

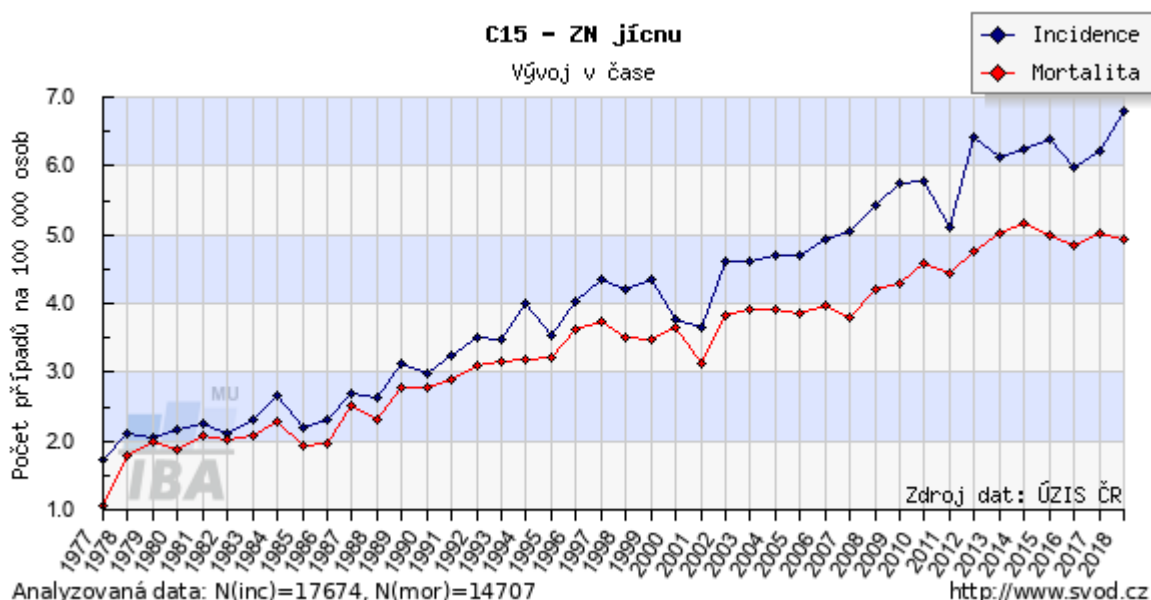
## 1 Epidemiologie

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 poškození uzlin (Tab.3).

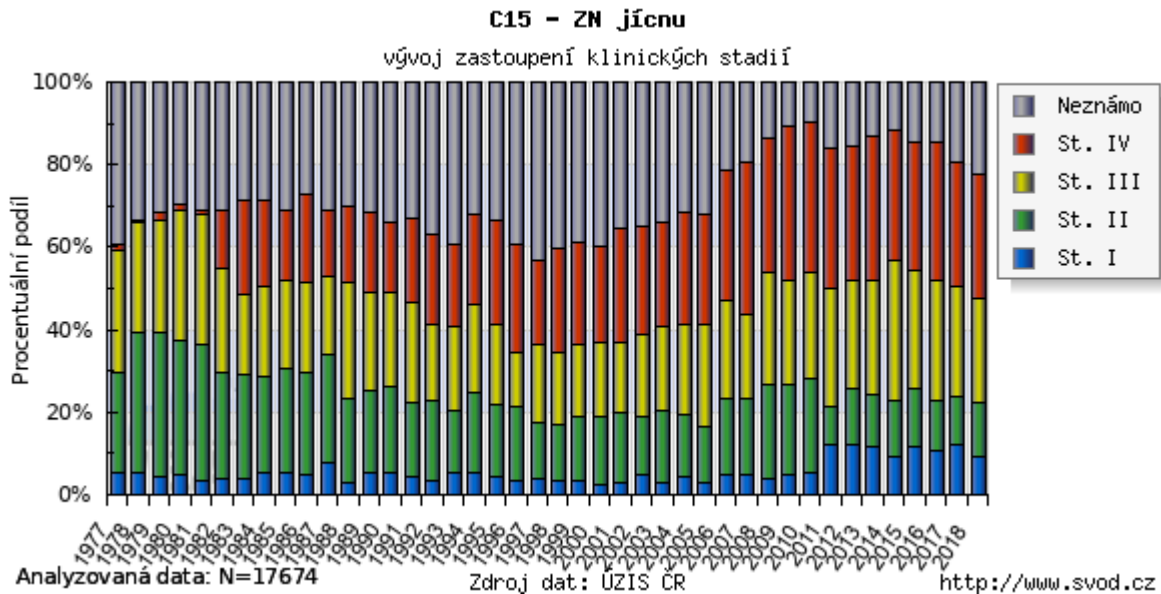
**Tab.1.** Incidence a mortalita ZN jícnu v České republice (2018). Zdroj: Národní onkologický registr ČR

ZN jícnu		MUŽI		ŽENY	
		abs.	na 100 000	abs.	na 100 000
C15	incidence	588	11,24	133	2,46
	mortalita.	442	8,45	82	1,52

**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 jankce 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
- Stav 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/m<sup>2</sup>)
- 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).
- <sup>18</sup>F-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 iniciačních 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 resekcího 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 junnkí.

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 junnke).

Tab. Stadia pro spinocelulární karcinom a adenokarcinom jícnu a gastroezofageální junnke 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
<b>Rozdělení do klinických stadií – spinocelulární karcinom</b>	
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
<b>Rozdělení do patologických stadií – spinocelulární karcinom</b>	

	<b>pTpNM</b>	<b>Grade</b>	<b>Lokalizace</b>
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
<b>Rozdělení do patologických stadií po neoadjuvantní léčbě – spinocelulární karcinom (kategorie ypT, ypN)</b>			
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		

<b>Rozdělení do klinických stadií – adenokarcinom</b>	
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](http://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 **spinocelulárním karcinomem** je preferována chemoradioterapie než pouze chemoterapie (dosážení vyššího počtu radikálních resekcí, lepší lokální kontroly a přežívání). 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** se doporučuje v případě krční lokalizace nádoru a je volbou u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekabilní nádor, komorbidita, odmítnutí pacientem). Po definitivní chemoradioterapii je indikováno sledování. V případě perzistence tumoru či lokální progresse 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 OS, navíc dávky nad >55 Gy zvyšovaly postoperační 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** je založena na kombinaci docetaxelu, platinového derivátu a fluoropyrimidinu (režim FLOT), 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).

**Neoadjuvantní chemoradioterapie:** je preferovaným režimem 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.

**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**

Chemoterapie je indikována pro léčbu pacientů s dobrým PS.

**Chemoterapie 1. linie pro pokročilý a metastatický karcinom jícnu**

Výběr chemoterapeutického režimu závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Terapie adenokarcinomu jícnu a GEJ je analogická léčbě adenokarcinomu žaludku. U spinocelulárního karcinomu je preferována kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu. Většina režimů u spinocelulárního 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.

U adenokarcinomu – standardem je 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. U adenokarcinomu gastroezofageální junkce s expresí HER2 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatinu/fluorouracil. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresi HER2 s výsledkem IHC3+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. V případě kontraindikace nebo intolerance cisplatinu je možná náhrada oxaliplatinou.

**Chemoterapie dalších linií** závisí na celkovém stavu pacienta a předchází 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.

Sekce: <b>NLPP</b>	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA: <b>Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální junkce</b>	Strana procedury: 8/10
-----------------------	---	------------------------------

**Chemoterapie 3. a vyšší linie. Trifluridine/tipiracil** je cytostatická kombinace antimetabolitu trifluridinu a inhibitoru thymidinfosforylázy tiperacilu, jehož účinnost a bezpečnost byla zhodnocena studií III. fáze (TAGS) u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (včetně adenokarcinomu gastroezofageální 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;  $p = 0,0003$ ). **Tento lék nemá v uvedené indikaci k 2.5.2022 v ČR úhradu.**

### Imunoterapie u lokálně pokročilého a metastatického karcinomu jícnu a GEJ

Imunoterapie je účinná u obou histologických typů s lehce lepším efektem u spinocelulárního karcinomu.

Studie fáze III KEYNOTE-590 hodnotila efekt anti-PD-1 protilátky **pembrolizumabu** v kombinaci s fluorouracilem a cisplatinou proti samotné chemoterapii. Většina pacientů (73%) měla nádor typu spinocelulárního karcinomu. Nejdelšího přežití bylo dosaženo u pacientů se skvamózní histologií a pacientů s vysokou expresí PD-L1, (CPS  $\geq 10$ ) Avšak mírného zlepšení bylo dosaženo i u: všech pacientů s CPS  $\geq 10$ ; všech pacientů s skvamózní histologií a všech randomizovaných pacientů. Post hoc analýza neprokázala benefit pembrolizumabu v případě PD-L1 CPS  $< 10$ .

Studie fáze III CheckMate 648 randomizovala pacienty s lokálně pokročilým inoperabilním či metastatickým spinocelulárním karcinomem do ramene s **nivolumabem**, fluorouracilem a cisplatinou nebo nivolumabem plus anti-CTLA-4 protilátkou ipilimumabem nebo chemoterapií samotnou. Pacienti léčeni nivolumabem, fluorouracilem a cisplatinou měli prodloužený OS ve srovnání s chemoterapií samotnou, s maximem účinku ve skupině exprimující PD-L1 (hodnoceno dle TPS). Nivolumab–ipilimumab také prodlužuje OS ve srovnání s chemoterapií, avšak nikoliv dobu bez příznaků onemocnění (PFS), navíc bylo v rameni s kombinovanou imunoterapií zaznamenáno více časných úmrtí.

Studie CheckMate 649 hodnotila efekt kombinace **nivolumab** + režim s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou u nepředléčených pacientů s neresekabilním nebo metastatickým HER 2 negativním adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu. Ve studii CheckMate 649 dosáhli pacienti s vyšší PD-L1 expresí (CPS  $\geq 5$ ) lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití v rameni s nivolumabem.

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

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.

U **spinocelulárního 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. Nivolumab je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím skvamózním karcinomem jícnu po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu a platinu.

Pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby **imunoterapií** ve vyšších liniích, podobně skupina pacientů, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory **entrektinibem a larotrektinibem**.

## 8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitě 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 zvažení „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 %), popsané 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.

	1-2. rok	3-5. rok	> 5 let	> 10 let
Klinické vyšetření	3-6 měsíců	6-12 měsíců	ročně	1-2 roky
Laboratorní vyšetření	3-6 měsíců	6-12 měsíců	dle klinických symptomů	dle klinických symptomů
GFS	6-12 měsíců	ročně	dle klinických symptomů	dle klinických symptomů
Zobrazovací vyšetření	Indikujeme pouze v případě klinického podezření na recidivu onemocnění nebo při řešení nežádoucích účinků léčby (např. poléčebná stenóza jícnu)			
Monitorace nutrice	Při každé návštěvě			

## 11 Literatura:

Modrá kniha České onkologické společnosti. 3. 2022 Brno

Dušek L., Mužik J., Kubásek. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2016-10-15]. Dostupný z WWW:<http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 - 8861.

Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcin- oma. Lancet 2013; 381(9864): 400–412

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 1.2022, dostupný z WWW:<http://www.nccn.org>.

Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOSAnnals of Oncology 30: 34–43, 2019. doi:10.1093/annonc/mdy498. Published online 22 November 2018

Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gatroensophageal Cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20.

Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-upAnn Oncol (2016) 27 (suppl 5): v50-v57.

Stahl et al Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Onc 2005;23:2310- 2317.

Bedenne L, et al. Randomised phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). Proc Am Soc Clin Oncol;21:130a(Abstr 519).

Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol*(Meeting Abstracts) 2010;28:4004.

Lee SS, Kim S, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with free different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37:829-835.

Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion 5-FU and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:2844-2850.

Gebski V, Burmeister B, Smithers B. M., Foo K., Zalcberg J., Simes J.: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 8(3), 226-234.

TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, 2017.

Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab 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. *The Lancet.* Volume 15, No. 11, p1224 – 1235, 2014.

Fuchs CHS, Tomasek J, Zong CHJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial *The Lancet* Volume 383, No. 9911, p 31–39, 4 2014.

Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab 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. *The Lancet.* Volume 15, No. 11, p1224 – 1235, 2014.

Guimbaud R, et al: Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup: Study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526.

Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21

Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013.

Shitara K, Özgüroglu M, Bang Y-J et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10142): 123–133.

Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10111): 2461–2471