

### 3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Rozhodnutí o terapeutickém postupu by mělo být provedeno multidisciplinárním týmem. Endoskopická léčba a radikální chirurgický výkon by měly probíhat ve specializovaných (high volume) centrech. Doporučení pro endoskopickou léčbu premaligních a časných maligních lézí jícnu jsou zpracovány a dostupné na [www.endoskopiste.cz/wp-content/uploads/2021/06/barrett-guidelines.pdf](http://www.endoskopiste.cz/wp-content/uploads/2021/06/barrett-guidelines.pdf).

#### Chirurgická léčba

Chirurgická resekční léčba má kurativní potenciál, tento se ale plně uplatňuje pouze ve velmi časných stádiích nemoci, většina pacientů relabuje, proto je chirurgie součástí multimodální léčby a chirurgický výkon je vždy konsultován v multidisciplinárním týmu. Chirurgická resekce (gastrektomie) může být parciální (distální, proximální, segmentální, lokální), subtotální či totální. O rozsahu resekce rozhoduje velikost nádoru, jeho lokalizace, stadium onemocnění, nádorová histopatologie, ale také celkový stav pacienta. Standardním typem resekčního výkonu je subtotální gastrektomie v případě distálního typu nádoru a totální gastrektomie u orálněji lokalizovaných karcinomů. U vybraných typů proximálních nádorů resp. nádorů kardioezofageálního přechodu (Siewert 3 popřípadě 2) je možné zvážit proximální gastrektomii. U lokálně pokročilých nádorů žaludku a distálního jícnu je možná (výjimečně) ezofagogastrektomie. Dle posledních ESMO doporučení (ve shodě s poslední verzí Japonské asociace pro karcinom žaludku) by v případě expanzivního typu nádorového růstu (včetně intestinálních histotypů) měl být proximální okraj resekce lokalizován nejméně 3 cm od okraje nádoru, v případě infiltrativního růstu (špatně kohezivní/diffuzní typ nádoru) nejméně 5 cm. Nelze-li tyto parametry naplnit, je doporučeno vyšetření resekční linie v celé tloušťce „na zmrzlo“ (k potvrzení R0 resekce).

Nedílnou součástí operačního výkonu je lymfadenektomie, standardním výkonem je D2 lymfadenektomie (v případě T1 nádorů je možná D1+), zvláště v lokálně pokročilejších stádiích přináší benefit v délce přežívání a přesnějším stagingu nádorového onemocnění ve srovnání s D1 resekcí. Ve speciálních případech (lokální šíření nádoru) je možné zvážit extenzi lymfadenektomie v některém z D3 kompartmentů, tento postup ale není standardem. U nádorů s lokálním šířením bez známek generalizace, je možná přidružená orgánová resekce (slezina, slinivka, játra), morbidita rozšířených resekcí je ovšem vyšší proti standardnímu výkonu.

V určitých (symptomatických) případech může být po indukční léčbě indikována gastrektomie současně s oligometastatickým postižením, dlouhodobý efekt je však nejistý. Rovněž nadějně se jeví efekt gastrektomie, cytoredukční chirurgie a HIPEC u limitované formy peritoneálního metastatického postižení, jednoznačné důkazy pro dlouhodobý efekt uvedených postupů zatím nejsou k dispozici.

Standardem v operativě žaludku zatím zůstává operace z laparotomického přístupu, je však možný i laparoskopický přístup, častěji při distální resekcí žaludku, v rukách zkušeného laparoskopického chirurga je možná i totální gastrektomie s D2 lymfadenektomií s dlouhodobými výsledky srovnatelnými s otevřenou operací. Velmi perspektivní se jeví robotická chirurgie gastrektomie, ve východní Asii je již plně etablována, je ale frekventována již i v EU (Německo), v ČR se začíná rozvíjet. Miniinvasivní výkony je možné kombinovat s částečně otevřeným přístupem (hybridní operace).

#### Tis, T1a

– primární léčba je endoskopická, případně chirurgická.

#### T1b N0, M0

– primární léčba je chirurgická (1).

#### Klinické stádium $\geq$ IB-III ( $>$ T1, a/nebo $\geq$ N0 M0), potenciálně resekabilní karcinom žaludku a gastroesofageální junkce

##### Perioperační chemoterapie

- Prodlužuje celkové přežití pacientů a je standardním léčebným postupem,
- efekt perioperační chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu a cisplatin/oxaliplatin prokazují výsledky několika randomi-

zovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, ACCORD, FLOT4),

- režim FLOT zlepšil ve studii AIO celkové přežití pacientů s lokálně pokročilým onemocněním a je preferovaným standardem perioperační léčby (OS 50 vs 35 měsíců, HR 0,77, 95 % CI: 0,630,94, p = 0,12) (1); pro starší pacienty s komorbiditami je alternativou dvojkombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou (1),
- infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatina s oxaliplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje jeho náhrada infuzním fluorouracilem či kapecitabinem.
- primární chirurgický výkon by měl být indikován jenom ve zvláštních případech jako je krvácející nádor a obstrukce způsobená tumorem.

### **Chemoradioterapie po radikální operaci,**

- studie f.III CRITICS srovnávala perioperační chemoterapii s předoperační chemoterapií a pooperační chemoradioterapií. Přidání pooperační radioterapie neprodloužilo celkové přežití pacientů po D1 lymfadenektomii,
- podobně po D2 lymfadenektomii nepřináší adjuvantní chemoradioterapie prodloužení celkového přežití a pacienti by měli být léčeni perioperační chemoterapií – výsledky studie f. III ARTIST 1,2.
- adjuvantní chemoradioterapie není indikována u pacientů, kteří podstoupili adekvátní chirurgický výkon s R0 resekcí, avšak v případě nedostatečného chirurgického výkonu (nedostatečná lymfadenektomie či R1 resekce) je možné dle studie INT0116 zvážit adjuvantní radioterapii s využitím fluorouracilu a leukovorinu (studie Intergroup update po 10 letech, ASCO 2009 prokázala zlepšení OS (HR=1,32) a DFS (HR=1,51) (2A).

### **Adjuvantní chemoterapie**

- asijská studie f.III CLASSIC , prokázala u klinického stádia II-IIIb – po radikální resekci včetně D2 lymfadenektomie, že adjuvantní chemoterapie (oxaliplatin + kapecitabin XELOX 8 cyklů), signifikantně prodlužuje medián OS a DFS (2A), data u evropské populace jsou limitovaná, dle metaanalýzy z roku 2010 přináší adjuvantní chemoterapie benefit v OS 6 % (HR 0,82, 95 % CI 0,76 – 0,90; P< 0,001).

### **Adjuvantní imunoterapie u adenokarcinomu GEJ**

Ve studii CheckMate 577 prodloužila adjuvantní imunoterapie \*nivolumabem (1) dobu do relapsu onemocnění pacientů (DFS) s karcinomem jícnu a GEJ, kteří byli léčeni neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapií s následnou operací a nedosáhli kompletní remise.

**Pacienti s MSI high nádory** léčeni radikální resekci mají lepší prognózu ve srovnání s non- MSI tumory, a proto se adjuvantní chemoterapie nejeví přínosnou. Tato data byla získána z retrospektivní analýzy prospektivních randomizovaných studií fáze III.

Malá francouzská multicentrická studie fáze II NEONIPIGA dokladovala na 32 pacientech s primárně operabilním lokálně pokročilým dMMR/MSI-H adenokarcinomem žaludku/GEJ léčených neoadjuvantní imunoterapií – kombinací \*nivolumab/ipilimumab (27 pacientů dokončilo všechny cykly) – dosažení R0 resekce u všech pacientů, kteří podstoupili operaci, navíc u 17/29, tedy u 58,6 % bylo dosaženo pCR (pT0N0). Léčba checkpoint inhibitory nabízí do budoucna možnost orgán zachovného postupu této skupiny pacientů. Podobné výsledky, pCR až 60 %, publikovala italská skupina GONO ve studii INFINITY. Data z obou studií však musí být potvrzena delším follow-up.

## **Lokálně pokročilé neresekabilní či metastatické onemocnění**

### **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). Cisplatina i oxaliplatin stejně jako infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné (1), přičemž oxaliplatin je preferována pro lepší toleranci zvláště u starších pacientů. 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), režim **FOLFOX**, případně režim s cisplatinou (1). Režim DCF je nejtoxičtější režimem, a proto není standardně doporučován. V praxi se proto používají jeho modifikace, jednou z nich je režim **FLOT** (2A). Je rezervován pro pacienty ve výborném výkonnostním a nutričním stavu, kde je nutno dosáhnout rychlé kontroly onemocnění/symptomů, případně operability oligometastatického onemocnění (2B). **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL2 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 přináší prodloužení OS (11,2 vs 9,9 měs, HR 0,80, 95 % CI 0,660,97,  $p = 0,02$ ), substituce oxaliplatinou vede 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. Režim s redukovanou dávkou oxaliplatiny na 60 % byl ve skupině starších a křehkých pacientů léčených pro inoperabilní lokálně pokročilý či metastatický gastroezofageální karcinom lépe tolerován se srovnatelným dosaženým efektem – výsledky studie GO2.

Teysono (S1) je perorální složený přípravek obsahující tegafur, gimeracil a oteracil. 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). Pro příznivý toxický profil je vhodnou alternativou k fluorouracilu či kapecitabinu v případě kardiální, slizniční toxicity či hand and foot syndromu.

Irinotekan – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve dvou studiích, recentně ve francouzské studii fáze III (French Intergroup Study) byl režim FOLFIRI (2A) 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-positivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. V případě kontraindikace je možno použít režim s oxaliplatinou. 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 týdně aplikace. V případě průkazu amplifikace a nepředléčenosti trastuzumabem v 1. linii je možné trastuzumab aplikovat i v 2. linii\*.

U HER2 pozitivních adenokarcinomů GEJ a žaludku je po progresi po předchozí léčbě režimem založeném na trastuzumabu indikován **\*trastuzumab deruxtekan** (T-DXd). Ve studii Destiny-Gastric01 u asijské populace bylo celkové přežití delší s trastuzumab deruxtekanem než s chemoterapií (medián 12,5 vs. 8,4 měsíce; poměr rizik pro úmrtí, 0,59; 95% interval spolehlivosti, 0,39 až 0,88;  $P = 0,01$ ). Podobně i u západní populace prokázal T-DXd klinickou účinnost a zvládnutelný bezpečnostní profil v druhé linii léčby pacientů s HER2+ neresekovatelným/metastatickým karcinomem žaludku/GEJ a byl v této indikaci recentně schválen EMA.

## Chemoimunoterapie 1. linie

Studie CheckMate 649 hodnotila efekt kombinace **nivolumab** + režim s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou u nepředléčených pacientů s neresekabilním nebo metastatickým HER2 negativním adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu. Ve studii CheckMate 649 dosáhli pacienti s vyšší PD-L1 expresí ( $CPS \geq 5$ ) lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití v rameni s nivolumabem.

Kombinace fluoropyrimidinu a oxaliplatiny s nivolumabem představuje evropský standard pro pacienty s PD-L1 expresí ( $CPS \geq 5$ ). Podobně, recentně publikovaná studie fáze 3 KEYNOTE-859 prokázala statisticky významné zlepšení přežití u pacientů léčených režimem **pembrolizumab**\* plus chemoterapie fluoropyrimidinem a platinou oproti režimu chemoterapie/placebo v první linii léčby u HER2 negativního, lokálně pokročilého, neresekovatelného nebo metastazujícího

adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního spojení. Pembrolizumab plus chemoterapie přinesly 12měsíční a 24měsíční celkové přežití (OS) 52,7 %, resp. 28,2 % ve srovnání s 46,7 % a 18,9 % v rameni s placebem. Medián OS byl 12,9 měsíce (95% CI, 11,9-14,0) u pembrolizumabu oproti 11,5 měsíce (95% CI, 10,6-12,1) u placeba (**HR 0,78**; 95% CI, 0,70-0,87,  $P < 0,0001$ ). Medián sledování byl 31,0 měsíce (rozmezí 15,3-46,3).

Pacienti s **MSI-high** adenokarcinomem žaludku dosáhli vyšší odpovědi, ale i dlouhodobého léčebného efektu při léčbě anti-PD-1 monoterapií.

Retrospektivní analýza randomizovaných studií fáze III (KEYNOTE-062, CheckMate-649, JAVELIN Gastric 100 and KEYNOTE-061) zahrnující 2545 pacientů se zhodnoceným MSI stavem, z čehož 123 (4,8%) mělo MSI-high karcinomy, publikovala HR pro celkové přežití (OS) při léčbě založené na anti-PD-1 0,34 (95% CI: 0,21-0,54) pro MSI-nádory versus 0,85 [95% confidence interval (CI): 0,71-1,00] pro mikrosatelitně stabilní nádory.

## Chemoterapie 2. linie

Standardem je terapie irinotekanem, paklitaxelem či docetaxelem (1). Režim FOLFIRI je možno použít u pacientů v dobrém stavu - data jsou extrapolována z první linie.

## Cílená léčba 2. linie

**Ramucirumab\*** je lidská monoklonální protilátka proti VEGFR2 receptoru vedoucí k blokádě 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. **Ramucirumab\*** 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.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2023 rozhodnuto.**

## Chemoterapie 3. a vyšší linie

**Trifluridine/tipiracil\*** je cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidininfosforylázy tiperacilu, 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;  $p = 0,0003$ )).

## Imunoterapie a cílená léčba u metastatického karcinomu GEJ a žaludku

Pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby **imunoterapií\***, podobně skupina pacientů, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory **entrectinibem\*** a **larotrectinibem\***.

## Prediktivní vyšetření

U všech pacientů ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit HER 2 a PD-L expresi.

Hodnocení PD-L exprese se liší dle histologického typu a použitého checkpoint inhibitoru. U adenokarcinomu je indikací k léčbě nivolumabem CPS $\geq$ 5. Dále doporučujeme u všech nemocných s lokálně pokročilým či metastatickým adenokarcinomem vyšetřit MSI-H/MMR-D před stanovením strategie léčby, v (neo)adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrectinibem a entrectinibem) a u pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností standardní léčby testování NGS a vyšetření TMB.

Dále je doporučováno vyšetření DPYD k predikci toxicity chemoterapie fluoropyrimidiny.

**Perioperační chemoterapie**

Preferovaným režimem je FLOT, možno použít FOLFOX nebo 5-fluorouracil/cisplatina

|                                      | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání            | den    | opakování cyklu |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------|-----------------|
| <b>FLOT</b>                          |                            |                          |        |                 |
| 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       |
| <b>5-FU/cisplatina</b>               |                            |                          |        |                 |
| 5-fluorouracil                       | 750–1000                   | 24 hodin i.v. inf. kont. | 1.–4.  | à 4 týdny       |
| cisplatina                           | 75                         | i.v. inf.                | 1.     | à 4 týdny       |
| <b>5-FU/FA de Gramont/cisplatina</b> |                            |                          |        |                 |
| 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       |
| <b>FOLFOX 4</b>                      |                            |                          |        |                 |
| 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       |

**Adjuvantní chemoradioterapie (nedostatečná lymfadenektomie či R1 resekce)**

|                                                                                                                                           | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání                                  | den    | opakování cyklu                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------|
| <b>Modifikace INT – 0116</b>                                                                                                              |                            |                                                |        |                                             |
| kapecitabin                                                                                                                               | 750–1000                   | p.o. 2x denně                                  | 1.–14. | à 3 týdny,<br>1 cyklus před<br>a 2 po CHTRT |
| kapecitabin                                                                                                                               | 1650                       | p.o. denně v průběhu radioterapie              |        |                                             |
| <b>FU/FA de Gramont</b>                                                                                                                   |                            |                                                |        |                                             |
| 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                                   |
| <i>Poznámka: první 2 cykly před zahájením ozařování, cykly 4–6 v jeho průběhu, cykly 7–10 po jeho skončení.</i>                           |                            |                                                |        |                                             |
| 5-fluorouracil                                                                                                                            | 200                        | i.v. kont. 1.–5. (7) 24 hodin                  | denně  | v průběhu radioterapie                      |
| <i>Poznámka: první 2 cykly de Gramont před zahájením ozařování, kontinuální 5FU kontinuálně s radioterapií, 4 cykly po jeho skončení.</i> |                            |                                                |        |                                             |
| cisplatina                                                                                                                                | 60                         | i.v. inf.                                      | 1.     | à 3 týdny                                   |
| kapecitabin                                                                                                                               | 2000                       | p.o. 2 cykly před<br>a 2 cykly po radioterapii | 1.–14. | à 3 týdny                                   |
| kapecitabin                                                                                                                               | 1650                       | p.o. denně v průběhu radioterapie              |        |                                             |

**Paliativní chemo(bio)terapie**

|                | dávka (mg/m <sup>2</sup> )                         | způsob podání            | den    | opakování cyklu |
|----------------|----------------------------------------------------|--------------------------|--------|-----------------|
| trastuzumab    | 8 mg/kg<br>nasyčovací dávka<br>pokračující 6 mg/kg | i.v. inf.                | 1.     | à 3 týdny       |
| trastuzumab    | 6 mg/kg<br>nasyčovací dávka<br>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       |
| <b>nebo</b>    |                                                    |                          |        |                 |
| 5-fluorouracil | 750–1000                                           | 24 hodin i.v. inf. kont. | 1.–4.  | à 4 týdny       |
| cisplatina     | 75                                                 | i.v. inf.                | 1.     | à 4 týdny       |
| <b>nebo</b>    |                                                    |                          |        |                 |
| 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       |
| *trastuzumab   |                                                    |                          |        |                 |
| deruxtecan     | 6,4 mg/kg                                          | i.v. inf.                | 1.     | à 3 týdny       |

**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 |

**FLO**

|                |      |                         |    |           |
|----------------|------|-------------------------|----|-----------|
| 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 |

**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 |

**Paliativní chemoimunoterapie**

|                                | dávka (mg/m <sup>2</sup> ) | způsob podání | den               | opakování cyklu |
|--------------------------------|----------------------------|---------------|-------------------|-----------------|
| nivolumab                      | 240                        | i.v. inf.     | 1                 | à 2 týdny       |
| + FOLFOX                       |                            |               |                   |                 |
| oxaliplatina                   | 85                         | i.v.inf.      | 1                 |                 |
| leucovorin                     | 200                        | i.v. inf.     | 1                 |                 |
| 5- fluorouracil                | 400                        | i.v. bolus    | 1                 |                 |
| 5- fluorouracil                | 1200                       | i.v. kont     | 1–2               |                 |
| nivolumab                      | 360                        | i.v. inf.     | 1                 | à 3 týdny       |
| +XELOX                         |                            |               |                   |                 |
| capecitabine                   | 1000                       | p.o.          | 2x denně den 1–14 |                 |
| oxaliplatina                   | 130                        | i.v. inf.     |                   |                 |
| <b>*ramucirumab/paklitaxel</b> |                            |               |                   |                 |
| ramucirumab                    | 8 mg/kg                    | i.v. inf.     | 1., 15.           | à 4týdny        |
| paklitaxel                     | 80                         | i.v. inf.     | 1., 8., 15.       | à 4 týdny       |
| <b>ramucirumab*</b>            | 8 mg/kg                    | i.v. inf.     | 1., 15.           | à 4 týdny       |
| <b>trifluridine/tipiracil*</b> | 35                         |               | 1.–5. a 8.–12.    | à 4 týdny       |

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2023 rozhodnuto.**

## 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.

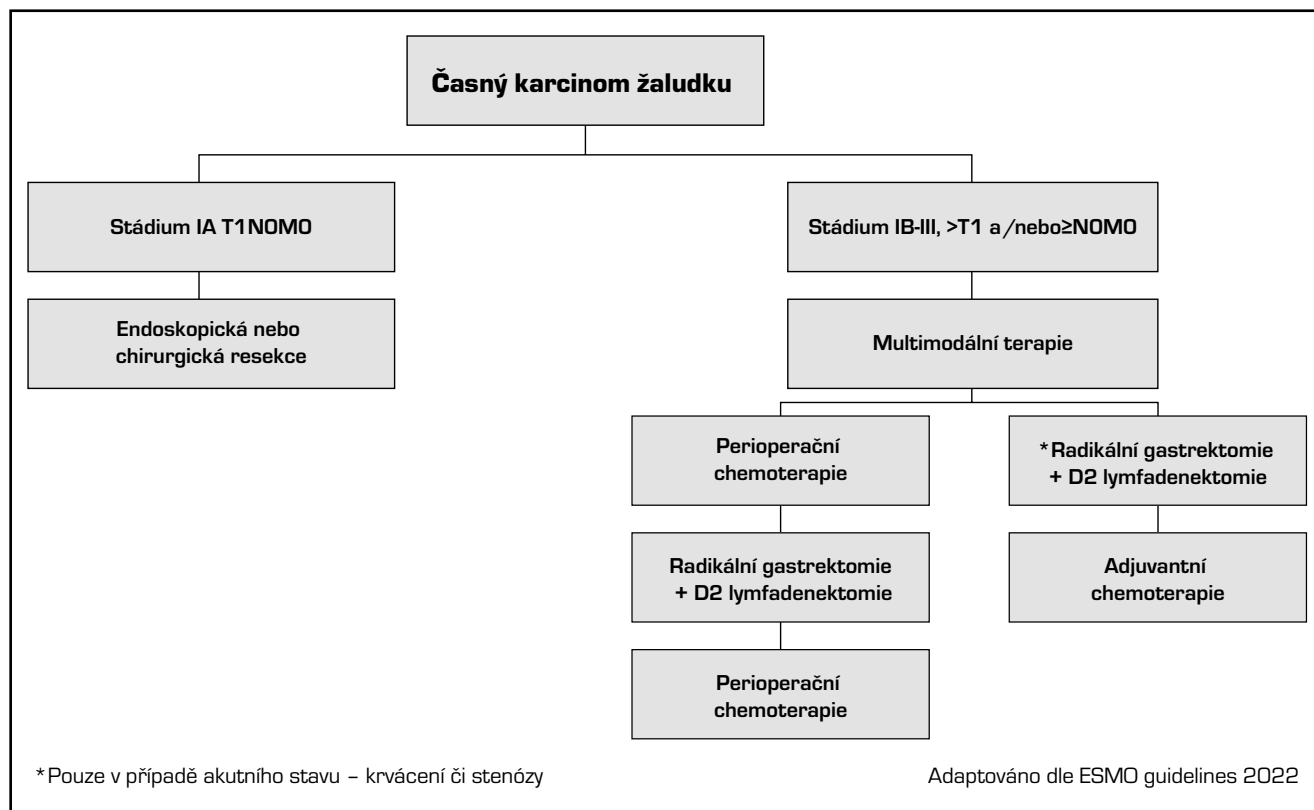
PET/CT a gastrokopie po totální gastrektomii může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps onemocnění

- u všech pacientů 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

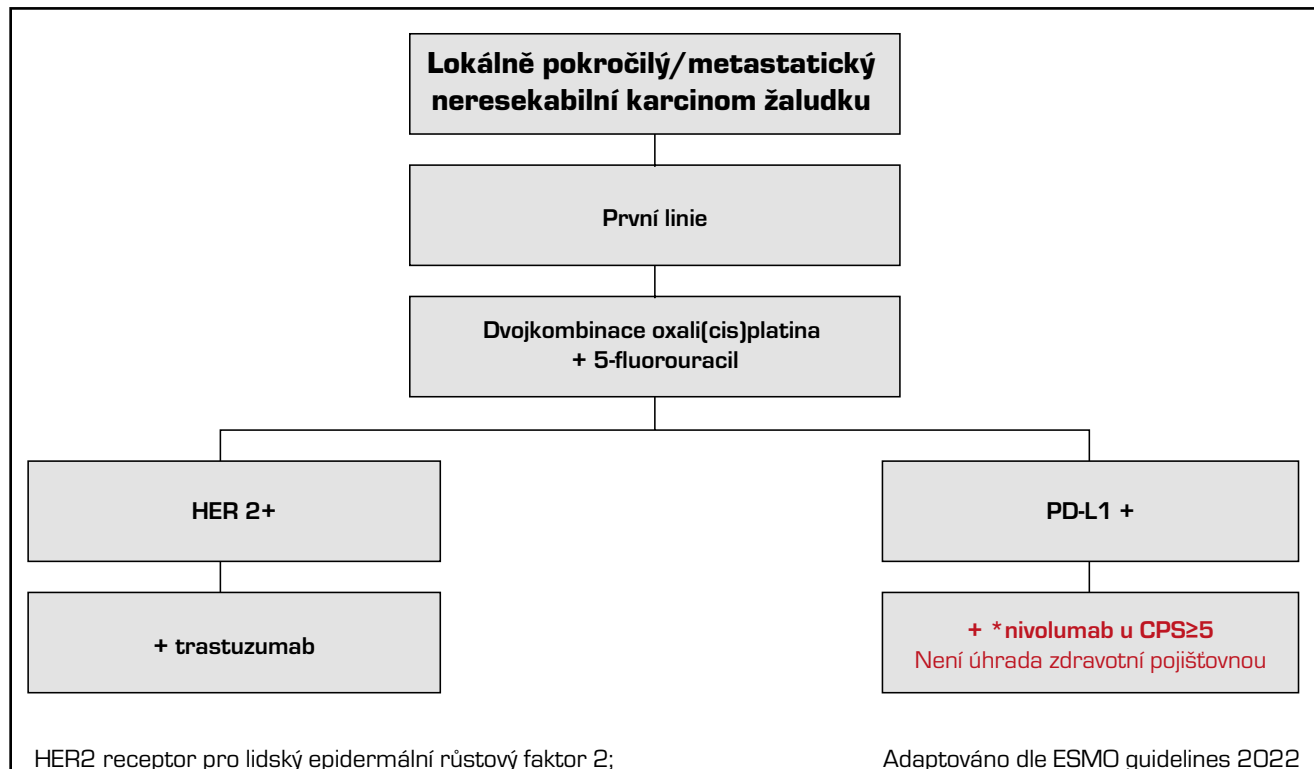
| Vyšetření                                      | Klin. st.                                       | Rok                                                               |                  |                  |                              |                              |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------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

Zdroj: NCCN2.2022, ESMO 2022

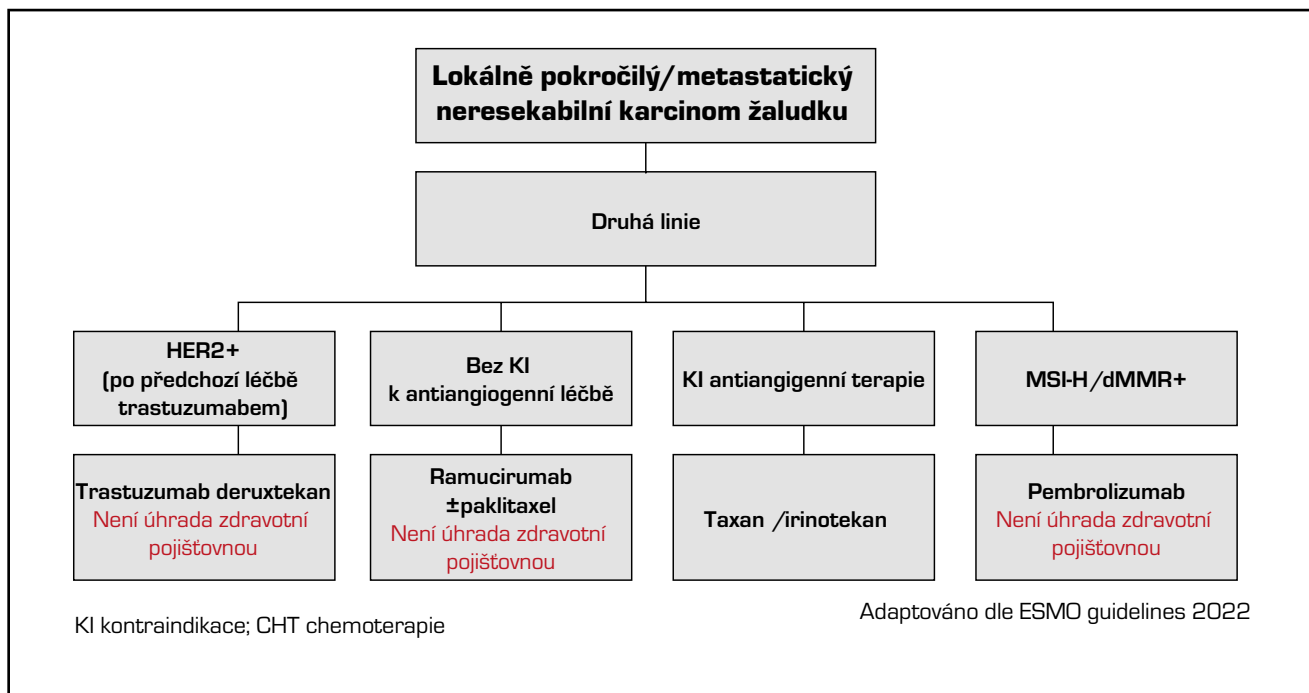
Obr. č. 1. Algoritmus léčby časného karcinomu žaludku



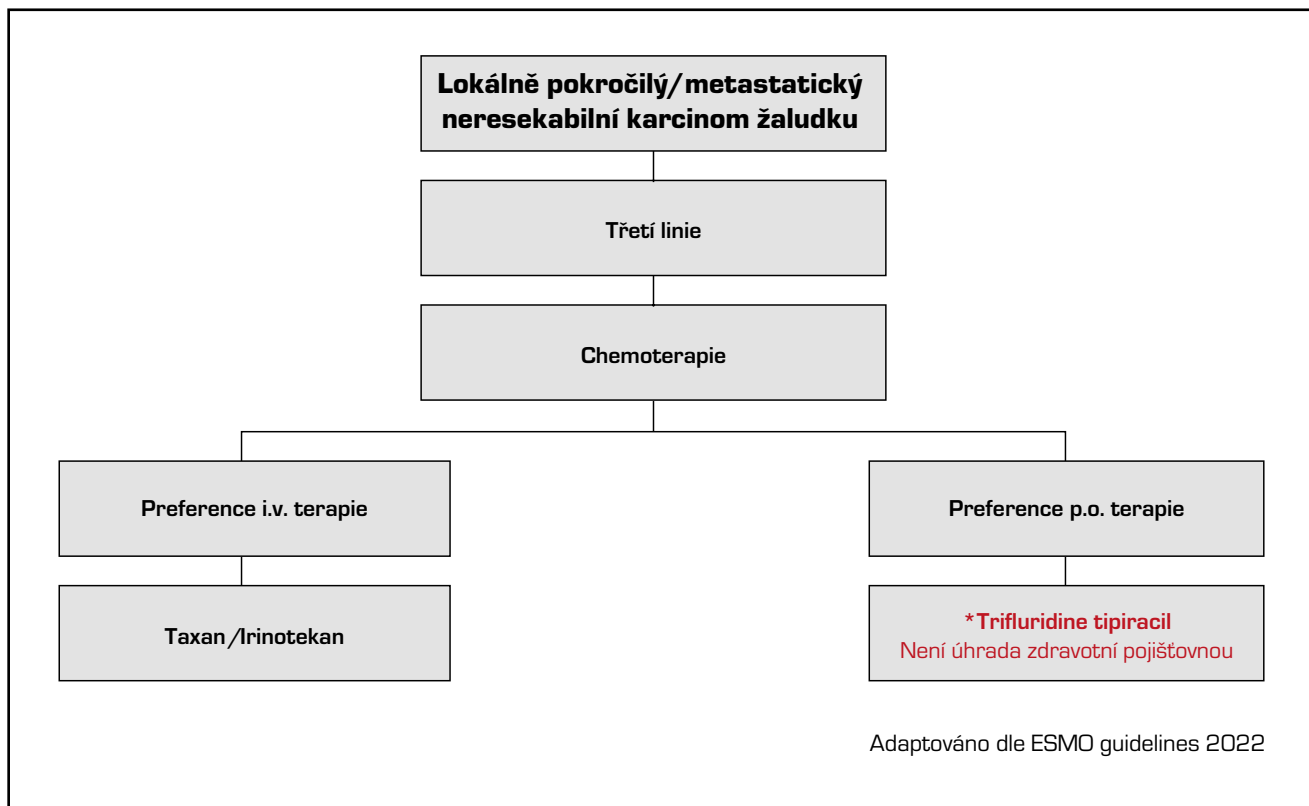
Obr. č. 2. Algoritmus první linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku



**Obr. č. 3. Algoritmus druhé linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku**



**Obr. č. 4. Algoritmus třetí linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku**



## Literatura:

1. Ajani JA, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial).
2. Al-Batran S-E, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1) [Epub ahead of print].
3. Aurello P, et al. Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management. *Anticancer Res.* 2014 Nov;34(11):6283-8
4. Boige V, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-FU to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and lower esophagus: FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(18):4510 abstract.;19:616-628.
5. Brenkman HJF, Pääva M, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Haj Mohammad N. Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2019 Oct 15;8(10):1685. doi: 10.3390/jcm8101685. PMID: 31618869; PMCID: PMC6832700.
6. Cats A, 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
6. Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
7. Dank M, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy-naïve patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1450-1457.
8. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, Petrioli R, Polom K, Roviello F, Santullo F, Morino M. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol.* 2016 Mar 14;22(10):2875-93. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.2875. PMID: 26973384; PMCID: PMC4779911.
9. Degiuli M, Reddavid R, Tomatis M, Ponti A, Morino M, Sasako M; of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG). D2 dissection improves disease-specific survival in advanced gastric cancer patients: 15-year follow-up results of the Italian Gastric Cancer Study Group D1 versus D2 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2021 Jun;150:10-22. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.031. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887514.
10. Devaud N, Carroll P. Ongoing Controversies in Esophageal Cancer II: Gastrectomy versus Esophagectomy for Siewert Type II Esophageal Adenocarcinoma. *Thorac Surg Clin.* 2022 Nov;32(4):553-563. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.07.004. PMID: 36266040.
11. Dominic JL, Kannan A, Tara A, Hakim Mohammed AR, Win M, Khorochkov A, Sultan W, Ahmed A, Kantamaneni K, Syzanski MW, Singh R, Marquez RA, Asarian A, Thirunavukarasu P, Keckeisen G. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review of randomized controlled trials. *EXCLI J.* 2021 Aug 19;20:1328-1345. doi: 10.17179/excli2021-4108. PMID: 34650387; PMCID: PMC8495114.
12. Faiz Z, Hayashi T, Yoshikawa T. Lymph node dissection for gastric cancer: Establishment of D2 and the current position of splenectomy in Europe and Japan. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Sep;47(9):2233-2236. doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.019. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33910779.
13. Ford H, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Abstract ASCO GI 2013, citate J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA4).
14. Fuchs CHS, 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
15. Gronau F, Feldbruegge L, Oberwittler F, Gonzalez-Moreno S, Villeneuve L, Eveno C, Glehen O, Kusamura S, Rau B. HIPEC in Peritoneal Metastasis of Gastric Origin: A Systematic Review of Regimens and Techniques. *J Clin Med.* 2022 Mar 7;11(5):1456. doi: 10.3390/jcm11051456. PMID: 35268546; PMCID: PMC8911234.
16. 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.
17. Hall PS, et al. Optimizing therapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (GOAC): The GO2 phase III trial, *J Clin Oncol* 2019; 37:4006
18. Janjigian YY, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jul 3;398(10294):27-40
19. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021 Jan;24(1):1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060757; PMCID: PMC7790804.
20. Ke B, Liang H. Current status of lymph node dissection in gastric cancer. *Chin J Cancer Res.* 2021 Apr 30;33(2):193-202. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.02.07. PMID: 34158739; PMCID: PMC8181876.
21. LBA55 Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen, van Cutsem, E. et al. *Annals of Oncology*, Volume 32, S1332
22. Lee J, 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.
23. Liang R, Bi X, Fan D, Du Q, Wang R, Zhao B. Mapping of lymph node dissection determined by the epicenter location and tumor extension for esophagogastric junction carcinoma. *Front Oncol.* 2022 Nov 28;12:913960. doi: 10.3389/fonc.2022.913960. PMID: 36518305; PMCID: PMC9743047. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/jannonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
24. Macdonald JS, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-730.
25. Noh SH, 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.
26. NCCN Guidelines-v.2.2022. Gastric Cancer.
27. Okines AFC NA, et al. 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).
28. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 10;37(35):3392-3400
29. Pietrantonio F, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open.* 2021;6(1):100036.
30. Pietrantonio F, et al. ASCO Gastrointestinal Symposium; January 19-21, 2023; Abstract 358

31. Rha SY, Wyrwicz LS, Yañez-Weber PE, et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: phase III KEYNOTE-859 study. Presented at ESMO Virtual Plenary; February 16-17, 2023. Accessed February 16, 2023.
32. Ribeiro U Jr, Dias AR, Ramos MFKP, Yagi OK, Oliveira RJ, Pereira MA, Abdalla RZ, Zilberstein B, Nahas SC, Cecconello I. Short-Term Surgical Outcomes of Robotic Gastrectomy Compared to Open Gastrectomy for Patients with Gastric Cancer: a Randomized Trial. *J Gastrointest Surg.* 2022 Dec;26(12):2477-2485. doi: 10.1007/s11605-022-05448-0. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36127557.
33. Shinya U 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).
34. Shitara K, 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.
35. Shitara, K. et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine* 382, 2419–2430 (2020).
36. Siddiqi A, Johnston FM. The Perioperative and Operative Management of Esophageal and Gastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2023 Jan;32(1):65-81. doi: 10.1016/j.soc.2022.07.006. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36410922.
37. 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.
38. Smyth EC. Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer? *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):204.
39. Thuss-Patience. ASCO2009, JCO Meeting Abstracts.2009; 27: 4540
40. Van Hagen, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084).
41. Wilke HJ, 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.