba 2. linie

Ramucirumab je lidská monoklonální protilátka proti VEGFR-2 receptoru vedoucí k bloádě vazby ligandů VEGF A, VEGF B a aktivací molekulární cesty k inhibici angiogeneze. Ramucirumab je indikován v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem. V monoterapii je indikován ve stejné indikaci u pacientů, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem. Studie fáze III REGARD prokázala hraniční efekt monoterapie versus placebo v léčbě druhé linie metastatického karcinomu žaludku a GEJ. Medián OS byl 5,2 v 3,8 (p = 0, 047). Kombinace paklitaxelu s ramucirumabem prodloužila medián OS 9,6 versus 7,4M (p< 0,0001) při mediánu follow up 7,9M. (1) Na základě těchto studií je ramucirumab (CYRAMZA) od 12/2014 registrován EMA v této indikaci.

Chemoterapie 3. a vyšší linie

Trifluridine/tipiracil* je cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinfosforylázy tipiracilu, jehož účinnost a bezpečnost byla zhodnocena studií III. fáze (TAGS) u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce), kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stádium onemocnění zahrnující chemoterapii založenou na fluoropyrimidinu, platině a buď taxanu nebo irinotekanu, spolu s odpovídající terapií anti HER2. Trifluridine/tipiracil vedl ke statisticky signifikantnímu zlepšení OS (medián OS 5,7 měsíce vs 3,6 měsíce v rameni s placebem; HR 0,69 (95% CI: 0,56, 0,85; p = 0,0003)).

Adjuvantní chemoradioterapie

| | dávka (mg/m ²) | způsob podání | den | opakování cyklu |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------|---|
| Modifikace INT – 0116 | | | | |
| kapecitabin | 750–1000 | p.o. 2× denně | 1.–14. | à 3 týdny, 1 cyklus před a 2 po CHTRT |
| kapecitabin | 1650 | p.o. denně v průběhu radioterapie | | |

FU/FA de Gramont

| | | | | |
|---|-----|-------------------------------|-------|------------------------|
| leukovorin | 200 | i.v. inf. 2 hod. | 1.–2. | |
| 5-fluorouracil | 400 | i.v. bolus | 1.–2. | |
| 5-fluorouracil | 600 | kont. i.v. inf. 22 hod. | 1.–2. | à 2 týdny |
| <u>Poznámka:</u> první 2 cykly před zahájením ozařování, cykly 4–6 v jeho průběhu, cykly 7–10 po jeho skončení. | | | | |
| 5-fluorouracil | 200 | i.v. kont. 1.–5. (7) 24 hodin | denně | v průběhu radioterapie |
| <u>Poznámka:</u> první 2 cykly de Gramont před zahájením ozařování, kontinuální 5FU kontinuálně s radioterapií, 4 cykly po jeho skončení. | | | | |

| | | | | |
|-------------|------|--|--------|-----------|
| cisplatina | 60 | i.v. inf. | 1. | à 3 týdny |
| kapecitabin | 2000 | p.o. 2 cykly před a 2 cykly po radioterapii | 1.–14. | à 3 týdny |
| kapecitabin | 1650 | p.o. denně v průběhu radioterapie | | |

Perioperační chemoterapie

Možno použít tyto režimy FLOT (ev. Folfox nebo 5FU a cisplatina), 5- fluorouracil/cisplatina

FLOT

| | | | | |
|----------------|------|-------------------------|----|-----------|
| docetaxel | 50 | i.v. inf. | 1. | |
| oxaliplatina | 85 | i.v. inf. | 1. | |
| leukovorin | 200 | i.v. inf. | 1. | |
| 5-fluorouracil | 2600 | kont. i.v. inf. 24 hod. | 1. | à 2 týdny |

5-FU/cisplatina

| | | | | |
|----------------|----------|--------------------------|-------|-----------|
| 5-fluorouracil | 750–1000 | 24 hodin i.v. inf. kont. | 1.–4. | à 4 týdny |
| cisplatina | 75 | i.v. inf. | 1. | à 4 týdny |

5-FU/FA de Gramont/cisplatina

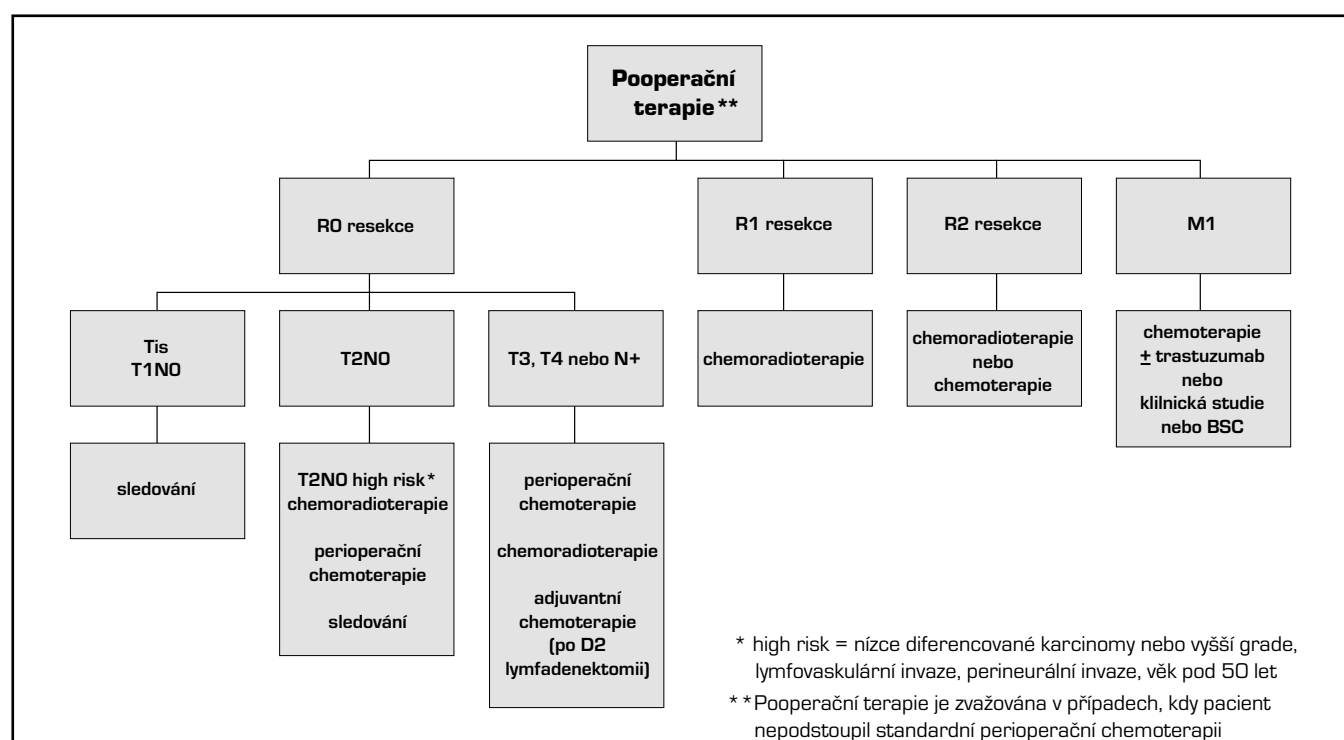
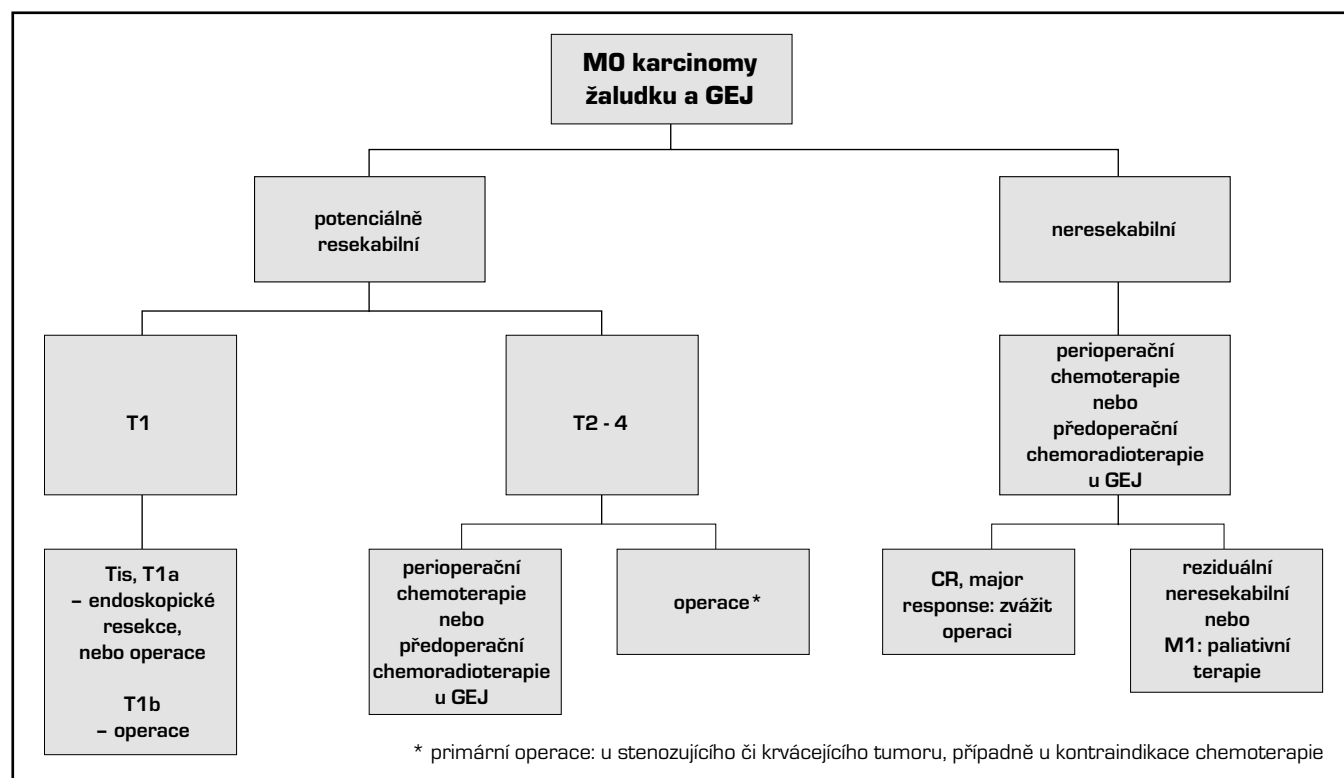
| | | | | |
|----------------|------|--------------------------|----|-----------|
| cisplatina | 50 | i.v. inf. | 1. | |
| leukovorin | 200 | i.v. inf. | 1. | |
| 5-fluorouracil | 2000 | 24 hodin i.v. inf. kont. | 1. | à 2 týdny |

FOLFOX 4

| | | | | |
|----------------|-----|--------------------|--------|-----------|
| oxaliplatina | 85 | i.v. inf. 120 min. | 1. | |
| leukovorin | 200 | i.v. inf. 120 min. | 1., 2. | |
| 5-fluorouracil | 400 | i.v. bolus | 1., 2. | |
| 5-fluorouracil | 600 | i.v. inf. 22 hod. | 1., 2. | à 2 týdny |

| | dávka (mg/m ²) | způsob podání | den | opakování cyklu |
|-------------------------------------|--|--------------------------|-------------|-----------------|
| Paliativní chemo(bio)terapie | | | | |
| trastuzumab | 8 mg/kg nasyčovací dávka pokračující 6 mg/kg | i.v. inf. | 1. | à 3 týdny |
| trastuzumab | 6 mg/kg nasyčovací dávka pokračující 4 mg/kg | i.v. inf. | 1. | à 2 týdny |
| kapecitabin | 1000 | p.o. 2× denně | 1.–14. | à 3 týdny |
| cisplatina | 80 | i.v. inf. | 1. | à 3 týdny |
| nebo | | | | |
| 5-fluorouracil | 750–1000 | 24 hodin i.v. inf. kont. | 1.–4. | à 4 týdny |
| cisplatina | 75 | i.v. inf. | 1. | à 4 týdny |
| nebo | | | | |
| cisplatina | 50 | i.v. inf. | 1. | |
| leukovorin | 200 | i.v. inf. | 1. | |
| 5-fluorouracil | 2000 | 24 hodin i.v. inf. kont. | 1. | à 2 týdny |
| DCF | | | | |
| docetaxel | 60 | i.v. inf. | 1. | |
| cisplatina | 60 | i.v. inf. | 1. | |
| 5-fluorouracil | 750 | 24 hodin kont. i.v. inf. | 1.–4. | à 3 týdny |
| FLOT | | | | |
| docetaxel | 50 | i.v. inf. | 1. | |
| oxaliplatin | 85 | i.v. inf. | 1. | |
| leukovorin | 200 | i.v. inf. | 1. | |
| 5-fluorouracil | 2600 | kont. i.v. inf. 24 hod. | 1. | à 2 týdny |
| FLO | | | | |
| oxaliplatin | 85 | i.v. inf. | 1. | |
| leukovorin | 200 | i.v. inf. | 1. | |
| 5-fluorouracil | 2600 | kont. i.v. inf. 24 hod. | 1. | à 2 týdny |
| Teysuno/DDP | | | | |
| Teysuno | 25 | p.o. 2× denně | 1.–21. | |
| cisplatina | 75 | i.v. | 1. | à 4 týdny |
| paklitaxel | 80 | i.v. hodinová infuze | 1., 8., 15. | à 4 týdny |
| irinotekan | 150 | i.v. inf. | 1. | à 2 týdny |
| docetaxel | 75 | i.v. inf. | 1. | à 3 týdny |
| FOLFIRI | | | | |
| irinotekan | 180 | i.v. inf. | 1. | |
| leukovorin | 200 | i.v. inf. | 1.–2. | |
| 5-fluorouracil | 400 | i.v. bolus | 1.–2. | |
| 5-fluorouracil | 600 | kont. i.v. inf. 22 hod. | 1.–2. | à 2 týdny |

| | dávka (mg/m ²) | způsob podání | den | opakování cyklu |
|--------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| ramucirumab* | 8 mg/kg | i.v. inf. | 1., 15. | à 4 týdny |
| ramucirumab/paklitaxel | | | | |
| ramucirumab | 8 mg/kg | i.v. inf. | 1., 15. | à 4týdny |
| paklitaxel | 80 | i.v. inf. | 1., 8., 15. | à 4 týdny |
| trifluridine/tipiracil* | 35 | | 1.-5. a 8.-12. | à 4 týdny |



Karcinom žaludku- follow up po kurativní léčbě

Všichni pacienti by měli být sledováni systematicky, nicméně konsensus pro standardní follow- up neexistuje. Naše doporučení vychází z evropských(ESMO) a amerických(NCCN) guidelines.

| Vyšetření | Klin. st. | Rok | | | | |
|--|--|---|---------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4-5 | 6-10 |
| Klinická kontrola | | 4x | 4x | 1-2x | 1-2x | 1x |
| Laboratorní kontrola | Je-li klinicky indikováno | | | | | |
| Gastroskopie – po endoskopické resekci | Tis | 2x první rok | dále 1x ročně | dále 1x ročně | Je-li klinicky indikováno | Je-li klinicky indikováno |
| | T1a | 2x první rok | dále 1x ročně | dále 1x ročně | 1xročně | |
| Gastroskopie – po chirurgické resekci | I | Je-li klinicky indikováno či je-li suspekce z radiologické metody | | | | |
| | II, III po subtotální gastrektomii | Je-li klinicky indikována či je-li suspekce z radiologické metody | | | | |
| | II, III po totální gastrektomii | Je-li klinicky indikována či je-li suspekce z radiologické metody | | | | |
| CT hrudníku, břicha | I | Je-li klinicky indikováno | | | | |
| | II, III | 2x ročně | 2x | 1x | 1x | Je-li klinicky indikováno |

PET/CT a gastroskopie po totální gastrektomii může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps onemocnění

- u všech pacientů je nutno zvážit nutnost nutriční podpory
- po totální gastrektomii, případně i po subtotálním výkonu je indikována monitorace hladiny B12 a železa a případná substituce, je-li diagnostikována nedostatečná hladina

Zdroj: NCCN.2018, ESMO 2016

Literatura:

1. NCCN Guidelines-v.4.2019. Gastric Cancer.
2. Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v 38-49, 2016.
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 oesophago 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 gastrin 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 gastrin, 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. *NEJM*2008; 358: 36-46. Cunningham, *JCO* 1997; *Br J Cancer* 1999.
12. Al-Batran, *JCO*2008; 26: 1435-1442.

13. VanCutsem, *JCO*2006; 24: 4991-4997.
14. Thuss-Patience. *ASCO*2009, *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. Lee J, Lim do H, Kim S, et al Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20; 30(3): 268-73. Epub 2011 Dec 19.
17. Noh SH, Park SR, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1389-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5. Epub 2014 Oct 15.
18. Shinya Ueda, Shuichi Hironaka, Hirofumi Yasui, et al Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial, *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4002).
19. Van Hagen P, Hulshof PC, van Lanscht JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084).
20. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial).
21. Ford H, Andrea Marshall A, Jonathan Wadsley J, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Abstrakt ASCO GI* 2013, citace *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA4).
22. Al-Batran SE et al. Peri-operative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin, and epirubicin for resectable gastric or gastro-esophageal junction cancer (FLOT4): a phase 2/3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2018 [in press] Guimbaud R et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014 Nov 1; 32:3520.
23. Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. Volume 15, No. 11, p1224-1235, 2014.
24. Fuchs CHS, Tomasek J, Zong CHJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial *The Lancet* Volume 383, No. 9911, p31-39, 4 2014.
25. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al.. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:616-628.
26. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21.