

2. ZHOUBNÝ NOVOTVAR JÍCNU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE (C15, C16.0)

Zahrnuje skvamozní karcinom (lokalizován zejména v proximálních 2/3 jícnu) a adenokarcinom (v distálním jícnu a gastroezofageální junkci). U všech pacientů s karcinomem jícnu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpůrné léčbě, zejména zajištění nutriční podpory. Posouzení strategie léčby probíhá cestou multidisciplinární komise. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta. Doporučené léčebné postupy jsou kategorie 1, není-li uvedeno jinak.

Chirurgická léčba:

Chirurgická resekce karcinomu jícnu (ezofagektomie) je indikována ve stadiu I–IV a vždy po individuálním posouzení multidisciplinární komise. Chirurgická léčba se týká všech oddílů jícnu s výjimkou krčního jícnu, kde je preferována definitivní chemoradioterapie, i zde lze však ve výjimečných případech volit chirurgické řešení. Klíčovým faktorem úspěšnosti chirurgické resekce je vzhledem k náročnosti výkonu a zátěže pro pacienta optimální selekce pacientů schopných provést extenzivní chirurgický výkon. Důležitá je adekvátní předoperační příprava včetně rehabilitace a nutriční intervence. Rozsah resekce jícnu a typ výkonu je dán lokalizací nádoru a rozsahem nádorového postižení včetně uzlin. Dále zde hraje roli i expertíza operátora. V případě karcinomu kardia je indikace ezofagektomie jednoznačná u nádoru typu Siewert I, většinou u nádorů Siewert II tam, kde orální konec nádorů zasahuje více jak 3 cm nad gastroezofageální junkci, v tomto stadiu ale není optimální postup vyjasněn (je možná ezofagektomie i gastrektomie). Nádory typu Siewert III jsou léčeny jako primární nádory žaludku. Ve výjimečných případech rozsáhlých nádorů postihujících žaludek i jícnem bez významného postižení uzlin je možná ezofagogastrektomie. Operace se liší typem přístupu (pravostranná či levostranná torakotomie a laparotomie, torakofrenolaparotomie, ezofagektomie bez torakotomie), volbou štěpu – náhrady jícnu a jeho umístěním (žaludek, tlusté střevo, jejunum v původní lokalizaci v zadním mediastinu či retrosternálně), technikou anastomozy a její lokalizací (nitrohruďní, krční). Nedílnou součástí operačního výkonu je lymfadenektomie, jedná se o standardní či rozšířenou (en bloc) lymfadenektomii, zahrnující spádové oblasti jícnu v celém jeho nitrohruďním a nitrobřišním průběhu. V indikovaných případech se může jednat o tzv. lymfadenektomii 3 polí, tj. včetně krční disekce.

V určité části případů lze jícnem resekovat miniinvasivně (MIE), jedná se buď o čistě miniinvasivní či kombinované (hybridní) výkony, totéž se týká robotických ezofagektomií (RAMIE), jejichž podíl celosvětově narůstá. Miniinvasivní výkony jsou spojeny s nižší perioperační morbiditou, kratší délkou hospitalizace, dle některých studií i s prodlouženým přežíváním pacientů.

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, neresekabilní nádor, komorbidita, odmítnutí pacientem). Po definitivní che-

moradioterapii 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 postoperační mortalitu a morbiditu v případě salvage ezofagektomie. Alternativním chemoterapeutickým režimem je 6x 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 adenokarcinomů: 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 záchovného 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 resekci 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 CHRT (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)).

Lokálně pokročilé neresekabilní či metastatické 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 chemo-

terapie 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 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatinou/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 významnému 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 skvamózního karcinomu. Studie fáze III CheckMate 648 randomizovala pacienty s lokálně pokročilým inoperabilním či metastatickým **skvamózním 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 prodlužuje 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 preferovaným 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 skvamózního karcinomu v ČR hrazeny.

Studie fáze III CheckMate 649 hodnotila efekt kombinace **nivolumab** + režim s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou u nepředlčených 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 **skvamózního 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 KEYNO-

TE-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 *entrektinibem a *larotrektinibem.

Prediktivní vyšetření

Pro **skvamozní karcinom** je podmínkou léčby první linií chemoterapie a **nivolumabu**, případně kombinací **nivolumab/ipilimumab** hodnota TPS \geq 1%, pro léčbu *pembrolizumabem hodnota PD-L1 exprese vyjádřena CPS \geq 10.

U všech pacientů s adenokarcinomem GEJ a žaludku je doporučeno vyšetřit HER2 a MSI-H/MMR-D před stanovením strategie léčby, v (neo)adjuvantním záměru před zahájením chemoterapie.

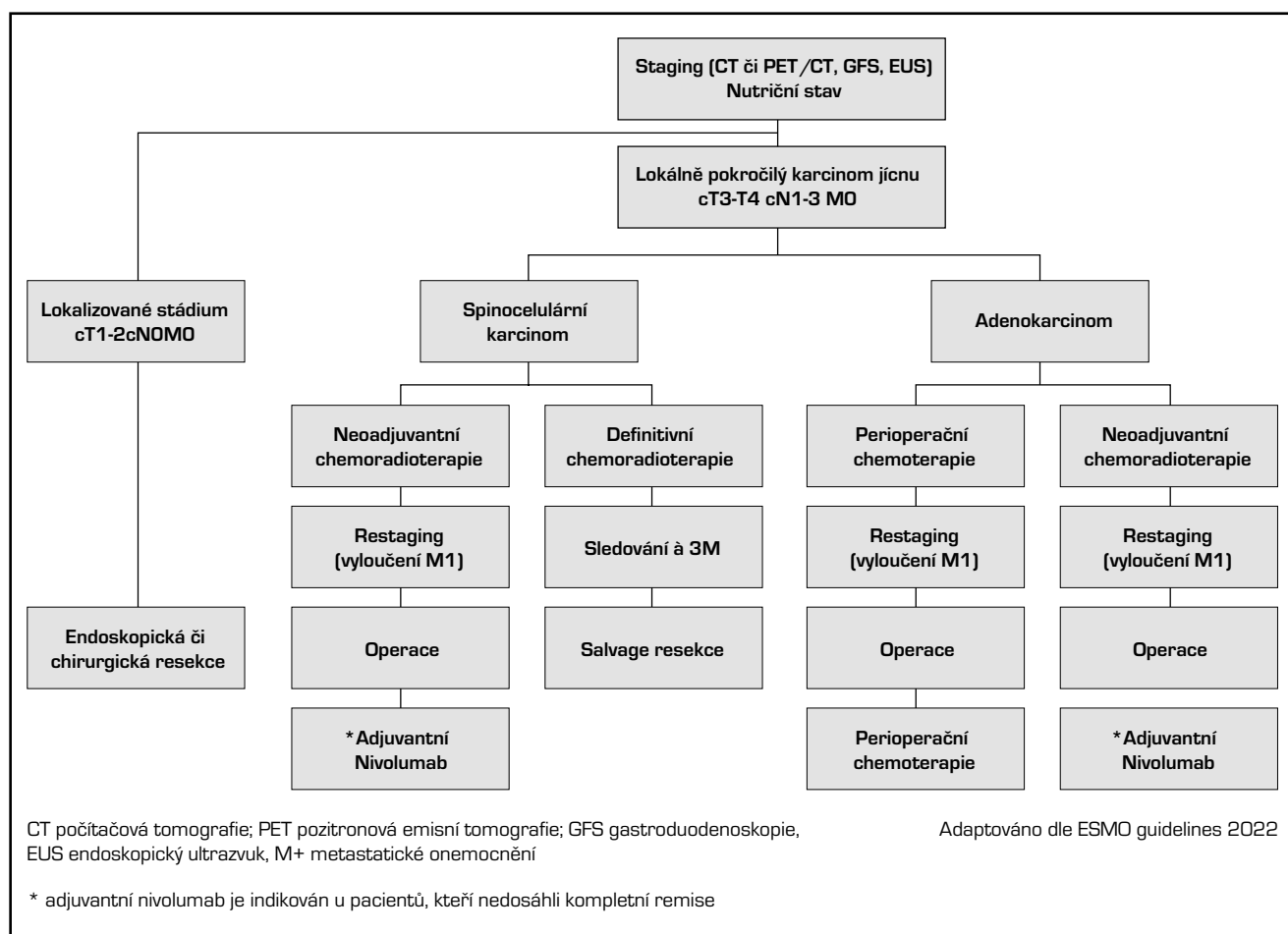
Ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit i PD-L1 expresi.

Hodnocení PD-L1 exprese se liší dle histologického typu a použitého checkpoint inhibitoru. U adenokarcinomu je indikací k léčbě nivolumabem CPS \geq 5.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrektinibem a entrektinibem) a u pacientů v dobrém stavu při vyčerpání možností standardní léčby testování NGS a vyšetření TMB. Dále je doporučováno vyšetření DPYD k predikci toxicity chemoterapie fluoropyrimidiny.

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění nebylo v této indikaci k 1. 3. 2024 rozhodnuto.**

Obr.č.1. Algoritmus léčby lokálně pokročilého karcinomu jícnu.



Příklady léčebných schémat

(pro adenokarcinom více v kapitole karcinomu žaludku)

Konkomitantní chemoradioterapie

	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
cisplatina	75	i.v. inf.	1.	
**5-fluorouracil	750–1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	à 4 týdny
<i>** týden 1.,5.,8.,11.</i>				
cisplatina	30	i.v. inf.	1.	
kapecitabin	800	p.o. 2x denně	1.–5.	weekly po dobu 5 týdnů
paklitaxel	50	i.v. inf.	1.	
karboplatina AUC	2	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
oxaliplatin	85	i.v. inf.	1., 15., 29.	
5-fluorouracil	180	i.v. 24 hod. kont. inf.	1.–33.	

Poznámka: léčebná schémata pooperační CHT/RT, perioperační a paliativní chemoterapie – viz (C16).

*nivolumab	240	i.v. inf.	1	à 2 týdny
+ FOLFOX				
oxaliplatin	85	i.v. inf.	1	
leucovorin	200	i.v. inf.	1	
5- fluorouracil	400	i.v. bolus	1	
5- fluorouracil	1200	i.v. kont.	1–2	
*nivolumab	360	i.v. inf.	1	à 3 týdny
+ XELOX				
capecitabine	1000	p.o.	1–14	2x denně
oxaliplatin	130	i.v. inf.		

Karcinom jícnu – follow up po kurativní léčbě

Všichni pacienti by měli být sledováni systematicky, nicméně konsensus pro standardní follow-up neexistuje. Naše doporučení vychází z evropských (ESMO) a amerických (NCCN) guidelines.

PET/CT a ezogagogoduodenoskopie může být součástí follow-up, je-li klinické podezření na recidivu/relaps onemocnění.

U všech pacientů doporučujeme zvážit nutnost nutriční podpory.

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		

Literatura:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 3.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
5. Obermannová R et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022, S0923-7534(22)01850-6.
6. Okines AF, et al. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.
7. Reynolds JV 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
8. 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.
9. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, 2017.