

## 1 Epidemiologie:

Karcinom žaludku je onemocnění s klesající incidencí, celosvětově bylo v roce 2018 zaznamenáno 1 033 701 nových případů (5,7 % ze všech zhoubných nádorů), což odpovídá pátému nejčastějšímu nádoru, a 782 685 očekávaných úmrtí (8,2 %), 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 uchovávaní 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 kardiie. (Colquhoun et al., 2015). Téměř 90 % nádorů lokalizovaných mimo kardiie 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 2018 onemocnělo 10,8 žen/15,5 mužů na 100000 obyvatel (Dušek et al 2018). 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 kardiie 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 hrají vliv obezita a gastroesofageální reflex. 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 nepolypošní 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 adenomatosní 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 prstenčitých buněk a podtypy ne-prstenčité. 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 buněčné

smíšené, tvořené více složkami výše uvedených typů, kde by pak v histologickém popisu mělo být uvedeno relativní zastoupení jednotlivých komponent. Z drobných gastrokopických 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 markery

Stav **MSI-H/MMR-D** U je doporučeno vyšetřit všech nemocných s 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 $\geq$ 5** je podmínkou k zahájení léčby nivolumabem v první linii.

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 checkpoint inhibitory však i u těchto pacientů zůstává **CPS $\geq$ 5**.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit **fúze NTRK** (možnost terapie larotrektribem a entrektribem) 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 časných 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. A v neposlední řadě je důležitou součástí

předoperačního vyšetření k naplánování rozsahu operačního zákroku (např. jednodutinový či dvoudutinový výkon u nádorů GEJ).

**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 postižení 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“ (difuzní 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 2cm 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 přístupováno 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			
<b>I</b>	T1, T2,	N0	M0
<b>IIA</b>	T1, T2,	N1, N2, N3	M0
<b>IIB</b>	T3, T4a	N0	M0
<b>III</b>	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
<b>IVA</b>	T4b	jakékoliv N	M0
<b>IVB</b>	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Patologické stádium			
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>B</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIIA</b>	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
<b>IIIB</b>	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
<b>IIIC</b>	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
<b>IV</b>	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 stadií 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 distální

lokalizovaných tumorů menší velikosti, navíc s přihlédnutím k histologické typizaci nádoru: subtotální gastrektomie není vhodná u karcinomů difúzních (resp. disociovaných, resp. špatně kohezivních). Na mnoha evropských a všech asijských pracovištích je operačním standardem současnosti D2 lymfadenektomií, kdy se disekují mízní uzliny podél a. hepatica communis, a. gastrica sin., truncus coeliacus a a. lienalis až ke slezinnému 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 modalities 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/m<sup>2</sup>, oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, a 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> 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 metaplazie). 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 leukovorinu nebo FLOT (ev. FOLFOX nebo 5FU a cisplatinu) v případě perioperační chemoterapie. Bez přítomnosti rizikových faktorů dále sledování,
- rizikové faktory: lymfovaskulární invaze, špatně diferencovaný typ nebo high grade, neurální invaze, méně než D2 lymfadenektomie, věk pod 50 let,
- T3,T4 nebo N+: po radikální operaci

### adjuvantní chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a 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 lymfadenektomií.

### adjuvantní chemoradioterapie s využitím kapecitabinu a cisplatinu

- studie f. III ARTIST – negativní studie (bez zisku v OS), ale subanalýza pacientů s N+ a po D2 lymfadenektomií, 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 lymfadenektomií (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 resekcí 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-III B - po radikální resekci včetně D2 lymfadenektomie, prokázala, že adjuvantní chemoterapie (oxaliplatin + 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.

#### 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 (podrobně viz karcinom jícnu)

Infuzní fluorouracil a capecitabin jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatinou 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 (cisplatin a oxaliplatin), taxany (paclitaxel, docetaxel), irinotekan (historicky i mitomycin C, etoposid a metothrexat).
- Cisplatin i oxaliplatin 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/cisplatin nebo kapecitabin/cisplatin nebo oxaliplatin 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.

**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 chemoterapie 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)

### 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  $\geq 5$ ) 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  $\geq 5$  (minimální sledování 12,1 měsíce)

Ve studii KEYNOTE-062 byla monoterapie pembrolizumabem non-inferiorní k cisplatině- fluoropyrimidinu pro celkové přežití u pacientů s PD-L1 CPS  $\geq 1$ , ale byla spojena s nižší odpovědí a PFS, proto se nedoporučuje.

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.

### 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 deaktivací 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 nezlepšila 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 cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinofosforylázy 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 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)).

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

### Operabilita metastatického onemocnění

Dosud není jednoznačný důkaz o přínosu operace u oligometastatického onemocnění. Optimální výběr pacienta k metastazektomii není dán. Dobrým prognostickým faktorem je odpověď na předoperační chemoterapii a radikální resekce, podobně i počet metastatických lokalizací. Pacienti s limitovaným peritoneálním postižením mohou být léčeni resekcí peritoneálních a metastáz a metodou HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy). Pacienti s pouze peritoneálním symptomatickým onemocněním mohou být léčeni sekvenční chemoterapií a metodou PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy)

\* tento lék nemá v uvedené indikaci ke 2. 5. 2022 v ČR úhradu

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

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

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

Gastroenterologie: MUDr. Ivo Novotný, Ph.D., prim. MUDr. Milena Šachlová Csc.

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

Nukleární medicína: Doc. MUDr. Zdeměk 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.	
oxaliplatin	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 <sup>2</sup> )	způsob podání	den	opakování cyklu
<b>Paliativní chemo(bio)terapie</b>				
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. 2x 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
<b>DCF</b>				
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
<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.	á 2 týdny
<b>FLO</b>				
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
<b>Teysuno/DDP</b>				
Teysuno	25	p.o. 2x 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
<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.	á 2 týdny
<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
trifluridine/tipiracil*	35		1.–5. a 8.–12.	à 4 týdny

### Paliativní chemoimunoterapie

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

	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	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

### 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					
	Tis	2x první rok	dále 1x ročně	dále 1x ročně	Je-li klinicky indikováno	Je-li klinicky indikováno
Gastroskopie - po endoskopické resekci	T1a	2x první rok	dále 1x ročně	dále 1x ročně	1x 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	2x ročně	2x	1x	1x	Je-li klinicky indikováno

PET/CT a gastroskopi 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.

#### 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., Mužik 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, 2008 NCCN 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. 19. 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