

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

Zahrnuje spinocelulární 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.

„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. Standardním chemoterapeutickým režimem k radioterapii je podání 4 cyklů cisplatina/5-FU, alternativou je 6 cyklů FOLFOX, v rámci definitivní chemoradioterapie.

„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 (dosažení vyššího počtu radikálních resekcí, lepší lokální kontroly a přežívání). Standardem léčby pacientů se spinocelulárním lokálně pokročilým karcinomem jícnu je tedy konkomitantní chemoradioterapie, následně operace. Definitivní kurativní chemoradioterapie se doporučuje v případě krční lokalizace nádoru. Definitivní chemoradioterapie je volbou u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekabilní nádor, komorbidity, odmítnutí pacientem).

Pro *adenokarcinomy* jícnu a *gastroezofageální junkce* je indikována perioperativní chemoterapie, která je založena na kombinaci docetaxelu, platinového derivátu 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. Alternativou je neoadjuvantní chemoradioterapie..

Chemoterapie cDDP/5-fluorouracil v kombinaci s RT je dosud považována za standardní. Klinické studie však potvrdily efektivitu a lepší toleranci režimů karboplatina/paklitaxel nebo oxaliplatin/5-fluorouracil s radioterapií. Neoadjuvantní chemo (radio) terapie je následována resekcí nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin.

Léčba pokročilého/metastatického onemocnění

Chemoterapie je indikována zejména pro léčbu pacientů s adenokarcinomem jícnu a dobrým PS. Význam kombinované paliativní chemoterapie v léčbě pacientů se spinocelulárním karcinomem jícnu je méně prokázáný, tudíž je preferována léčba monoterapií nebo pouze BSC.

- Chemoterapie 1. linie pro pokročilý a metastatický karcinom jícnu. Výběr chemoterapeutického režimu závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Preferována je kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu (1). Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatina a oxaliplatin (1). U adenokarcinomu – 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 adenokarcinomu gastroezofageální junkce s expresí HER2 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatina/5-fluorouracil (1). Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresí HER2 s výsledkem IHC3+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH.
- 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 (1) – 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 taxány, irinotekan.

- 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 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).

Příklady léčebných schémat

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
** týden 1.,5.,8.,11.				
cisplatina	30	i.v. inf.	1.	
kapecitabin	800	p.o. 2× denně	1.–5.	weekly po dobu 5 týdnů
Viz (8) Lee et al				
paklitaxel	50	i.v. inf.	1.	
karboplatina AUC	2	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
Viz (7) Gaast et al				
oxaliplatin	85	i.v. inf.	1., 15., 29.	
5-fluorouracil	180	i.v. 24 hod. kont. inf.	1.–33.	
Viz (9) Khushalani et al.				

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

Literatura:

1. Lordick F, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016.
2. Smyth EC, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v 38–49, 2016.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 2.2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
4. Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20.
5. 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).
6. Gaast AV, 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.
7. Lee SS, 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.
8. Khushalani NI, 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.
9. Gebski V, et al.: 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.
10. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 7. vydání, 2009.
11. Okines AF, Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii286–93.
12. Wilke HJ, 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.
13. Fuchs CHS, 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, p31–39, 4 2014.
14. Wilke HJ, 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.
15. 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.
16. 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.