

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>		Platnost od:	1.6.2019
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>		Počet stran:	11
		Přílohy:	nejsou
<b>Protokol pro léčbu karcinomu žaludku</b>			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Peter Priester		
<b>Klinika onkologie a radioterapie</b>			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
<b>II. interní gastroenterologická klinika</b>			
Přednostka kliniky	Prof. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.		
<b>Chirurgická klinika</b>			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Hroch		

## **I. Úvod**

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinomy žaludku. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

## Staging onemocnění

### TNM klasifikace

TNM klasifikace zhoubných novotvarů (8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2018).

Klasifikace se používá pouze pro karcinomy. Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno. Nádory postihující gastroesofageální junkci (GEJ), jejichž centrum je do 2 cm proximálně od kardií (typ Siewert I a II), se rozdělují do stadií jako nádory jícnu. Nádory, jejichž centrum je více než 2 cm distálně pd GEJ, jsou rozdělovány do stadií za použití TNM klasifikace pro nádory žaludku, i když je GEJ postižena.

### **T – Primární nádor**

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinom in situ; intraepiteliální nádor bez invaze do lamina propria, dysplasie těžkého stupně
T1	Nádor postihuje lamina propria mucosae, muscularis mucosae nebo submukózu
T1a	Nádor postihuje lamina propria mucosae nebo muscularis mucosae
T1b	Nádor postihuje submukózu
T2	Nádor postihuje muscularis propria
T3	Nádor postihuje subserózu
T4	Nádor proniká na serózu nebo se šíří do okolních struktur <sup>a), b), c)</sup>
T4a	Nádor proniká na serózu
T4b	Nádor se šíří do okolních struktur <sup>a), b)</sup>

#### *Poznámka:*

- a) Okolními strukturami žaludku jsou slezina, příčný tračník, játra, bránice, pankreas, stěna břišní, nadledvina, ledvina, tenké střevo a retroperitoneum
- b) Intramuskulární šíření do duodena nebo jícnu se klasifikuje podle největší hloubky invaze v kterékoliv této lokalizaci včetně žaludku
- c) Nádor, který se šíří do vazů gastrokoických či gastrohepatických nebo do velkého či malého omenta bez perforace viscerálního peritonea, se klasifikuje jako T3

### **N – Regionální mízní uzliny**

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny perigastrické podél malého a velkého zakřivení žaludku, uzliny podél a. gastrica sinistra, hepata communis, lienalis, truncus coeliacus a uzliny hepatoduodenální.

Postižení ostatních nitrobřišních mízních uzlin jako jsou retropankreatické, mezenterické a paraaortální se klasifikuje jako vzdálené metastázy.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastázy v 1-2 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy v 3-6 regionálních mízních uzlinách
N3	metastázy v 7 a více regionálních mízních uzlinách
N3a	metastázy v 7-15 regionálních mízních uzlinách
N3b	metastázy v 16 nebo více regionálních mízních uzlinách

## M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

*Poznámka:*

Vzdálené metastázy zahrnují peritoneální rozsev, pozitivní peritoneální cytologii a postižení omenta, které není součástí kontinuálního šíření.

### pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 16 a více mizních uzlin. Jsou-li mizní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

### Rozdělení do stadií

*Klinické stadium:*

Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
Stadium IIB	T3, T4a	N0	M0
Stadium III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	jakékoliv N	M0
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

*Patologické stadium: \**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stadium IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
Stadium IIIB	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IIIC	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Stadium IV	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1

*Poznámka:*\* American Joint Committee on Cancer (AJCC) publikuje prognostické skupiny po neoadjuvantní terapii (kategorie označeny předražením písmene „y“).

### **Obligatorní stagingová a předléčebná vyšetření:**

- Anamnéza (i ve vztahu k možné genetické predispozici), fyzikální vyšetření (výkonnostní stav pacienta)
- Endoskopické vyšetření: ezofagogastroduodenoskopie + EUS (slouží k odběru vzorku tkáně k histologické verifikaci a určení cT a cN stadia)
- Zobrazující vyšetření: CT trupu
- Histologické vyšetření vzorku tkáně k potvrzení diagnózy, vyšetření Her2 u generalizovaných onemocnění
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy včetně bilirubinu, mineralogram, celková bílkovina, albumin), nádorové markery (CEA, CA 19-9, CA 72-4)

### **Fakultativní vyšetření:**

- PET/CT, pasáž jícnem a další vyšetření s ohledem na rozsah onemocnění, symptomatologii či další nálezy.

## **II. Obecné zásady léčebné strategie**

Při volbě optimálního léčebného postupu je nutná těsná spolupráce gastroenterologa, onkologa, chirurga, radiologa a dalších specialistů.

Jedinou kurabilní možností léčby je odstranění tumoru a to buď endoskopicky (Tis, T1a) nebo chirurgicky. Snaha je o dosažení R0 resekce tumoru s dostatečným okrajem. U lokalizovaného onemocnění zvažujeme radikální chirurgický výkon. V případě lokálně pokročilého onemocnění, které není chirurgické možné bezpečně odstranit, je indikována onkologická terapie s cílem downstagingu onemocnění. V případě lokálně pokročilého chirurgicky neřešitelného nebo generalizovaného onemocnění je záměr léčby paliativní - jedná se inkurabilní onemocnění. V tomto případě má léčba za cíl prodloužení délky života a udržení co možná nejlepší kvality života.

## **III. Postup léčby dle stádií**

### **Tis a T1a N0; V0; bez ulcerace**

Zvážit možnosti endoskopické odstranění léze, event. chirurgická léčba.

### **cT1b N0 M0**

Primární léčba je chirurgická.

### **cT2-4 N0 M0, nebo jakékoliv T N+ M0**

- Jedná se o potenciálně resektabilní onemocnění, tj. kurabilní onemocnění. Léčebná strategie:

1. perioperační chemoterapie (kategorie důkazu 1) režim FLOT 4 cykly předoperačně, následně chirurgický výkon a 4 cykly chemoterapie FLOT (preferováno)
2. předoperační chemoradioterapie (alternativa při nevhodnosti perioperační chemoterapie)

### **U pacientů, kteří nepodstoupili předoperačně onkologickou terapií:**

#### **pT2 pN0 MO; R0 resekce**

- pooperační chemoradioterapie
  - u high risk podskupiny následně chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu\*

\*high risk podskupina: lymfovaskulární invaze, špatně diferencovaný typ nebo high grade, neurální invaze, méně než D2 lymfadenektomie, věk pod 50 let)

#### **pT3-4 jakékoliv pN; jakékoliv pTpN+**

- pooperační chemoradioterapie a následně adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu, v případě že byla provedena méně než D2 disekce uzlin

#### **Jakékoliv T, jakékoliv N, M0 u:**

**R1 resekce** – adjuvantní chemoradioterapie

**R2 resekce** – paliativní chemoradioterapie

#### **Stadium IV (T1-4 N0-3 M1)**

Paliativní chemoterapie zlepšuje kvalitu života v porovnání s podpůrnou léčbou. V chemoterapii je preferována kombinace 2 cytostatik. U generalizovaného karcinomu žaludku cisplatin a oxaliplatin jsou zaměnitelné, stejně jako 5-fluorouracil a kapecitabin.

#### **1. linie paliativní chemoterapie:**

##### *HER pozitivní nádor*

Doporučována biochemoterapie trastuzumab/cisplatin/5-fluorouracil 6 cyklů (následně riziko rozvoje nežádoucích účinků podané chemoterapie) a následně udržovací léčba trastuzumab do progresu onemocnění nebo toxicity (vzhledem k nevyjasněné úhradě udržovací léčby po dokončení 6 cyklů chemoterapie nutno žádat souhlas zdravotní pojišťovny).

##### *HER negativní nádor*

1. režim DCF – nejtoxičtější režim v indikaci pro karcinom žaludku, proto je vyhrazen jen pro pacienty ve vynikajícím celkovém a nutričním stavu
2. Režim na bázi platinového derivátu, tj. cisplatin/5-fluorouracil; cisplatin/kapecitabin; mFOLFOX6
3. FOLFIRI je léčebnou alternativou k oxaliplatině, FOLFIRI byl srovnán s ECF, kde FOLFIRI mělo lepší toleranci léčby; PFS a OS byl srovnatelný
4. Režim EOX vs. ECF prokázal prodloužení přežití
5. Režim FLO zvážit u pacientů nad 65let (v porovnání s FLP měl vyšší RR, PFS, OS)

## **2. linie paliativní chemoterapie**

1. Režimy na bázi irinotekanu (při rezistenci či intoleranci platinového derivátu)
2. Je prokázáno prodloužení přežití při použití cytostatik irinotekanu, paklitaxelu a docetaxelu.

## **3. linie biologické terapie**

Ramucirumab v kombinaci s paklitaxelem (po předchozí terapii platinovým derivátem a fluoropyrimidinem).

## **IV. Systémová léčba:**

### **Perioperační chemoterapie**

#### **FLOT**

Docetaxel 50mg/m<sup>2</sup> (D1)

Oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> (D1)

Kalciumfolinát 200mg/m<sup>2</sup> (D1)

5-FU 2600mg/m<sup>2</sup> (D1 kontinuálně na 24 hod)

Opakování á 2 týdny; podávají se 4 cykly před a 4 cykly po operaci

### **Konkomitantní chemoterapie k radioterapii**

#### **cDDP-FU (režim FNHK)**

Cisplatina 30mg/m<sup>2</sup>weekly po dobu radioterapie

5-FU 200mg/m<sup>2</sup>/den po dobu radioterapie

### **Paliativní chemoterapie:**

#### **FUFA dle Andrého**

Kalciumfolinát 200mg/m<sup>2</sup> (D1)

5-FU 200mg/m<sup>2</sup> (D1, iv bolus)

5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> (D1 kontinuálně na 46 hod)

Opakování á 2 týdny

#### **mFOLFOX6 dle Andrého**

Oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> (D1)

Kalciumfolinát 400mg/m<sup>2</sup> (D1)

5-FU 400mg/m<sup>2</sup> (D1, iv bolus)

5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> (D1 kontinuálně na 46 hod)

Opakování á 2 týdny

### FOLFIRI dle Andrého

Irinotekan 180mg/m<sup>2</sup> (D1)  
Kalciumfolinát 400mg/m<sup>2</sup> (D1)  
5-FU 400mg/m<sup>2</sup> (D1, iv bolus)  
5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> (D1 kontinuálně na 46 hod)  
Opakování á 2 týdny

### FLO

Oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> (D1)  
Kalciumfolinát 200mg/m<sup>2</sup> (D1)  
5-FU 2600mg/m<sup>2</sup> (D1 kontinuálně na 24 hod)  
Opakování á 2 týdny

### DCF

Docetaxel 60mg/m<sup>2</sup> (D1)  
Cisplatina 60mg/m<sup>2</sup> (D1)  
5-FU 750mg/m<sup>2</sup>/den (D1-4 kontinuálně)  
- Zajištění G-CSF  
Opakování á 3 týdny

### ECF

Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup> (D1)  
Cisplatina 60mg/m<sup>2</sup> (D1)  
5-FU 200mg/m<sup>2</sup>/den (D1-21 kontinuálně)  
Opakování á 3 týdny

### EOX

Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup> (D1)  
Oxaliplatina 130mg/m<sup>2</sup> (D1)  
Kapecitabin 625mg/m<sup>2</sup> 2x denně (D1-21 kontinuálně)  
Opakování á 3 týdny

### Paklitaxel monoterapie

Paklitaxel 80mg/m<sup>2</sup> (D1, 8, 15)  
Opakování á 4 týdny

### Trastuzumab/Cisplatina/5-fluorouracil

Trastuzumab 1.podání 8mg/kg (nasyčovací dávka); 2. a další podání 6mg/kg (D1)  
Cisplatina 75mg/m<sup>2</sup> (D1)  
5-FU 800mg/m<sup>2</sup>/den (D2-5 kontinuálně)  
Opakování á 3 týdny

## Ramucirumab/paklitaxel

Ramucirumab 8mg/kg (D1, 15)

Paklitaxel 80mg/m<sup>2</sup> (D1, 8, 15)

Opakování á 4 týdny

## **V. Aplikace radioterapie**

### **Cílové objemy**

Zakresluje se do Structure Set „Zaludek“

GTV (nádorový objem) - je určen rozsahem tumoru (GTVT) s postiženými lymfatickými uzlinami (GTVN); neurčuje se u pooperační radioterapie

CTV (klinický cílový objem) zahrnuje GTV s kraniokaudálním okrajem 3-4 cm a radiálním okrajem alespoň 1 cm, dále celý žaludek a spádové lymfatické uzliny dle lokalizace primárního nádoru:

- proximální třetina žaludku fundus, kardia, GE junkce: uzliny perigastrické, celiakální, uzliny podél levé gastrické a lienální arterie, uzliny v hilu sleziny a porty hepatis
- střední třetina žaludku, tělo žaludku: uzliny perigastrické, celiakální, uzliny podél levé gastrické a lienální arterie, uzliny v hilu sleziny a porty hepatis, suprapylorické, subpylorické a panreatoduodenální
- distální třetina žaludku, antrum, pylorus: uzliny perigastrické, celiakální, uzliny podél levé gastrické arterie, uzliny porty hepatis, suprapylorické, subpylorické a panreatoduodenální

V případě plánovacího 4D-CT zakresluje se cílové objemy ve výdechu do CTV<sub>exp</sub> a cílové struktury v nádechu do CTV<sub>insp</sub>. Výsledné CTV vznikne sumací obou předchozích objemů.

PTV (plánovací cílový objem) je určen objemem CTV s lemem zpravidla 1 cm (v závislosti na lokalitě primárního tumoru a informací o pohybu z 4DCT).

Paliativní radioterapie: Objemy pro plánování paliativní radioterapie se určují individuálně, podle rozsahu nádoru a celkového stavu nemocného.

### **Frakcionace a dávka záření**

Cílem plánování radioterapie je pokrytí  $\geq 95\%$  objemu PTV  $\geq 95\%$  předepsané dávky

Standardní předepsaná dávka při předoperační nebo pooperační radioterapii je 45Gy v 25 frakcích v 5 týdnech, dávka 1,8 Gy na frakci, a to na celý objem PTV.



Dávky pro paliativní zevní radioterapii jsou individuální, řídí se rozsahem tumoru a celkovým stavem nemocného.

## Kritické orgány

Klinický protokol pro zevní radioterapii nádorů žaludku

### Plan Objective Details

Primary	Prescription			Fraction Dose [Gy]	Total Dose [Gy]
✓	PTV	Mean dose	is	1.800	45.000
	PTV	At least	95 % receives more than	1.710	42.750
	PTV	At most	0 % receives more than	1.926	48.150
	Heart	Mean dose	is less than	1.040	26.000
	Lungs	Mean dose	is less than	0.800	20.000
	Kidney L	Mean dose	is less than	0.600	15.000
	Kidney R	Mean dose	is less than	0.600	15.000
	Liver	Mean dose	is less than	1.120	28.000
	Spinal Cord	At most	0 % receives more than	1.600	40.000
	SC+M	At most	0 % receives more than	1.800	45.000

### Plan Measure Details

Structure	Measure	Criterion	Target Value
Heart	V25.00Gy [% of volume]	is less than	10.00
Lungs	V20.00Gy [% of volume]	is less than	35.00
Lungs	V5.00Gy [% of volume]	is less than	60.00
Kidney L	V20.00Gy [% of volume]	is less than	50.00
Kidney R	V20.00Gy [% of volume]	is less than	50.00
Liver	V30.00Gy [% of volume]	is less than	60.00
Intestine	V40.00Gy [cm <sup>3</sup> ]	is less than	250.00
Intestine	V45.00Gy [cm <sup>3</sup> ]	is less than	195.00

### Poloha nemocného a plánovací CT

- Standardní polohou je supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou použití fixační pomůcek („wingboard“).
- Standardem je 4D-CT se zachycením oblasti zájmu ve výdechu i nádechu
- Pacient by neměl jíst větší porce jídla 3 hodiny před simulací a každým ozářením
- Pro nádory v oblasti GE přechodu lze využít plánování s pomocí PET/CT

### Techniky

- radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) či RapidArc s maximálním šetřením zdravých tkání jako je srdce, plíce, játra, ledviny, mícha a tenké střevo; případně 3D-CRT

## **VI. Sledování po léčbě**

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

Ambulantní návštěvy a vyšetření:

- 1. - 3. rok: kontrola á 3-6 měsíců:
- v dalších letech á 6-12 měsíců, po 5 letech možná i dispenzarizace pouze cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty
- při symptomech individuálně

Zobrazující a laboratorní vyšetření:

O indikaci jednotlivých vyšetření rozhoduje ošetřující ambulantní lékař, který provádí dispenzarizaci.

- gastroscopie - po endoskopické léčbě karcinomu žaludku dispenzární gastroscopie za 3-6 měsíců a poté každoročně. Součástí endoskopické léčby je i eradikace případné infekce *Helicobacter pylori*. Po parciální gastrektomii dispenzární gastroscopie každoročně.
- CT trupu do 2 let á 6-12 měsíců a následně do 5 let 1x ročně
- v případě předoperační elevace markerů možno zvážit jejich kontroly á 6 měsíců do 5 let
- další vyšetření v případě symptomů (gastroscopie apod.)

U všech pacientů je nutno pečlivě sledovat nutriční stav a včas indikovat nutriční podporu.

U pacientů po totální, či subtotální gastrektomii je indikována monitorace hladiny vit. B12 a železa – v případě nedostatku je indikována substituce.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
- Smyth EC, et al.; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5): v38-v49.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>