

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové	Platnost od:	1.3.2023
	Počet stran:	12
	Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup	Verze	2023.1
Komplexní léčba karcinomu žaludku		
Schválili:		
Garant standardu:	MUDr. Peter Priester	
Klinika onkologie a radioterapie		
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
II. interní gastroenterologická klinika		
Přednostka kliniky	Doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.	
Chirurgická klinika		
Přednosta kliniky	Prof. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Miroslav Sirový, MBA	

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.

II. 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 od 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, dysplazie 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 ^{a), b), c)}
T4a	Nádor proniká na serózu
T4b	Nádor se šíří do okolních struktur ^{a), b)}

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 gastrokolických 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 mízních uzlin. Jsou-li mízní 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 upřesnění cT a cN stadia)
- Zobrazující vyšetření: CT trupu
- Histologické vyšetření vzorku tkáně k potvrzení diagnózy, při generalizaci onemocnění vyšetření HER2, MSI, PD-L1, případně panel DNA + RNA, vč. NTRK a FGFR fúzí
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, základní biochemické vyšetření (urea, kreatinin, jaterní testy včetně bilirubinu, mineralogram, celková bílkovina, albumin).

Fakultativní vyšetření:

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

III. 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 a D2 lymfadenektomie. U lokalizovaného onemocnění klinicky T1N0M0 zvažujeme primární radikální chirurgický výkon. V případě lokálně pokročilého onemocnění je indikována perioperační terapie s cílem downstagingu onemocnění (s výjimkou indikace chirurgického výkonu z důvodů komplikací, např. krvácení)

V případě lokálně pokročilého chirurgicky neřešitelného nebo generalizovaného onemocnění je záměr léčby paliativní - jedná se inkurabilní onemocnění. Léčba má pak za cíl prodloužení délky života a udržení co možná nejlepší kvality života.

IV. 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

- perioperační chemoterapie (kategorie důkazu 1) režim FLOT 4 cykly předoperačně, následně chirurgický výkon a 4 cykly chemoterapie FLOT (preferováno)
- u pacientů, kteří nemohou podstoupit chemoterapii v režimu FLOT zvážit podání perioperační chemoterapie v režimu mFOLFOX6 4 cykly předoperačně, následně chirurgický výkon a 4 cykly chemoterapie mFOLFOX6

U pacientů, kteří nepodstoupili předoperačně onkologickou terapií:**pTis, pT1 pN0; R0 resekce**

- poléčebné sledování

pT2-4 a/nebo pN+ M0; R0 resekce

- pooperační chemoterapie XELOX 8 cyklů

Pokud nebyla provedena D2 lymfadenektomie a/nebo při R1 resekcí

- pooperační chemoradioterapie a adjuvatní chemoterapie

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 systémové terapie:***HER pozitivní nádor***

Biochemoterapie trastuzumab/cisplatin/5-fluorouracil 6 cyklů (následně riziko rozvoje nežádoucích účinků podané chemoterapie) a poté udržovací léčba trastuzumab do progresse onemocnění nebo toxicity.

HER negativní nádor

PD-L1 CPS \geq 5:

- mFOLFOX6 nebo XELOX + nivolumab (nutné schválení ZP).

PD-L1 CPS $<$ 5 a při neschválení terapie nivolumabem

- mFOLFOX6 nebo XELOX

Jako alternativu lze indikovat:

- režim FOLFIRI (pokud nelze platinový derivát)
- FUFA nebo kapecitabine v monoterapii u pacientů v horším biologickém stavu

2. linie paliativní systémové chemoterapie

Ramucirumab v kombinaci s paklitaxelem po předchozí terapii platinovým derivátem a fluoropyrimidinem (nutný souhlas ZP)

Alternativy:

- režim FOLFIRI
- paklitaxel v monoterapii

3. a další linie paliativní systémové chemoterapie

v závislosti na předchozí léčbě:

- režim FOLFIRI
- monoterapie irinotecan
- Trifluridine/tipiracil (Lonsurf) – nutný souhlas ZP

Další možnosti systémové léčby (imunoterapie, cílená terapie):

Pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby imunoterapií (pembrolizumab) ve vyšších liniích (nutný souhlas ZP).

Skupina pacientů, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory entrectinibem a larotrectinibem (nutný souhlas ZP).

V. Systémová léčba:

Perioperační chemoterapie

FLOT

Docetaxel 50mg/m² (D1)

Oxaliplatina 85mg/m² (D1)

Kalciumfolinát 200mg/m² (D1)

5-FU 2600mg/m² (D1 kontinuálně na 24 hod)

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

Konkomitanti chemoterapie k radioterapii

cDDP-FU (režim FNHK)

Cisplatina 30mg/m²weekly po dobu radioterapie

5-FU 200mg/m²/den po dobu radioterapie

Kontinuální 5-FU

5-FU 200mg/m²/den po dobu radioterapie

Paliativní chemoterapie:

Trastuzumab/Cisplatina/5-fluorouracil

Trastuzumab 1.podání 8mg/kg (nasyčovací dávka); 2. a další podání 6mg/kg (D1)

Cisplatina 75mg/m² (D1)

5-FU 800mg/m²/den (D2-5 kontinuálně)

Opakování á 3 týdny

mFOLFOX6 dle Andrého

Oxaliplatina 85mg/m² (D1)

Kalciumfolinát 400mg/m² (D1)

5-FU 400mg/m² (D1, iv bolus)

5-FU 2400mg/m² (D1 kontinuálně na 46 hod)

Opakování á 2 týdny

Nivolumab + mFOLFOX6 dle Andrého (nutné schválení ZP na paragraf 16)

Nivolumab 240mg (D1) flat dose

Oxaliplatina 85mg/m² (D1)

Kalciumfolinát 400mg/m² (D1)

5-FU 400mg/m² (D1, iv bolus)

5-FU 2400mg/m² (D1 kontinuálně na 46 hod)

Opakování á 2 týdny

CAPOX

oxaliplatina 130 mg/m² i.v. D1

kapecitabine tbl 2000 mg/m²/den p.o. D1-14 rozděleno do 2 denních dávek po 12 hodinách

opakování á 3 týdny

Nivolumab + CAPOX (nutné schválení ZP na paragraf 16)

Nivolumab 360 mg (D1) flat dose

oxaliplatina 130 mg/m² i.v. D1

kapecitabine tbl 2000 mg/m²/den p.o. D1-14 rozděleno do 2 denních dávek po 12 hodinách

opakování á 3 týdny

FUFA dle Andrého

Kalciumfolinát 200mg/m² (D1)
5-FU 200mg/m² (D1, iv bolus)
5-FU 2400mg/m² (D1 kontinuálně na 46 hod)
Opakování á 2 týdny

FOLFIRI dle Andrého

Irinotekan 180mg/m² (D1)
Kalciumfolinát 400mg/m² (D1)
5-FU 400mg/m² (D1, iv bolus)
5-FU 2400mg/m² (D1 kontinuálně na 46 hod)
Opakování á 2 týdny

Ramucirumab/paklitaxel (nutné schválení ZP na paragraf 16)

Ramucirumab 8mg/kg (D1, 15)
Paklitaxel 80mg/m² (D1, 8, 15)
Opakování á 4 týdny

Paklitaxel monoterapie

Paklitaxel 80mg/m² (D1, 8, 15)
Opakování á 4 týdny

Irinotekan monoterapie

Irinotecan 150 mg/m² (D1)
Opakování á 2 týdny

Trifluridine/tipiracil (nutné schválení ZP na paragraf 16)

Lonsurf tbl. 35 mg/m² dvakrát denně D1-5 a D 8-12
Opakování á 4 týdny

Pembrolizumab (nutné schválení ZP na paragraf 16)

Pembrolizumab 200mg (D1) flat dose
Opakování á 3 týdny

Entrectinib (nutné schválení ZP na paragraf 16)

Entrectinib 600mg jednou denně

Larotrectinib (nutné schválení ZP na paragraf 16)

Larotrectinib 100mg dvakrát denně

VI. Aplikace radioterapie

Cílové objemy

Zakresluje se do Structure Set „Zaludek“

GTV (nádorový objem) - neurčuje se u pooperační radioterapie

CTV (klinický cílový objem) zahrnuje oblast spádových lymfatických uzlin 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 pankreatoduodenální
- distální třetina žaludku, antrum, pylorus: uzliny perigastrické, celiakální, uzliny podél levé gastrické arterie, uzliny porty hepatis, suprapylorické, subpylorické a pankreatoduodenální

V případě plánovacího 4D-CT zakresluje se cílové objemy ve výdechu do CTV_{exp.} a cílové struktury v nádechu do CTV_{insp.} 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 ³]	is less than	250.00
Intestine	V45.00Gy [cm ³]	is less than	195.00

Poloha nemocného a plánovací CT

- Standardní polohou je supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou použití fixační pomůček („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

VII. Sledování po léčbě

Všichni pacienti by měli být sledováni systematicky, nicméně konsensus pro standardní follow-up neexistuje.

Ambulantní návštěvy a vyšetření:

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

Zobrazovací a laboratorní vyšetření:

- indikaci jednotlivých vyšetření rozhoduje ošetřující ambulantní lékař, který provádí dispenzarizaci, na základě klinického stavu pacienta a původního rozsahu onemocnění
- 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.

Vyšetření	Klinické stádium	Rok a frekvence vyšetření				
		1	2	3	4-5	6-10
Klinická kontrola		4×	4×	1-2×	1-2×	1×
Laboratorní kontrola		Je-li klinicky indikováno				
Gastroskopie po endoskopické resekci	Tis	2×	1×	1×	Je-li klinicky indikováno	Je-li klinicky indikováno
	T1a	2×	1×	1×	1×	Je-li klinicky indikováno
Gastroskopie po chirurgické resekci	I	Je-li klinicky indikováno či je-li suspekce z radiologické metody				
	II, III po subtotální gastrektomii	Je-li klinicky indikována či je-li suspekce z radiologické metody				
	II, III po totální gastrektomii	Je-li klinicky indikována či je-li suspekce z radiologické metody				
CT hrudníku, břicha	I	Je-li klinicky indikováno				
	II, III	2×	2×	1×	1×	Je-li klinicky indikováno

Zdroj: NCCN2.2022, ESMO 2022, Modrá kniha ČOS

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
- Lordick F., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2022; <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer>
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-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>