

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-IVa 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 prodělat 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 expertiza operátora. V případě karcinomu kardiie, 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 jícen 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 anastomosy 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 nitrobršním průběhu. V indikovaných případech se může jednat o tzv. lymfadenektomii 3 polí, tj. včetně krční disekce.

V určité části případů lze jícen resekovat miniinvazivně (MIE), jedná se buď o čistě miniinvazivní či kombinované (hybridní) výkony, totéž se týká robotických ezofagektomií (RAMIE), jejichž podíl celosvětově narůstá. Miniinvazivní výkony jsou spojeny s nižší perioperační morbiditou, kratší délkou hospitalizace, dle některých studií i 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 než pouze chemoterapie (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 progresie 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 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, 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 (viz doporučení u karcinomu žaludku).

Dle retrospektivní metaanalýzy dat z pěti randomizovaných studií f. III vedla perioperační chemoterapie založená na dvojkombinaci 5-fluorouracilu a platinového derivátu u skupiny s MSI-H/MMR-D k horším výsledkům než samostatná chirurgie, proto je ke zvážení samostatný chirurgický výkon nebo chemoterapie FLOT.

Neoadjuvantní chemoradioterapie: je preferovaným postupem u proximálněji uložených či hraničně operabilních tumorů; preferovaným režimem je paklitaxel/karboplatina, případně lze použít kombinaci fluorouracil/oxaliplatinu. Oxaliplatin 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 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 remise. 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 pro pokročilý a metastatický karcinom jícnu

- Výběr chemoterapeutického režimu v první linii závisí na celkovém stavu pacienta, komorbiditách, profilu nežádoucích účinků léčby. Terapie adenokarcinomu jícnu a GEJ je analogická léčbě adenokarcinomu žaludku. U skvamozního karcinomu je preferována kombinace na bázi fluorouracilu a platinového derivátu (1). 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 (1). Starší a křehcí pacienti mohou být na základě dat ze studie fáze III GO2 léčeni režimem XELOX, případně FOLFOX, s redukcí dávky na 60 %. Tento režim prokázal stejnou účinnost s nižší toxicitou (1). 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 (1). 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.
- U HER2 pozitivních adenokarcinomů GEJ a žaludku je po progresi po předchozí léčbě režimem založeném na trastuzumabu indikován ***trastuzumab deruxtekan**.

- 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 placebu (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 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 skvamózního 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 skvamózního karcinomu. Nejdelšího přežití bylo dosaženo u pacientů se skvamózní histologií a pacientů s vysokou expresí PD-L1, (CPS ≥ 10). Avšak mírného zlepšení bylo dosaženo i u: všech pacientů s CPS ≥ 10 ; všech pacientů s skvamózní histologií a všech randomizovaných pacientů. Post hoc analýza neprokázala benefit pembrolizumabu v případech PD-L1 CPS < 10 .

***V České republice zatím není v této indikaci úhrada.**

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). 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 ≥ 5) lepší léčebné odpovědi, PFS a celkového přežití v rameni s nivolumabem.*

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 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. Pacienti s tumory MSI high/dMMR jsou kandidáty léčby ***imunoterapií**.

Pacienti, u nichž byla diagnostikována fúze NTRK genu jsou kandidáty terapie NTRK inhibitory ***entrectinibem** a **larotrek-tinibem**.

Prediktivní vyšetření

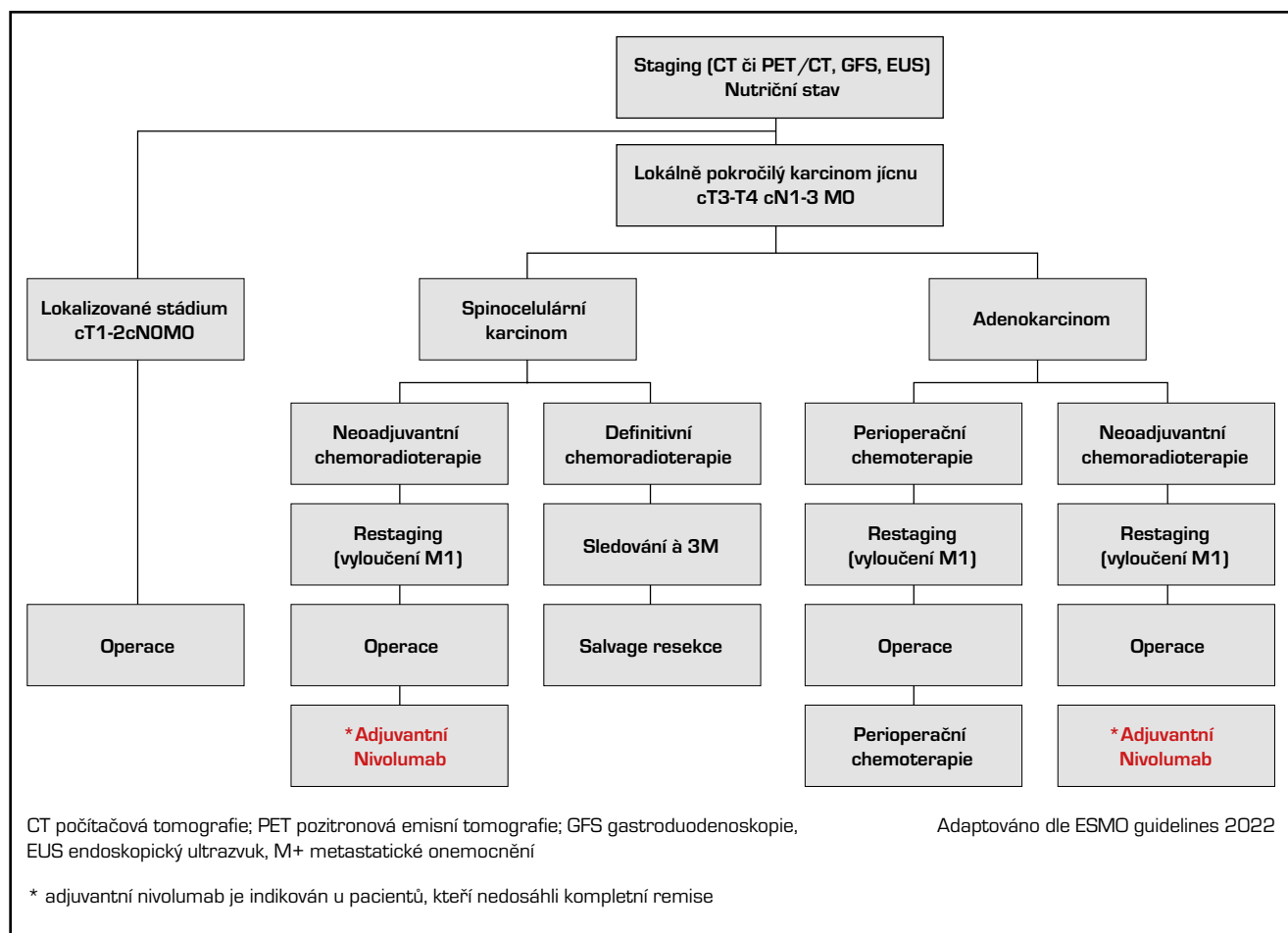
U všech pacientů ve IV. klinickém stadiu je před zahájením první linie systémové léčby indikováno vyšetření PD-L exprese. Hodnocení PD-L exprese se liší dle histologického typu a použitého checkpoint inhibitoru. Pro skvamózní karcinom je podmínkou léčby ***pembrolizumabem** hodnota PD-L exprese vyjádřena CPS ≥ 10 , pro léčbu ***nivolumabem**, případně kombinací ***nivolumab/ipilimumab** pak hodnota TPS ≥ 1 . U adenokarcinomu je indikací k léčbě ***nivolumabem** CPS ≥ 5 . U adenokarcinomu je standardním prediktivním testem stanovení HER2. Dále doporučujeme u všech nemocných u s lo-

kálně pokročilým či metastatickým adenokarcinomem vyšetřit MSI-H/MMR-D před stanovením strategie léčby, v (neo) adjuvančním záměru před zahájením chemoterapie.

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 standartní 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. 2023 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.	à 4 týdny
**5-fluorouracil	750–1000	24 hod. kont. inf.	1.–4.	
** týden 1.,5.,8.,11.				
cisplatina	30	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
kapecitabin	800	p.o. 2× denně	1.–5.	
paklitaxel	50	i.v. inf.	1.	weekly po dobu 5 týdnů
karboplatina AUC	2	i.v. inf.	1.	
oxaliplatina	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				
oxaliplatina	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	2× denně
oxaliplatina	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 ezogagoduodenoskopie 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 2. 2022, tabulka zahrnuje pouze sledování po komplexní onkologické léčbě (tedy vyjma časná stádia onemocnění)

		rok				
Vyšetření	Klinické stádium	1	2	3	4–5	6–10
Klinická kontrola /striktury, plicní a kardiální symptomy/		2–4×	2–4×	2×	1×	1×
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	4×	2–4×	1×	1×	
Ezofagoduodenoskopie + EUS v případě zvažované záchranné operace	T1b jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT	2–4×	2–4×	1×	1×	
	T2-T4, jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT, operaci	Je-li klinicky indikováno				
	T2-T4N0-N+ po definitivní CHT/RT	2–4×		2×	Je-li klinicky indikováno	
CT /riziko postradiační pneumonitidy/	T1b jakékoliv N po operaci (pouze, je-li pacient schopen kurativní terapie pro rekurenci)	1×	1×	1×	Je-li klinicky indikováno	
	T1b jakékoliv N po konkomitantní CHT/RT	2–4×	2–4×	1×	Je-li klinicky indikováno	
	T2-T4, jakékoliv N po definitivní konkomitantní CHT/RT a operaci (pouze, je-li pacient schopen kurativní terapie pro rekurenci)	2×	2×	Je-li klinicky indikováno		

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.
- Angeramo CA, Bras Harriott C, Casas MA, Schlottmann F. Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: Robot-assisted versus laparoscopic-thoracoscopic technique. Systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2021 Dec;170(6):1692-1701. doi: 10.1016/j.surg.2021.07.013. Epub 2021 Aug
- 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).
- Bona D, Lombardo F, Matsushima K, Cavalli M, Lastraioli C, Bonitta G, Cirri S, Danelli P, Aiolfi A. Three-field versus two-field lymphadenectomy for esophageal squamous cell carcinoma: A long-term survival meta-analysis. *Surgery*. 2022 Apr;171(4):940-947. doi: 10.1016/j.surg.2021.08.029. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34544603.
- Booka E, Takeuchi H, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Kamiya K, Kawakubo H, Kitagawa Y. Recent advances in thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Asian J Endosc Surg*. 2019 Jan;12(1):19-29. doi: 10.1111/ases.12681. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30590876.
- Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
- Datrino LN, Orlandini MF, Serafim MCA, Dos Santos CL, Modesto VA, Tavares G, Tristão LS, Bernardo WM, Tustumi F. Two- versus three-field lymphadenectomy for esophageal cancer. A systematic review and meta-analysis of early and late results. *J Surg Oncol*. 2022 Jul;126(1):76-89. doi: 10.1002/jso.26857. PMID: 35689575.
- Devaud N, Carroll P. Ongoing Controversies in Esophageal Cancer II: Gastrectomy versus Esophagectomy for Siewert Type II Esophageal Adenocarcinoma. *Thorac Surg Clin*. 2022 Nov;32(4):553-563. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.07.004. PMID: 36266040.
- 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.
- 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.
- Gantxegi A, Kingma BF, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP, van Hillegersberg R. The Value of Paratracheal Lymphadenectomy in Esophagectomy for Adenocarcinoma of the Esophagus or Gastroesophageal Junction: A Systematic Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2022 Feb;29(2):1347-1356. doi: 10.1245/s10434-021-10810-8. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34845567; PMCID: PMC8724204.
- 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.
- 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.

14. 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.
15. Hsu PK, Lee YY, Chuang LC, Wu YC. Lymph Node Dissection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Thorac Surg Clin.* 2022 Nov;32(4):497-510. doi: 10.1016/j.thorsurg.2022.07.001. PMID: 36266036.
16. Chau I, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(18_suppl):abstract LBA4001.
17. Chen D, Mao Y, Xue Y, Sang Y, Liu D, Chen Y. Does the lymph node yield affect survival in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant therapy plus esophagectomy? A systematic review and updated meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020 Jul 31;25:100431. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100431. PMID: 32775970; PMCID: PMC7397690.
18. Janjigian YY, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jul 3;398(10294):27-40
19. Kato K et al. *Lancet Oncol.* 2019 Nov;20(11):1506-1517
20. 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.
21. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, Kawamura O, Kusano M, Kuwano H, Takeuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Booka E, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A, Yoshida M. Correction to: Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1 and Part 2. Esophagus. 2022 Oct;19(4):726. doi: 10.1007/s10388-022-00935-4. Erratum for: Esophagus. 2019 Jan;16(1):1-24. Erratum for: Esophagus. 2019 Jan;16(1):25-43. PMID: 35759119.
22. 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.
23. Li B, Zhang Y, Miao L, Ma L, Luo X, Zhang Y, Ye T, Li H, Zhang J, Li Y, Zhao K, Fan M, Zhu Z, Wang J, Xu J, Deng Y, Lu Q, Li H, Zhang Y, Pan Y, Liu S, Shao L, Sun Y, Xiang J, Hu H, Chen H. Esophagectomy With Three-Field Versus Two-Field Lymphadenectomy for Middle and Lower Thoracic Esophageal Cancer: Long-Term Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *J Thorac Oncol.* 2021 Feb;16(2):310-317. doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.157. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307192.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 5.2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
25. Obermannová R et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022, S0923-7534(22)01850-6.
26. Okines AF, et al. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.
27. Patel DC, Yang CJ, Liou DZ, Berry MF. Treatment and Outcomes of Proximal Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2023 Feb;30(2):818-827. doi: 10.1245/s10434-022-12683-x. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36305985.
28. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, Law S, Lerut TE, Reed CE, Salo JA, Scott WJ, Hofstetter WL, Watson TJ, Allen MS, Rusch VW, Blackstone EH. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):46-50. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee. PMID: 20032718.
29. 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
30. Shen T, Zhang Y, Cao Y, Li C, Li H. Robot-assisted Ivor Lewis Esophagectomy (RAILE): A review of surgical techniques and clinical outcomes. *Front Surg.* 2022 Nov 4;9:998282. doi: 10.3389/fsurg.2022.998282. PMID: 36406371; PMCID: PMC9672456.
31. Shitara K, 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.
32. Schlottmann F, Casas MA, Molena D. Evidence-based approach to the treatment of esophagogastric junction tumors. *World J Clin Oncol.* 2022 Mar 24;13(3):159-167. doi: 10.5306/wjco.v13.i3.159. PMID: 35433293; PMCID: PMC8966513.
33. 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.
34. Soriano C, Wee J. Advances in conduits and anastomotic techniques employed in esophageal cancer resections: A review. *J Surg Oncol.* 2023 Feb;127(2):228-232. doi: 10.1002/jso.27179. PMID: 36630091.
35. Sun JM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-771.
36. TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, 2017.
37. van der Horst S, Weijs TJ, Braunius WW, Mook S, Mohammed NH, Brosens L, van Rossum PSN, Weusten BLAM, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Safety and Feasibility of Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy (RAMIE) with Three-Field Lymphadenectomy and Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Resectable Esophageal Cancer and Cervical Lymph Node Metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2023 Jan 27. doi: 10.1245/s10434-022-12996-x. Epub ahead of print. PMID: 36707482.
38. 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 17, No. 11, p1224–1235, 2014.