



SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
**Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální
junkce**

STRANA PROCEDURY:
1/8

1. Epidemiologie: narůstá incidence adenokarcinomů distálního jícnu a gastroezofageální junkce (60-70 % nových případů; souvislost s obezitou a GERD). Incidence narůstá s věkem (maximum mezi 60.-80. rokem života), u mužů je častější výskyt adenokarcinomů. Ročně se objeví v ČR přibližně 450 nových případů, incidence 4-5/100 000 obyvatel. Více než 50 % diagnostikovaných nádorů je lokoregionálně pokročilých, u 70-80% resekovaných tumorů je histologicky prokázáno postižení uzlin.

Tab. Incidence a mortalita ZN jícnu v České republice (2010). Zdroj: Národní onkologický registr ČR

ZN jícnu		MUŽI		ŽENY	
		abs.	na 100 000	abs.	na 100 000
C15	incidence	492	9,5	101	1,9
	mortalita	394	7,6	87	1,6

2. Etiologie: Hlavní rizikové faktory jsou alkohol a kouření. Významné jsou dietní vlivy: avitaminoza (A, B, C, E), chronická konzumace horkých nápojů a silně kořeněných jídel, nedostatek vlákniny, nitrosaminy v potravě a ve vodě.

Spinocelulární karcinom:

- Kouření představuje 90% z celkového rizika. Abusus 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)
 - achalazie jícnu
 - Plummer-Vinsonův syndrom
 - infekce lidským papilomavirem (HPV)
 - chronická iritace jícnu,
 - stavy po poleptání sliznice louhem či kyselinami
 - Méně významný je vliv environmentální a dietní faktory: jídlo kontaminované některými vláknitými houbami (Aspergillus, Fusarium, Geotrichum candidum)

Vypracoval: MUDr.Beatrix
Bencsiková,Ph.D.

Platnost od: 01. 10. 2016

Datum aktualizace: 01. 10. 2017

Aktualizaci provedl: MUDr.Beatrix
Bencsiková,Ph.D.

Schválil:


MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální junkce	STRANA PROCEDURY: 2/8	
<p>Adenokarcinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barretův jícen - intestinální metaplazie, přerůstání žaludečního cylindrického epitelu do distálního jícnu (prekanceroza s 30-100× zvýšeným rizikem), pravděpodobně důsledek GERD. • Obezita, gastroezofageální reflux (GERD) <p>3. Histologie: 2 základní morfologické typy</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spinocelulární karcinom jícnu (horní 2/3 jícnu- malignizace dlaždicobuněčného epitelu) 2. Adenokarcinom jícnu (dolní 1/3 jícnu- malignizace epitelu mucinozních žláz ve stěně nebo malignizace metaplastického epitelu- Barretův jícen. U pacientů s metastatickým adenokarcinomem distálního jícnu a gastroezofageální junkce je indikováno vyšetření exprese HER2 v nádoru (IHC exprese HER2 proteinu a ISH amplifikace genu HER2) <p>Vzácné histologické typy s odlišnou léčebnou strategií: malobuněčný karcinom, maligní melanom, leiomyosarkom, karcinosarkom, lymfom, GIST, neuroendokrinní nádor.</p> <p>4. Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (ošetřující lékař či lékař s kompetencí)</p> <p>5. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ezofagogastroskopie s odběrem biopsie je diagnostická metoda první volby. • Endosonografie jícnu (EUS) – doplňuje ezofagoskopii, nejpřesněji zobrazí hloubku invaze do stěny jícnu (T), infiltraci okolních struktur a patologické uzliny v okolí (N). • CT vyšetření hrudníku a břicha - posouzení lokální invaze, postižení lymfatických uzlin a metastáz (M). • Pozitronová emisní tomografie trupu (vhodnější metodou je PET/CT) - vyloučení vzdálených metastáz při zvažování radikální operace, odhad odpovědi na neoadjuvantní chemo/radioterapii • Scintigrafie skeletu- pouze u symptomatických nemocných • Bronchoskopie – vyloučení útlaku nebo fistuly do dýchacích cest u symptomatických nemocných • CT/MRI mozku - pouze u symptomatických nemocných 			
Vypracoval: MUDr.Beatrix Bencsiková,Ph.D. Platnost od: 01. 10. 2016 Datum aktualizace: 01. 10. 2017 Aktualizaci provedl: MUDr.Beatrix Bencsiková,Ph.D.	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.1.

SEKCE:
NLPPPŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální
junkySTRANA PROCEDURY:
3/8

- Diagnostická laparoskopie- ke zvážení pouze u selektované skupiny pacientů s nádory typu Siewert II a III, u lokálně pokročilých adenokarcinomů (T3/T4) gastroezofageální junky s infiltrací kardie; pozitivní peritoneální cytologie se hodnotí jako M1 onemocnění
- laboratorní vyšetření: krevní obraz, biochemie; elevace nádorových markerů SCCA, CEA, CA 72-4, CA 19-9 nemají větší klinický význam

6. Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

Tab. Stadia karcinomu jícnu a gastroezofageální junky podle klasifikace TNM, 7. vydání, 2009

Tis	Carcinoma in situ/ High-grade dysplasia
T1	Lamina propria, muscularis mucosae nebo submukóza
- T1a	- lamina propria, muscularis mucosae
- T1b	- submukóza
T2	muscularis propria
T3	adventicie
T4	okolní struktury
- T4a	- pleura, perikard, bránice
- T4b	- jiné okolní struktury (aorta, trachea, tělo obratle)
N1	1-2 regionální lymfatické uzliny
N2	3-6 regionálních lymfatických uzlin
N3	7 a více regionálních lymfatických uzlin
M1	vzdálené metastázy
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T2 N0 M0
Stadium IIA	T3 N0 M0
Stadium IIB	T1, T2 N1 M0
Stadium IIIA	T4a N0 M0 T3 N1 M0 T1, T2 N2 M0

Vypracoval: MUDr. Beatrix
Bencsiková, Ph.D.

Platnost od: 01. 10. 2016

Datum aktualizace: 01. 10. 2017

Aktualizaci provedl: MUDr. Beatrix
Bencsiková, Ph.D.

Schválil:

MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.1.

SEKCE:
NLPPPŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální
junkySTRANA PROCEDURY:
4/8

Stadium IIIB	T3 N2 M0
Stadium IIIC	T4a N1, N2 M0 T4b jakékoliv N M0 jakékoliv T3 N3 M0
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv N M1
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T2 N0 M0
Stadium IIA	T3 N0 M0
Stadium IIB	T1, T2 N1 M0
Stadium IIIA	T4a N0 M0 T3 N1 M0 T1, T2 N2 M0
Stadium IIIB	T3 N2 M0
Stadium IIIC	T4a N1, N2 M0 T4b jakékoliv N M0 jakékoliv T3 N3 M0
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv N M1

Poznámka: *Nádory GEJ typu Siewert III se řídí podle doporučení pro léčbu karcinomu žaludku.*

7. Léčba dle klinického stadia: U všech pacientů s karcinomem jícnu je nutné věnovat zvýšenou pozornost podpurné léčbě, zejména zajištění nutriční podpory (nutriční jejunostomie, stent nepoužívat u operabilních pacientů). Posouzení strategie léčby probíhá cestou multidisciplinární komise. Primární léčba je založena na lokalizaci a rozsahu nádoru, histologickém typu, komorbiditách/PS pacienta.

Spinocelulární karcinom (SCC)

- Tis-T1a endoskopická resekce (preferována),
- T1b-2 N0-1 resekce nádoru a disekce lymfatických uzlin (mimo cervikální část; low-risk léze, méně než 2 cm, G1); po R0 resekci dále sledování,
- pooperační chemoradioterapie v případě pozitivního resekcčního okraje (R1),
- karcinom cervikální části jícnu: preferována je chemoradioterapie s kurativním záměrem,

Vypracoval: MUDr. Beatrix
Bencsiková, Ph.D.

Platnost od: 01. 10. 2016

Datum aktualizace: 01. 10. 2017

Aktualizaci provedl: MUDr. Beatrix
Bencsiková, Ph.D.


Schválil:
MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

NLPP 3.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální junky	STRANA PROCEDURY: 5/8	
<ul style="list-style-type: none"> • cT3-T4 cN1-3 M0: neoadjuvantní chemoradioterapie následována resekci nádoru s disekcí lymfatických uzlin, • definitivní chemoradioterapie u pacientů bez možnosti chirurgické léčby (T4b, neresekební nádor, komorbidita, odmítnutí pacientem). <p>Adenokarcinom (AC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tis, T1a, T1b, N0 - viz doporučení SCC, • neoadjuvantní chemoradioterapie, následována resekci nádoru jícnu s disekcí lymfatických uzlin, je preferovaným postupem v léčbě. • Chemoterapie cDDP/5-fluorouracil v kombinaci s RT je dosud považována za standardní, klinické studie potvrdily efektivitu a lepší toleranci režimů karboplatina/paklitaxel nebo oxaliplatina/5-fluorouracil s radioterapií, <p>adenokarcinomy GEJ: neoadjuvantní chemoradioterapie , alternativou je perioperační chemoterapie.</p> <p>Paliativní léčba</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. Infuzní fluorouracil a kapecitabin jsou volně zaměnitelné, stejně jako cisplatin a oxaliplatin . U adenokarcinomu byla prokázána efektivita a dobrá tolerance irinotekanu ve francouzské studii f.III (French Intergroup Study). Režim FOLFIRI byl srovnáván s režimem ECF. Medián TTF byl signifikantně delší v rameni s FOLFIRI (5,1 vs 4,2 měs, p = 0,008), režim FOLFIRI byl také lépe tolerován, i když medián PFS a OS byl srovnatelný. FOLFIRI je léčebnou alternativou k platinovému režimu v první linii metastatického onemocnění. U adenokarcinomů gastroezofageální junky s expresí HER2 prodlužuje přežití kombinace trastuzumabu a chemoterapie cisplatin/5-fluorouracil. Všichni pacienti musí mít validní laboratorní metodou v referenční laboratoři prokázanou expresi HER2 s výsledkem IHC3+ potvrzenou pozitivním výsledkem SISH nebo FISH. • chemoterapie dalších linií závisí na celkovém stavu pacienta a předchází chemoterapii. Cytostatika s prokázanou aktivitou jsou taxány, irinotekan. Studie REGARD a RAINBOW prokázaly efektivitu ramucirumabu oproti placebo. • Ramucirumab je lidská monoklonální protilátka proti VEGFR-2 receptoru vedoucí k blokadě vazby ligandů VEGF A, VEGF B a aktivací molekulární cesty k inhibici angiogeneze. Ramucirumab je indikován v kombinaci s paklitaxelem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junky s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem. V monoterapii je indikován ve stejné indikaci u pacientů, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem. Studie fáze III REGARD prokázala efekt monoterapie ramucirumabem versus placebo v léčbě druhé linie 			
Vypracoval: MUDr.Beatrix Bencsiková,Ph.D. Platnost od: 01. 10. 2016 Datum aktualizace: 01. 10. 2017 Aktualizaci provedl: MUDr.Beatrix Bencsiková,Ph.D.	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.1.

SEKCE:
NLPPPŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA
**Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální
junky**STRANA PROCEDURY:
6/8

metastatického karcinomu žaludku a GEJ. Medián OS byl 5,2 v 3,8 ($p=0,047$). Kombinace paklitaxelu s ramucirumabem prodloužila medián OS 9,6 versus 7,4M ($p < 0,0001$) při mediánu follow up 7,9M (studie RAINBOW). Na základě těchto studií je ramucirumab od 12/2014 registrován EMA v této indikaci.

8. Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modalitky léčby u každého podílejícího se oboru: ošetřující lékař či lékař s kompetencí

9. Chemoterapeutické režimy: viz doporučení ČOS- "Modrá kniha"

10. Doporučení sledování: Nejsou žádná data, která by ukazovala, že časná detekce recidivy prodloužuje přežití. 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 %), popsány jsou však i pozdní relapsy po více než 5 letech. *Metachronní malignity* (sekundární nádor v reziduu ezofagu nebo v případě spinocelulárního karcinomu i výskyt nádoru v jiném orgánu) 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. Frekvence endoskopického vyšetření jako i další doporučení pro follow-up se zakládají na různém potenciálu vzniku relapsu, celkového přežití, aplikované léčbě.

"Early- stage" karcinomy jícnu a GEJ, stadia 0-I (pTis, T1a, T1b a superficiální T1b).

Po léčbě Tis a T1a, N0 je prognóza pacientů příznivá, T1b nádor je již prognosticky horší. Rutinní provádění zobrazovacích vyšetření se nedoporučuje v rámci sledování

Stadium II a III (T2-T4, N0-N+, T4b)

Riziko relapsu koreluje s "yp" stadiem, které stanoví patolog po resekci. Riziko relapsu je nejčastější po dobu 36 měsíců po léčbě

	1-2. rok	3-5. rok	> 5 let	> 10 let
klinické vyšetření (anamnéza a fyzikální vyšetření)	3-6 měsíců	6-12 měsíců	ročně	1-2 roky


Vypracoval: MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
Platnost od: 01. 10. 2016
Datum aktualizace: 01. 10. 2017
Aktualizaci provedl: MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.

Schválil:
MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:
NLPP 3.1.

		Masarykův onkologický ústav Standard			
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální junkce			STRANA PROCEDURY: 7/8	
odběry biochemie	KO,	3-6 měsíců	6-12 měsíců	ročně	dle klinických symptomů
GFS		6 měsíců	3. rok á 6 měsíců, poté ročně	dle klinických symptomů	dle klinických symptomů
zobrazovací vyšetření (CT, RTG)	dle klinických symptomů, CT lze zvážit každých 6-12 měsíců po dobu 2-3 let od stadia pT1bN0M0, poté ročně do 5 let				
monitorace nutrice	při každé návštěvě				
<p>11. Stanovení odpovědné osoby za sledování: ošetřující lékař či lékař s kompetencí</p> <p>12. Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 2.2016, dostupný z WWW:http://www.nccn.org. • Cunningham D, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for resectable gastroesophageal Cancer. N Engl J Med. 2006;355(1):11-20. • Shah et al. Treatment of Metastatic esophageal And Gastric Cancer. Seminars in Onc.2004;31(4):574-587. • Lordick F, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (Supplement 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. • Gebiski V, Burmeister B, Smithers B. M., Foo K., Zalcborg J., Simes J.: Australasian 					
Vypracoval: MUDr.Beatrix Bencsiková,Ph.D. Platnost od: 01. 10. 2016 Datum aktualizace: 01. 10. 2017 Aktualizaci provedl: MUDr.Beatrix Bencsiková,Ph.D.		Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu		Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.1.

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Nádory gastrointestinálního traktu – karcinom jícnu a gastroezofageální junky	STRANA PROCEDURY: 8/8	
<p>Gastro-Intestinal Trials Group. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. <i>Lancet Oncol.</i> 8(3), 226-234.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TNM klasifikace zhoubných novotvarů 7.vydání, 2009. • Okines AF, Cunningham D. Multimodality treatment for localized gastro-oesophageal cancer. <i>Ann Oncol</i> 2010; 21 Suppl 7: vii286-93. • 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. <i>The Lancet.</i> 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 <i>The Lancet</i> Volume 383, No. 9911, p31–39, 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. <i>The Lancet.</i> Volume 15, No. 11, p1224–1235, 2014. <p>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. <i>J Clin Oncol</i> 2014; 32: 3520-3526.</p>			
Vypracoval: MUDr.Beatrix Bencsiková,Ph.D. Platnost od: 01. 10. 2016 Datum aktualizace: 01. 10. 2017 Aktualizaci provedl: MUDr.Beatrix Bencsiková,Ph.D.	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: NLPP 3.1.