

Lokoregionálně pokročilý karcinom gastroesophageální junkce a žaludku: minulost, současnost, budoucnost

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Nádory gastroesophageální junkce (GEJ) a žaludku vzhledem k vysoké incidenci globálně představují závažný medicínský problém. Převážná část těchto onemocnění je diagnostikována v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém stadiu, které vyžaduje komplexní multidisciplinární přístup. Základem léčby lokoregionálně pokročilých stadií je systémová perioperační terapie, která prokazatelně zlepšuje prognózu pacientů. S cílem dalšího zlepšení je standardní perioperační chemoterapie kombinována s imunoterapií. Cílem tohoto sdělení je podat přehled současných doporučení a nových směrů léčby lokoregionálně pokročilých stadií nádorů GEJ a žaludku.

Klíčová slova: nádory gastroesophageální junkce, nádory žaludku, perioperační chemoterapie, FLOT, imunoterapie.

Locoregionally advanced carcinoma of gastroesophageal junction and stomach: past, present, future

Given the high incidence of gastroesophageal junction (OGJ) and gastric tumours globally, they represent a major medical problem. The majority of these diseases are diagnosed at a locoregionally advanced and/or metastatic stage, which requires a comprehensive multidisciplinary approach. The mainstay of treatment of locoregionally advanced stages is systemic perioperative therapy, which has been shown to improve patient prognosis. With the aim of further improvement, standard perioperative chemotherapy is combined with immunotherapy. The aim of this review is to provide an overview of current recommendations and new treatment guidelines for locoregionally advanced stages of OGJ and gastric cancer.

Key words: gastroesophageal junction tumours, gastric tumours, perioperative chemotherapy, FLOT, immunotherapy.

Úvod

Karcinom žaludku se globálně řadí mezi onemocnění s vysokou incidencí, kdy je ročně diagnostikováno přibližně 1 milion nemocných a přes 750 000 nemocných ročně na tuto nemoc umírá (1). Jedná se o onemocnění s rozdílnou incidencí v závislosti od regionu, kdy vyšší incidence onemocnění je pozorována ve východní Asii, východní Evropě a Jižní Americe.

V západní Evropě a Severní Americe je patrný trend v poklesu incidence tohoto onemocnění. Nicméně v těchto regionech dochází k růstu incidence nádorů gastroesophageální junkce (GEJ) (2). Onemocnění je přibližně 2× častější u mužů. Významným rizikovým faktorem jsou dietní vlivy, nadměrný příjem alkoholu, infekce *H. pylori*, případně gastroesophageální reflux v případě nádorů GEJ (3).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(4):237-243

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.049>

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 8. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

Léčba nádorů žaludku se odvíjí od stadia onemocnění. Léčba časných stadií onemocnění (stadium IA) je endoskopická a zahrnuje endoskopickou mukózní resekci (EMR) a/nebo endoskopickou submukózní disekci (ESD). EMR je indikována v případě lézí do velikosti 10–15 mm, nicméně v Evropě je preferována jako standardní modalita ESD, kdy je cílem dosažení R0 resekce s negativními okraji a spodinou (4). V případě pokročilejších časných stadií, které jsou endoskopicky neošetřitelné je možností chirurgický výkon. Nicméně po samostatném chirurgickém výkonu naprostá většina pacientů dospěje k relapsu onemocnění, nejčastěji ve formě vzdálené generalizace. Léčba karcinomu žaludku v naprosté většině případů proto vyžaduje multidisciplinární přístup.

Časná stadia karcinomu žaludku jsou asymptomatická, není zaveden screening tohoto onemocnění, a proto jsou pacienti v Evropě diagnostikováni zejména v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém stadiu. Je konsenzus, že nádory žaludku od stadia IB–III (> T1a a/nebo > N0 M0) jsou léčeni multimodálním přístupem, kde je standardem perioperační chemoterapie (5).

Perioperační terapie nádorů GEJ a žaludku

Studie MAGIC byla první studií, která prokázala benefit perioperační chemoterapie u pacientů s lokoregionálně pokročilými nádory žaludku, GEJ, a distálního jícnu. Studie randomizovala 503 pacientů v poměru 1:1 k perioperační chemoterapii ECF (3 cykly epirubicinu, cisplatiny a 5-FU před a po operaci) vs. primární resekci. Jednalo se o populaci pacientů stadia II a III. Převážná část pacientů ve studii měla karcinom žaludku (74 %), následovali pacienti s nádory distálního jícnu (14,5 %), a konečně pacienti s nádory GEJ (11,5 %). Studie prokázala zlepšení v 5letém přežívání ve prospěch ramene s perioperační chemoterapií (36 % vs. 23 %, HR 0,79, $p = 0,009$). Benefit perioperační chemoterapie byl prokázán i přesto, že pouze 41,6 % pacientů dokončilo pooperační část chemoterapie. Na druhou stranu je potřeba zmínit, že adekvátní chirurgický výkon ve smyslu D2 lymfadenektomie mělo pouze 38 % pacientů s nádory žaludku a perioperační chemo-

terapie tak mohla částečně kompenzovat nedostatečný chirurgický výkon (6). I přesto ale tento přístup jednoznačně prokázal svůj benefit a vedl k stanovení nového standardu pro tuto populaci pacientů.

Benefit perioperační terapie u pacientů s nádory žaludku byl prokázán i ve studii FNCLCC/FFCD, kde bylo 224 pacientů s nádory distálního jícnu, GEJ a žaludku léčeno perioperační chemoterapií (2 až 3 cykly předoperační chemoterapie cisplatina a 5-FU a 3 až 4 cykly pooperační chemoterapie stejným režimem). I tato studie prokázala benefit perioperační chemoterapie, kdy 5leté přežívání bylo 38 % vs. 24 % (HR 0,69, $p = 0,02$). Ve shodě se studií MAGIC dokončilo pooperační část chemoterapie méně než 50 % pacientů (7).

Vzhledem k velmi podobným výsledkům 5letého přežití (MAGIC vs. FNCLCC/FFCD) se nabízela otázka významu antracyklinu v perioperační léčbě. Studie MRC OE05 přímo srovnávala na populaci 897 pacientů s nádory distálního jícnu a GEJ stadia > T1N+ chemoterapii (podávanou pouze preoperačně): 2 cykly cisplatiny a 5-FU vs. 4 cykly ECX. Triplet byl spojený s vyšší mírou pCR (11 % vs. 3 %), nicméně toto se nepromítlo do zlepšení OS v rameni s tripletem (mOS 26,1 měsíce vs. 23,4 měsíce, HR 0,90, $p = 0,19$) (8). Je potřeba zmínit, že v této studii nebyli zařazeni pacienti s nádory žaludku a nelze tak tyto výsledky zcela jednoduše přenést i do populace pacientů s těmito nádory.

Diskuze o preferovaném režimu (typ cytostatika, délka podávání) v perioperační terapii lokoregionálně pokročilých nádorů žaludku byla ukončena publikováním výsledků studie FLOT4. Navíc se jednalo o studii, která jako první srovnávala potenciální nový standard léčby vůči aktivnímu režimu studie MAGIC. Jedná se o studii, které vedla k definici nového standardu terapie pro tuto populaci pacientů. Studie randomizovala 716 pacientů s nádory GEJ a žaludku (cT2 a vyšší a/nebo cN+) k perioperační chemoterapii 4 cykly FLOT vs. 3 cykly ECF/ECX. Studie byla superiorní ve všech sledovaných parametrech: mOS byl 50 měsíců vs. 35 měsíců, HR 0,77, $p = 0,012$, mPFS byl 30 měsíců vs. 18 měsíců, HR 0,75, $p = 0,004$ a 5letý OS byl 45 % vs. 36 % ve prospěch režimu FLOT. Současně pacienti v rameni s FLOT měli častěji v rese-

kátu nález pCR (16 % vs. 6 %, $p = 0,02$). Dále v rameni s FLOT bylo dosaženo více R0 resekci (94 % vs. 87 %, $p = 0,011$). Benefit FLOT byl pozorován i v podskupinách: > 70 let, karcinom s buňkami pečetního prstenu, difúzním adenokarcinom). Mezi rameny nebyl pozorován rozdíl ve výskytu závažných nežádoucích účinků (27 % vs. 27 %). I přes intenzifikaci režimu nebyl mezi rameny pozorován rozdíl v postoperační morbiditě a mortalitě. Nicméně i zde se ukázala náročnost pooperační části perioperační chemoterapie, kdy plánovaný počet cyklů dokončilo pouze 46 % pacientů v rameni FLOT a 37 % pacientů v rameni ECF/ECX (9).

FLOT je v Evropě v současnosti považován za preferovaný režim perioperační chemoterapie v případě lokoregionálně pokročilých nádorů distálního jícnu, GEJ, žaludku pro pacienty, kteří jsou v dobrém celkovém stavu a jsou schopní tolerovat triplet. Zcela jistě to není režim pro všechny nemocné. Vzhledem k jeho nezanedbatelné toxicitě (90 % pacientů dokončilo preoperační část léčby, ale pouze 60 % zahájilo pooperační část, a dokončilo ji 46 % pacientů) je u biologicky starších nemocných a/nebo v případě komorbidit doporučován dublet: mFOLFOX6, nebo kombinace cisplatiny a 5-FU.

Na základě robustních dat by měla být v současnosti naprostá většina pacientů (ideálně všichni) s lokoregionální pokročilými nádory léčena perioperační chemoterapií. Primární chirurgický výkon by měl být zvažován pouze jako urgentní výkon při jinak nevladatelném krvácení.

I přesto, že perioperační léčba u nádoru žaludku je standardem v případě lokoregionálně pokročilých nádorů, ale není v současnosti známo, jak postupovat v případě nedostatečné odpovědi na předoperační systémovou léčbu: změna režimu? dokončení chemoterapie stejným režimem?

Co je ale v současnosti obecně přijímáno jako rizikový faktor relapsu onemocnění po perioperační chemoterapii je skutečnost, že regrese primárního tumoru je méně významným prediktorem relapsu než pozitivita v lymfatických uzlinách po onkologické terapii (10). Současně se ukazuje, že dokončení pooperační části chemoterapie je důležité a je spojeno s benefitem v parametru OS (mOS 62,7 měsíce

s pooperační chemoterapií vs. 50,4 měsíce bez pooperační chemoterapie, HR 0,84, $p = 0,001$) (11). Je potřeba zdůraznit, že obě tyto práce se týkaly pacientů léčených režimem studie MAGIC, pouze 3,3 % pacientů bylo léčeno FLOT-em (11).

Nicméně máme i data pro režim FLOT, která můžeme čerpat ze studie VESTIGE, výsledky, které byly publikovány na WCGIC v roce 2023. Studie VESTIGE hodnotila benefit adjuvantní imunoterapie u pacientů po resekci žaludku léčených preoperační chemoterapií a kteří současně byli ve vysokém riziku recidivy onemocnění (ypN1-3 a/nebo R0/R1 resekce). Celkem bylo randomizováno 191 pacientů před cut-off při neplánované interim analýze v květnu 2022. Ve studii byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k dokončení pooperační části chemoterapie identickým režimem jako v předoperační části, nebo k adjuvantnímu nivolumabu (3 mg/kg à 2 týdny po dobu jednoho roku) v kombinaci s ipilimumabem (1 mg/kg à 6 týdnů po dobu jednoho roku). 60 % pacientů ve studii VESTIGE mělo karcinom žaludku a > 90 % bylo léčeno FLOT-em. Interim analýza přinesla nečekané výsledky, kdy primární cíl studie, DFS, byl jednoznačně ve prospěch dokončení chemoterapie stejným režimem, který byl použit před operací (mDFS 23,6 měsíce vs. 11,93 měsíce, HR 1,80, $p = 0,0195$). Pacienti léčení v pooperační části chemoterapií měli lepší 12měsíční DFS (62,2 % vs. 49,3 %). V sekundárním cíli studie, OS, byly reportovány tyto výsledky ve prospěch chemoterapie (mOS nedosaženo vs. 23,13 měsíce, HR 1,79, $p = 0,0994$). V rámci translačního výzkumu ve studii se ukazuje, že pacienti s CPS < 1 byli ve zvláště vysokém riziku v případě imunoterapie (HR 2,48 pro DFS), nicméně ani pacienti s CPS > 1 neměli benefit z imunoterapie (HR 1,35 pro DFS), jedná se však o malé počty pacientů (12).

Studie tedy nepřinesla změnu v současném přístupu a je tak dalším důkazem, že i pacienti, kteří mají nedobrou odpověď na předoperační chemoterapii, by měli pokračovat v pooperační chemoterapii identickým režimem. Nedostatečnou odpověď v primárním nádoru a uzlinách nelze usuzovat na stejnou neefektivitu chemoterapie na případnou mikrometastatickou nemoc, která je v konečném důsledku příčinou relapsu u pacientů.

Ve snaze zlepšit výsledky se objevily snahy o zařazení radioterapie do algoritmu léčby pacientů s perioperační chemoterapií. Studie CRITICS, v populaci pacientů s nádory GEJ (17 %) a žaludku (83 %), stadium IB–IVA, hodnotila postavení pooperační chemoradioterapie u pacientů, kteří byli léčeni předoperační chemoterapií (3 cykly ECX, ev. 3 cykly EOX). Celkem bylo do studie zařazeno 788 pacientů v poměru 1 : 1 k rameni s perioperační chemoterapií (MAGIC režim) vs. k rameni s pooperační chemoradioterapií (LD45Gy/25 frakcí, konkomitantně capecitabine a cisplatina weekly). Primárním cílem studie bylo OS. Studie neprokázala zlepšení přežívání pacientů v případě zařazení pooperační chemoradioterapie, kdy mOS ve skupině s perioperační chemoterapií byl 43,0 měsíce vs. 37,0 měsíce v rameni s pooperační chemoradioterapií (HR 1,01, $p = 0,90$). V obou ramenech mělo D1+ lymfadenektomii provedeno 79 % pacientů, ale jen 8 %, resp. 5 % pacientů mělo provedenou D2 lymfadenektomii v jednotlivých ramenech. Zařazení pooperační chemoradioterapie nemělo vliv ani na EFS (28,0 měsíce vs. 25,0 měsíce, HR 0,99, $p = 0,92$) (13). Aktualizované výsledky studie CRITICS po mediánu sledování 6,7 let navíc prokázaly superiorní 5leté přežívání v rameni s perioperační chemoterapií vs. chemoradioterapií (57,9 % vs. 45,5 %, HR pro CHT/RT vs. CHT 1,62, $p = 0,0004$) (14).

Ani tato studie tedy neprokázala přínos alternativního přístupu se zařazením chemoradioterapie a perioperační chemoterapie zůstala standardem pro pacienty s lokoregionálně pokročilými nádory. Nicméně je potřeba zmínit, že v případě nádorů distálního jícnu, GEJ a subkardiálně uložených nádorů žaludku je možností terapie i neoadjuvantní chemoradioterapie režimem CROSS (15, 16).

Perioperační chemoterapie vs. neoadjuvantní chemoradioterapie

Dlouho jsme neměli k dispozici přímé srovnání perioperační chemoterapie a neoadjuvantní chemoradioterapie. Obecně byla přijímána obdobná efektivita obou přístupů, s odlišným profilem toxicity a samotná volba režimu byla volbou indikujícího lékaře. Recentně ale byly publikovány výsledky randomizované studie Neo-Aegis, která

tyto dva přístupy srovnávala. Celkem bylo zařazeno 377 pacientů s adenokarcinomem distálního jícnu a GEJ (cT2-3, cN0-3). V rameni s perioperační chemoterapií byli pacienti léčeni režimem MAGIC (FLOT jako možnost terapie byl zařazen až dodatečně, když byla prokázána jeho superiorita a celkem ho ve studii Neo-Aegis obdrželo pouze 15 % pacientů) a pacienti v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií režimem CROSS. Studie neprokázala rozdíl v parametru OS mezi rameny, kdy při mediánu sledování 38 měsíců, mOS pro perioperační chemoterapii byl 48,0 měsíce vs. 49,2 měsíce pro neoadjuvantní chemoradioterapii (HR 1,03, $p = 0,82$). Nebyl pozorován ani rozdíl v DFS, kdy mDFS byl 32,4 měsíce vs. 24,0 měsíce (HR 0,89, $p = 0,41$) pro perioperační chemoterapie vs. neoadjuvantní chemoradioterapii. Dle očekávání byl režim CROSS spojen s vyšším počtem výskytu pCR (odds ratio (OR) 0,33, $p = 0,012$), významnou patologickou odpovědí (OR 0,21, $p < 0,0001$) a počtem R0 resekci (OR 0,21, $p = 0,0003$). I přes tyto výsledky se toto nepromítlo do lepšího mOS a současně nebyl pozorován rozdíl ve frekvenci výskytu recidiv (lokoregionálních, či systémových) mezi rameny. Profil toxicity odpovídal známým charakteristikám obou režimů (17). Z výsledků studie Neo-Aegis máme důkaz, že oba přístupy jsou rovnocenné s odlišným profilem toxicity. Je potřeba podotknout, že Neo-Aegis v podstatě srovnával dnes již historický MAGIC režim (85 % pacientů) s neoadjuvantní chemoradioterapií (CROSS). Máme k dispozici data, že režim FLOT je superiorní režimu MAGIC, a tak bylo možné spekulovat, že pokud MAGIC = neoadjuvantní chemoradioterapie (CROSS) a současně FLOT > MAGIC, tak FLOT by měl být teoreticky superiorní neoadjuvantní chemoradioterapii (CROSS).

Na definitivní potvrzení této hypotézy jsme si museli počkat až do ASCO 2024, kde byly prvně prezentovány výsledky studie ESOPEC, která srovnávala perioperační chemoterapii (FLOT) vs. neoadjuvantní chemoradioterapii (CROSS). Studie randomizovala celkem 438 pacientů v poměru 1 : 1. Vstupní charakteristiky byly v obou ramenech vyvážené. Celkově se jednalo o pacienty s pokročilým onemocněním (cT3/4 v 80,5 % a cN+ v 79,7 % případů). Studie jednoznačně prokázala su-

perioritu režimu FLOT, kdy mOS byl 66 měsíců vs. 37 měsíců. 3letý OS byl 57,4 % v rameni s FLOT a 50,7 % v rameni s CROSS (HR 0,70, $p = 0,012$). Tento rozdíl byl ještě výraznější v 5letém OS, který byl 50,6 % vs. 38,7 %. FLOT byl rovněž superiorní v parametrech: mPFS, 3letý a 5letý PFS. Současně více pacientů v rameni s FLOT dosáhlo v resekátu pCR (19,3 % vs. 13,5 %). Pooperační morbidita a mortalita byla v ramenech obdobná (18). Tedy v případě únosnosti pacienta k FLOT, by tento režim měl být v současnosti jasně preferován před neoadjuvantní chemoradioterapií (CROSS).

Adjuvantní terapie u nádorů žaludku

Adjuvantní terapie u nádorů žaludku má spíše tradici a pevné postavení v Asii. V Evropě je v naprosté většině případů preferován perioperační přístup. Nicméně existuje populace pacientů, kteří jsou z různých důvodů primárně operováni a následně jsou tak kandidáty pro pooperační terapii. Data pro adjuvantní terapii můžeme čerpat spíše z asijských studií.

Asijská studie CLASSIC randomizovala pacienty s nádory žaludku stadia II–IIIB po D2 lymfadenektomii k adjuvantní chemoterapii XELOX (6 měsíců) vs. operace samotná. Celkem bylo randomizováno 1 035 pacientů v poměru 1 : 1 mezi jednotlivá ramena. 3letý DFS byl 74 % v rameni s chemoterapií a 59 % v rameni se samotnou operací (HR 0,56, $p < 0,0001$) (19). Aktualizované 5letá data sledování potvrzují benefit adjuvantní chemoterapie XELOX, kdy 5letý DFS byl 68 % vs. 53 % ve prospěch adjuvantní chemoterapie. 5letý OS byl 78 % vs. 69 % opět ve prospěch adjuvantní terapie (20). Benefit adjuvantní chemoterapie potvrzují i další asijské studie (ACTS-GS) s S1 (21, 22), případně s S-1 a docetaxelem (JACRO-07) (23). Benefit byl prokázán i v metaanalýze 17 studií (3 838 pacientů) (24).

Úspěch chemoterapie v kombinaci s imunoterapií v léčbě metastatického onemocnění vedl ke snahám testovat tento přístup i v rámci adjuvantní terapie pacientů s nádory žaludku po radikálním chirurgickém výkonu s D2 lymfadenektomii. Studie ATTRACTION-5 randomizovala 755 pacientů po radikálním chirurgickém výkonu (patologické stadium III) k adjuvantní chemoterapii (S-1, nebo XELOX) v kombinaci s nivolumabem vs. adjuvantní

chemoterapii samotné. Studie neprokázala benefit v primárním cíli studie, RFS, kdy 3letý RFS byl 68,4 % v experimentálním rameni vs. 65,3 % v kontrolním rameni, HR 0,90, $p = 0,4363$. Nicméně 82 % pacientů bylo PD-L1 TPS < 1 %. Je otázkou, zda tato skutečnost vedla k neefektivitě tohoto přístupu (25).

Alternativou adjuvantní chemoterapie u nádorů žaludku je adjuvantní chemoradioterapie. Nicméně její postavení je kontroverzní. Korejské studie ARTIST a ARTIST II neprokázaly benefit v parametru OS v případě adjuvantní chemoradioterapie u pacientů, kteří podstoupili operační výkon s adekvátní D2 lymfadenektomií (26, 27), a proto tento postup není doporučován. V případě neadekvátního operačního výkonu (< D2 lymfadenektomie a bez perioperační chemoterapie) je ke zvážení adjuvantní chemoterapie dle studie INT-0116, která prokázala benefit adjuvantní chemoradioterapie (28, 29). Ovšem této studii lze vyčítat řadu nedokonalostí: až 54 % pacientů mělo < D1 lymfadenektomii, zastaralý chemoterapeutický režim, randomizaci až po operaci, a navíc byli zařazováni i pacienti ve stadiu IB. Adjuvantní chemoradioterapie v této studii tak mohla kompenzovat suboptimální chirurgický výkon. Toto potvrzuje i metanalýza, kde benefit adjuvantní chemoradioterapie byl pouze v případě D1 lymfadenektomie (30). V případě moderní, lege artis, chirurgie karcinomu žaludku je postavení adjuvantní chemoradioterapie velmi sporné a pacienti by měli být léčeni perioperační chemoterapií.

Nové směry v perioperační terapii nádorů GEJ a žaludku aneb „FLOT stokrát jinak“

I v případě nádorů distální jícnu, GEJ, žaludku lze identifikovat specifické podskupiny, u kterých lze indikovat cílenou terapii dle přítomné alterace. Přibližně u 15–20 % nádorů GEJ a žaludku je přítomná overexprese a/nebo amplifikace Her2, kdy benefit cílené terapie anti-Her2 preparátem byl prokázán v rámci studie TOGA u metastatického onemocnění (31).

HERFLOT

Vzhledem ke známé efektivitě anti-Her2 terapie i v časnějších stádiích, například v rámci neo/adjuvantní terapie Her2 pozitivního karcinomu prsu byla snaha testovat tento přístup

i v populaci pacientů s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku. Jednou z prvních studií, byla studie HERFLOT, kam bylo zařazeno celkem 56 pacientů s nádory GEJ a žaludku > cT2, jakékoliv N, M0. Pacienti byli léčeni perioperační chemoterapií FLOT plus trastuzumabem (6 mg/kg nasycovací dávka, 4 mg/kg udržovací dávka à 14 dní), kdy obdrželi 4 cykly kombinace před operací a 4 cykly po operaci a následně pokračovali v monoterapii 9 cykly trastuzumabem. Primárním cílem studie byla četnost pCR (> 20 %), sekundárními cíli byly DFS, OS a další. Studie prokázala zlepšení pCR ve srovnání s daty z registrační studie FLOT, kdy pCR byla ve studii HERFLOT identifikována u 21,4 % pacientů a dalších 25 % pacientů mělo téměř CR (definováno jako < 10 % vitálních nádorových buněk v resekátu). Všichni pacienti podstoupili operační výkon a R0 resekci dosáhlo 92,9 % pacientů, mDFS byl 42,5 měsíce a 3letý OS byl 82,1 % (32).

PETRARCA

Slibné výsledky studie HERFLOT vedly k iniciaci studie PETRARCA, kde byl opět v populaci Her2 pozitivního onemocnění (GEJ a žaludek, > cT2 a/nebo cN+) testován FLOT, nyní v kombinaci s trastuzumabem a pertuzumabem. Celkem bylo zařazeno 81 pacientů, ale studie byla předčasně uzavřena po publikaci výsledků studie JACOB a nepokračovala do fáze III. Pacienti ve standardním rameni obdrželi 4 cykly FLOT před a 4 cykly po operaci, zatímco pacienti v experimentálním rameni dostávali k FLOT trastuzumab (8 mg/kg nasycovací dávka, 6 mg/kg udržovací dávka à 3 týdny) a pertuzumab (840 mg à 3 týdny), následované 9 cykly trastuzumabu a pertuzumabu. I v této studii všichni pacienti podstoupili operační výkon. Přidání cílené terapie k FLOT vedlo k signifikantnímu zvýšení četnosti pCR (12 % vs. 35 %, $p = 0,02$) a současně k vyššímu počtu pN0 onemocnění (39 % vs. 68 %). Mezi rameny nebyl pozorován rozdíl v R0 resekcích (90 % vs. 93 %) a operační morbiditě (43 % vs. 44 %). 24měsíční DFS byl 54 % vs. 70 % a 24měsíční OS byl 77 % vs. 84 %. S ohledem na nežádoucí účinky byly v experimentálním rameni častěji pozorovány průjemy (G3–4: 5 % vs. 41 %) a leukopenie (G3–4: 13 % vs. 23 %). Studie tak prokázala efektivitu tohoto režimu ve smyslu vyššího počtu pCR a pN0 za cenu zvýšení toxicity (33).

EORTC 1203 INNOVATION

Obdobný přístup s anti-Her2 terapií v rámci neoadjuvantní terapie nádorů GEJ a žaludku byl testován v rámci studie EORTC 1203 INNOVATION. Studie hodnotila benefit přidání trastuzumabu samotného, nebo trastuzumabu v kombinaci s pertuzumabem k perioperační chemoterapii (původní protokol: 3 cykly cisplatiny s capecitabinem před a po operaci, kdy po publikaci výsledků studie FLOT-4 došlo k možnosti indikovat 4 cykly FLOT před a po operaci, případně FOLFOX, nebo CAPOX v případě nevhodnosti pacienta k FLOT) s následnými 17 cykly cílené terapie po ukončení chemoterapie u pacientů stadia Ib–III. Celkem bylo zařazeno 172 pacientů. Primární cíl studie v podobě významné patologické odpovědi (MPR: < 10 % viabilních buněk v resekátu) nebyl splněn pro kombinaci chemoterapie s trastuzumabem a pertuzumabem (MPR 26,4 %) proti chemoterapii samotné (MPR 23,1 %). Nicméně výsledky chemoterapie v kombinaci s trastuzumabem samotným a zejména kombinace FLOT plus trastuzumab byly velmi slibné (MPR: 53,3 %). Z výsledků studie je zřejmé, že kombinace duální anti-Her2 blokády je až příliš toxická a nevede k navýšování počtu patologických odpovědí (34).

RAMSES

Obdobně jako v případě známého benefitu anti-Her2 terapie u metastatického onemocnění u nádorů žaludku bylo testováno i využití anti-VEGF terapie, na základě výsledků studie REGARD (35) a RAINBOW (36), v perioperačním podání v kombinaci s režimem FLOT. V rámci studie RAMSES bylo 152 pacientů randomizováno k 4 cyklem FLOT vs. 4 cyklem FLOT plus ramucirumab (8 mg/kg à 2 týdny) s následnými 16 cykly monoterapie ramucirumabem. I v této studii byli zařazováni pacienti s nádory GEJ a žaludku (cT1/2 vs. cT3/4 a/nebo cN+). V této studii bylo zařazeno vysoké procento pacientů s nepříznivou histologií primárního nádoru (buňky tvaru pečetního prstenu 47 % vs. 43 %). Primárním cílem byla četnost pCR, která se nelišila mezi rameny (29 % vs. 26 %) a studie nepokračovala do fáze III. Nicméně kombinace FLOT plus ramucirumab vedla ke zvýšení počtu

R0 resekcí (82 % vs. 96 %, $p = 0,009$) a rovněž k numerickému zlepšení mDFS (21 měsíců vs. 32 měsíců, HR 0,75, $p = 0,218$), zatímco mOS byl obdobný v obou ramenech (45 měsíců vs. 46 měsíců, HR 0,94, $p = 0,803$). Vzhledem ke zjištění, že pacienti s nádory Siewert I a nitrohrudní anastomózou měli vyšší riziko závažných pooperačních komplikací, byl jejich další nábor pozastaven. Jinak chirurgická morbidita a mortalita byla mezi rameny obdobná s vyšším výskytem > G3 nechirurgické toxicity v experimentálním rameni (anorexie 1 % vs. 11 %, hypertenze 4 % vs. 13 %, infekce 19 % vs. 33 %). I přesto, že studie RAMSES neprokázala zlepšení v primárním cíli (pCR), je zde signál, že anti-VEGF terapie může být efektivní v populaci pacientů s nepříznivou histologií (37).

Vzhledem k prokázanému benefitu anti-PD1 protilátek v terapii metastatického onemocnění byly iniciovány 3 velké studie fáze III: DANTE, MATTERHORN, KEYNOTE-585, které hodnotily perioperační imunoterapii v populaci pacientů s lokoregionální pokročilými nádory.

DANTE

V rámci studie DANTE bylo 295 pacientů s nádory GEJ a žaludku > cT2 a/nebo cN+ randomizováno v poměru 1 : 1 k 4 cyklem perioperační chemoterapie FLOT před a po operaci vs. stejnému režimu v kombinaci s atezolizumabem s následnými 8 cykly atezolizumabu v rámci udržovací léčby. Přidání atezolizumabu k FLOT nevedlo k vyšší chirurgické morbiditě a mortalitě a bylo spojeno s vyšší mírou četnosti pCR v experimentálním rameni (15 % vs. 24 %). Současně v experimentálním rameni mělo více pacientů v resekátu popsáno downstaging primárního nádoru a uzlinového postižení (ypT0: 15 % vs. 23 %, ypN0: 54 % vs. 68 %). R0 resekcí dosáhlo vysoké procento pacientů v obou ramenech (95 % vs. 96 %). V rámci studie bylo zařazeno 8 % pacientů s MSI-H nádory a 58 % pacientů mělo nádory s expresí PD-L1 CPS > 1. Dle očekávání byl benefit FLOT plus atezolizumab vyšší v populaci MSI-H nádorů (pCR: 27 % vs. 63 %) a v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 10 (pCR: 12 % vs. 33 %) (38). Vzhledem k slibným prvotním výsledkům studie pokračuje fází III, která má za cíl hodnotit, zda se zvýšení pCR

promítne do zlepšení v přežívání pacientů a zda je benefit kombinace FLOT s atezolizumabem závislý na expresi PD-L1 CPS.

MATTERHORN

Studie MATTERHORN je další ze studií, kde je FLOT kombinován s imunoterapií, zde konkrétně s durvalumabem. Zkoumaná populace je obdobná studii DANTE, tedy pacienti s nádory GEJ a žaludku > cT2N0-3, nebo cT0-4N1-3. Celkem bylo zařazeno 474 pacientů v poměru 1 : 1 k 4 cyklům perioperační chemoterapie FLOT před a po operaci vs. stejnému režimu v kombinaci s durvalumabem (1 500 mg à 4 týdny) s následnou udržovací léčbou placebem nebo durvalumabem po dobu 10 cyklů. V rámci studie MATTERHORN se jednalo o populaci pacientů s pokročilými nádory, kdy 66 % pacientů mělo cT3 nádory, 25 % mělo cT4 nádory a cN+ onemocnění bylo pozorováno až u 70 % zařazených pacientů. Na ESMO 2023 byly reportovány první výsledky studie, kdy FLOT + durvalumab vedl ke zvýšení počtu pCR (7 % vs. 19 %, OR 3,08, $p < 0,00001$). Počty pacientů s dosažením operačního výkonu a R0 resekcí byly o něco nižší než v jiných studiích s FLOT-em, nicméně ve studii MATTERHORN byli zařazeni pacienti s více pokročilými nádory (dosažení operace: 86 % vs. 87 % a R0 resekcí: 86 % vs. 84 %). Jedná se o první pozitivní signály ze studie a nyní je očekáván výsledek primárního cíle studie, EFS (39, 40).

KEYNOTE-585

Vedle studie MATTERHORN byly na ESMO 2023 prezentovány i výsledky studie KEYNOTE-585, kdy byl opět v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku testován benefit přidání pembrolizumabu k perioperační chemoterapii. Hlavní kohortu tvořili pacienti léčení dubletem (cisplatina + capecitabine, ev. 5-FU) à 3 týdny po dobu 3 cyklů před a 3 cyklů po operaci s/nebo bez pembrolizumabu s následnými 11 cykly monoterapie pembrolizumabem. Kromě této hlavní kohorty, po publikaci výsledků studie FLOT4, byli zařazováni i pacienti léčení režimem FLOT v klasickém schématu s/nebo bez pembrolizumabu s následnými 11 cykly monoterapie pembrolizumabem. Primárními cíli studie byla četnost pCR a EFS. Jednalo se o velkou

studii, kde do hlavní kohorty bylo zařazeno 804 pacientů a do FLOT kohorty 203 pacientů. V hlavní kohortě vedlo přidání pembrolizumabu ke zlepšení četnosti pCR (2,0 % vs. 12,9 %, $p < 0,0001$). Pozorovaný mEFS byl delší v rameni s pembrolizumabem (25,3 měsíce vs. 44,4 měsíce, HR 0,81, $p = 0,0198$), ale nesplnil předem definovaný cíl statistické signifikance ($P = 0,0178$). V experimentálním rameni byl pozorován delší mOS (58,0 měsíce vs. 60,7 měsíce, HR 0,90, $p = 0,174$). Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný v obou ramenech (41).

PANDA

Slibné výsledky kombinace imunoterapie s chemoterapií byly reportovány i ze studie PANDA. Tato studie byla odlišná od předchozích podání 1 cyklu neoadjuvantního atezolizumabu s následnou kombinací 4 cyklů atezolizumab + docetaxel, oxaliplatin a capecitabine. Podání jednoho cyklu imunoterapie před kombinací imunoterapie a chemoterapie vychází z předpokladu, že časné podání imunoterapie může vést k pozitivnímu ovlivnění nádorového mikroprostředí před podáním kombinovaného režimu. Zařazeno bylo 21 pacientů, ze kterých 20 podstoupilo chirurgický výkon. Dosažené výsledky z této malé studie jsou velmi povzbuzující, MPR byla pozorována u 14/20 pacientů (70 %) a pCR u 9/20 pacientů (45 %). Při mediánu sledování 47 měsíců bylo 13 z 14 respondérů naživu a bez známek relapsu onemocnění, zatímco 5 z 6 non-respondérů zemřelo z důvodu relapsu onemocnění. Předpoklad pozitivního ovlivnění nádorového mikroprostředí byl potvrzen v exploratorní analýze, kdy respondéři měli po podání monoterapie atezolizumabem signifikantně vyšší infiltraci imunokompetentními buňkami (42).

Perioperační léčba MSI-H nádorů GEJ a žaludku

Vzhledem k prokazatelnému signifikantnímu efektu imunoterapie u MSI-H nádorů obecně je snaha testovat tento přístup i v populaci pacientů s lokoregionálně pokročilými nádory GEJ a žaludku. Jsou k dispozici již i první výsledky malých studií, které jsou velmi slibné.

GERCOR NEONIPIGA

Na ASCO GI 2022 byly prezentovány výsledky studie fáze II, GERCOR NEONIPIGA, kam bylo zařazeno 32 pacientů s MSI-H nádory GEJ a žaludku (cT2-3N0 ($n = 9$), cT2-3N1 ($n = 22$) a cT3N1M1 ($n = 1$). Pacienti byli léčeni nivolumabem 240 mg à 2 týdny (celkem 6 aplikací) v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg à 6 týdnů (celkem 2 aplikace) s následnou operací a adjuvantním nivolumabem 480 mg à 4 týdny (celkem 9 aplikací). Celkem 27 z 32 pacientů obdrželo plánovaný neoadjuvantní režim s G3-4 toxicitou u 6 (19 %) pacientů. 29 pacientů podstoupilo plánovaný chirurgický výkon a všichni dosáhli R0 resekce. Navíc 17 (58,6 %) pacientů dosáhlo pCR, čímž studie dosáhla svého primárního cíle. Z 29 pacientů, kteří podstoupili operaci, 23 obdrželo adjuvantní nivolumab. Vzhledem k vysoké míře dosažení pCR u operovaných pacientů a trvalý klinický CR u 3 pacientů, kteří nebyli i, operováni, se objevují i první úvahy o non-operačním managementu u těchto pacientů se strategií watch and wait (43).

INFINITY

První výsledky studie fáze II, INFINITY, byly prezentovány na ASCO GI 2023. V rámci kohorty 1 byli zařazováni pacienti s MSI-H nádory GEJ a žaludku (cT2-4, jakékoliv cN) k neoadjuvantnímu režimu tremelimumab (300 mg jednorázově) v kombinaci s durvalumabem (1 500 mg à 4 týdny). Neoadjuvantní režim byl podáván po dobu 12 týdnů = 1x tremelimumab + 3x durvalumab s následným operačním výkonem. Z 18 zařazených pacientů do této kohorty, jeden pacient odvolal svůj souhlas a 2 pacienti dosáhli klinickou kompletní remisi při zobrazovacím a endoskopickém vyšetření a odmítli chirurgický výkon. Ze zbývajících 15 pacientů měl 1 pacient progresi onemocnění a 14 podstoupilo chirurgický výkon. I v této studii bylo pozorováno vysoké procento dosažených pCR (60 % – 9 z 15 pacientů) a MPR byla 80 %. V rámci studie nebyla pozorována korelace mezi expresí PD-L1 CPS a pCR. Toxicita $> G3$ byla pozorována u 3 z 18 pacientů. Autoři této studie obdobně jako v případě NEONIPIGA otevřeli diskuzi o případném non-operačním managementu těchto pacientů (44).

Závěr

Z podaného přehledu je zřejmé, že léčba lokoregionálně pokročilých nádorů GEJ a žaludku prodělala a prodělává významné změny v průběhu poměrně krátkého období. Naštěstí je primární chirurgický výkon u těchto pokročilých stadií v naprosté většině případů již minulostí. Nemocní s tímto přístupem jsou vlastně poškození hned dvakrát, jednak nesprávnou indikací primárního chirurgického výkonu a následně i horší tolerancí pooperační systémové terapie, či případné radioterapie. Navíc velká část pacientů se k systémové léčbě po primárním operačním výkonu ani nemusí dostat. Je obecný konsenzus, že pacienti s lokoregionálními pokročilými nádory by měli být léčeni perioperační chemoterapií. FLOT se jeví v této indikaci jako zlatý standard, minimálně v evropské, resp. západní populaci. Jistě to není režim pro všechny nemocné vzhledem k jeho nezanedbatelné toxicitě. Pacienti, kteří nejsou schopni tolerovat FLOT by měli být v perioperačním podání léčeni například režimem FOLFOX. Povzbudivé výsledky imunoterapie v kombinaci s chemoterapií u jiných malignit (nádory prsu, plic) v předoperačním podání vedly k testování tohoto přístupu i v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku. I zde byli spojeni se zlepšením minimálně pCR. Jestli se zlepšení pCR promítne i do zlepšení DFS a OS a kombinace chemoterapie a imunoterapie se tak stane novým standardem si ještě budeme muset počkat, vzhledem k tomu, že aktuální data ze studií jsou nejednoznačná a nezralá. Zůstává rovněž potřeba identifikovat prediktory, které by nám pomohly lépe selektovat pacienty, kteří by z kombinovaného přístupu (chemoimunoterapii) měli největší benefit. Kromě kombinace s imunoterapií se zdá, že i kombinace perioperační chemoterapie s jinými preparáty cílené léčby je cestou ke zlepšení výsledků v této populaci. Vzhledem k víceméně standardnímu molekulárnímu profilování nádoru jsme schopni lépe cílit terapii, která se v některých případech může jevit až jako alternativa chirurgickému řešení (např. populace MSI-H pacientů). Závěrem lze konstatovat, že v současnosti jsme u nádorů GEJ a žaludku svědky rychlých změn v léčebné strategii tohoto onemocnění, které je spojeno se zlepšením onkologických výsledků.

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):42–54. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0. Epub 2019 Oct 21. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):e2. PMID: 31648970; PMCID: PMC7033564.
3. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881–1888. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308915. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25748648.
4. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829–854. doi: 10.1055/s-0034-1392882. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26317585.
5. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
6. 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. doi: 10.1056/NEJMoa055531. PMID: 16822992.
7. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715–1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444866.
8. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1249–1260. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30447-3. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28784312; PMCID: PMC5585417.
9. 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;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982686.
10. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2721–2727. doi: 10.1200/JCO.2015.65.7692. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27298411; PMCID: PMC5019747.
11. Rahman S, Thomas B, Maynard N, et al. Impact of postoperative chemotherapy on survival for oesophagogastric adenocarcinoma after preoperative chemotherapy and surgery. *Br J Surg*. 2022;109(2):227–236. doi: 10.1093/bjs/znab427. PMID: 34910129; PMCID: PMC10364695.
12. Smyth E, Mauer M, Cella C, et al. O-6 EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1) an open-label randomized controlled phase II study. *Annals of Oncology*. 2023;34:S182–S183. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.021>.
13. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616–628. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29650363.
14. de Steur WO, van Amelsfoort RM, Hartgrink HH, et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Ann Oncol*. 2021;32(3):360–367. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.004. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227408.
15. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090–1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26254683.
16. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1995–2004. doi: 10.1200/JCO.20.03614. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891478.
17. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):1015–1027. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00243-1. Epub 2023 Sep 18. PMID: 37734399; PMCID: PMC10567579.
18. Hoepfner J, Brunner T, Lordick F, et al. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). *JCO*. 2024;42:LBA1-LBA1. doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1.
19. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315–321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4. Epub 2012 Jan 7. PMID: 22226517.
20. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389–1396. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25439693.
21. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810–1820. doi: 10.1056/NEJMoa072252. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;358(18):1977. PMID: 17978289.
22. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4387–4393. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22010012.
23. Kakeji Y, Yoshida K, Kodera Y, et al. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07. *Gastric Cancer*. 2022;25(1):188–196. doi: 10.1007/s12020-021-01224-2. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34351555.
24. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group; Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729–1737. doi: 10.1001/jama.2010.534. PMID: 20442389.
25. Terasima M, Kang YK, Kim YW, et al. ATTRACTION-5: A phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GJE) cancer. *JCO*. 2023;41:4000–4000. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4000.
26. Lee J, Lim DH, 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;30(3):268–273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22184384.
27. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial*. *Ann Oncol*. 2021;32(3):368–374. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.017. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33278599.
28. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725–730. doi: 10.1056/NEJMoa010187. PMID: 11547741.
29. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327–2333. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136. Epub 2012 May 14. PMID: 22585691; PMCID: PMC4517071.
30. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2430–2436. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9654. Epub 2010 Apr 5. PMID: 20368551.
31. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, 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. *Lancet*. 2010;376(9742):687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302. PMID: 20728210.
32. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 2021;149(6):1322–1331. doi: 10.1002/ijc.33696. Epub 2021 May 29. PMID: 34019698.
33. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022;40(32):3750–3761. doi: 10.1200/JCO.22.00380. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35709415.
34. Wagner AD, Grabsch HJ, Mauer M, et al. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Korean Cancer Study Group, and the Dutch Upper GI Cancer group. *JCO*. 2023;41:4057–4057. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4057.
35. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucicrumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094768.
36. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucicrumab 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. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240821.

**Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz**