

### 3. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŽALUDKU (C16)

Rozhodnutí o terapeutickém postupu by mělo být provedeno multidisciplinárním týmem. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta. Doporučené léčebné postupy jsou kategorie 1, není-li uvedeno jinak.

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 resekcí 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 konzultován 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 resekcí 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/difuzní typ nádoru) nejméně 5 cm. Nelze-li tyto parametry naplnit, je doporučeno vyšetření resekcí 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 resekci. 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.

## 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 cisplatiny/oxaliplatinou prokazují výsledky několika randomizovaných 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,  $p = 0,12$ ); pro starší pacienty s komorbiditami je alternativou dvojkombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou,
- 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 resekci, 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-III B – 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** 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.

**Perioperační léčba u dMMR/MSI-H adenokarcinomů:** prospektivní studie fáze II, a to francouzská NEONIPIGA (ipilimumab/nivolumab), italská INFINITY (tremelimumab/durvalumab), dokladovaly u pacientů s lokálně pokročilým primárně operabilním dMMR/MSI-H adenokarcinomem GEJ/žaludku léčených samotnou neoadjuvantní imunoterapií dosažení patologické kompletní remise (pCR) až v 60 % případů (pT0N0). Podobně data ze studie fáze II DANTE ověřila přínos kombinace FLOT a atezolizumab. Léčba checkpoint inhibitory nabízí u této skupiny pacientů možnost orgán zachovného postupu. Všichni pacienti s lokálně pokročilým adenokarcinomem by měli být testováni na dMMR/MSI-H stav a v případě deficitu/instability konzultováni cestou multidisciplinárního týmu. Léčba checkpoint inhibitory v této indikaci však není hrazena a postup by měl být individuální.

## Lokálně pokročilé neresekabilní či metastatické onemocnění

### Paliativní chemoterapie

zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s BSC. Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Preferovaná je dvojkombinace na bázi fluoropyrimidinu a platinového derivátu. Cisplatina i oxaliplatinová stejně jako infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, přičemž oxaliplatinová je preferována pro lepší toleranci zvláště u starších pacientů. Z dalších cytostatik je možno použít paklitaxel, docetaxel a irinotekan. Preferuje se účast v klinické studii.

### Chemoterapie 1. linie

Základním chemoterapeutickým režimem je kombinace založená na fluoropyrimidinu a platinovém derivátu, režim **FOLFOLX**, případně režim s cisplatinou. 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 výkonostním a nutričním stavu, kde je nutno dosáhnout rychlé kontroly onemocnění/symptomů, případně operability oligometastatického onemocnění (2A). **Kapecitabin** – efektivita a dobrá tolerance byla prokázána ve studiích fáze III (REAL2 a ML17032). Metaanalýza prokázala superioritu v přežívání ve srovnání s kontinuálním fluorouracilem. 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 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. Režim s redukovanou dávkou oxaliplatinou 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.

Teysuno (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, recentněji 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+ a výsledek IHC2+ potvrzen 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 2tydenní aplikace. V případě průkazu amplifikace a nepředléčenosti trastuzumabem v 1. linii je možné trastuzumab aplikovat i v 2. linii\*.

### Léčba HER2 pozitivního a PD-L1 pozitivního (CPS $\geq$ 1) neresekabilního nebo metastatického adenokarcinomu GEJ a žaludku

Ve studii fáze III KEYNOTE-811 vedlo přidání \*pembrolizumabu k trastuzumabu a chemoterapii k zlepšení celkové odpovědi na léčbu (ORR) na 74,4 % oproti 51,9 %; P = 0,00006 ve srovnání se samotným trastuzumabem-CHT. Kombinace pembrolizumab-trastuzumab-CHT prodloužila i mPFS na 10,8 měsíce oproti 7,2 měsíce (P = 0,0001) a OS 20,5 měsíce oproti 15,6 měsíce (P = 0,0143) u pacientů s HER2 pozitivními nádory a PD-L1 CPS  $\geq$ 1. Tato kombinace je schválena FDA a EMA.

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% CI, 0,39 až 0,88; P = 0,01). Podobně i u západní populace prokázal T-DXd klinickou účinnost a zvládnutelný bezpečnostní profil u HER2+ neresekovatelného/metastatického onemocnění po selhání na předchozí léčbě trastuzumabem a byl v této indikaci recentně schválen EMA.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

### **Chemoimunoterapie 1. linie**

Studie CheckMate 649 hodnotila efekt kombinace **nivolumab** + režim s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou u nepředléčených pacientů s neresekabilním nebo metastatickým HER 2 negativním adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu. Ve studii CheckMate 649 dosáhli pacienti s PD-L1 expresí CPS  $\geq 5$  lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití v rameni s nivolumabem.

Kombinace fluoropyrimidinu a oxaliplatinu s nivolumabem je léčebným standardem pro pacienty s PD-L1 expresí CPS $\geq 5$  s dosaženým mediánem OS 14,4 versus 11,1 měsíce, HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86]; p<0,0001. 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. V populaci PD-L1 CPS  $\geq 1$  byl medián OS 13,0 měsíce (95% CI 11,6-14,2) pro pembrolizumab-CHT oproti 11,4 měsíce (95% CI 10,5-12,0) pro placebo-CHT (HR 0,74, 95% CI 0,65-0,84; P <0,0001). V populaci PD-L1 CPS $\geq 10$  byl medián OS 15,7 měsíce (95% CI 13,8-19,3) u pembrolizumabu-ChT oproti 11,8 měsíce (95% CI 10,3-12,7) u placebo-ChT (HR 0,65, 95% CI 0,53-0,79; P <0,0001).

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.

Prospektivní data ze studie Keynote 158 (pembrolizumab\*) a ze studie NO LIMIT (ipilimumab/nivolumab\*) potvrdila účinnost a možnost dosažení dlouhodobé remise při použití imunoterapie u metastatického onemocnění a pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby **\*imunoterapií**.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

### **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 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 gastroesofageálního 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. 2024 rozhodnuto.**

### 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 významnému 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)).

Pacienti, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory **entrectinibem\*** a **larotrek-tinibem\***.

**\*O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

### Prediktivní vyšetření

U všech pacientů s adenokarcinomem GEJ a žaludku je doporučeno vyšetřit HER 2 a MSI-H/MMR-D před stanovením strategie léčby, v (neo)adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.

Ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit i 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.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrektinibem 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.	
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
<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>				
oxaliplatin	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, 1 cyklus před 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 a 2 cykly po radioterapii	1.–14.	à 3 týdny
kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie		

**Paliativní chemo(bio)terapie**

	<b>dávka (mg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>způsob podání</b>	<b>den</b>	<b>opakování cyklu</b>
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
<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	8 mg/kg nasyčovací dávka pokračující 6 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
*pembrolizumab +FP nebo CAPOX	200 mg			
*trastuzumab				
<b>deruxtecan</b>	6,4 mg/kg	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
<b>FLOT</b>				
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
<b>FLO</b>				
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
<b>Teysuno/DDP</b>				
Teysuno	25	p.o. 2× denně	1.–21.	
cisplatina	75	i.v.	1.	à 4 týdny
<b>paklitaxel</b>	80	i.v. hodinová infuze	1., 8., 15.	à 4 týdny
<b>irinotekan</b>	150	i.v. inf.	1.	à 2 týdny
<b>docetaxel</b>	75	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
<b>FOLFIRI</b>				
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 + FOLFOX	240	i.v. inf.	1	à 2 týdny
oxaliplatin	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 + XELOX	360	i.v. inf.	1	à 3 týdny
capecitabine	1000	p.o.	2x denně den 1-14	
oxaliplatin	130	i.v. inf.		
<b>*ramucirumab/paklitaxel</b>				
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1., 15.	à 4 týdny
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. 2024 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.

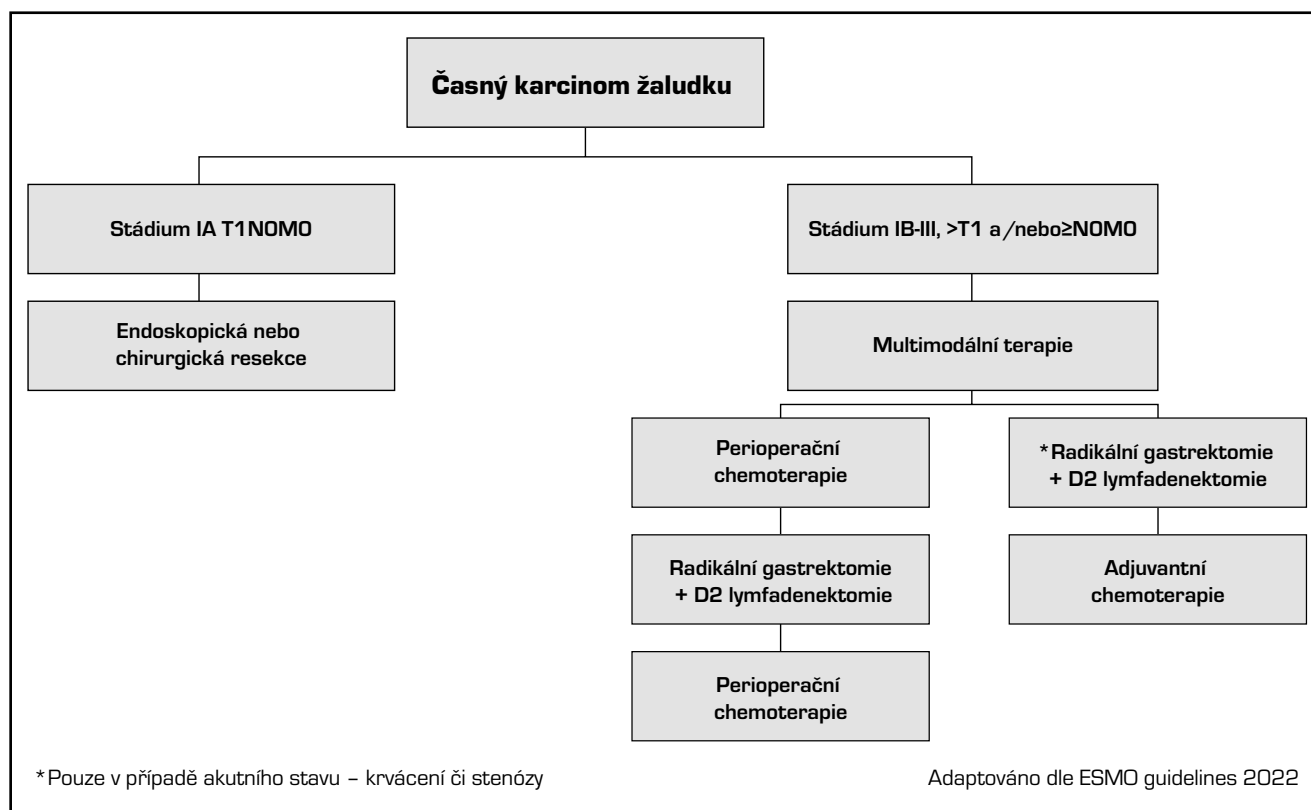
PET/CT a gastroscopie po totální gastrektomii může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps onemocnění

- 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

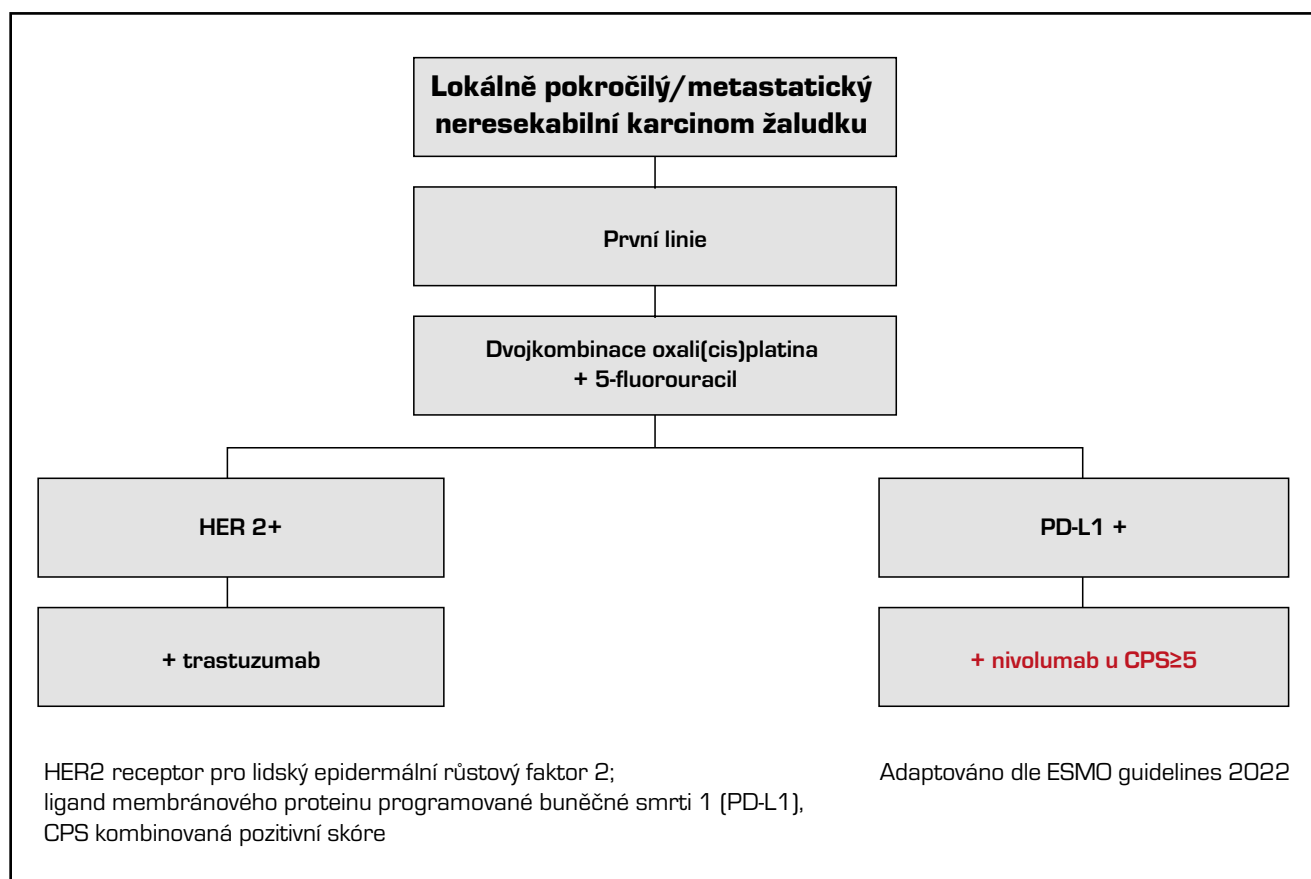
Vyšetření	Klin. st.	Rok				
		1	2	3	4-5	6-10
<b>Klinická kontrola</b>		4x	4x	1-2x	1-2x	1x
<b>Laboratorní kontrola</b>		Je-li klinicky indikováno				
<b>Gastroscopie</b> po endoskopické resekci	<b>Tis</b>	2x první rok	dále 1x ročně	dále 1x ročně	Je-li klinicky indikováno	Je-li klinicky indikováno
	<b>T1a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



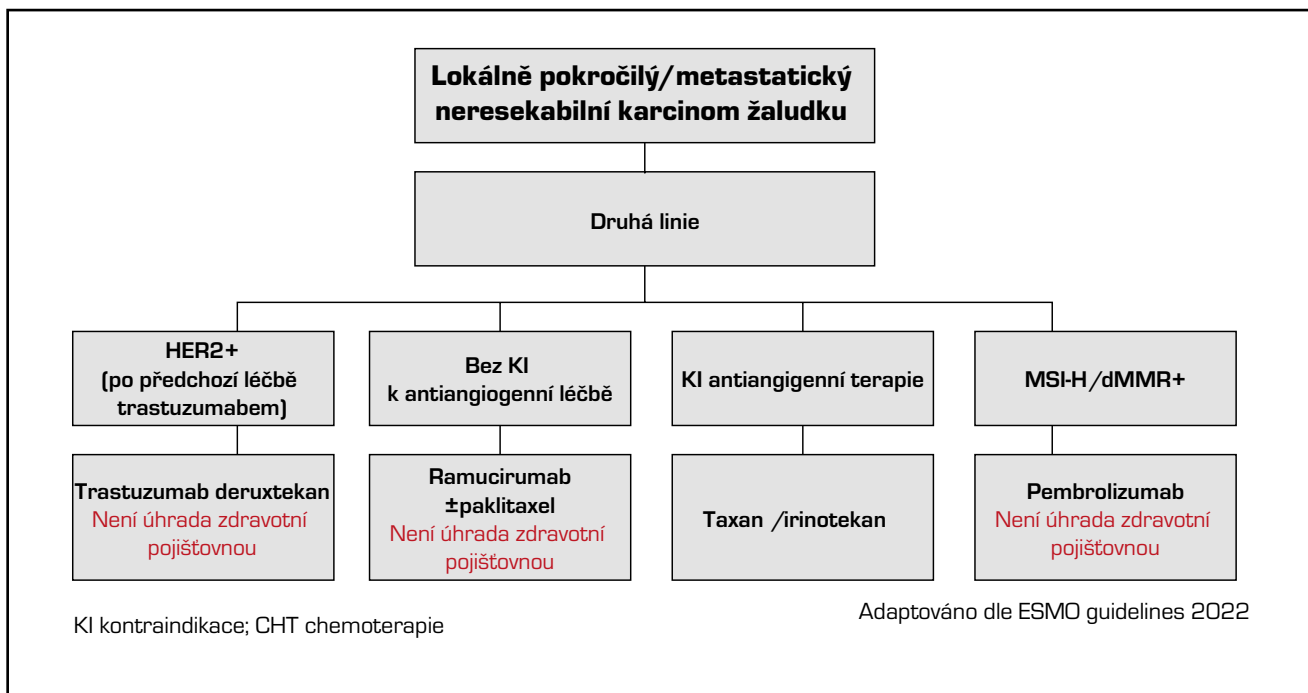
Obr. č. 1. Algoritmus léčby časného karcinomu žaludku



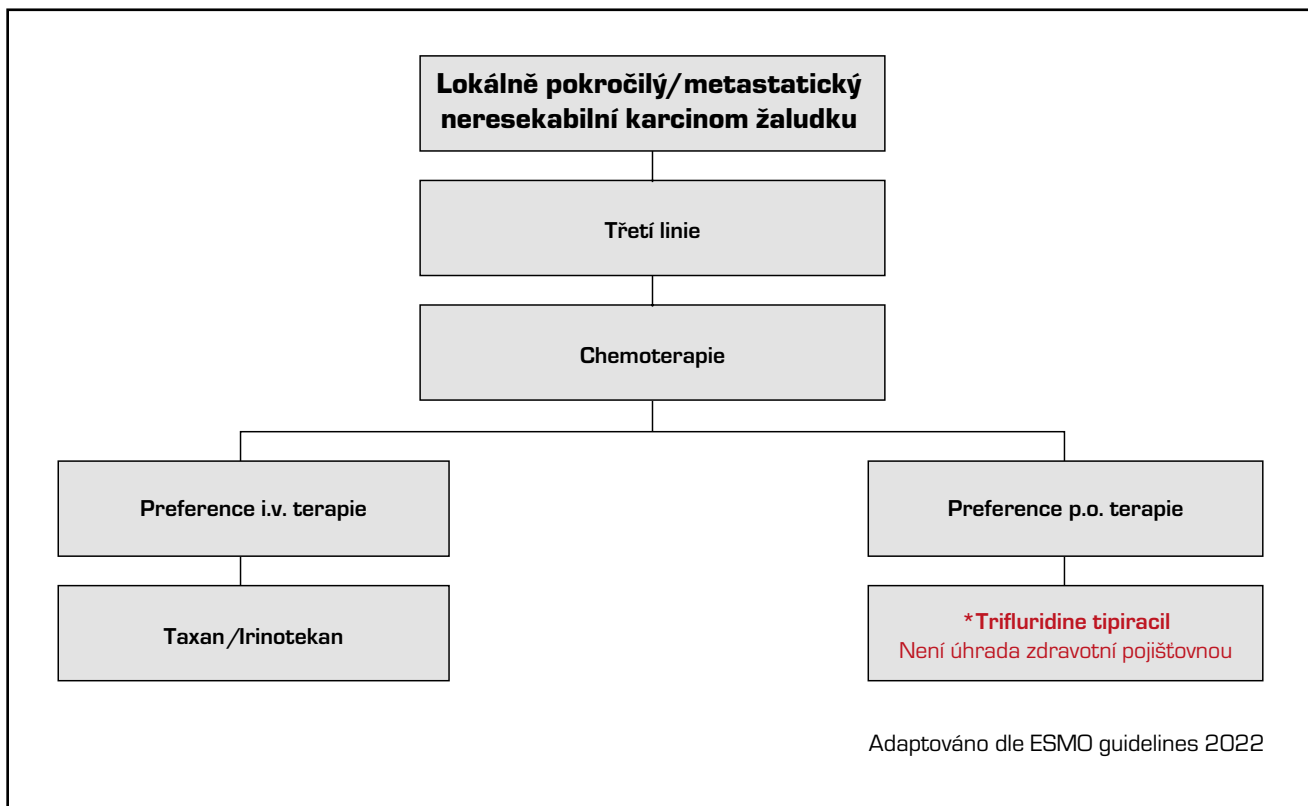
Obr. č. 2. Algoritmus první linie léčby lokálně pokročilého neresekabilního či metastatického karcinomu žaludku



**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. 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
2. 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
3. Janjigian, Yelena Y, et al. "The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer." *Nature* 600.7890 (2021): 727-730
4. 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.
5. Lordick F, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
6. NCCN Guidelines-v.2.2023. Gastric Cancer.