

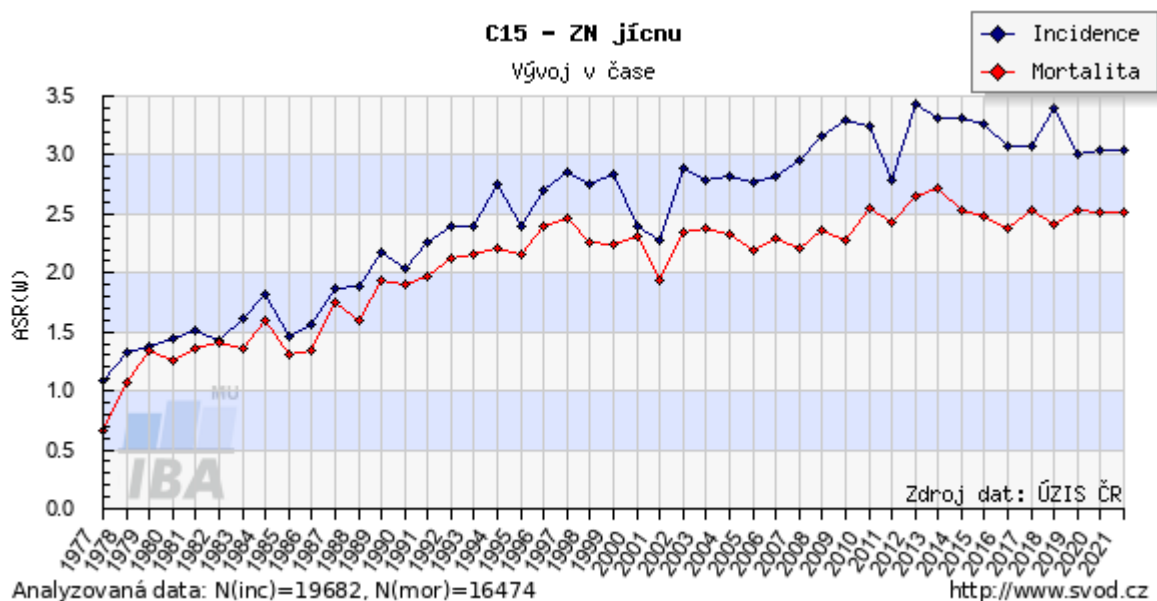
1 Epidemiologie

Incidence narůstá (Tab.1, Tab.2), zvyšuje se zejména počet adenokarcinomů distálního jícnu a gastroezofageální junkce (jejich podíl představuje více než 60 %). Incidence karcinomů jícnu narůstá s věkem, nejčastější je mezi 60.-80. rokem, více u mužů. Více než 50 % diagnostikovaných nádorů je lokoregionálně pokročilých, u 70-80 % resekovaných tumorů je histologicky prokázáno postižení uzlin (Tab.3).

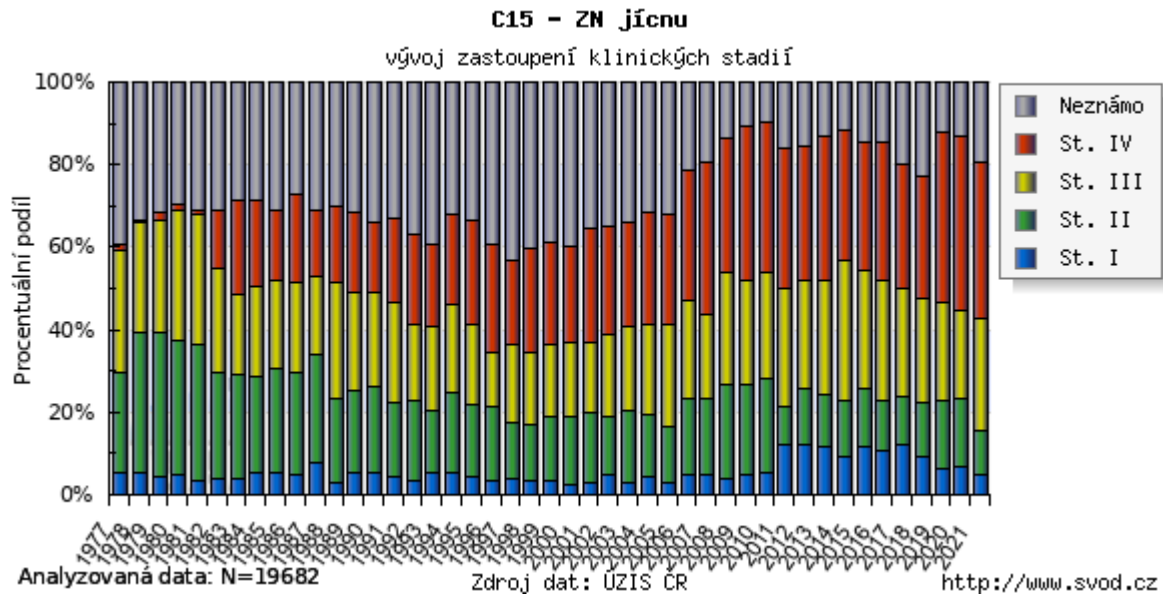
Tab.1. Incidence a mortalita ZN jícnu v České republice (2021). Zdroj: Národní onkologický registr ČR

ZN jícnu		MUŽI		ŽENY	
		abs.	na 100 000	abs.	na 100 000
C15	incidence	514	9,9	148	2,8
	mortalita.	457	8,8	113	2,1

Tab.2. Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) a hrubé mortality (počet úmrtí na diagnózu na 100000 osob) pro zvolenou diagnózu v celé populaci.



Tab.3. Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.



2 Histologie

A. Dva základní morfologické typy

1. Spinocelulární karcinom jícnu (horní 2/3 jícnu – malignizace dlaždicobuněčného epitelu)
2. Adenokarcinom jícnu (dolní 1/3 jícnu – malignizace epitelu mucinózních žláz ve stěně nebo malignizace metaplastického epitelu – Barretův jícen.
3. Vzácné histologické typy s odlišnou léčebnou strategií: malobuněčný karcinom, maligní melanom, leiomyosarkom, karcinosarkom, lymfom, GIST, neuroendokrinní nádor.

B. Biomarkery. U všech pacientů s metastatickým adenokarcinomem distálního jícnu a gastroezofageální junkce je před zahájením léčby doporučeno vyšetření exprese HER2 v nádoru (IHC exprese HER2 proteinu a ISH amplifikace genu HER2) a **PD-L1** exprese. **CPS \geq 5** je podmínkou k zahájení léčby nivolumabem v první linii u pacientů s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem jícnu.

Stav **MSI/MMR** je doporučeno vyšetřit všech nemocných s pokročilým či metastatickým onemocněním před stanovením strategie léčby, v adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit **fúze NTRK** (možnost terapie larotrektribem a entrektribem).

U pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností standardní léčby testování NGS.

3 Etiologie

Rizikové faktory se liší pro spinocelulární karcinomy a adenokarcinomy. Hlavní rizikové faktory pro spinocelulární karcinomy jícnu jsou abúzus alkoholu a kouření. Významné jsou dietní vlivy: avitaminóza (A, B, C, E), chronická konzumace horkých nápojů a silně kořeněných jídel, nedostatek vlákniny, nitrosaminy v potravě a ve vodě. Nárůst adenokarcinomů se předpokládá v souvislosti s nárůstem obezity, gastroezofageálního refluxu a Barretova jícnu.

Spinocelulární karcinom:

- Kouření představuje 90 % z celkového rizika. Abúzus alkoholu a kouření jsou nezávislé rizikové faktory; riziko je významně zvýšeno kombinací obou (často metachronní duplicita s nádory hlavy a krku).
- Predisponující stavy:

- Howel- Evansův syndrom (vrozená palmoplantární keratóza), tylóza s non-epidermolytickou palmo-plantární keratózou (mutace genu *RHBDF2*)
- Achalazie jícnu
- Fanconioho anémie
- Bloomův syndrom (mutace genu *BML*)
- Infekce lidským papilomavirem (HPV)- jeví se jako negativní prognostický a prediktivní faktor
- Stavy po poleptání sliznice louhem či kyselinami
- Méně významný je vliv environmentální a dietní faktory: jídlo kontaminované některými vláknitými houbami (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Geotrichum candidum*)

Adenokarcinom:

- Barretův jícen - intestinální metaplazie, přerůstání žaludečního cylindrického epitelu do distálního jícnu (prekanceróza s 30-100× zvýšeným rizikem), pravděpodobně důsledek GERD. Familiární Barretův jícen
- Obezita (zejména BMI nad 30 kg/m²)
- Gastroezofageální reflux (GERD), chronické zánětlivé změny sliznice s následnou slizniční metaplazií a dysplazií
- Infekce *H.pylori*, EBV

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán

Ošetřující lékař či lékař s kompetencí

5 Diagnostický postup

Cílem je histologická verifikace, stanovení klinického stadia, funkční hodnocení a určení možnosti chirurgického výkonu. Základem je hodnocení nutričního stavu a zajištění výživy, nutriční podpory dle doporučení ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Léčebná rozvaha v prostředí multidisciplinárního týmu je naprosto nutná.

Vyšetřovací metody:

- Ezofagogastroskopie s odběrem biopsie je základní diagnostická metoda.
- Endoskopická ultrasonografie jícnu (EUS) - doplňuje ezofagoskopii, zobrazí hloubku invaze do stěny jícnu a infiltraci okolních struktur (T), uzliny v okolí (N).
- CT hrudníku a břicha – je základem pro zhodnocení postižení lymfatických uzlin (N) a metastáz (M).
- ¹⁸F-FDG-PET/CT – patří do standardního vyšetřovacího algoritmu s nejvyšší senzitivitou a specificitou v určování stadiu N a M (až 90 %). Mění strategii terapie u 20 % nemocných, významný je v indikaci neoadjuvantní terapie a v hodnocení odpovědi na neoadjuvantní terapii. Nemá smysl provádět u iniciálních stadií onemocnění (Tis, T1), při evidentním metastatickém postižení patrném na CT.
- Pasáž kontrastní látky jícnem - slouží ke zhodnocení průchodnosti před zavedením stentu
- Bronchoskopie - provádí se k vyloučení útlaku nebo fistuly do dýchacích cest u symptomatických nemocných
- Spirometrie, FVP - před indikací resekcčního výkonu je nutné funkční vyšetření kardiopulmonálních funkcí
- CT/MRI mozku - pouze u symptomatických nemocných
- Diagnostická laparoskopie- je ke zvážení u lokálně pokročilých adenokarcinomů gastroezofageální junkce s infiltrací kardií (T3/T4); pozitivní peritoneální cytologie se hodnotí jako M1 onemocnění.
- Laboratorní vyšetření: krevní obraz, biochemie. Vyšetření nádorových markerů nemá diagnostický význam. Lze vyšetřit SCCA, CYFRA u spinoca a CEA, CA 19-9, event. CA 72-4 u adenoca.

6 TNM klasifikace karcinomu jícnu a gastroezofageální junkce

Klasifikace se používá pouze pro karcinomy a zahrnuje adenokarcinomy gastroezofageální junkce. Nádor, jehož centrum je od gastroezofageální junkce vzdáleno do 2cm (Siewert I a II), se klasifikuje a rozděluje do stadií s použitím schématu pro jícen. Nádory, jejichž centrum je v žaludku více než 2cm od GE junkce (Siewert III), se klasifikují a rozdělují do stadií za použití schématu pro žaludek.

Adenokarcinomy GEJ rozdělujeme podle tzv. Siewertovy klasifikace do tří typů: GEJ typy I-III v závislosti na lokalizaci centrální části tumoru: Siewert I – 5cm až 1cm nad kardií, Siewert II – 1cm nad až 2cm pod kardií- (vlastní tumor GEJ) a Siewert III - 2cm až 5cm pod anatomickou gastroesofageální jankcí.

Definice lokalizace platná výhradně pro spinocelulární karcinomy: horní (krční jícen k dist.okraji v.azygos), střední (úsek od dist. okraje v.azygos k distálnímu okraji v.pulmonalis inferior), dolní (úsek od distálního okraje v. pulmonalis inferior k žaludku včetně gastroezofageální jankce).

Tab. Stadia pro spinocelulární karcinom a adenokarcinom jícnu a gastroezofageální jankce podle klasifikace TNM 8. vydání, 2017

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinom in situ/ high-grade dysplazie
T1	Nádor postihuje lamina propria mucosae nebo 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 adventicii
T4	Nádor postihuje okolní struktury
T4a	Nádor postihuje pleuru, perikard, vena azygos, bránici nebo peritoneum
T4b	Nádor postihuje jiné okolní struktury jako aortu, tracheu, tělo obratle
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
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
M0	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálené metastázy
Rozdělení do klinických stadií – spinocelulární karcinom	
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0-1 M0
Stadium II	T2 N0-1 M0 T3 N0 M0
Stadium III	T1-2 N2 M0 T3 N1-2 M0
Stadium IVA	T4a, T4b N0-2 M0 Jakékoli T N3 M0
Stadium IVB	Jakékoli T jakékoli N M1
Rozdělení do patologických stadií – spinocelulární karcinom	

	pTpNM	Grade	Lokalizace
Stadium 0	Tis N0 M0	–	jakákoliv
Stadium IA	T1a N0 M0	GX G1	jakákoliv
Stadium IB	T1a N0 M	G2-3	jakákoliv
	T1b N0 M0	GX G1-3	jakákoliv
	T2 N0 M0	G1	jakákoliv
Stadium IIA	T2 N0 M0	GX G2-3	jakákoliv
	T3 N0 M0	GX G1-3	dolní
	T3 N0 M0	G1	horní/střední
Stadium IIB	T3 N0 M0	GX	jakákoliv
	T3 N0 M0	G2-3	horní/střední
	T3 N0 M0	GX G1-3	X
	T1 N1 M0	GX G1-3	jakákoliv
Stadium IIIA	T1 N2 M0	GX G1-3	jakákoliv
	T2 N1 M0	GX G1-3	jakákoliv
Stadium IIIB	T2 N2 M0	GX G1-3	jakákoliv
	T3 N1-2 M0	GX G1-3	jakákoliv
	T4a N0 M0	GX G1-3	jakákoliv
Stadium IVA	T4a N2 M0	GX G1-3	jakákoliv
	T4b N0-2 M0	GX G1-3	jakákoliv
	jakékoliv T N3 M0	GX G1-3	jakákoliv
Stadium IVB	jakékoli T jakékoli N M1	GX G1-3	jakákoliv
Rozdělení do patologických stadií po neoadjuvantní léčbě – spinocelulární karcinom (kategorie ypT, ypN)			
Stadium I	T0-2 N0 M0		
Stadium II	T3 N0 M0		
Stadium IIIA	T0-2 N1 M0		
Stadium IIIB	T3 N1 M0		
	T0-3 N2 M0		
	T4a N0 M0		
Stadium IVA	T4a N1-2 M0		
	T4a NX M0		
	T4b N0-2 M0		
Stadium IVB	Jakékoli T jakékoli N M1		

Rozdělení do klinických stadií – adenokarcinom	
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium IIA	T1 N1 M0
Stadium III	T2 N1 M0
	T3-T4a N0-1 M0
Stadium IVA	T1-T4a N2 M0
	T4b N0-2 M0
	Jakékoli T N3 M0
Stadium IVB	Jakékoli T jakékoli N M1

Rozdělení do patologických stadií – adenokarcinom		
	pT pN M	Grade
Stadium 0	Tis N0 M0	–
Stadium IA	T1a N0 M0	GX G1
Stadium IB	T1a N0 M0	G2
	T1b N0 M0	GX G1-2
Stadium IC	T1 N0 M0	G3
	T2 N0 M0	G1-2
Stadium IIA	T2 N0 M0	GX G3
Stadium IIB	T1 N1 M0	GX G1-3
	T3 N0 M0	GX G1-3
Stadium IIIA	T1 N2 M0	GX G1-3
	T2 N1 M0	GX G1-3
Stadium IIIB	T2 N2 M0	GX G1-3
	T3 N1-2 M0	GX G1-3
	T4a N0-1 M0	GX G1-3
Stadium IVA	T4a N2 M0	GX G1-3
	T4b N0-2 M0	GX G1-3
	Jakékoli T N3 M0	GX G1-3
Stadium IVB	Jakékoli T jakékoli N M1	GX G1-3
Rozdělení do patologických stadií po neoadjuvantní léčbě – adenokarcinom (kategorie ypT, ypN)		
Stadium I	T0-2 N0 M0	
Stadium II	T3 N0 M0	
Stadium IIIA	T0-2 N1 M0	
Stadium IIIB	T3 N1 M0	
	T0-3 N2 M0	
	T4a N0 M0	
Stadium IVA	T4a N1-2 M0	
	T4a NX M0	
	T4b N0-2 M0	
	Jakékoli T N3 M0	
Stadium IVB	Jakékoli T jakékoli N M1	
POZN	Pro určení stadia pN0 je podmínka vyšetření minimálně 7 lymfatických uzlin.	

7 Léčba dle klinického stadia

U všech pacientů s karcinomem jícnu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění nutriční podpory (nutriční jejunostomie, perkutánní endoskopická gastrostomie, jícnový stent). PEG a stent je nevhodný plánuje-li se chirurgický výkon. Posouzení strategie léčby probíhá cestou multidisciplinárního týmu. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta.

„Limitované onemocnění“ (cT1-T2cN0M0)

Základem je chirurgická léčba. U pacientů s T1a adenokarcinomem je preferována endoskopická resekce. U pacientů s nádorem T1/T2N0 je primární léčba chirurgická, bez neoadjuvantní léčby. Není-li operace možná z důvodu komorbidit nebo nesouhlasu pacienta, je preferována kombinovaná chemoradioterapie, která má lepší výsledky než radioterapie samotná. Doporučení pro endoskopickou léčbu premaligních a časných maligních lézí jícnu jsou zpracovány a dostupné na www.endoskopiste.cz/wp-content/uploads/2021/06/barrett-guidelines.pdf

„Lokálně pokročilé onemocnění“ (cT3-T4 nebo cN1-3 M0)**Neoadjuvantní léčba je indikována u operabilních pacientů.**

U pacientů se **skvamozním karcinomem** je preferována chemoradioterapie před pouhou chemoterapií (dosažení vyššího počtu radikálních resekcí a lepší lokální kontroly). Standardem léčby je tedy neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, následně operace. Preferovaným chemoterapeutickým režimem je režim studie CROSS (paklitaxel/karboplatina podávaný 1× týdně s radioterapií o dávce 41,4 Gy aplikované ve 23 frakcích).

Definitivní kurativní chemoradioterapie (CHTRT) se doporučuje v případě krční lokalizace nádoru a je volbou u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekeabilní nádor, komorbidit, odmítnutí pacientem). Po definitivní chemoradioterapii je indikováno sledování. V případě perzistence tumoru či lokální progresu může následovat elektivní chirurgický výkon.

Tradičním standardním režimem definitivní chemoradioterapie jsou čtyři série chemoterapie založené na fluorouracilu (kapecitabinu) a cisplatině v kombinaci s radioterapií o dávce 50,4 Gy v 28 frakcích (nebo 50 Gy ve 25 frakcích). Dávka radioterapie >50,4 Gy nepřinesla lepší lokální kontrolu ani delší přežití, navíc dávky nad >55 Gy zvyšovaly pooperační mortalitu a morbiditu v případě salvage ezofagektomie. Alternativním chemoterapeutickým režimem je 6× FOLFOX nebo režim studie CROSS (týdenní paklitaxel s karboplatinou). Tento režim je lépe tolerován a akceptován jako standard i v rámci definitivní chemoradioterapie.

Pro **adenokarcinomy jícnu a gastroezofageální junkce** je indikována perioperační chemoterapie nebo neoadjuvantní chemoradioterapie.

Perioperační chemoterapie (CHT) je založena na kombinaci docetaxelu, oxaliplatinu a fluoropyrimidinu, případně dle stavu pacienta, jeho věku a komorbidit pouze na dvojkombinaci platinového derivátu a fluoropyrimidinu, v celkové délce 8–9 týdnů před a 8–9 týdnů po operaci (viz doporučení u karcinomu žaludku).

Dle retrospektivní metaanalýzy dat z pěti randomizovaných studií fáze III vedla perioperační chemoterapie založená na dvojkombinaci 5-fluorouracilu a platinovém derivátu u skupiny s MSI-H/MMR-D k horším výsledkům než samostatná chirurgie, a proto by tato skupina pacientů neměla být léčena perioperační dvojkombinací fluoropyrimidinu a platinového derivátu.

Perioperační léčba u dMMR/MSI-H adenokarcinomu: prospektivní studie fáze II, a to francouzská NEONIPIGA (ipilimumab/nivolumab), italská INFINITY (tremelimumab/durvalumab), dokladovaly u pacientů s lokálně pokročilým primárně operabilním dMMR/MSI-H adenokarcinomem GEJ/žaludku léčených samotnou neoadjuvantní imunoterapií dosažení patologické kompletní remise (pCR) až v 60 % případů (pT0N0). Podobně data ze studie fáze II DANTE ověřila přínos kombinace FLOT a atezolizumab. Léčba checkpoint inhibitory nabízí u této skupiny pacientů možnost orgán zachovného postupu. Všichni pacienti s lokálně pokročilým adenokarcinomem by měli být testováni na dMMR/MSI-H stav a v případě deficitu/instability konzultováni cestou multidisciplinárního týmu. Léčba checkpoint inhibitory v této indikaci však není hrazena a postup by měl být individuální.

Neoadjuvantní chemoradioterapie: je preferovaným postupem u proximálněji uložených či hraničně operabilních tumorů; preferovaným režimem je paklitaxel/karboplatina, případně lze použít kombinaci fluorouracil/oxaliplatinu. Oxaliplatinu nahradila cisplatinu pro srovnatelný efekt při lepší toleranci. Neoadjuvantní chemo (radio) terapie je následována resekcí nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin.

Přímé srovnání efektu neoadjuvantní chemoradioterapie versus chemoterapie provedla v roce 2021 randomizovaná studie fáze III Neo-AEGIS. Neo-AEGIS porovnávala dva standardní režimy, a to předoperační CHTRT (CROSS režim) a perioperační CHT (režim ECF nebo FLOT). Mezi oběma léčebnými rameny nebyl pozorován žádný rozdíl v OS, avšak v rameni s radioterapií bylo dosaženo vyšší lokoregionální odpovědi a vyššího počtu patologických kompletních remisí. Většina pacientů v rameni s CHT však byla léčena starším režimem ECF a nikoliv více účinným režimem FLOT. Definitivní porovnání obou léčebných modalit poskytnou data ze studie ESOPEC, která srovnává režim CROSS s FLOT.

Adjuvantní imunoterapie u lokálně pokročilého karcinomu jícnu a GEJ: ve studii CheckMate 577 prodloužila adjuvantní imunoterapie nivolumabem dobu do relapsu onemocnění pacientů (DFS) s karcinomem jícnu a GEJ, kteří byli léčeni neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapií s následnou operací a nedosáhli kompletní remise (medián DFS byl 22,4 měsíců vs 11,0 měsíců v rameni s placebem (HR pro rekurenci či smrt 0,69; 96,4 % CI, 0,56 až 0,86; P <0,001).

Léčba inoperabilního lokálně pokročilého/metastatického onemocnění**Systémová léčba**

- Výběr chemoterapeutického režimu v první linii závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Systémová chemoterapie adenokarcinomu jícnu a GEJ je analogická léčbě adenokarcinomu žaludku. **U skvamozního karcinomu** je preferována kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu. Většina režimů u

skvamozního karcinomu je přejata ze studií s adenokarcinomem, nicméně studie fáze II potvrdily standard kombinace cisplatinu a 5-FU. Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatinu a oxaliplatinu. Starší a křehcí pacienti mohou být na základě dat ze studie fáze III GO2 léčení režimem XELOX, případně FOLFOX, s redukcí dávky na 60 %. Tento režim prokázal stejnou účinnost s nižší toxicitou. Podobně, stejná studie prokázala benefit pro skupinu pacientů, u nichž byla zvažována pouze symptomatická terapie, OS byl nesignifikantně delší při použití chemoterapie versus BSC.

- U **adenokarcinomu** je standardem kombinace fluorouracilu a oxaliplatinu, případně cisplatinu. Efektivita a dobrá tolerance irinotekanu byla prokázána ve francouzské studii f. III (French Intergroup Study). FOLFIRI je léčebnou alternativou k platinovému režimu v první linii metastatického onemocnění (2A). U adenokarcinomů gastroezofageální junkce s expresí HER2 prodloužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatinu/fluorouracil. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresi HER2 a výsledek IHC2+ potvrzen pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. V případě kontraindikace nebo intolerance cisplatinu je možná náhrada oxaliplatinou.
- U HER2 pozitivních adenokarcinomů GEJ a žaludku je po progresi po předchozí léčbě režimem založeném na trastuzumabu indikován *trastuzumab deruxtekan (podrobněji viz adenokarcinom žaludku).
- Chemoterapie dalších linií závisí na celkovém stavu pacienta a předchozí chemoterapii. Studie REGARD a RAINBOW zavedly standardní léčbu 2. linie – důkaz o prodloužení přežití v randomizované studii fáze III oproti placebo – na základě těchto studií je *ramucirumab (CYRAMZA) od 12/2014 registrován EMA v této indikaci samostatně nebo v kombinaci s paklitaxelem. Cytostatika s prokázanou aktivitou jsou taxany, irinotekan.
- Chemoterapie 3. a vyšší linie. *Trifluridine/tipiracil je cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinofosforylázy tipiracilu, jehož účinnost a bezpečnost byla zhodnocena studií III. fáze (TAGS) u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce), kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stádium onemocnění zahrnující chemoterapii založenou na fluoropyrimidinu, platině a buď taxanu nebo irinotekanu, spolu s odpovídající terapií anti HER2. Trifluridine/tipiracil vedl ke statisticky signifikantnímu zlepšení OS (medián OS 5,7 měsíce vs 3,6 měsíce v rameni s placebem; HR 0,69 (95% CI: 0,56, 0,85; p = 0,0003).

Imunoterapie u lokálně pokročilého a metastatického karcinomu jícnu a GEJ

Imunoterapie je v **první linii** účinná u obou histologických typů s lehce lepším efektem u skvamozního karcinomu.

Studie fáze III CheckMate 648 randomizovala pacienty s lokálně pokročilým inoperabilním či metastatickým **skvamozním karcinomem** do ramene s nivolumabem, fluorouracilem a cisplatinou nebo nivolumabem plus anti-CTLA-4 protilátkou ipilimumabem nebo chemoterapií samotnou. Pacienti léčení nivolumabem, fluorouracilem a cisplatinou měli prodloužený OS ve srovnání s chemoterapií samotnou, s maximem účinku ve skupině exprimující PD-L1 (hodnoceno dle TPS \geq 1%: medián OS 15,4 versus 9,1 měsíce (HR 0,54, 99,5% CI 0,37-0,80; P<0,001)). Nivolumab–ipilimumab také prodloužuje OS ve srovnání s chemoterapií (TPS \geq 1%: medián OS 13,7 versus 9,1 měsíce; HR 0,64; 98,6% CI, 0,46 – 0,90; P=0,001), avšak nikoliv dobu bez příznaků onemocnění (PFS), navíc bylo v rameni s kombinovanou imunoterapií zaznamenáno více časných úmrtí.

Na základě této studie je kombinace nivolumab s fluorouracilem a cisplatinou či nivolumab/ipilimumab standardem první linie léčby u pacientů s TPS \geq 1%. S ohledem na časná úmrtí v prvních měsících léčby samostatnou imunoterapií a nesignifikantní PFS je preferováním režimem kombinace nivolumabu s chemoterapií.

Podobně pembrolizumab a ostatní check point inhibitory (camrelizumab, tislelizumab, sintilimab etc.) mají data o účinnosti ze studií f. III. Tyto checkpoint inhibitory však nejsou v indikaci léčby první linie u skvamozního karcinomu v ČR hrazeny.

Studie fáze III CheckMate 649 hodnotila efekt kombinace nivolumab + režim s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou u nepředléčených pacientů s neresekabilním nebo **metastatickým HER2 negativním adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu**. Pacienti v rameni s nivolumabem dosáhli lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití, což tuto kombinaci etablovalo jako nový léčebný standard první linie pro adenokarcinomy s PD-L1 expresí definovanou jako CPS \geq 5 (mOS 14,4 versus 11,1 měsíce, HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86]; p<0,0001).

U **skvamozního karcinomu** prokázal **nivolumab v druhé linii** po předlčení fluoropyrimidinem a platinovým derivátem prodloužení celkového přežití (10,9 vs 8,4 měs, HR 0,77) a trvání léčebné odpovědi (6,9 vs 3,9 měs.) ve srovnání s paklitaxelem či docetaxelem.

Pacienti s metastatickým **MSI high adenokarcinomem žaludku** dosahují vyšší odpovědi, ale i dlouhodobého léčebného efektu při léčbě anti-PD-1 terapií.

Retrospektivní analýza randomizovaných studií fáze III (KEYNOTE-062, CheckMate-649, JAVELIN Gastric 100 and KEYNOTE- 061) zahrnující 2545 pacientů se zhodnoceným MSI stavem, z čehož 123 (4,8 %) mělo MSI-high karcinomy,

publikovala HR pro celkové přežití (OS) při léčbě založené na anti-PD-1 0,34 (95% CI: 0,21-0,54) pro MSI-nádory versus 0,85 [95% confidence interval (CI): 0,71-1,00] pro mikrosatelitně stabilní nádory. Prospektivní data ze studie Keynote 158 (pembrolizumab) a ze studie NO LIMIT (ipilimumab/nivolumab) potvrdila účinnost a možnost dosažení dlouhodobé remise při použití imunoterapie u metastatického onemocnění a pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby *imunoterapií. Podobně pacienti, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu, jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory *entrectinibem a *larotrectinibem.

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

Klinická onkologie: MUDr. Radka Obermannová, Ph.D., MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D., MUDr. Peter Grell, Ph.D., MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D., Doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Chirurgie: Doc. MUDr. Václav Jedlička, Ph.D.

Gastroenterologie: Doc. MUDr. Jan Trna, Ph.D., prim. MUDr. Milena Šachlová CSc.

Radiační onkologie: MUDr. Eva Dvořáková, MUDr. Petr Pospíšil, Ph.D.

Nukleární medicína: Doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.

Radiodiagnostika a intervenční radiologie: MUDr. Jan Křístek, Ph.D.

Patologie: MUDr. Pavel Fabián, Ph.D.

Genetika: Doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

9 Chemoterapeutické režimy:

Viz doporučení ČOS- „Modrá kniha“ a karcinomy žaludku

10 Doporučení sledování:

U pacientů s dosaženou CR po konkomitantní CHT/RT, bez následné resekce je doporučeno provádět kontroly jednou za 3 měsíce, s cílem detekce recidivy a zvážení „salvage surgery“. Sledování pacientů po léčbě je zaměřeno na léčbu symptomů vyvolaných samotnou terapií (nutriční poradenství, dilatace stenózy anastomózy, atd.) a na pátrání po případném relapsu onemocnění, který se objevuje nejčastěji do dvou let po lokální léčbě (~90 %), popsány jsou však i pozdní relapsy po více než 5 letech. Výskyt metachronní malignity (sekundární nádor v reziduu ezofagu nebo v případě spinocelulárního karcinomu i výskyt nádoru v jiném orgánu- oblasti hlavy, krku a plic) jsou rovněž předmětem zájmu dlouhodobé dispenzarizace.

V případě asymptomatického pacienta je doporučena **kontrola každých 3-6 měsíců po dobu prvních dvou let, každých 6-12 měsíců po dobu 3-5 let a poté ročně**. Kontrolní vyšetření zahrnuje anamnézu a fyzikální vyšetření. Každých 6-12 měsíců po dobu 5 let je vhodný odběr krevního obrazu a biochemické vyšetření krve, dále je odběr krve indikován dle klinického stavu. Význam nádorových markerů v rámci follow-up (CEA a jiných) není jasný, nedoporučuje se.

Tabulka: Doporučené sledování dle stádia a s přihlédnutím k nejčastějším pozdním NÚL, adaptováno z NCCN 2022, tabulka zahrnuje pouze sledování po komplexní onkologické léčbě (tedy vyjma časná stádia onemocnění)

Vyšetření	Klinické stádium	rok				
		1	2	3	4-5	6-10
Klinická kontrola /striktury, plicní a kardiální symptomy/		2-4x	2-4x	2x	1x	1x
Laboratorní kontrola	Je-li klinicky indikováno, CEA není rutinní součástí sledování					
Ezofagoduodenoskopie /riziko striktury/	T1b jakékoliv N po ezofagektomii	Je-li klinicky či radiologicky indikováno				
	T1b jakékoliv N po ezofagektomii, u pacientů s Barrettovým jícnem po inkompletní resekci	4x	2-4x	1x	1x	
Ezofagoduodenoskopie + EUS v případě zvažované záchranné operace	T1b jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT	2-4x	2-4x	1x	1x	
	T2-T4, jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT, operaci	Je-li klinicky indikováno				
	T2-T4N0-N+ po definitivní CHT/RT	2-4x		2x	Je-li klinicky indikováno	
CT /riziko postradiační pneumonitidy/	T1b jakékoliv N po operaci (pouze, je-li pacient schopen kurativní terapie pro rekurenci)	1x	1x	1x	Je-li klinicky indikováno	
	T1b jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT	2-4x	2-4x	1x	Je-li klinicky indikováno	
	T2-T4, jakékoliv N po definitivní konkomitantní CHT/RT a operaci (pouze, je-li pacient schopen kurativní terapie pro rekurenci)	2x	2x	Je-li klinicky indikováno		

11 Literatura:

.André T, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. J Clin Oncol. 2022 Aug 15;JCO2200686. doi: 10.1200/JCO.22.00686. Epub ahead of print. PMID: 35969830.

- Hall PS, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(6):869-877.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 3.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

4. Obermannová R et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2022, S0923-7534(22)01850-6.
5. Okines AF, et al. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.
6. Reynolds J, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 4004-4004
7. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
8. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, 2017.
9. Modrá kniha České onkologické společnosti. 3.2024 Brno
10. Krejčí, Mužík, Dušek: Novotvary 2019-2021 ČR, <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021>