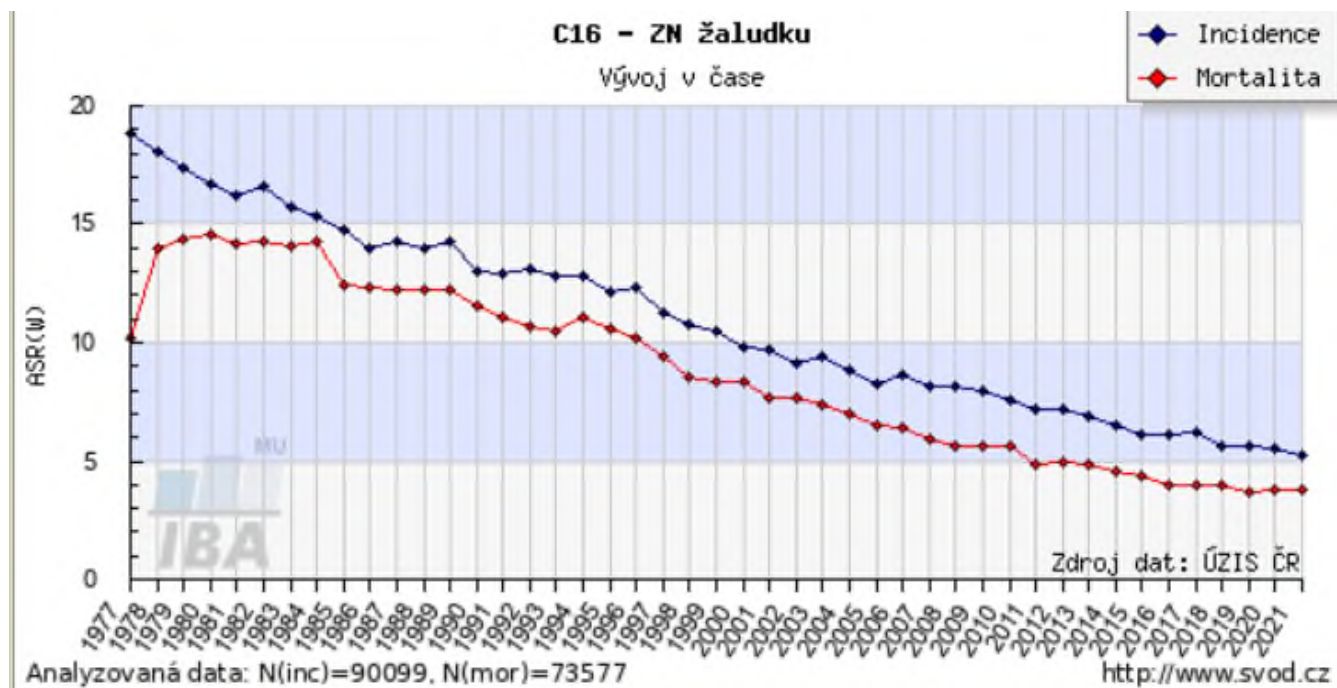


1 Epidemiologie:

Karcinom žaludku je onemocnění s klesající incidencí, celosvětově bylo v roce 2018 zaznamenáno 1 089 103 nových případů (5,6 % ze všech zhoubných nádorů), což odpovídá pátému nejčastějšímu nádoru, a 768 793 očekávaných úmrtí (7,7 %), což představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí na nádorové onemocnění. Globálně se řadí mezi země s nejvyšším výskytem státy východní Asie, východní Evropy a Jižní Ameriky, kam v Evropě řadíme Bělorusko, Rusko a Litvu, naopak nejnižší výskyt karcinomu žaludku byl zachycen v zemích severní Evropy, Severní Americe a Afriky (Brey et al, 2018). Celosvětově dochází v posledních dekádách k poklesu incidence u obou pohlaví. Jako příčiny jsou uváděny environmentální změny, změna v životním stylu, pokles výskytu infekce *H. pylori*, změna v dietních návycích a uchovávání potravin (lednice) a pokles kouření (Luo et al., 2017). Ve většině zemí převažuje cca dvojnásobně non-kardiální karcinom, naopak v Austrálii, USA či Velké Británii je poměr obou lokalizací vyrovnaný či lehce ve prospěch nádorů kardií. (Colquhoun et al., 2015). Téměř 90 % nádorů lokalizovaných mimo kardií je zapříčiněno infekcí *H. pylori*, tzn. okolo 780 000 případů (Plummer et al., 2015). I v České republice dochází k poklesu incidence karcinomu žaludku, ve srovnání mezi roky 2006 a 2016 došlo k poklesu incidence o 18% a dle posledních dostupných dat z registru v roce 2021 onemocnělo 9,16 žen/15,09 mužů na 100 000 obyvatel (Dušek et al 2021). Přestože je trend výskytu karcinomu žaludku příznivý, alarmující skutečností je, že je téměř jedna třetina všech karcinomů žaludku diagnostikována ve čtvrtém klinickém stádiu, což se promítá do 5letého relativního přežití, které jen lehce přesahuje 30%. Zatímco počet pacientů diagnostikovaných v prvním klinickém stádiu je během poslední dekády stabilní, s 5letým přežitím přes 70 %.



2 Etiologie:

Etiologické vlivy jsou zčásti odlišné u nádoru kardií a nekardiálního karcinomu. Na vzniku non-kardiálního adenokarcinomu se podílí řada zevních vlivů. Za nejvýznamnější se považuje zvýšený příjem soli, konzervovaných a uzených potravin, kouření, nízký příjem čerstvého ovoce, zeleniny, vitamínu C a vitamínu A. Důležitým faktorem jsou chronické zánětlivé změny žaludeční sliznice s následnou slizniční metaplazií a dysplazií a déle trvající infekce *Helicobacter pylori*. Byl popsán též vztah s infekcí virem Epstein-Barrové. K faktorům spojeným se zvýšeným rizikem a rozvojem karcinomu žaludku se řadí souvislost s předcházejícími chirurgickými výkony na žaludku pro jiná, benigní onemocnění, dále pak perniciosní anémie. Na etiopatogenezi karcinomu žaludku se spolupodílí rovněž reflux žlučových kyselin. Při vzniku proximálního (kardiálního) tumoru hraje vliv obezity a gastroezofageálního refluxu. I krevní skupina A je udávaným rizikovým faktorem

karcinomu žaludku. Z dalších vlivů se uplatňuje rodinná zátěž- hereditární syndromy jako je **hereditární difúzní karcinom**, dále familiární adenomatosní polypóza, hereditární nepolypozní kolorektální karcinom, BRCA 1, BRCA 2, Li-Fraumeni syndrom, Peutz- Jeghersův syndrom a nově i syndrom adenokarcinomu žaludku a mnohočetné polypózy žaludku (GAPPS)

Hereditární difúzní karcinom žaludku (HDGC) je autozomálně dominantně dědičný nádorový syndrom s vysokým celoživotním rizikem karcinomu žaludku difúzního typu, zvýšené je i riziko nádorů prsu, především lobulárního typu. Je charakterizován pozdní diagnózou a špatnou prognózou. Průměrný věk manifestace HDGC je 38 let,

s rozpětím 14-69 let. Odhadované celoživotní riziko rozvoje karcinomu žaludku do 80 let je u mužů 70–80 % a u žen 56–83 %. Nosiči mají zvýšené riziko karcinomu prsu, 42 %. Mnoho rodin s HDGC má prokázanou germinální mutaci v genu pro E- cadherin (CDH1). Z dalších rizikových genů uvádíme CTNNA1 gen (alpha-catenin).

Syndrom adenokarcinomu žaludku a mnohočetné polypózy žaludku (GAPPS) je variantou syndromu familiární adenomatózní polypózy (FAP). Jedná se o autozomálně dominantně dědičný syndrom nádorové predispozice s časně se vyvíjející masivní polypózou žaludku, lokalizovanou ve fundu a těle žaludku, nikoliv v antru, s vysokým rizikem vzniku adenokarcinomu. Příčinou této agresivní polypózy žaludku v České republice s vysokým rizikem vzniku adenokarcinomu žaludku i v mladém věku je bodová mutace c.- 191T > C (rs879253783) v 1B promotoru APC genu.

3 Histologie:

3.1 Převažujícím histologickým typem

jsou dle WHO klasifikace zhoubných nádorů žaludku z roku 2019 nádory epiteliální – skupina adenokarcinomů (podle Lauréna tradičně dělená na formu intestinální (zastoupený cca 53 %), difúzní (33 %) a neklasifikovaný (14 %)). Mezi adenokarcinomy jsou nejčastěji typy tubulární a papilární (převážně odpovídá intestinálnímu karcinomu v dřívějších klasifikacích) a karcinom špatně kohezivní (poorly cohesive carcinoma), jenž se subklasifikuje na podtyp z prstencitých buněk a podtypy ne-prstencité. Kategorie špatně kohezivní karcinom odpovídá starší kategorii difúzní karcinom žaludku. Další typy adenokarcinomů jsou vzácnější, jde o karcinom mucinózní, mikropapilární, mukoepidermoidní, z parietálních buněk, hepatoidní, z Panethových buněk a medulární s lymfoidním stromatem. Poměrně časté jsou karcinomy buněčně smíšené, tvořené více složkami výše uvedených typů, kde by pak v histologickém popisu mělo být uvedeno relativní zastoupení jednotlivých komponent. Z drobných gastroscopických odběrů je často diagnostikována jen jedna složka smíšeného karcinomu. Vzácněji jsou zastoupeny neuroendokrinní neoplazie. Neuroendokrinní nádory NOS (blíže nespecifikované) jsou v souladu s harmonizovaným přístupem k NETům GIT členěny do trojstupňového gradingu NET G1 – NET G3, kromě NET NOS jsou definovány jednotky gastrinom, somatostatinom, karcinoid z enterochromafinních buněk a karcinoid z ECL-like buněk. Naopak neuroendokrinní karcinomy jsou tradičně děleny na malobuněčný a velkobuněčný subtyp. Méně časté jsou mezenchymální nádory (gastrointestinální stromální tumor) a maligní lymfomy.

Epiteliální nádory žaludku se klasifikují na tyto základní histologické typy:

Adenokarcinom

Dlaždicobuněčný karcinom

Adenoskvamózní karcinom

Nediferencovaný karcinom

Gastroblastom

Neuroendokrinní tumor (NET)

Neuroendokrinní karcinom (NEC)

Smíšený neuroendokrinní – non- neuroendokrinní neoplazie (MINEN)

Nediferencovaný karcinom může být blíže nespecifikovaný (NOS) či jde o typy velkobuněčný s rhabdoidními rysy, pleomorfní, sarkomatoidní či karcinom s osteoklastoidními obrovskými buňkami.

3.2 Prediktivní a prognostické marakery

Stav **MSI-H/MMR-D** U je doporučeno vyšetřit všech nemocných s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním před stanovením strategie léčby, v adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.

Dále u všech pacientů ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit **HER 2neu** a **PD-L** expresi. **CPS≥5** je podmínkou k zahájení léčby nivolumabem v první linii, **CPS≥1** je podmínkou léčby pembrolizumabem, tato indikace není v ČR hrazena.

EBV je pozitivním prognostickým ale i prediktivním markerem. Cca 3-5% pacientů s EBV pozitivními tumory lépe odpovídá na léčbu imunoterapií, resp. checkpoint inhibitory. Podmínkou terapie nivolumabem v první linii je však i u těchto pacientů **CPS≥5**.

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

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (uvedení odpovědnosti pro ošetřujícího lékaře):

Ošetřující lékař či lékař s kompetencí

5 Stanovení diagnózy – vyšetřovací metody:

Endoskopie je základní diagnostickou metodou s nejvyšší mírou spolehlivosti, umožňuje přímé zobrazení patologického nálezu, jeho lokalizaci, stanovení velikosti ohraničení a další parametry (exulceraci, nekrotizaci nebo krvácení povrchu, obstrukci průsvitu aj.). Poskytuje možnost biopsie.

Ezofagogastroduodenoskopie, tj. endoskopické vyšetření horní části gastrointestinálního traktu má nejvyšší senzitivitu a specifitu (senzitivita u časných stadií okolo 70-80 %). Chromoendoskopie (kombinace endoskopie s barvením časných slizničních lézí), NBI (Narrow Band Imaging), „zoom“ endoskopie a endoskopie s vysokým rozlišením s cílem identifikace časných slizničních změn se stále častěji uplatňují v běžné endoskopické praxi nejen v zemích s vysokou incidencí tohoto onemocnění. Tato vyšetření jsou přínosná v identifikaci a v rozhodování o způsobu řešení časného karcinomu před eventuálním kurativním endoskopickým výkonem: endoskopickou polypektomií, endoskopickou submukózní resekcí (EMR) nebo endoskopickou submukózní disekcí (ESD).

Endosonografické vyšetření (EUS) je součástí diagnostiky a stagingu nádorových lézí žaludku. Upřesní hloubku invaze (podle které se stanovuje/klasifikuje kategorie T v rámci TNM lymfatických uzlin).

Radiologické vyšetření. Z radiologických vyšetření je nejdůležitější provedení **výpočetní tomografie**, CT hrudníku, břicha a pánve.

Pozitronová emisní tomografie (PET), případně v kombinaci s CT je přínosná k průkazu vzdálených metastáz, je standardním vyšetřením u nádorů GEJ, ale není přínosem k zhodnocení samotného tumoru žaludku.

Vyšetření horního GIT kontrastní látkou je indikováno u pooperačních stavů v diagnostice pooperačních komplikací (dehiscence a insuficience anastomóz) a poruch pasáže. V předoperačním období odhalí prostý snímek břicha gastrektazii, popř. sub/ileózní stav při poruše pasáže v případě pokročilého onemocnění nebo při onemocnění s karcinomatózou peritonea.

Sonografické vyšetření (USG) břicha má význam při diagnostice ložiskového poškození parenchymových orgánů, zejména při diagnostice metastatické infiltrace jater, obstrukčního ikteru při infiltraci malého omenta a hilu jaterního, lymfadenopatie nitrobřišní, ascitu, ale prokáže také stagnaci tekutého obsahu v žaludku. Eventuální nález ztlustělé stěny žaludku je podnětem k dalšímu vyšetření.

Diagnostická laparoskopie s diagnostickou peritoneální laváží je indikována v případě lokálně pokročilého karcinomu při podezření na peritoneální rozsev. Toto invazivní vyšetření však ještě není akceptováno na všech pracovištích. Laparoskopie ± peritoneální laváž pro maligní buňky se doporučuje zejména u pacientů s T3/T4 onemocněním k vyloučení radiologicky okultního metastatického onemocnění. Přesnost detekce peritoneálních metastáz je se senzitivitou 84,6 % a specificitou 100 % Peritoneální metastázy by měly být dokumentovány podle indexu peritoneální karcinomatózy (PCI). Nižší skóre PCI je spojeno s lepší prognózou a pacienti s omezenými peritoneálními metastázami jsou potenciálními vhodnými kandidáty pro cytoredukční operaci a hypertermickou intraperitoneální chemoterapii (HIPEC). Vzhledem k omezeným datům musí být rizika případného výkonu pečlivě zvážena.

Laboratorní diagnostika má doplňující význam ke klinickým a zobrazovacím metodám. U pokročilejších stadií onemocnění nacházíme mikrocytární anémii. Stanovení nádorových markerů není metodou vedoucí k diagnóze ani vyhledávací metodou, protože není znám marker dostatečně specifický a senzitivní pro karcinom žaludku, je však standardní součástí sledování průběhu onemocnění a efektu léčby. Z nádorových markerů se nejčastěji používají karcinoembryonální antigen, CEA, antigen CA 19-9, popř. CA72- 4.

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Klasifikace dle histologie je uvedena výše.

Makroskopické dělení – Borrmannova klasifikace:

- houbovitý nebo polypoidní karcinom
- ulceriformní
- ulcerózně infiltrující
- „linitis plastica“ (difúzní infiltrace stěny žaludku)
- neklasifikovatelné

Siewertova klasifikace nádorů gastroesofageální junkce (GEJ) – pro úplnost, dle 8. klasifikace TNM jsou nádory GEJ řazeny k nádorům jícnu:

GEJ typy I-III v závislosti na lokalizaci centrální části tumoru: Siewert I – 5 cm až 1 cm nad kardií, Siewert II – 1 cm nad až 2 cm pod kardií- (vlastní tumor GEJ) a Siewert III – 2 cm až 5 cm pod anatomickou gastroesofageální junkcí,

Zatímco typy Siewert I a II jsou léčeny jako karcinom jícnu, **k typu III je přistupováno jako ke karcinomu žaludku**

Hodnocení anatomického rozsahu karcinomu žaludku - TNM klasifikace:

Podrobná pravidla aktuální verze TNM klasifikace jsou uvedena v publikaci TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání.

6.1 Rozdělení do stadií:

Klinické stádium			
I	T1, T2,	N0	M0
IIA	T1, T2,	N1, N2, N3	M0
IIB	T3, T4a	N0	M0
III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
IVA	T4b	jakékoliv N	M0
IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Patologické stádium			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
B	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0

	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
IIIB	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
IIIC	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
IV	Any T	Any N	M1

7 Léčba dle klinického stadia:

U pokročilého karcinomu žaludku je v současné době chirurgická léčba stále jediným kurativním řešením.

U časných stádií je alternativou chirurgické léčby léčba endoskopická. Po kurativní resekci lokálně pokročilého karcinomu žaludku se pohybuje pětileté přežívání okolo 20-30 %.

U lokalizovaných nádorů je základním radikálním chirurgickým postupem provedení gastrektomie, a to obvykle totální. Subtotální gastrektomie je funkčně výhodnější, z hlediska radikality je ale možné ji uskutečnit pouze u distálně lokalizovaných tumorů menší velikosti, navíc s přihlédnutím k histologické typizaci nádoru: subtotální gastrektomie není vhodná u karcinomů difuzních (resp. disociovaných, resp. špatně kohezivních). Na mnoha evropských a všech asijských pracovištích je operačním standardem současnosti D2 lymfadenektomie, kdy se disekují mizní uzliny podél a. hepatica communis, a. gastrica sin., truncus coeliacus a a. lienalis až ke sleziněmu hilu. Cílem je dosažení resekce (R0) s histologicky negativními okraji, minimálně 15 odebranými uzlinami. Peroperačně je indikováno zavedení jejunostomie k zajištění pooperační enterální výživy. Splenektomie nebo resekce kaudy pankreatu není standardní součástí výkonu, lze k ní přistoupit pouze, pokud ji žádá radikalita operace při invazi do těchto struktur.

Tis, T1a

primární léčba je endoskopická, případně chirurgická.

T1b N0, M0

primární léčba je chirurgická

T2-4 nebo N+ M0, potenciálně resekabilní karcinom žaludku a gastroesofageální junkce: Standardním postupem je perioperační chemoterapie. Ostatní modalita jako adjuvantní chemoradioterapie nebo adjuvantní chemoterapie jsou méně vhodnou alternativou v případě, že perioperační chemoterapie nebyla možná (například obstrukce či krvácení)

Perioperační chemoterapie.

Cílem je dosažení R0 resekce. Perioperační chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací.

- efektivitu perioperační chemoterapie na bázi fluorouracil/platinový derivát prokazují výsledky několika randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC, EORTC 40954, FNCLCC/FFCD 9703, FLOT4),
- v randomizované studii fáze III FLOT4 byl porovnán u 716 pacientů standardní režim ECF s 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 (mOS 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). Režim FLOT signifikantně zvyšuje počet patologických kompletních remisí pCR ve srovnání s ECF (16 % vs 6 %, p = 0,02, (při analýze prvních 300 pacientů). Navíc byl zaznamenán benefit i u všech předem specifikovaných podskupin (pacienti starší >70, nádory z buněk pečetního prstene (signet cell carcinoma), difúzní typ dle Lauréna a Barrettova metaplasie). Perioperační komplikace byly u obou režimů srovnatelné. Režim FLOT je na podkladě této studie novým standardem; pro vyšší toxicitu je vhodný pro pacienty ve velmi dobrém klinickém stavu, alternativou je dvojkombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou případně cisplatinou;

- nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovinu nebo FLOT (ev. FOLFOX nebo 5FU a cisplatina) 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

U HER2-pozitivních nádorů nebyl dosud jednoznačně prokázán přínos kombinace perioperační chemoterapie a HER2 pro celkové přežití. Ve studii fáze II AIO-PETRARCA vedla kombinace FLOT a trastuzumab k vyšší míře histopatologické odpovědi a byl rovněž pozorován trend k lepšímu přežití bez progresu a celkovému přežití při kombinaci chemoterapie FLOT s trastuzumabem + pertuzumabem. Mezinárodní studie EORTC1203-INNOVATION dokladovala velmi slibnou míru odpovědi, zejména u kombinace FLOT + trastuzumab, zatímco FLOT + trastuzumab + pertuzumab neprokázal další přínos zejména pro zvýšenou toxicitu. Tyto údaje vyžadují ověření na větších a nezávislých kohortách. V individuálních případech a po projednání v multidisciplinární nádorové komisi lze však již nyní u pacientů s lokálně pokročilými HER2-pozitivními karcinomy žaludku nebo GEJ v případě sporné R0 resekability zvážit primární systémovou léčbu pomocí FLOT + trastuzumabu*.

adjuvantní chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu

- U pacientů léčených adjuvantní chemoradioterapií ve studii **Intergroup INT0116** došlo k prodloužení 3-letého přežití bez progresu (relapse-free survival) 48% vs. 31%, $p < 0,001$ and 3 -letého OS (51% vs. 40%, $p = 0,005$). Také update studie po 10 letech prokázal stejný benefit. Nicméně studii je vyčítáno, že radioterapie pouze kompenzovala nedostatečný chirurgický výkon, poněvadž 54% pacientů podstoupilo D0 resekci a pouze 10 % D2 lymfadenektomii.

adjuvantní chemoradioterapie s využitím kapecitabinu a cisplatiny

- studie f. III ARTIST – negativní studie (bez zisku v OS), ale subanalýza pacientů s N+ a po D2 lymfadenektomii, prokázala, že adjuvantní CHT/RT, signifikantně prodlužuje 3leté DFS ve srovnání s CHT (77,5 % vs. 72,3 %, $p = 0,04$) V updatované analýze z roku 2015, po 7 letech sledování, byl potvrzen benefit u subpopulace N+ a intestinální histologie dle Lauréna (interakce $p=0,04$ pro DFS; $p=0,03$ pro OS).
- **studie f. III CRITICS** srovnávala efekt perioperační chemoterapie versus předoperační chemoterapie a pooperační chemoradioterapie a **nepotvrdila** přínos radioterapie u pacientů po D1 lymfadenektomii (5-letý PFS 38,5 % vs. 39,5 %, $p = 0,99$ chemoterapie vs. adjuvantní chemoradioterapie) a OS (40,8 % vs. 40,9 %, $p = 0,99$).
- **americká CALGB studie z roku 2017** srovnávala standardní 5-FU chemoradioterapii s kombinací ECF, 5leté OS bylo v obou ramenech 44 %, $p = 0,69$ and 5leté DFS 39 %
- Shora uvedené randomizované studie nepodporují použití adjuvantní radioterapie
- **po D1 nebo D2 lymfadenektomii.** V době standardního chirurgického výkonu v rozsahu D2 lymfadenektomie lze radioterapii zvážit v případě nálezu pozitivních resekčních okrajů. I zde je však potřeba zvážit vyšší pravděpodobnost vzdáleného relapsu onemocnění u R1 resekce

adjuvantní chemoterapie

- asijská studie f.III CLASSIC u klinického stádia II-IIIB - po radikální resekci včetně D2 lymfadenektomie, prokázala, že adjuvantní chemoterapie (oxaliplatina + kapecitabin- XELOX 8 cyklů), signifikantně prodlužuje 3letý medián OS, šestiměsíční terapie vedla k prodloužení 5-letého OS (69 % vs. 78 %)
- **MSI high tumory** Pacienti s MSI-H karcinomy žaludku, kteří podstoupili radikální resekci, mají lepší prognózu ve srovnání s pacienty s non-MSI-H podtypy karcinomu žaludku. Podle retrospektivních analýz prospektivně provedených randomizovaných studií je přínos adjuvantní chemoterapie sporný, a proto není doporučena.
- **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 by měla být zvážena léčba imunoterapií. Tato indikace však není hrazena.

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 konkomitanti chemoradioterapií s následnou operací a nedosáhli kompletní remise (podrobně viz karcinom jícnu)

Infuzní fluorouracil a capecitabin jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatina 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 nejlepší podpůrnou léčbou (BSC).
- Single agent chemoterapie nemá vliv na přežívání. Základními cytostatiky používanými u inoperabilního lokálně pokročilého a metastatického karcinomu žaludku je 5-fluorouracil (často v kombinaci s leukovorinem), jeho perorální prodrug kapecitabin, případně kombinovaný perorální fluoropyrimidinový derivát Teysuno, dále deriváty platiny (cisplatina a oxaliplatina), taxany (paclitaxel, docetaxel), irinotekan (historicky i mitomycin C, etoposid a metothrexat).
- Cisplatina i oxaliplatina stejně jako infuzní 5-fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné. Režim s kontinuálním 5-fluorouracilem nebo perorální léčba kapecitabinem jsou preferovány před podáváním bolusového 5-fluorouracilu, který má vysokou toxicitu. Režimy s oxaliplatinou jsou preferovány u pacientů ve věku nad 65let.

Základními cílenými (biologickými) léky, jež používáme v této indikaci, jsou **trastuzumab**, předpokladem použití je přítomná amplifikace HER2 neu (asi 12 % případů karcinomu žaludku a GEJ). Dále je k dispozici **ramucirumab**, protilátka proti receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR2).

Radioterapie je indikována ke kontrole symptomů (krvácení, bolest, obstrukce).

Paliativní endoskopické výkony zahrnují endoluminální laserovou terapii, zavedení endoluminálního stentu, gastrojejunostomii jako součást řešení nádorové obstrukce.

Resekabilní karcinom žaludku s pozitivní cytologií z peritoneální laváže a bez jiných známek diseminace – po předoperační chemoterapii a resekci může následovat **HIPEC**.

Paliativní chirurgické metody zahrnují paliativní resekci, která je indikována v případě nádorové obstrukce, krvácení či zavedení výživové jejunostomie, vysoce paliativním výkonem je zavedení derivační gastrostomie.

První linie metastatického onemocnění

Preferovaná je dvojkombinace na bázi **fluorouracilu a platinového derivátu**. Z režimů dvojkombinace používáme FOLFOX, FU/cisplatina nebo kapecitabin/cisplatina nebo oxaliplatina a jejich modifikace (**studie ML 17032**). Trojkombinaci, zpravidla FLOT, indikujeme u mladých pacientů, u pacientů s cílem dosažení rychlé kontroly symptomů nebo u pacientů s oligometastatickým onemocněním, kde zvažujeme operabilitu. Epirubicin (studie REAL-2), se v kombinaci nepoužívá pro vyšší toxicitu a nízký přínos.

Nedávno prezentovaná, ale dosud ne zcela publikovaná francouzská studie fáze III prokázala významně delší přežití bez progresu a významně delší celkové přežití u tripletu platina-fluoropyrimidin-docetaxel (modifikovaný FLOT, tzv. T-FOX) ve srovnání s dubletem FOLFOX. Medián celkového přežití se zlepšil z 12 na 15 měsíců (HR 0,76 95% CI 0,62-0,93; p = 0,008). Je nutné zdůraznit, že všichni pacienti byli docetaxel-naivní a že benefit nebyl pozorován u pacientů starších 65 let, u pacientů s výkonnostním stavem dle ECOG > 0 a u karcinomů intestinálního typu. U mFLOT/T-FOX bylo zjištěno zvýšení toxicity, a to zejména hematologické, gastrointestinální, neurologické. Nicméně doba do zhoršení kvality života byla ve skupině mFLOT/T-FOX významně prodloužena. Vzhledem ke zvýšené toxicitě a nejistému vlivu na celkové přežití nelze léčbu docetaxelem-platinou-fluoropyrimidinem v první linii obecně doporučit. Vhodnou indikací modifikované trojkombinace chemoterapie FLOT/T-FOX jsou pacienti s velkým rozsahem onemocnění a snahou dosažení rychlého zmenšení nádorové masy, dále pacienti nepředlčení docetaxelem a pacienti s nádory s absencí prediktivních markerů k cílené terapii nebo imunoterapii. Standardem zůstává platinovo-fluoropyrimidinový dublet.

Režim s redukovanou dávkou oxaliplatinu 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.

S1(Teysuno)je možno kombinovat s cisplatinou i oxaliplatinou, účinnost je srovnatelná, ale profil nežádoucích účinků se liší ve prospěch S1.

Irinotekan, zvláště v kombinaci s fluorouracilem, je vhodný i do první linie léčby metastatického onemocnění, kdy je indikován v situaci, kdy není možno použít platinový derivát. (studie f. III FOLFIRI s režimem ECF). Medián TTF byl signifikantně delší v rameni s FOLFIRI (5,1 měsíce vs. 4,2 měsíce, $p = 0,008$), režim FOLFIRI byl také lépe tolerován, i když medián PFS a OS byl srovnatelný.

Cílená (biologická) léčba první linie

Trastuzumab se používá v první linii paliativní chemobioterapie v kombinaci s kapecitabinem nebo s 5-fluorouracilem a cisplatinou u pacientů s overexpresí a amplifikací HER2 Vyšší overexprese a amplifikace je vyjádřena u intestinálního karcinomu, cca u 12 %-27 %, zatímco v případě difúzního karcinomu je amplifikováno pouze 2-6 % nádorů. HER 2 pozitivita je také mnohem častěji popisována u karcinomu GEJ než u karcinomu žaludku (32 versus 18 %). Přidání trastuzumabu do léčby vedlo ve studii fáze III **ToGA** k prodloužení mOS (13,8 měsíce vs. 11,1 měsíce, $p = 0,0046$), v případě amplifikace IHC2+/3+ a FISH pak rozdíl v mOS činil více než čtyři měsíce (mOS 16 měsíců vs. 11,8 měsíce, HR 0,65). U skupiny IHC 3+ byl zaznamenán maximální benefit (95%CI: 0,500,87; HR 0,66), menší zisk pak měli pacienti s IHC2+ (95 % CI: 0,55-1,10; HR 0,78). **T- DM1** neprokázal efekt v druhé linii metastatického onemocnění proti kombinaci trastuzumabu s paclitaxelem. Stejně tak další HER 2 cílený inhibitor, **lapatinib**, nepřinesl žádný zisk v léčbě metastatického onemocnění (studie LOGIC, TyTAN)

Léčba HER2 pozitivního a PD-L1 pozitivního (CPS≥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 ≥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.

Léčba Claudin 18.2 pozitivního neresekabilního nebo metastatického adenokarcinomu GEJ a žaludku

V roce 2023 byla prezentována data z mezinárodní studie fáze III Spotlight. Pacienti s pokročilým neresekabilním karcinomem žaludku a expresí claudinu 18.2 v ≥ 75 % nádorových buněk byli léčeni zolbetuximabem*, chimérickou monoklonální protilátkou IgG1 namířenou proti claudinu 18.2, v kombinaci s chemoterapií FOLFOX. Tato léčba prodloužila celkové přežití (medián 18,23 vs. 15,54 měsíce, HR 0,750, $p = 0,0053$). Hlavními nežádoucími účinky zolbetuximabu jsou nevolnost a zvracení, zejména při prvních aplikacích. Výsledky studie Spotlight do značné míry potvrzují i mezinárodní studie fáze III GLOW, v níž byl jako chemoterapeutický dublet použit CAPOX. Žádost o registraci zolbetuximabu u pacientů s metastazujícím a dosud neléčeným karcinomem žaludku s pozitivním claudinem 18.2 je v současné době (od 23. března 2024) posuzována Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA).

Chemoimunoterapie I. 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 vyšší PD-L1 expresí (CPS ≥ 5) lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití v rameni s nivolumabem. Nivolumab–ChT vedl k významnému zlepšení OS (HR 0,71; 98,4% CI 0,59-0,86; $P < 0,0001$) a PFS (HR 0,68; 98 % CI 0,56-0,81; $P < 0,0001$) oproti samotné ChT- u pacientů L1 CPS ≥ 5 (minimální sledování 12,1 měsíce). 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 ≥ 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 ≥ 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.

Druhá linie léčby

Ve studiích fáze II a III prokázala účinnost cytostatika irinotekan (v monoterapii či v kombinaci s fluoropyrimidinem), paklitaxel a docetaxel. Jejich zařazení do druhé linie vedlo k prodloužení přežití pacientů s metastatickým onemocněním o 1,5 měsíce.

Ramucirumab* je lidská monoklonální protilátka proti receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGFR2, jejíž podávání vede k blokádě vazby ligandů VEGF A, VEGF B a deaktivaci molekulární cesty k inhibici angiogeneze. Účinnost ramucirumabu v léčbě karcinomu žaludku dosud testovaly dvě studie - REGARD a RAINBOW.

Studie fáze III **REGARD** srovnávala účinnost monoterapie ramucirumabem oproti placebo ve druhé linii léčby metastatického karcinomu žaludku a GEJ. Medián OS byl 5,2 měsíce vs. 3,8 měsíce ($p = 0,047$, HR 0,78). Randomizovaná studie fáze III **RAINBOW** zkoumala význam přidání ramucirumabu k paklitaxelu ve druhé linii léčby lokálně pokročilého a metastatického karcinomu žaludku a GEJ. Druhá linie následovala po selhání režimu založeného na 5-fluorouracilu a cisplatině. Kombinace paklitaxelu s ramucirumabem versus paclitaxel/placebo prodloužila medián OS na 9,6 měsíce vs. 7,4 měsíce ($p < 0,0001$; HR 0,807) při mediánu follow-up 7,9 měsíce.

Ve studii fáze III KEYNOTE-061 nelepšila monoterapie pembrolizumabem v druhé linii přežití ve srovnání s chemoterapií u gastroezofageálního karcinomu.

Třetí a další linie v léčbě metastatického onemocnění

Použití další linie by mělo být individualizováno dle celkového stavu pacienta a chemosenzitivity onemocnění. Délka léčby má vliv na celkové přežití pacientů, nepřímo se dá odvozovat právě z výsledků studie RAINBOW, kde asijská populace pacientů dosáhla celkově i ve srovnávacím rameni delšího OS (mOS 10,5 měsíců v rameni s monoterapií paklitaxelem). Výborný výsledek se přikládá právě léčbě následnými liniemi, která je běžná v asijských zemích. **Trifluridine/tipiracil*** je cytostatiká kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinofosforylázy tipiracilu, jehož účinnost a bezpečnost byla zhodnocena studií III. fáze (TAGS) u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (včetně adenokarcinomu gastroesofageálního 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; $p = 0,0003$)).

Preferována je účast v klinických studiích, dále je možná léčba režimem s docetaxelem, paklitaxelem, irinotekanem, pokud tyto přípravky nebyly použity v předchozích liniích.

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

Na základě konzultace molekulární nádorové komise/tumor boardu (MTB) lze ve vybraných případech upřednostnit i dosud neschválenou léčebnou možnost, zejména pokud lze doporučení založit na stupnici ESMO pro klinickou účinnost molekulárních cílů (ESCAT) úrovně I nebo II.

Chirurgická léčba metastazujícího karcinomu žaludku

Randomizovaná studie fáze III REGATTA prokázala, že gastrektomie jako doplněk chemoterapie u metastatického onemocnění nepřináší benefit v přežití ve srovnání se samotnou chemoterapií. Studie AIO-FLOT3 fáze II dokladuje proveditelnost resekce u karcinomu žaludku ve stadiu IV a přežití u vysoce vybraných pacientů s oligometastatickým onemocněním, které nezprogredovalo na chemoterapii FLOT.

Studie fáze III [RENAISSANCE (NCT0257836) a SURGIGAST (NCT03042169)] u oligometastatického karcinomu žaludku probíhají.

V rámci postupu Delphi byla v evropské skupině odborníků (OMEC) stanovena definice oligometastatického onemocnění. Za oligometastatické onemocnění lze považovat následující fenotypy: 1-2 metastázy buď v játrech, plicích, retroperitoneálních lymfatických uzlinách, nadledvinách, měkkých tkáních nebo kostech. Dosud není jednoznačný důkaz o přínosu operace u oligometastatického onemocnění

Data z Asie naznačují přínos adjuvantní hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) pro přežití u pacientů s kurativně resekovaným karcinomem žaludku s vysokým rizikem recidivy. V Evropě probíhá randomizovaná studie GASTRICHIP. Větší multicentrická série případů z Francie prokázala medián přežití při operaci a HIPEC 9,2 měsíce, přičemž pětileté přežití činilo 13 % u všech pacientů a 23 % u pacientů s kompletní cytoredukcí. V Německu byl v multicentrické prospektivní randomizované studii GASTRIPEC porovnáván přístup peritonektomie plus HIPEC plus perioperační chemoterapie s peritonektomií bez HIPEC plus perioperační chemoterapie. Studie byla předčasně ukončena po 105 pacientech z důvodu pomalého náboru a neprokázala žádný přínos pro přežití.

Na základě současných znalostí není adjuvantní hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) a peritonektomie v této indikaci standardní léčbou. Pacienti s pouze peritoneálním symptomatickým onemocněním mohou být léčeni sekvenční chemoterapií a metodou PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy). Tato léčba není jednoznačným standardem a měla by být indikována multidisciplinárním týmem.

Nutriční podpora a rehabilitace

Všem pacientům by mělo být poskytnuto komplexní nutriční poradenství, od běžné plnohodnotné stravy, přes enterální až po kompletní parenterální výživu. Všem pacientům by rovněž měla být nabídnuta rehabilitační a psychoonkologická péče.

* tento lék nemá v uvedené indikaci ke 2. 5. 2024 v ČR úhradu

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

Klinická onkologie: Doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D., MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D., MUDr. Peter Grell, Ph.D.

Chirurgie: Doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.

Gastroenterologie: Doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D.

Radiační onkologie: MUDr. Eva Dvořáková, MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

Nukleární medicína: Doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.

Patologie: MUDr. Pavel Fabián, Ph.D.

Genetika: Doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

9 Chemoterapeutické režimy:

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.	á 2 týdny
5-FU/cisplatina				
5-fluorouracil	750-1000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.- 4.	á 4 týdny
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	á 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.	á 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.	á 2 týdny

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paliativní chemo(bio)terapie				
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1.	á 3 týdny
	nasycovací dávka			
	pokračující 6 mg/kg			
trastuzumab	6 mg/kg	i.v. inf.	1.	á 2 týdny
	nasycovací dávka			
	pokračující 4 mg/kg			
kapecitabin	1000	p.o. 2× denně	1.-14.	á 3 týdny
cisplatina	80	i.v. inf.	1.	á 3 týdny

nebo				
5-fluorouracil	750-1000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.-4.	á 4 týdny
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	á 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.	á 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.	á 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.	á 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.	á 2 týdny
Teysuno/DDP				
Teysuno	25	p.o. 2× denně	1.-21.	
cisplatina	75	i.v.	1.	á 4 týdny
paklitaxel	80	i.v. hodinová infuze	1., 8., 15.	á 4 týdny

irinotekan	150	i.v. inf.	1.	á 2 týdny
docetaxel	75	i.v. inf.	1.	á 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.	á 2 týdny
*ramucirumab/paklitaxel				
ramucirumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1., 15.	á 4 týdny
paklitaxel	80	i.v. inf.	1., 8., 15.	á 4 týdny
trifluridine/tipiracil*	35		1.–5. a 8.–12.	á 4 týdny

Paliativní chemoimunoterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
nivolumab	240	i.v. inf.	1	á 2 týdny
+ FOLFOX				
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	360	i.v. inf.	1	á 3 týdny
+ XELOX				
capecitabine	1000	p.o.	2× denně den 1–14	
oxaliplatin	130	i.v. inf.		

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

Vyšetření	kl. st.	Rok				
		1	2	3	4 - 5	6 - 10
Klinická kontrola		4x	4x	1 – 2x	1 – 2x	1x

--	--	--	--	--	--	--

*pembrolizumab 200 mg

+FP nebo CAPOX

*trastuzumab

deruxtecan 6,4 mg/kg i.v. inf. 1. á 3 týdny

10 Doporučení sledování:

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

Laboratorní kontrola	Je-li klinicky indikováno					
Gastroskopie - po endoskopické resekci	Tis	2× první rok	dále 1× ročně	dále 1× ročně	Je-li klinicky indikováno	Je-li klinicky indikováno
	T1a	2× první rok	dále 1× ročně	dále 1× ročně	1× ročně	
Gastroskopi - 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	2× ročně	2×	1×	1×	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, substituce vitamínu B12 a železa.

11 Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)

Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. Gut. 2015 Dec;64(12):1881-8

Dušek L., Mužík J., Kubásek. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2016-10-15]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 - 8861.

WHO classification of tumours of the digestive system. th ed. Lyon: IARC, 2019.

Yang Y, Yin X, Sheng L, Xu S, Dong L, Liu L. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis. Sci Rep. 2015 Aug 5;5:12850

Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008) JCO, 2009

ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).

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.

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

Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-FU to surgery alone in adeno- carcinoma of the stomach and Loir esofagus:FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial.J Clin Oncol2007;25(18S):4510 abstract.

Schuhmacher Ch, Gretschel S, Lordick F et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: Randomized EORTC phase III trial #40954.J ClinOncol 2010 vol. 28 no. 35 52105218

Stahl M, Walz M, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 2009;27:851-6

Bang YJ, KimYW, Yang HK. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase III trial, The Lancet 2012; 379: 315-321.

Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, et al.Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS).BMC Cancer 2011;11:329.

NCCN Guidelines-v.1.2022. Gastric Cancer.

ESMO Clinical Recommendations, Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 5): v38-v49.

Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al.Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol. 2008 Nov;19(11):1882-7. doi: 10.1093/annonc/mdn403. Epub 2008 Jul 31.

Cunningham D, Starlin N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46.

Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009;20(4):666-73.

Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, 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 May 11;393(10184):1948-1957.

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 24 (31): 4991-7, 2006.

Al-Batran et al.: Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Annals of Oncology 19: 1882-1887, 2008NCCN Gastric cancer Guidelines Version 2.2013.

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)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. J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-

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.

Bang YJ, Cutsem E, Feyereislova et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, Volume 376, Issue 9742, Pages 687 - 697, 28 August 2010 doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X

Shinya U, Shuichi H, Hirofumi Y, 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).

Ford H, Marshall A, 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)

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

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

Shah MA, Van Cutsem E, Kan Y, et al. Survival analysis according to disease subtype in AVAGAST: First-line capecitabine and cisplatin plus Capecitabine bevacizumab (bev) or placebo in patients(pts) with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2012;2012

Modrá kniha České onkologické společnosti. 21. vydání Brno

Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):141-8.

Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 5. pii: JCO.2015.60.7465.

Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):149-56

WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019

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

Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, 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.

Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, 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;398(10294):27-40