

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 1/15	
<p>1. Epidemiologie:</p> <p>U karcinomu žaludku převažuje celosvětově ne-kardiální adenokarcinom, v západních zemích však narůstá incidence karcinomu lokalizovaného kardií.</p> <p>Karcinom žaludku je onemocnění s klesající incidencí, celosvětově je však pátým nejčastějším nádorovým onemocněním. Epidemiologicky a dle odlišných rizikových faktorů jsou rozlišovány dvě lokalizace; kardiální a nekardiální. Zatímco u západoevropské populace dochází k nárůstu nádorů lokalizovaných do oblasti kardií s převahou výskytu u mužů, v Asii se vyskytují oba dva typy. V centrální Asii převažuje nádor kardií, ve východní a jižní Asii pak dominuje nekardiální lokalizace karcinomu žaludku. V některých zemích, mezi něž řadíme Austrálii, USA a Velkou Británii, nacházíme srovnatelnou incidenci obou typů nádorů, snad dokonce s mírnou převahou nádorů kardií. V České republice onemocnělo v roce 2014 11,45 žen/16,27 mužů na 100000 obyvatel.</p> <p>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).</p> <p>2. Etiologie:</p> <p>Etiologické vlivy jsou zčásti odlišné u nádoru kardií a nekardiálního karcinomu. Na vzniku adenokarcinomu distálních sublokalizací 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 trávající infekce <i>Helicobacter pylori</i>. 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 zátež- hereditární syndromy jako je shora uvedený hereditární difúzní karcinom, dále familiární adenomatosní polypóza, hereditární nepolypozní kolorektální karcinom, BRCA 1, BRCA 1, Li-Fraumeni syndrom, Peutz-Jeghersův syndrom.</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 2/15	
<p>3. Histologie: Převažujícím histologickým typem jsou dle WHO klasifikace zhoubných nádorů žaludku nádory epitelální – skupina adenokarcinomů (podle Lauréna tradičně dělená na formu intestinální (zastoupený cca 53 %), difúzní (33 %) a neklasifikovaný (14 %).) a vzácněji jsou zastoupeny neuroendokrinní neoplazie. Méně časté jsou mezenchymální nádory (gastrointestinální stromální tumor) a maligní lymfomy.</p> <p>4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán Ošetřující lékař či lékař s kompetencí</p> <p>5. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:</p> <p>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, tj. odběru vzorků tkáně k histologickému vyšetření</p> <p>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 resekci (EMR) nebo endoskopickou submukózní disekcí (ESD).</p> <p>Endosonografické vyšetření (EUS) je součástí diagnostiky a stagingu nádorových lézí žaludku. Upřesní hloubku invaze (podle které se stanovuje/klasifikuje kategorie T v rámci TNM klasifikace) a postižení regionálních lymfatických uzlin (kategorie N). Toto vyšetření má větší význam u méně pokročilých nádorů, kde posouzení hloubky infiltrace stěny žaludku pomáhá v rozhodnutí o metodě léčby. Zcela zásadní roli hraje v rozhodování o možnosti endoskopického řešení u časných karcinomů</p> <p>Radiologické vyšetření. Z radiologických vyšetření je nejdůležitější provedení výpočetní tomografie, CT hrudníku, břicha a pánve.</p> <p>Pozitronová emisní tomografie (PET), případně v kombinaci s CT je přínosná k průkazu vzdálených metastáz.</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 3/15	
<p>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.</p> <p>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 ztluštělé stěny žaludku je podnětem k dalšímu vyšetření.</p> <p>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.</p> <p>Laboratorní vyšetření 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.</p> <p>6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin: Klasifikace dle histologie je uvedena výše Makroskopické dělení - Borrmannova klasifikace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • houbovitý nebo polypoidní karcinom • ulceriformní • ulcerózně infiltrující • „linitis plastica“ (difúzní infiltrace stěny žaludku) • neklasifikovatelné <p>Siewertova klasifikace tumorů GEJ: typy I-III, -5cm nad a 5cm pod anatomickou gastresofageální juncí, v závislosti od lokalizace centrální části tumoru</p> <p>Hodnocení anatomického rozsahu karcinomu žaludku - TNM klasifikace Podrobná pravidla aktuální verze TNM klasifikace jsou uvedena v publikaci TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání.</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2

**Rozdělení do stadií**

St. 0	Tis	N0	M0	St. IIIA	T4a	N1	M0
St. IA	T1	N0	M0		T3	N2	M0
St. IB	T2	N0	M0		T2	N3	M0
	T1	N1	M0	St. IIIB	T4b	N0.N1	M0
St. IIA	T3	N0	M0		T4a	N2	M0
	T2	N1	M0		T3	N3	M0
	T1	N2	M0	St. IIIC	T4a	N3	M0
St. IIB	T4a	N0	M0		T4b	N2.N3	M0
	T3	N1	M0	St. IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
	T2	N2	M0				

Základem léčby karcinomu žaludku je multidisciplinární přístup.

Principy chirurgické léčby

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 lymfadenektomií, kdy se disekují mizní 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.

7. Léčba dle klinického stadia:**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

- **perioperační chemoterapie** je podle aktuální metaanalýzy nejlepším postupem. Vede k signifikatnímu prodloužení OS, prodloužení PFS a redukcí vzdáleného metastazování ve srovnání se samotnou operací. Cílem je R0 resekce. Perioperační chemoterapie zvyšuje počet radikálních operací. Efektivitu neoadjuvantní chemoterapie na bázi fluorouracil/cisplatina prokazují výsledky tří randomizovaných studií fáze III (studie MAGIC,

Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová

Platnost od: 01. 10.2016

Datum aktualizace: 01. 10.2017

Aktualizaci provedl:

MUDr. Radka Obermannová

Schválil:


MUDr. Igor Kiss, Ph.D.


Vedoucí multioborového týmu


Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 5/15	
<p>EORTC 40954, ACCORD). Standardem nyní je režim ECF perioperačně (3 cykly před a 3 cykly po operaci) nebo ECX, alternativou je režim bez epirubicinu, který je nyní preferován, modifikovaný DCF dosahuje nejvíce R0 resekcí a nejvyššího procenta patologických kompletních remisí</p> <ul style="list-style-type: none"> • adjuvantní chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu (studie Intergroup INT0116 update po 10 letech, ASCO 2009 prokázala zlepšení OS (HR=1,32) a DFS (HR=1,51). V praxi nepoužíváme originální Mayo režim, ale jeho modifikaci (FU/FA de Gramont či kapecitabin • adjuvantní chemoradioterapie – studie f. III ARTIST, která je jinak negativní studií, potvrdila přínos- prodloužení DFS u skupin N+ po D2 lymfadenektomii a v případě histologického typu intestinálního adenokarcinomu, • studie CRITICS nepotvrdila přínos pooperační radioterapie ve schématu perioperační chemoterapie u neselektované skupiny pacientů • adjuvantní chemoterapie – asijská studie f.III CLASSIC u klinického stádia II-IIIb – po radikální resekcí včetně D2 lymfadenektomie, prokázala, že adjuvantní chemoterapie (oxaliplatin + kapecitabin- XELOX 8 cyklů), signifikantně prodlužuje 3-letý DFS • předoperační chemoradioterapie je preferovaným postupem v léčbě spinocelulárního karcinomu i adenokarcinomu distálního jícnu, adenokarcinomu EGJ a nádorů kardie, standardem je konkomitantní režim s fluorouracilem a cisplatinou, studie f. III CROSS prokázala efekt při použití paklitaxelu s karboplatinou weekly konkomitantně s radioterapií, benefit byl zaznamenán u obou histologických typů (adenokarcinomu i spinocelulárního karcinomu) • infuzní fluorouracil a capecitabin jsou v použití rovnocenné stejně jako cisplatin s oxaliplatinou. S ohledem na toxicitu bolusového fluorouracilu se doporučuje v konkomitanci s radioterapií jeho náhrada infuzním fluorouracilem či kapecitabinem. • pozn.: nádory T2N0 high risk skupina: po radikální operaci adjuvantně chemoradioterapie s využitím fluorouracilu a leukovorinu nebo 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, <p>Stadium IV (T1-4 N0-3 M1)</p> <p>Paliativní chemoterapie zlepšuje kvalitu života a OS ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC).</p> <p>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), epirubicin, taxany (paclitaxel, docetaxel), irinotekan</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 6/15	
<p>(historicky i mitomycin C, etoposid a metothrexat). Cisplatina i oxaliplatinu 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.</p> <p>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).</p> <p>Radioterapie je indikována jako součást definitivního postupu – konkomitantní chemoradioterapie u lokálně pokročilého inoperabilního karcinomu distálního jícnu či GEJ a/nebo ke kontrole symptomů (krvácení, bolest, obstrukce). Paliativní endoskopické výkony zahrnují endoluminální laserovou terapii, zavedení endoluminálního stentu, gastrojejunostomii jako součást řešení nádorové obstrukce. 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.</p> <p>První linie metastatického onemocnění</p> <p>Preferovaná je dvojkombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu. Z režimů dvojkombinace používáme FOLFOX, FU/cisplatina nebo kapecitabin/cisplatina nebo oxaliplatinu a jejich modifikace (studie ML 17032). Trojkombinaci, modifikovaný režim mDCF(X)/FLOT, indikujeme u mladších pacientů nebo pacientů ve výborném klinickém stavu nebo u pacientů s oligometastatickým onemocněním, kde zvažujeme operabilitu. Epirubicin (studie REAL-2), bývá v současné době z kombinací vypouštěn pro vyšší toxicitu a nízký přínos.</p> <p>S1(Teysuno)je možno kombinovat s cisplatinou i oxaliplatinou, účinnost je srovnatelná, ale profil nežádoucích účinků se liší ve prospěch S1.</p> <p>Irinotekan je cytostatikem volby v první linii léčby metastatického onemocnění. 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.</p> <p>Cílená (biologická) léčba první linie</p> <p>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</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 7/15	
<p>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: 0.50-0.87; 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)</p> <p>Druhá linie léčby</p> <p>Druhá linie léčby metastatického karcinomu žaludku se v západních zemích v rámci standardu používá velmi krátce. Recentně 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.</p> <p>Ramucirumab je lidská monoklonální protilátka proti receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGFR2, jejíž podávání vede k bloádě 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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Třetí a další linie v léčbě metastatického onemocnění</p> <p>Použití další linie by mělo být individualizováno dle celkového stavu pacienta a chemosenzitivity onemocnění. Délka léčby má pravděpodobně 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. Preferována je účast v klinických studiích, dále je možná léčba režimem s docetaxelem, paklitaxelem, irinotekanem, pokud tyto přípravky nebyly použity v předchozích liniích.</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Přidání číslo: NLPP 3.2

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce

STRANA PROCEDURY:

8/15

Operabilita metastatického onemocnění

Dosud není jednoznačný důkaz o přínosu operace u oligometastatického onemocnění. Optimální výběr pacienta k metastasektomii nyní dán. Dobrým prognostickým faktorem je odpověď na předoperační chemoterapii a radikální resekce.

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

Jednotliví členové multioborového týmu v souladu se svou specializací v oboru.

9. Chemoterapeutické režimy:

Léčebná schémata:

1. Adjuvantní chemoradioterapie s 5-Fluorouracilem

Adjuvantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
chemoradioterapie I., IV., V. cyklus chemoterapie				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–5.	
fluorouracil	425	i.v. bolus	1.–5.	à 4 týdny
chemoterapie ke konkomitanci s radioterapií II. cyklus				
leukovorin	20	i.v. bolus	1.–4.	
fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–4.	à 4 týdny

chemoterapie ke konkomitanci s radioterapií III. cyklus

leukovorin	20	i.v. bolus	1.–3.	
fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–3.	à 4 týdny

Poznámka: první cyklus před zahájením ozařování, cykly 2–3 v jeho průběhu, cykly 4–5 po jeho skončení.

Modifikace INT – 0116

kapecitabin	750–1000	p.o. 2× denně	1.–14.	à 3 týdny, 1 cyklus před a 2
-------------	----------	---------------	--------	---------------------------------

po CHTRT

kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie		
-------------	------	-----------------------------------	--	--

Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová**Platnost od:** 01. 10.2016**Datum aktualizace:** 01. 10.2017**Aktualizaci provedl:**

MUDr. Radka Obermannová

Schválil:


MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 9/15	
FU/FA de Gramont			
leukovorin	200	i.v. inf. 2 hod.	1.–2.
fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.
fluorouracil	600	kont. i.v. inf. 22 hod.	1.–2.
fluorouracil	200	i.v. kont. 1.–5. (7) 24 hodin	denně
radioterapie			à 2 týdny v průběhu
cisplatina	60	i.v. inf.	1.
*kapecitabin	2000	p.o. 2 cykly před a 2 cykly po radioterapii	1.–14. à 3 týdny
*kapecitabin	1650	p.o. denně v průběhu radioterapie	
fluorouracil	200	i.v. kont.	1.–5. (7) 24 hodin denně
radioterapie			v průběhu
perioperační chemoterapie			
ECF – režim – viz níže			
3 cykly před a 3 cykly po operaci			
paliativní chemo(bio)terapie			
trastuzumab	8 mg/kg	i.v. inf.	1.
	nasycovací dávka pokračující 6 mg/kg		à 3 týdny
trastuzumab	6 mg/kg	i.v. inf.	1.
	nasycovací dávka pokračující 4 mg/kg		à 2 týdny
*kapecitabin	1000	p.o. 2× denně	1.–14. à 3 týdny
cisplatina	80	i.v. inf.	1.
nebo			à 3 týdny
fluorouracil	750–1000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.–4.
cisplatina	75	i.v. inf.	1.
nebo			à 4 týdny
cisplatina	50	i.v. inf.	1.
leukovorin	200	i.v. inf.	1.
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2
Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017			
Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová			

**Masarykův onkologický ústav****Standard**SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

**Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a
gastroezofageální junkce**STRANA PROCEDURY:
10/15

fluorouracil	2000	24 hodin i.v. inf. kont.	1.	à 2 týdny
--------------	------	--------------------------	----	-----------

ECF

epirubicin	50	15 min i.v. inf.	1.	
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	
fluorouracil	200	24 hodin kont. i.v. inf.	1.–21.à	3 týdny

ECX

*kapecitabin	625	p.o. 2× denně	1.–21.	
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	
epirubicin	50	i.v. bolus	1.	à 3 týdny

DCF

*docetaxel	60	i.v. inf.	1.	
cisplatina	60	i.v. inf.	1.	
fluorouracil	750		1.–4.	à 3 týdny

FLOT

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

FLO

*oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny

EOX

epirubicin	50	i.v.	1.	
*oxaliplatina	130	i.v. inf.	1.	
*kapecitabin	625	p.o. 2× denně	1.–21.	à 3 týdny


Teysuno/DDP


Teysuno	25	p.o. 2× denně	1.–21.	
---------	----	---------------	--------	--


Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová
Platnost od: 01. 10.2016
Datum aktualizace: 01. 10.2017Aktualizaci provedl:
MUDr. Radka ObermannováSchválil:
MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu


Poznámka:


Pořadové číslo:
NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce		STRANA PROCEDURY: 11/15
cisplatina	75	i.v.	1. à 4 týdny
*paklitaxel	80	i.v. hodinová infuze	1., 8, 15 à 4 týdny
*irinotekan	150	i.v. inf.	1. à 2 týdny
*docetaxel	75	i.v. inf.	1. à 3 týdny
FOLFIRI			
irinotekan	180	i.v. inf.	1.
leukovorin	200	i.v. inf.	1.–2.
fluorouracil	400	i.v. bolus	1.–2.
fluorouracil	600	kont. i.v. inf. 22 hod.	1.–2. à 2 týdny
<i>ramucirumab</i> <i>á 4 týdny</i>	<i>8mg/kg</i>	<i>i.v. inf.</i>	<i>1,15</i>
<i>ramucirumab/paclitaxel</i>			
<i>ramucirumab</i> <i>á 4týdny</i>	<i>8mg/kg</i>	<i>i.v. inf.</i>	<i>1,15</i>
<i>paclitaxel</i> <i>4 týdny</i>	<i>80mg</i>	<i>i.v.inf.</i>	<i>1,8,15 á</i>
2. *			
10. Doporučení sledování:			
- v 1.-3. roce: á 3-6 měsíců: klinická kontrola, laboratoř, TM CEA, CA 19-9, CA 72-4, á 6 měsíců GFS a CT břicha, rtg S+P 1x ročně			
- v dalších letech 1x ročně -při symptomech individuálně - nezbytná je dlouhodobá substituce vitamínu B12 u pacientů po gastrektomii.			
11. Stanovení odpovědné osoby za sledování:			
Ošetřující lékař nebo lékař s příslušnou kompetencí.			
12. Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 12/15	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 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. 3. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC, 2010. 4. 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 5. 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). 6. 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. 7. 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 8. 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. 9. 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 5210-5218 10. 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 11. 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. 12. Dikken JL, van Sandick JW,Maurits Swellengrebel HA, et al.Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and 			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 13/15	
<p>chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS).BMC Cancer 2011;11:329</p> <p>13. NCCN Guidelines-v.3.2016. Gastric Cancer.</p> <p>14. ESMO Clinical Recommendations, Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 5): v38-v49.</p> <p>15. 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.</p> <p>16. Cunningham D, Starlin N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46</p> <p>17. 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</p> <p>19. 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.</p> <p>20. 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.</p> <p>21. 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.</p> <p>22. 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 oesofago-gastric cancer. Annals of Oncology 2008;19 suppl8:viii169(Abstr513PD)</p> <p>23. 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</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 14/15	
<p>24. 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. <i>J Clin Oncol</i> 2014 Nov 1; 32:3520. (http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011)</p> <p>25. 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 <i>The Lancet</i>, Volume 376, Issue 9742, Pages 687 - 697, 28 August 2010 doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X</p> <p>26. Shinya Ueda, Shuichi Hironaka, Hirofumi Yasui, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial, <i>J Clin Oncol</i> 30, 2012 (suppl; abstr 4002).</p> <p>27. 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 <i>J Clin Oncol</i> 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA4)</p> <p>28. 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 <i>The Lancet</i> Volume 383, No. 9911, p31–39, 4 2014</p> <p>29. 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. <i>The Lancet</i>. Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014</p> <p>30. Shah MA, Van Cutsem E, Kan Y, et al. Survival analysis according to disease subtype in AVAGAST: First-line capecitabine and cisplatin plus Capecitabine</p> <p>31. For personal use only. bevacizumab (bev) or placebo in patients (pts) with advanced gastric cancer. <i>J Clin Oncol</i> (Meeting Abstracts) 2012;2012</p> <p>32. Modrá kniha České onkologické společnosti. 19. vydání Brno</p> <p>33. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. <i>Ann Oncol</i>. 2015 Jan;26(1):141-8</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Přidělové číslo: NLPP 3.2

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom žaludku a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 15/15	
<p>34. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, Su YB, Ocean A, Capanu M, Mehrotra B, Ritch P, Henderson C, Kelsen DP. 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. [Epub ahead of print]</p> <p>35. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F, Reichardt P, Pimentel FL, Cohn A, Follana P, Clemens M, Zaniboni A, Moiseyenko V, Harrison M, Richards DA, Prenen H, Pernot S, Ecstein-Fraisse E, Hitier S, Rougier P. 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</p>			
Vypracoval: MUDr. Radka Obermannová Platnost od: 01. 10.2016 Datum aktualizace: 01. 10.2017 Aktualizaci provedl: MUDr. Radka Obermannová	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.2