

Mediatelly

Prof. dr. Janja Ocvirk
Specialistka internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

Zdravljenje raka želodca

Diagnoza

- Rak želodca je v zgodnjih stadijih pogosto asimptomatski.
- Običajni simptomi pri napreduvali bolezni so nespecifični: disfagija, astenija, prebavne motnje, bruhanje, zmanjšanje teže, zgodnja sitost in/ali anemija zaradi pomanjkanja železa.
- Približno 60% bolnikov zaradi pozno odkrite bolezni ali komorbidnosti ne more prejeti kurativnega zdravljenja.
- Metode diagnosticiranja: endoskopski pregled in biopsije s kleščami; endoskopski ultrazvok (EUS); endoskopska resekcija sluznice (EMR); endoskopska submukozna disekcija (ESD).

Zdravljenje

- Vrste, izbira, zaporedje, kombinacija zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, lokalizacije primarnega tumorja, vrste tumorja in molekularnih značilnosti ter bolnika z njegovim stanjem zmogljivosti in sočasnimi boleznimi.
- Za izbiro najbolj optimalnega zdravljenja za vsakega bolnika posebej je pred začetkom zdravljanja potrebna predstavitev na multidisciplinarnem konziliju.

Patologija

- Približno 90% rakov želodca je adenokarcinomov.
- Zgodnji raki želodca (trije glavni tipi glede na skupino za endoskopsko klasifikacijo (pariška klasifikacija): 0-I (izbočen); 0-II (površinski); in 0-III (izkopan).
- Lokalno napredovali rak želodca (makroskopska podrazvrstitev po Borrmannovi klasifikaciji: polipozni/glivičasti brez razjed (tip I), razjede z dvignjenimi robovi in ostrimi robovi (tip II), z razjedami z difuzno infiltracijo na dnu (tip III) in difuzno infiltrativni z zadebelitvijo stene (tip IV)).
- Klasifikacija WHO: pet glavnih histoloških podtipov (tubularni, papilarni, slabo kohezivni (vključno s celicami pečatnega obroča in drugimi podtipi), mucinozni in mešani adenokarcinomi.

Diagnoza, patologija in molekularna biologija

- Diagnozo je treba postaviti na podlagi večkratnih (5-8) endoskopskih biopsij za zagotovitev ustreznega opisa/prikaza tumorja [IV, B].
- Histološko diagnozo je treba navesti v skladu z merili WHO [V, B].
- **Validirani napovedni biomarkerji za zdravljenje z zdravili** so:
 - **Izraženost HER2**, izmerjeno z IHC in/ali pomnoževanjem s hibridizacijo in situ [I, A; ocena ESCAT: I-A],
 - **PD-L1**, izmerjeno z IHC glede na CPS [I, A] in
 - **MSI-H/dMMR** [II, A; ocena ESCAT: I-B]

Biomarkerji in molekularne tarče za tarčna zdravila

Biomarker ali genomska sprememba	Metoda odkrivanja	Ustrezno zdravilo	Ocena ESCAT
HER2	IHC za izražanje proteina HER2 ali ISH za pomnoževanje gena HER2 IHC for HER2 protein expression or ISH for HER2 gene amplification	Protitelesa proti HER2 (npr. trastuzumab)	I-A
PD-L1	CPS	Zaviralci kontrolnih točk PD-1 (npr. nivolumab)	N/A
MSI	MSI-H	Zaviralci kontrolnih točk PD-1 (npr. nivolumab, pembrolizumab)	I-B

CPS: kombinirana pozitivna ocena; ESCAT: lestvica ESMO za klinično delovanje molekularnih tarč; HER2: receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2; IHC: imunohistokemija; ISH: in situ hibridizacija; ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale) Lestvica ESMO o klinični učinkovitosti; MSI: mikrosatelitna nestabilnost; MSI-H, visoka mikrosatelitna nestabilnost; N/A: nepredmetno; PD-1: protein programirane celične smrti 1.
 Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

Diagnostične preiskave in določanje stadija

Postopek	Namen
KKS	Oceniti anemijo zaradi pomanjkanja železa.
Delovanje ledvic in jeter	Oceniti delovanje ledvic in jeter za določitev ustreznih terapevtskih možnosti.
Endoskopija in biopsija	Pridobiti tkivo za diagnozo, histološko klasifikacijo in molekularne biomarkerje, npr. status HER2.
CT prsnega koša + abdomna ± medenice	Določiti stadij tumorja za odkrivanje lokalne/oddaljene limfadenopatije in metastatske bolezni ali ascitesa.
EUS	Natančna ocena stopnje T in N pri potencialno operabilnih tumorjih. Določiti proksimalni in distalni obseg tumorja.
Laparoskopija + izpiranje	Izključiti okultno metastatsko bolezen, ki vključuje peritonej/diafragmo.
PET, če je na voljo	V nekaterih primerih lahko izboljša odkrivanje okultne metastatske bolezni. Pogosto negativen pri difuznem raku želodca.
Ocena stanja prehranjenosti	Lahko odkrije relevantne prehranske pomanjkljivosti tako pri lokalizirani kot pri napredovali bolezni.

Diagnostične preiskave in določanje stadija

Priporočila

- Začetno določanje stadija in ocena tveganja morata vključevati fizični pregled, popolno in diferencialno krvno sliko, teste jetrne in ledvične funkcije, endoskopijo in CT s kontrastom prsnega koša, trebuha in medenice [V, A].
- FDG-PET-CT se rutinsko ne priporoča [III, C].
- Diagnostično laparoskopijo in peritonealno izpiranje za citologijo se priporoča pri bolnikih z resektabilnim rakom želodca, ki so tudi kandidati za perioperativno kemoterapijo [III, B].
- Stopnjo TNM je treba zabeležiti skladno z 8. izdajo priročnika za določanje stopenj AJCC/UICC [IV, A].

Bolnik

- Stadij bolezni
- Splošno stanje zmogljivosti
- Sočasne bolezni in terapija
- Prehranska pot in podporna terapija!

Zdravljenje

- **Specifično onkološko zdravljenje**

Kirurgija

Radioterapija

Sistemsko zdravljenje

- **Radikalno zdravljenje**

Neoadjuvantna sistemska kemoterapija + operacija

Neoadjuvantna radiokemoterapija + operacija

Operacija + adjuvantna sistemska kemoterapija

Operacija + adjuvantna radiokemoterapija

→ odločitev glede na stadij bolezni, tip tumorja, lego tumorja in histološki tip

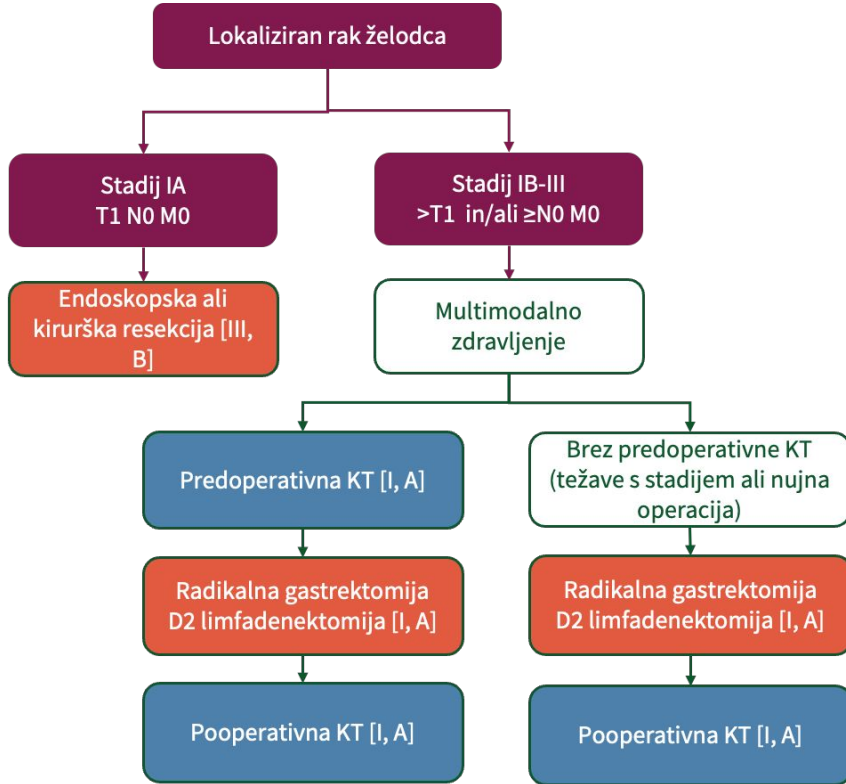
- **Paliativno zdravljenje**

Vrsta zdravljenja

Zdravljenja med seboj tudi kombiniramo ali nizamo eno za drugim.

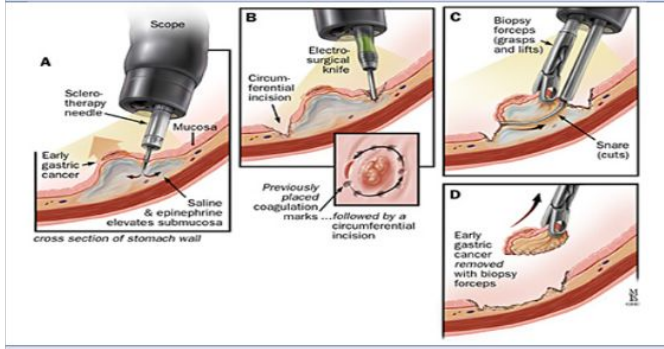
- Operacija
 - Obsevanje
 - Kemoterapija
 - Tarčna terapija
 - Kemoradioterapija
- } Lokalno zdravljenje
- } Sistemsko zdravljenje

Obravnavna lokalne in lokoregionalne bolezni

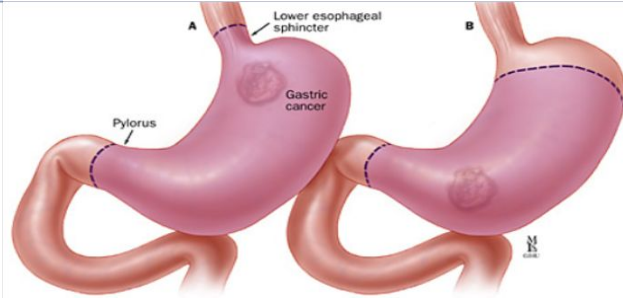


**Algoritem zdravljenja
lokaliziranega raka
želodca**

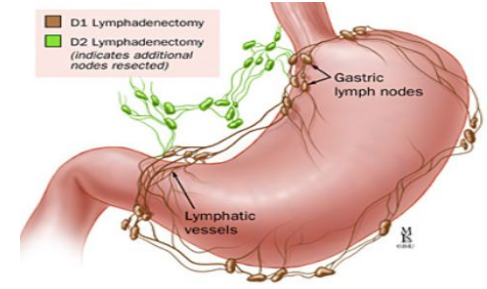
Operacija



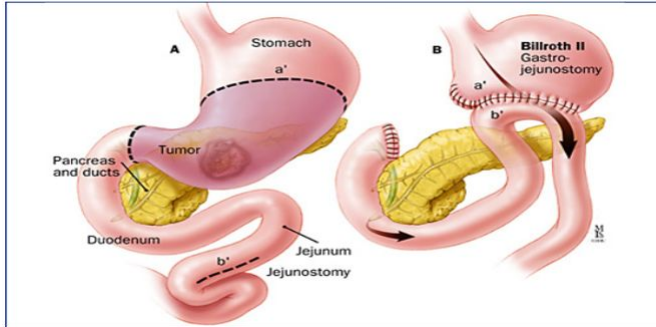
Endoskopska resekcija mukoze



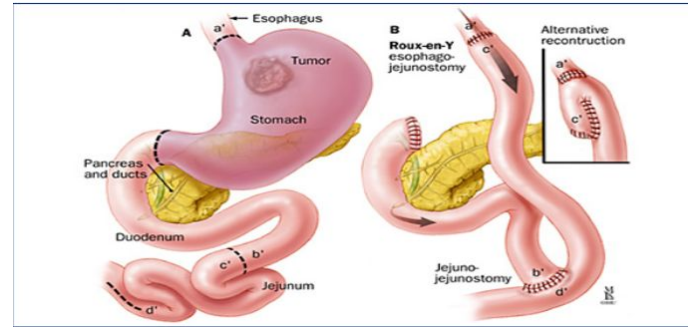
Totalna in subtotalna gastrektomija



Odstranitev bezgavk



Endoskopska resekcija mukoze



Endoskopska resekcija mukoze

<https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/treating/types-of-surgery.html>
<https://www.jhmicall.org/>

Obravnavna lokalne in lokoregionalne bolezni

Pred odločitvijo o zdravljenju je obvezno multidisciplinarno načrtovanje zdravljenja [IV, B].

Resekcija

- Samo endoskopska ali kirurška resekcija je primerna za izbrane bolnike z zelo zgodnjimi tumorji (stadij IA) [III, B].
- Pri raku želodca stopnje IB-III se priporoča perioperativno zdravljenje in radikalna gastrektomija [I, A].
- Pri bolnikih je treba opraviti resekcijo D2 v kirurškem centru z velikim obsegom operacij [II, B].

Perioperativna kemoterapija (KT)

- Pri bolnikih z resektabilnim rakom želodca stadija IB se priporoča perioperativna (pred- in pooperativna) KT [I, A].
- Če je mogoče, je treba uporabiti trotirno shemo KT, ki vključuje fluoropirimidin, spojino platine in docetaksel [I, A].
- Perioperativna uporaba FLOT je standardna oskrba bolnikov, ki lahko prenašajo režim trojnega citotoksičnega zdravljenja [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: A].
- Pri bolnikih, ki niso primerni za trotirno KT, se priporoča kombinacija fluoropirimidina s cisplatinom ali oksaliplatinom [II, B].

Obravnava lokalne in lokoregionalne bolezni

Adjuvantno zdravljenje

- Pri bolnikih z rakom želodca stopnje \geq IB, ki so bili operirani in niso prejeli predoperativne KT, se priporoča adjuvantna KT [I, A].
- Pri bolnikih, ki so bili operirani z jasnimi robovi (R0), pooperativna RT nima dodatne koristi in se je ne sme dajati [I, D].
- Pri bolnikih, ki se zdravijo s peri- ali pooperativno KT, dodajanje pooperativne RT nima dodatne koristi in se je ne sme dajati [I, E].
- Pri bolnikih, ki niso prejeli predoperativne KT in in pri katerih ustrezna D2 limfadenektomija ni bila opravljena, lahko pride v poštev adjuvantna KRT [I, C].
- Bolnikom, ki so bili operirani s prisotnimi robovi (R1), se lahko individualno priporoči adjuvantna RT ali KRT obravnava, vendar ni standardno zdravljenje [IV, C].
- Pri bolnikih z rakom želodca z MSI-H, ki so imeli kurativni kirurški poseg, se adjuvantna KT ne priporoča [IV, D], če pa je potreben odziv za znižanje stadija tumorja pred operacijo, se priporoča FLOT.

KT: kemoterapija; RT: radioterapija; KRT: kemoradioterapija; MSI-H, visoka mikrosatelitna nestabilnost

Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

Tabela ESMO-MCBS priporočil za perioperativno zdravljenje/indikacije

Zdravljenje	Indikacija	Raziskava	Kontrola	Absolutno podaljšanje preživetja	HR (95 % CI)	Ocena ESMO-MCBS
5-FU-cisplatin	Resektabilni adenokarcinom želodca ali GEJC	FRE-FNCLCC-9 4012 Faza III NCT00002883	Kirurški poseg 5-letni OS: 24%	Podaljšanje 5-letnega OS: 14%	OS: 0,69 (0,50-0,95)	A (Form 1)
Epirubicin-5-FU-cisplatin	Resektabilni adenokarcinom želodca ali GEJC	MAGIC Faza III NCT00002615	Kirurški poseg 5-letni OS: 23%	Podaljšanje 5-letnega OS: 13%	OS: 0,75 (0,60-0,93)	A (Form 1)
FLOT	Resektabilni adenokarcinom želodca ali GEJC	FLOT4 Faza II/III NCT01216644	5-FU ali kapecitabin plus cisplatin in epirubicin Mediana OS: 35 mesecev 3-letni OS: 48%	Podaljšanje OS : 15 mesecev Podaljšanje 3-letnega OS: 9%	OS: 0,77 (0,63-0,94)	A (Form 1)

5-FU: 5-fluorouracil; GEJC: rak gastroesophagealne prehoda;
CI: interval zaupanja;
ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale); ESMO lestvica o klinični učinkovitosti;
FLOT:
5-FU-levkovorin-oksaliplatin-do cetaksel; HR: razmerje tveganja;
OS: celokupno preživetje
Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

Obravnavna napredovale in metastatske bolezni

Operacija metastatskega raka

- Gastrektomija se pri metastatskem raku želodca ne priporoča, razen če je potrebna za ublažitev simptomov [I, D].
- Resekcije metastaz na splošno ni mogoče priporočiti, vendar se lahko obravnava kot individualni pristop v zelo izbranih primerih z oligometastatsko boleznijo in odzivom na KT [V, C].

Podporno zdravljenje in prehrana

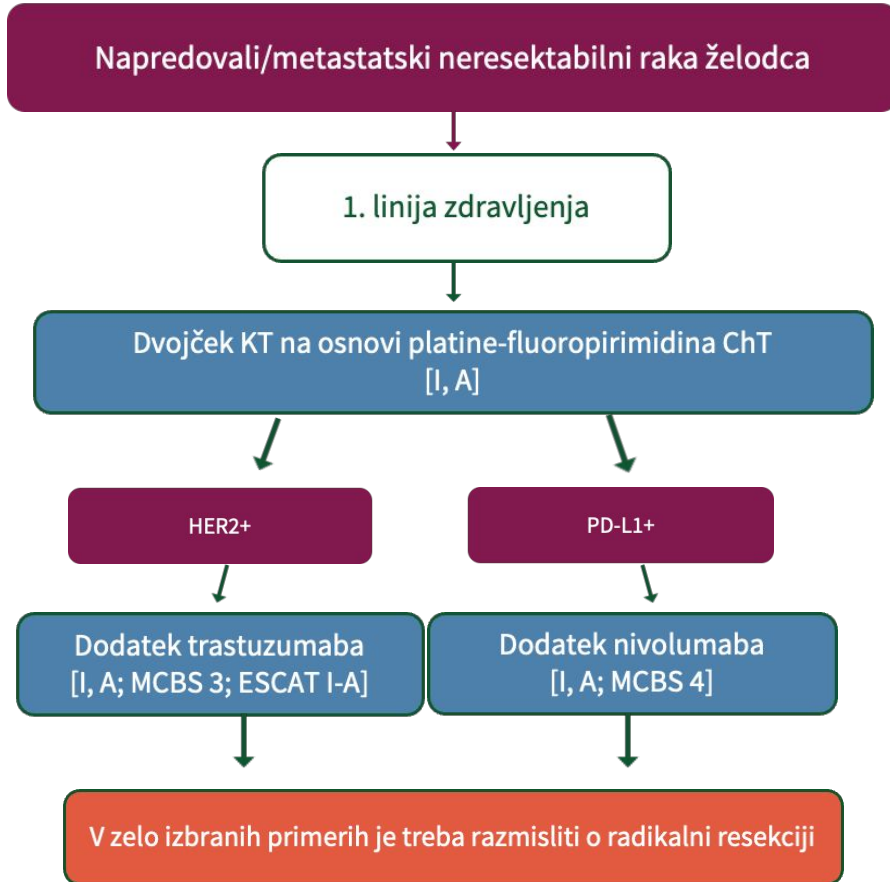
Oskrba bolnikov z rakom želodca mora vključevati zgodnjo napotitev na paliativno oskrbo in prehransko podporo [I, A].

Sistemsko zdravljenje napredovale bolezni

Pred sistemskim zdravljenjem metastatske bolezni potrebujemo določitev molekularnih značilnosti tumorja:

- HER2,
- CPS (PD-L1),
- MSI/MMR,
- TMB,
- NTRK fuzije,
- RET fuzije.

Obravnavna napredovale in metastatske bolezni



Algoritem za prvo linijo zdravljenja napredovalega/metastatskega neresektabilnega raka želodca

5-FU: 5-fluorouracil; KT, kemoterapija; ESCAT: lestvica ESMO za klinično delovanje molekularnih tarč; HER2: receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2; ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale): ESMO lestvica o klinični učinkovitosti; PD-L1: ligand za receptor programirane celične smrti
 Lordick F et al. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-1020.

Prva linija zdravljenja napredovale in metastatske bolezni

- V 1. liniji se priporoča kemoterapija na osnovi platine in fluoropirimidina. Prednost ima oksaliplatin, zlasti pri starejših bolnikih [I, A]. Pri azijskih bolnikih se pogosto uporablja S-1 [I, A].
- Zaradi večje toksičnosti in negotove koristi za preživetje se tretirna KT na osnovi taksanov ne priporoča kot standardni pristop v primerjavi s priporočenimi dvotirnimi režimi [I, C].
- Irinotekan-5-FU je alternativna možnost za bolnike, ki ne prenašajo spojin platine [II, B].
- Pri bolnikih **s HER2-pozitivnimi** tumorji se priporoča trastuzumab-KT [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3; ocena ESCAT: I-A].
- Nivolumab-KT se priporoča pri napredovalem, nezdravljenem raku želodca, pri raku gastroezofagealnega prehoda in raku požiralnika **z izraženim PD-L1 in CPS 5** [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4].
- Pembrolizumab je odobren za bolnike z adenokarcinomom požiralnika in gastroezofagealnega prehoda **z izraženim PD-L1 in CPS ≥ 10** [II, C; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4].

Metastatska bolezen/ ESMO-MCBS tabela za prvo linijo zdravljenja/indikacije

Zdravljenje	Indikacija	Raziskava	Kontrola	Absolutno podaljšanje preživetja	HR (95 % CI)	Ocena ESMO-MCBS
Nivolumab + KT na osnovi fluoropirimi-dina in platine	Bolniki s HER2-negativnim napredovalim ali metastatskim rakom želodca, rakom gastroezofagealnega prehoda ali adenokarcinomom požiralnika, katerih tumorji izražajo PD-L1 s CPS ≥ 5	CheckMate 649 Faza III NCT02872116	KT (FOLFOX ali CAPOX) Mediana OS: 11,1 meseca	Podaljšanje OS: 3,3 meseca	OS: 0,70 (0,61-0,81)	4 (Form 2a)
Nivolumab + KT na osnovi fluoropirimi-dina in platine	Napredovali ali metastatski rak želodca, GEJC in adenokarcinomom požiralnika	CheckMate 649 Faza III NCT02872116	KT (FOLFOX ali CAPOX) Mediana OS: 11,6 meseca	Podaljšanje OS: 2,2 meseca	OS: 0,79 (0,71-0,88)	2 (Form 2a)
Nivolumab + KT na osnovi fluoropirimi-dina in platine	Napredovali ali metastatski rak želodca, GEJC in adenokarcinomom požiralnika z izraženim PD-L1 s CPS ≥ 1	CheckMate 649 Faza III NCT02872116	KT (FOLFOX ali CAPOX) Mediana OS: 11,3 meseca	Podaljšanje OS: 2,7 meseca	OS: 0,77 (0,64-0,92)	3 (Form 2a)

55-FU, 5-fluorouracil; CAPOX, kapecitabin–oksaliplatin; KT, kemoterapija; CI, interval zaupanja; CPS: kombinirana pozitivna ocena; ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale); ESMO lestvica o klinični učinkovitosti; FOLFOX, 5-FU–levkovorin–oksaliplatin; HER2, receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2; HR, razmerje tveganja; OS, celokupno preživetje; PD-L1, ligand za receptor programirane celične smrti
1.Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

Metastatska bolezen/ ESMO-MCBS tabela za prvo linijo zdravljenja/indikacije

Zdravljenje	Indikacija	Raziskava	Kontrola	Absolutno podaljšanje preživetja	HR (95% CI)	QoL/ toksičnost	Ocena ESMO-MCBS
Pembrolizumab + trastuzumab, KT na osnovi fluoropirimidina in platine	Lokalno napredovali neresektabilni ali metastatski HER2-pozitivni adenokarcinom želodca ali gastroezofagealnega prehoda	KEYNOTE-811 Faza III NCT03615326	Placebo + trastuzumab in KT ORR: 51,9%	Povečanje ORR: 22,5%			2 (Form 2c)
S-1 + cisplatin	Napredovali rak želodca	FLAGS Faza III NCT00400179	5-FU + cisplatin Mediana OS: 7,9 meseca	Podaljšanje OS: 0,7 meseca	OS: 0,92 (0,80-1,05)	Pomembne prednosti glede varnosti in QoL	Ni možno oceniti
Trastuzumab + cisplatin + kapecitabin ali 5-FU	HER2-pozitivni metastatski adenokarcinom želodca ali GEJC pri bolnikih, ki še niso prejeli zdravljenja za metastatsko bolezen	ToGA Faza III NCT01041404	KT Mediana OS: 11,1 meseca	Podaljšanje OS: 2,7 meseca	OS: 0,74 (0,60-0,91)		3 (Form 2a)

55-FU, 5-fluorouracil; KT, kemoterapija; CI, interval zaupanja; GEJ, gastroezofagealni prehod; ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale): ESMO lestvica o klinični učinkovitosti; HER2, receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2; HR, razmerje tveganja; ORR, celotna stopnja odziva; OS, celokupno preživetje; S-1, tegafur-gimeracil-otercil; QoL, kakovost življenja. Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

Obravnavna napredovale in metastatske bolezni

Napredovali/metastatski neresektibilni raka želodca

2. linija zdravljenja

**Algoritem za drugo linijo
zdravljenja
napredovalega/metastatskega
neresektabilnega raka želodca**

Brez
kontraindikacij
za KT ali
zaviralce
angiogeneze

Ramucirumab-
paklitaxel
[I, A; MCBS 2]

Kontra-
indikacije za KT

Ramucirumab v
monoterapiji
[I, B; MCBS 1]

Kontra-
indikacije za
zaviralce
angiogeneze

Taksani ali
irinotekan
[I, A]

MSI-H/dMMR

Pembrolizumab
v monoterapiji
[II, A; MCBS 3;
ESCAT 1-B]

KT, kemoterapija; dMMR, pomanjkljivo popravilo neskladnosti; ESCAT: lestvica ESMO za klinično delovanje molekularnih tarč; ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale): ESMO lestvica o klinični učinkovitosti; MSI-H, visoka mikrosatelitna nestabilnost. Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

Druga in nadaljnje linije zdravljenja napredovale in metastatske bolezni

Priporočila

- V 2. liniji zdravljenja se priporoča ramucirumab-paklitaksel [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 2]. Možnost je tudi monoterapija z ramucirumabom [I, B; ocena ESMO-MCBS v1.1: 1].
- Kjer ramucirumab ni na voljo, se priporoča monoterapija s paklitakselom, docetakselom ali irinotekanom [I, A] ali FOLFIRI [II, B].
- **Pri HER2-pozitivnem** napredovalem raku želodca se zdravljenje s trastuzumabom po zdravljenju v 1. liniji ne priporoča [I, D], **lahko pa pride v poštev trastuzumab derukstekan** [II, B; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4;].
- **Pembrolizumab** se v 2. liniji zdravljenja priporoča pri bolnikih z rakom želodca z **MSI-H ali dMMR** [II, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3; ocena ESCAT: I-B].
- Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z dvema linijama, se priporoča zdravljenje s trifluridinom/tipiracilom [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3]. Alternativno zdravljenje vključuje taksan ali irinotekan [II, B].

Metastatska bolezen/ ESMO-MCBS tabela za drugo linijo zdravljenja

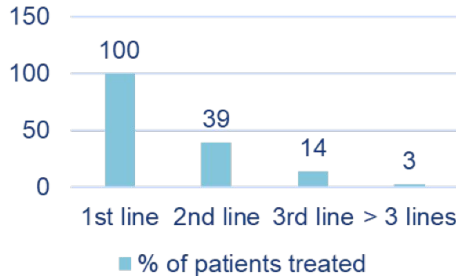
Zdravljenje	Indikacija	Raziskava	Kontrola	Absolutno podaljšanje preživetja	HR (95 % CI)	QoL/ toksičnost	Ocena ESMO-MCBS
Pembrolizumab	Tumorji z MSI-H ali dMMR pri odraslih z neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, pri katerih je bolezen napredovala med ali po ≥ 1 predhodnem zdravljenju	KEYNOTE-158 Faza II NCT02628067	Z enim krakom	ORR: 45,8% Mediana PFS: 11,0 meseca			3 (Form 3)
Ramucirumab	Napredovali rak želodca ali adenokarcinom GEJ z napredovanjem boleznj po predhodnem zdravljenju s KT na osnovi platine ali fluoropirimidina, kadar zdravljenje v kombinaciji s paklitakselom ni primerno	REGARD Faza III NCT00917384	Placebo Mediana OS: 3,8 meseca	Podaljšanje OS: 1,4 meseca	OS: 0.78 (0.60-0.99)		1 (Form 2a)
Ramucirumab-paklitaksel	Napredovali rak želodca ali adenokarcinom GEJ z napredovanjem boleznj po predhodnem zdravljenju s KT na osnovi platine in fluoropirimidina	RAINBOW Faza III NCT01170663	Placebo + paklitaksel Mediana OS: 7,4 meseca	Podaljšanje OS: 2.,2 meseca	OS: 0.81 (0.68-0.96)	Opaženo bene koristi za QoL	2 (Form 2a)
Trastuzumab derukstekan	Lokalno napredovali ali metastatski HER2-pozitivni adenokarcinom želodca ali GEJ pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s trastuzumabom	DESTINY-Gastric01 Faza II NCT03329690	KT (irinotekan ali paklitaksel) ORR: 14% Mediana OS: 8,4 meseca	ORR: 51% Podaljšanje OS: 4,1 meseca	OS: 0.59 (0.39-0.88)		4 (Form 2a)

KT, kemoterapija; MSI-H, visoka mikrosatelitna nestabilnost; dMMR, pomanjkljivo popravilo neskladnosti; CI, interval zaupanja; ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale); ESMO lestvica o klinični učinkovitosti; GEJ, gastroesofagealni prehod; HER2, receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2; HR, razmerje tveganja; ORR, celotna stopnja odziva; OS, celokupno preživetje; QoL, kakovost življenja.

Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

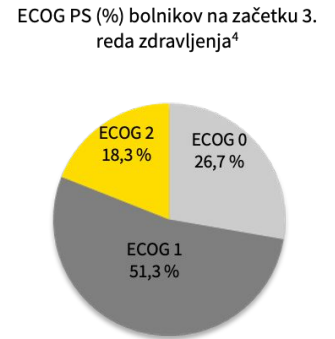
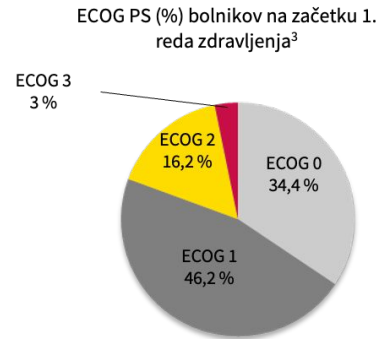
Redi zdravljenja

- Mnogo bolnikov z napredovalim oz. metastatskim rakom želodca je motiviranih za zdravljenje po zaključenem drugem redu zdravljenja in imajo za to primerno stanje zmogljivosti (PS)¹.
- Pomanjkanje standardnih možnosti zdravljenja, zlasti tistih, ki sledijo prvemu redu zdravljenja.
- Za napredovalega raka želodca ni uveljavljenega zdravljenja 3. linije¹.
- Mnogi bolniki, pri katerih bolezen napreduje po drugem redu zdravljenja, so zmogljivi za nadaljnje zdravljenje¹.

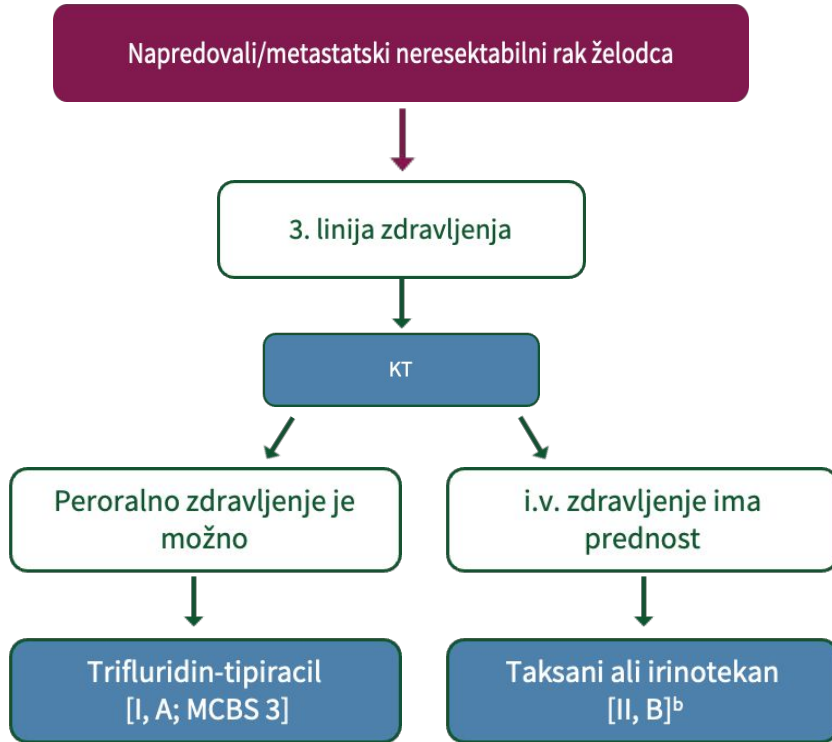


511 bolnikov iz VB z adenokarcinomom požiralnika in želodca:

- **13%** lokalno napredovali (neoperabilni),
- **87%** metastatski,
- bolezen zdravljena od aprila 2009 do novembra 2015.²



Obravnavna napredovale in metastatske bolezni



Algoritem za tretjo linijo zdravljenja napredovalega/metastatskega neresektabilnega raka želodca

CKT, kemoterapija; i.v., intravensko; ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale); ESMO lestvica o klinični učinkovitosti; Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

Metastatska bolezen/ ESMO-MCBS tabela za tretjo linijo zdravljenja

Zdravljenje	Indikacija	Raziskava	Kontrola	Absolutno podaljšanje preživetja	HR (95 % CI)	Ocena ESMO-MCBS
Trifluridine–tipi racil (TAS-102)	Metastatski rak želodca, vključno z adenokarcinomom GEJ, pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z ≥ 2 predhodnima režimoma sistemskega zdravljenja napredovale bolezni	TAGS Faza III NCT02500043	Placebo Mediana OS: 3,6 meseca	Podaljšanje OS: 2,1 meseca	OS: 0,69 (0,56-0,85)	3 (Form 2a)

CI, interval zaupanja; ESMO-MCBS: (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale): ESMO lestvica o klinični učinkovitosti; HR, razmerje tveganja; OS, celokupno preživetje. Lordick F et al. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020.

Nadaljnje ukrepanje in preživetje

- Priporoča se redno spremljanje bolnika zaradi preiskav, zdravljenja simptomov, morebitne psihološke podpore in zgodnjega odkrivanja ponovitve bolezni [III, B].
- Nadaljnje spremljanje mora biti prilagojeno posameznemu bolniku in stadiju bolezni [V, B].
- Potrebna je prehranska **podpora**, pozorni moramo biti na **pomanjkanje vitaminov in mineralov** [V, B].
- Pri napreduvali bolezni je priporočljivo redno spremljanje, da se odkrijejo simptomi napredovanja bolezni preden pride do znatnega kliničnega poslabšanja [IV, B].
- Pri bolnikih, ki so kandidati za nadaljnje specifično zdravljenje, je treba vsakih 6-12 tednov opraviti radiološke preiskave, zlasti CT prsnega koša in trebuha [IV, B].

Povzetek vrst zdravljenja po linijah

- **1. linija zdravljenja - sistemska kemoterapija:** (derivati platine, fluoropirimidini, taksani), dodatek trastuzumaba – samo pri HER2 tumorjih, dodatek imunoterapije pri CPS > 5
- **2. in nadaljnje linije**
- **Kemoterapija** (derivati platine, fluoropirimidini, taksani, irinotekan) **trifluridin/tiparacil samo za 3. linijo**
- **Kemoterapija + biološka zdravila** anti-VEGFR - ramucirumab
- **Kemoterapija + biološka zdravila** anti-HER2 pri HER2+
- **Imunoterapija** pembrolizumab v primeru MSI-H, PD-L1 >10%, TMB >10
- **Imunoterapija** nivolumab v primeru MSI-H, PD-L1 > 5%
- **Tarčna terapija** entrektinib, larotrektinib – samo NTRK fuzije +
- **Tarčna terapija** dabrafenib + tarmetinib samo pri BRAF mutiranih tumorjih

Multidisciplinarna obravnava = najboljši rezultati!



Poudarki

- **Zdravljenje karcinoma želodca se je v zadnjih letih močno spremenilo.**
- **Potrebna je multidisciplinarna obravnava bolnikov ob načrtovanju zdravljenja.**
- **Uveljavljeno je periopreativno sistemsko zdravljenje.**
- **Poleg histološkega tipa je potrebno določiti biomarkerje v tumorju.**
- **Nova zdravila omogočajo podaljšanja preživetij napredovale bolezni in zdravljenje v več linijah.**



Zdravljenje raka želodca

Avtorica: prof. dr. Janja Ocvirk

Producentka: Lucija B. Petavs, Mediatelly