

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.

Kritéria ke konzultaci multidisciplinárního týmu:

- všichni noví pacienti
- oligometastatické postižení, je-li zvažována lokální léčba - definice oligometastatického onemocnění: DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114062
- pacienti zvažovaní k indikaci HIPEC či PIPAC

Doporučené léčebné postupy jsou kategorie 1, není-li uvedeno jinak.

Chirurgická léčba:

Chirurgická resekce karcinomu jícnu (ezofagektomie) je indikována u resekabilního nádoru jícnu a ezofagogastrické junkce (EGJ) ve stadiu I–IV a vždy po individuálním posouzení multidisciplinární komise. Za resekabilní se považuje primární nádor T1 až T4a (invaze do resekabilních struktur jako pleura, perikard či bránice). Za neresekabilní se považuje nádor T4b invadující okolité vitální či neresekabilní struktury (trachea, bronchy, srdce, obratel, velké cévy mediastina). Chirurgická léčba se týká všech oddílů jícnu s výjimkou krčního jícnu (horní okraj tumoru < 5 cm od horního jícnového svěrače dle ezofagoskopie), kde je preferována definitivní chemoradioterapie. Vyjímecně lze i zde volit chirurgické řešení, a to v případě nemožnosti podání definitivní CHRT, nebo lokální persistence či recidivě nádoru po definitivní CHRT – tzv. salvage ezofagektomie. Klíčovým faktorem úspěšnosti chirurgické resekce je vzhledem k náročnosti výkonu a zátěže pro pacienta optimální selekce pacientů schopných prodělat extenzivní chirurgický výkon. Mandatorní je zhodnocení kardiopulmonální rezervy a nutričního stavu pacienta. Důležitá je adekvátní předoperační příprava včetně rehabilitace a nutriční intervence. V případě kurativní léčby se nedoporučuje zavádět jícnový stent ani provádět PEG či chirurgickou gastrostomii (riziko poškození žaludečního konduitu). Doporučena je enterální nutrice cestou naso-enterální sondy nebo chirurgické jejunostomie, v případě těžší malnutrice a dysfagie. Rozsah resekce jícnu a typ výkonu je dán lokalizací nádoru a rozsahem nádorového postižení včetně uzlin. Dále zde hraje roli i expertíza operátora. Preferované operační výkony jsou dvoudutinová transtorakální Ivor Lewis ezofagektomie s náhradou jícnu žaludečním konduitem a s konstrukcí anastomózy v hrudníku (indikovaná u nádorů EGJ a distálního jícnu) a transtorakální McKeown ezofagektomie, při které je anastomóza na žaludek lokalizovaná na krku (indikovaná u nádorů středního a horního hrudního jícnu, alternativně i distálního jícnu a EGJ). Další možné operační přístupy zahrnují levou torako-abdominální ezofagektomii (solitární operační přístup z levé torakofrenolaparotomie, vhodný zejména u objemných tumorů EGJ vyžadující gastrektomii a resekci distálního jícnu) a transhiatální ezofagektomii s krční anastomózou, která vynechává torakotomii a je spojena s nižší respirační pooperační morbiditou, ale taky nižší onkologickou radikalitou. V případě karcinomu EGJ kardiie je indikace ezofagektomie jednoznačná u nádoru typu Siewert I, a u nádorů Siewert II, kde orální konec nádorů zasahuje více jak 3 cm nad ezofagogastrickou junkci. U nádorů Siewert II invadujících <3 cm jícnu není optimální postup vyjasněn (je možná ezofagektomie i proximálně extendovaná gastrektomie). Nádory typu Siewert III jsou léčeny jako primární nádory žaludku, tedy gastrektomií s rozšířením resekce na distální jícen transhiatálně. Ve výjimečných případech rozsáhlých nádorů postihujících žaludek i jícen bez významného postižení uzlin je možná ezofagogastrektomie. První volbou náhrady jícnu je žaludek (ve formě tubulizovaného konduitu), při nemožnosti jeho použití (stavy po resekci žaludku či prorůstání nádoru) může být použito jejunum nebo tlusté střevo, a to v původní lokalizaci v zadním mediastinu či retrosternálně. Technika konstrukce anastomózy je záležitostí preference chirurga, může být ručně šita, polomechanická s použitím lineárního stapleru či kompletně mechanická pomocí cirkulárního stapleru. Lokalizace anastomózy (hrudník vs krk) závisí na lokalizaci tumoru a preferenci chirurga. Krční anastomózy jsou spojeny s častějším, ale méně závažným anastomotickým leakem a častější parézou levého zvratného nervu. Nedílnou součástí operačního výkonu je lymfadenektomie. Standard-

ní lymfadenektomie vždy zahrnuje disekci spádových abdominálních uzlin v rozsahu D1+ a periezofageálních uzlin dolního mediastina včetně bifurkačních uzlin. Rozšířená lymfadenektomie zahrnuje disekci i horních mediastinálních uzlin vpravo nebo i vlevo podle lokalizace tumoru (střední a horní hrudní nádory) a klinické suspekce na lymfadenopatii. V indikovaných případech se může jednat o tzv. lymfadenektomii 3 polí, tj. včetně disekce krčních uzlin. Za adekvátní se považuje odstranění nejméně 15 lymfatických uzlin, u lokálně pokročilých tumoru T3-T4a optimálně i víc jak 20.

U části pacientů lze jícen resekovat miniinvazivně (MIE), jedná se buď o čistě totálně miniinvazivní (laparoskopie + torakoskopie) či kombinované (hybridní) výkony, kdy část operace je provedena miniinvazivně (typicky abdominální fáze laparoskopicky) a část otevřeně (torakotomie). Nejnovějším trendem je robotická ezofagektomie (RAMIE), jejíž podíl celosvětově narůstá. Miniinvazivní výkony jsou ve srovnání s otevřenými operacemi spojeny s nižší perioperační morbiditou, kratší délkou hospitalizace, lepší krátkodobou a střednědobou kvalitou života, při stejné onkologické radikalitě a srovnatelném dlouhodobém přežívání pacientů. Za předpokladu dostupné expertízy jsou preferovaným operačním přístupem. RAMIE je ve srovnání s MIE spojena s delším operačním časem, ale preciznější lymfadenektomií, zejména v horním mediastinu. Chirurgická léčba karcinomu jícnu a EGJ má být centralizovaná do velkoobjemových pracovišť provádějících alespoň 20 ezofagektomií ročně.

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.

Skvamozní karcinom

U pacientů se **skvamozním karcinomem** je preferována chemoradioterapie (CRT) před pouhou chemoterapií (CHT) (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 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 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 6× FOLFOX nebo režim studie CROSS (týdenní paklitaxel s karboplatinou). Tento režim je lépe tolerován a akceptován jako standard i v rámci definitivní chemoradioterapie.

Adenokarcinom

Perioperační chemoterapie režimem FLOT je novým léčebným standardem pro pacienty s lokálně pokročilým adenokarcinomem jícnu a GEJ. Neoadjuvantní CRT je možností v situacích, kdy nelze použít FLOT.

Perioperační chemoterapie (CHT) je založena na kombinaci docetaxelu, oxaliplatiny 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).

Přímé srovnání efektu neoadjuvantní chemoradioterapie versus chemoterapie provedla v roce 2021 randomizovaná stu-

die fáze III Neo-AEGIS. Neo-AEGIS porovnávala dva standardní režimy, a to předoperační CRT (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. Recentní data ze studie fáze III ESOPEC srovnávající perioperační FLOT s CRT (režim CROSS) u adenokarcinomu jícnu a GEJ však favorizují jako léčebný standard perioperační chemoterapii. Primárním cílem studie bylo OS, přičemž 3-leté OS bylo delší v rameni FLOT versus CRT; 57.4% ve FLOT vs 50.7% v CRT (HR 0,70; P=0,01); medián celkového přežití byl 66 měsíců a 37 měsíců. Kromě toho přežití bez progresu bylo po třech letech bylo vyšší ve skupině FLOT než ve skupině s předoperační chemoradioterapií (51,6 % vs. 35 %). Lokoregionální selhání vyšší v rameni s CRT, avšak vzdálené recidivy se vyskytovaly u podstatně vyššího počtu pacientů ve skupině s předoperační chemoradioterapií. Procento pacientů s R0 resekci bylo téměř shodné v obou skupinách (přibližně 95%). Výskyt pooperačních komplikací byl však v obou případech podobný a úmrtnost po 90 dnech od operace byla 3,1 % ve skupině FLOT a 5,6 % ve skupině s předoperační chemoradioterapií.

Data z ESOPEC jsou podpořena randomizovanou studií fáze III TOPGEAR, která ukázala, že přidání předoperační CRT k perioperační chemoterapii nezlepšilo OS u pacientů s resekabilními adenokarcinomy GEJ a žaludku (OS: 49,4 měsíce proti 46,4 měsíce; PFS: 31,8 měsíce proti 31,4 měsíce).

Perioperační léčba u dMMR/MSI-H adenokarcinomů:

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.

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. V případě operabilního onemocnění může být zvážena primární chirurgická léčba. Je-li nutné docílit downstagingu, lze zvážit kombinaci FLOT s imunoterapií. Léčba checkpoint inhibitory v této indikaci však není hrazena a postup by měl být individuální.

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)). Data o OS nejsou k dispozici.

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 cisplatiny a 5-FU. Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatina a oxaliplatin. 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. 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 oxaliplatiny, případně cisplatiny. 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 cisplatina/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 cisplatiny 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 placebu – 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 thymidinfosforylázy tipiracilu, 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).

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 léčeni 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, toripalimab 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, avšak tislelizumab a toripalimab mají doporučení EMA.

Studie fáze III CheckMate 649 hodnotila efekt kombinace nivolumab + režim s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou u nepředlžených 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 předlžení 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. Podobně EMA schválila i použití tislelizumabu*.

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**.

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.

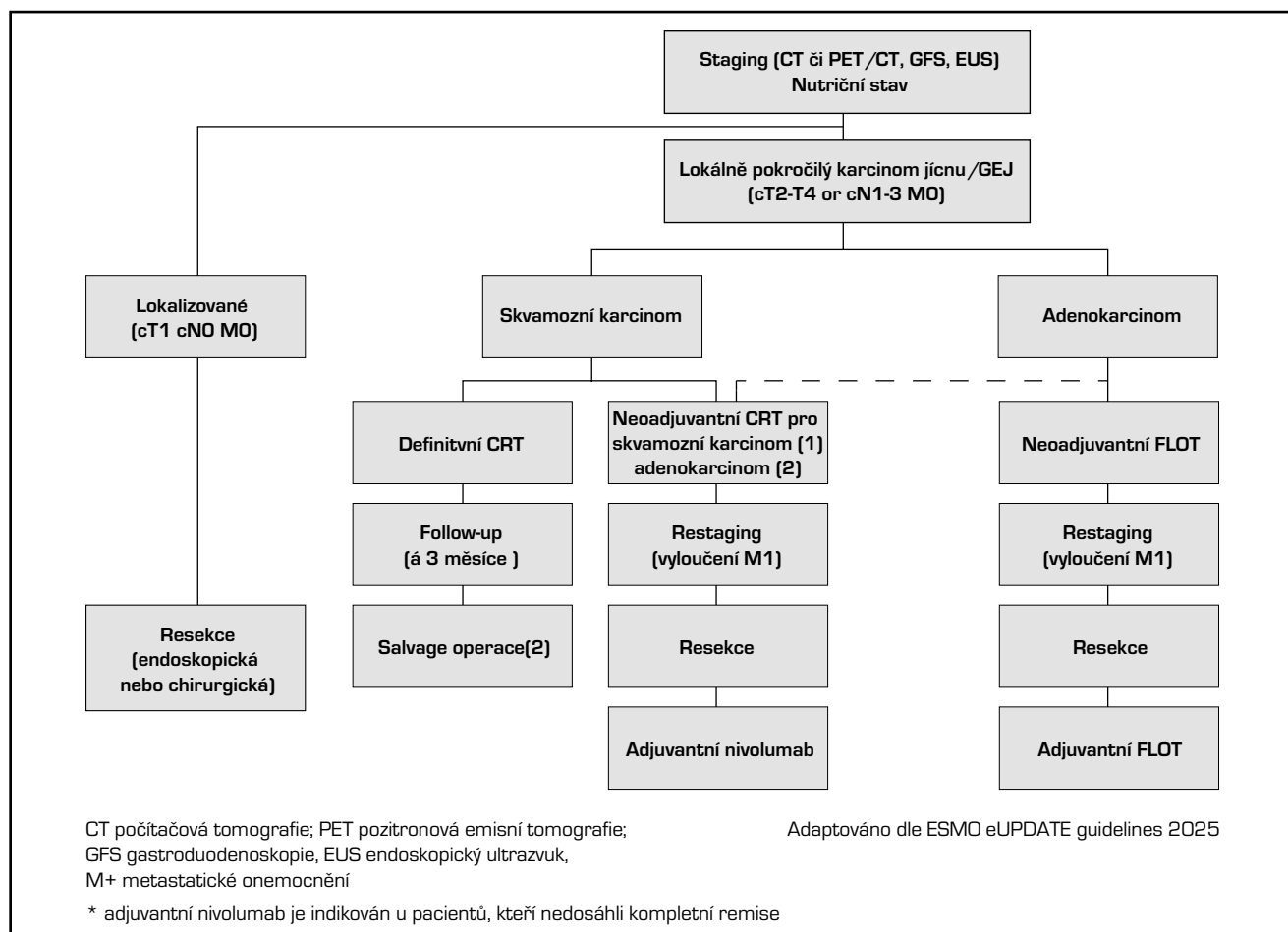
Ve IV. klinickém stadiu je doporučeno před zahájením 1. linie systémové léčby vyšetřit i PD-L1 expresi.

Hodnocení PD-L1 exprese se liší dle histologického typu a použitého checkpoint inhibitoru. U adenokarcinomu je indikací k léčbě nivolumabem CPS $\geq$ 5, k léčbě ***pembrolizumabem** CPS $\geq$ 1 a ***tislelizumabem** TAP $\geq$ 5.

V individuálních případech lze u pacientů ve IV. klinickém stadiu vyšetřit fúze NTRK (možnost terapie larotrectinibem a entrectinibem) 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. 2025 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. 2× 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
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1., 15., 29.	
5-fluorouracil	180	i.v. 24 hod. kont. inf.	1.–33.	

FLOT

docetaxel	50	i.v. inf.	1.	
oxaliplatina	85	i.v. inf.	1.	
leukovorin	200	i.v. inf.	1.	
5-fluorouracil	2600	kont. i.v. inf. 24 hod.	1.	à 2 týdny

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.
- 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.
- Hoepfner J et al *N Engl J Med* 2025;392:323-35.
- 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 5.2024https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
- Obermannová R et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022, S0923-7534(22)01850-6.
- Obermannová R et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022, ESMO Open
- Okines AF, et al. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: vii286-93.
- 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
- 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.
- TNM klasifikace zhoubných novotvarů 8. vydání, 2017.