

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>		<b>Platnost od:</b>	<b>1.7.2020</b>
		<b>Počet stran:</b>	<b>11</b>
		<b>Přílohy:</b>	<b>nejsou</b>
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>		<b>Verze</b>	<b>2020.1</b>
<b>Protokol pro léčbu karcinomu jícnu</b>			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
<b>Klinika onkologie a radioterapie</b>			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
<b>II. interní gastroenterologická klinika</b>			
Přednostka kliniky	Prof. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Douša, Ph.D.		
<b>Chirurgická klinika</b>			
Přednosta kliniky	doc. MUDr. Jiří Páral, Ph.D., MBA		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Hroch		

## **I. Úvod**

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro karcinomy jícnu. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí především II. interní gastroenterologická klinika, Chirurgická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise.

## II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

**Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění:** II. interní gastroenterologická klinika

**Endoskopická léčba:** II. interní gastroenterologická klinika

**Chirurgická léčba:** Chirurgická klinika

**Systémová léčba:** Klinika onkologie a radioterapie

**Radiační léčba:** Klinika onkologie a radioterapie

**Poléčebné sledování:** Klinika onkologie a radioterapie, II. interní gastroenterologická klinika

## III. Staging onemocnění

Klasifikace se používá pouze pro karcinomy a zahrnuje i karcinomy jícnu a gastroesofageální junkce (GEJ), jejichž centrum je vzdáleno do 2 cm distálně od GEJ. Nádory, jejichž centrum je vzdáleno více než 2 cm od GEJ se klasifikují jako karcinomy žaludku i přesto, že je šířením GEJ postižena.

### Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha 2018).

#### **T – Primární nádor**

TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom in situ
T1a	nádor postihuje lamina propria mucosae nebo muscularis mucosae
T1b	nádor postihuje submukózu
T2	nádor postihuje muscularis propria
T3	nádor postihuje adventicii
T4a	nádor postihuje pleuru, perikard, venaazygos, bránici nebo peritoneum
T4b	nádor přímo postihuje jiné orgány či struktury (aorta, tělo obratle nebo trachea)

**N – Regionální mízní uzliny** (Regionální mízní uzliny jsou bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru ty, které drénují oblast jícnu, včetně uzlin kolem truncus coeliacus, paraesofageální uzliny krční, ne však uzliny supraklavikulární)

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	metastáza v 1-2 regionálních mízních uzlinách
N2	metastázy v 3-6 regionálních mízních uzlinách
N3	metastázy v 7 a více regionálních mízních uzlinách

## M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

### pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pN – Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat 7 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standardně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

### Obligatorií stagingová a předléčebná vyšetření:

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- základní hematologické a biochemické vyšetření
- endoskopické vyšetření s odběrem biopsie
- histologické vyšetření, u vzdáleně metastatických adenokarcinomů distálního jícnu a GEJ imunohistochemie a amplifikace HER2/Neu
- endosonografie (není nutná při průkazu diseminace)
- PET/CT (preferováno) nebo CT hrudníku a břicha (u karcinomu proximálního jícnu i CT krku)
- UZ epigastria
- bronchoskopie v případě uložení tumoru v úrovni kariny a nad karinou (není nutná při průkazu diseminace)
- Fakultativně: pasáž jícnem, laparoskopie a další vyšetření s ohledem na symptomatologii či nálezy

## IV. Obecné zásady léčebné strategie

- Karcinomy jícnu zahrnují dva hlavní histologické typy: spinocelulární karcinom, vyskytující se častěji v proximální a střední části jícnu, a adenokarcinom, nacházející se obvykle v distální části jícnu a v oblasti gastroesofageální júnky.
- Chirurgický výkon: Samostatný chirurgický výkon je doporučen pouze u stádia T1N0M0 u adenokarcinomu i spinocelulárního karcinomu. Metodou volby u T1s a T1 je endoskopická resekce s posouzením kurability výkonu dle histopatologického vyšetření resekátu, u T1aN0 endoskopická resekce nebo ezofagektomie, u T1bN0 ezofagektomie. Operační řešení u T2-3N0 nebo T1-3N1, případně u vybraných stádií T4 (infiltrace pleury, perikardu, bránice) je doporučeno po předoperační chemoradioterapii, případně předoperační chemoterapii u adenokarcinomů.

- Neoadjuvantní léčba: V případech T2-4N0-1 spinocelulárního karcinomu je indikována konkomitantní chemoradioterapie s následným operačním výkonem (esofagektomie). Pokud je po chemoradioterapii spinocelulárního karcinomu zjištěna v rámci restagingu kompletní remise, je připuštěna následná observace a případná indikace operačního výkonu jako záchranné léčby. U adenokarcinomů distální třetiny jícnu nebo GE junkce, T2-4N0-1, je terapeutickou možností předoperační chemoradioterapie (preferována) nebo perioperační chemoterapie.
- Adjuvantní léčba: Pokud byl z jakýchkoliv důvodů zvolen primární operační výkon, pak u R0 resekce a histologie spinocelulárního karcinomu není po esofagektomii indikována adjuvantní terapie. V případech adenokarcinomu je u pT1-2N0 metodou volby samotná dispenzarizace nebo adjuvantní chemoradioterapie. Adenokarcinom pT3pN0-1 je indikací pro adjuvantní chemoradioterapii. Je-li nález adenokarcinomu lokalizován v proximální a střední třetině jícnu přichází i u tohoto rozsahu v úvahu samostatné pooperační sledování. V případech R1 resekce je indikována adjuvantní chemoradioterapie. V případě R2 resekce je indikována individuálně konkomitantní chemoradioterapie, radioterapie nebo paliativní léčba dle rozsahu onemocnění, respektive rezidua a klinického stavu nemocného.
- Primární chemoradioterapie: Definitivní chemoradioterapie je indikována u nemocných neschopných podstoupit operační výkon z důvodů interních nebo chirurgických (inoperabilita), u pacientů, kde by rozsah výkonu byl mutilující (karcinom krčního jícnu) nebo si pacient operační výkon nepřeje.
- Samostatná radioterapie: Samostatná radioterapie je nejčastěji indikována s paliativním záměrem, výjimečně se záměrem kurativním při kontraindikaci chemoterapie. S paliativním záměrem je radioterapie jako samostatná léčebná modalita indikována u pacientů s lokálně pokročilým, inoperabilním onemocněním ve stádiích IIB-IV, u nemocných s KI<70% a s vážnými interkurentními chorobami. Využívá se zevní radioterapie, kombinace zevní radioterapie a brachyradioterapie či samostatné brachyterapie.
- Další léčebné možnosti: Zavedení stentu je efektivní způsob lokální paliativní léčby. Stent je možné kombinovat i s radioterapií.
- Podpůrná terapie: K úpravě nutričního stavu nemocného před kurativní léčbou není primárně doporučováno zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG), neboť případný operační výkon obvykle počítá pro náhradu jícnu použití tubulizovaného žaludku. V rámci předoperační přípravy je vhodné využití spíše nasogastrické či nasojejunální sondy. PEG je součástí spíše léčby paliativní, pokud nelze zavést stent.

## V. Postup léčby dle stádií

Spinocelulární karcinom jícnu je chemo- a radiosenzitivnější než adenokarcinom.

### Stádium T1N0M0:

- Radikální chirurgický zákrok ve smyslu ezofagektomie

- Endoskopická slizniční resekce (pouze při lokalizovaných T1aN0M0) s následným pravidelným endoskopickým sledováním (viz Poléčebné sledování)
- Radikální chemoradioterapie (preferované u karcinomů krčního jícnu).

### **Stádium T2 a vyšší a/nebo N1-N3:**

#### Operabilní:

- Předoperační chemoradioterapie + operace
- Radikální chemoradioterapie (preferované pro oblast krčního jícnu)
- Pro adenokarcinomy distálního jícnu je možná předoperační chemoterapie + operace + pooperační chemoterapie;
- V případě indikace primární operace (například z důvodů nižšího klinického stagingu T1N0M0) je doporučena pooperační chemoradioterapie v případě R1-R2 resekce, v případě adenokarcinomů distálního jícnu pT3 a/nebo pN+; v ostatních případech individuálně dle uvážení.

#### Inoperabilní:

- Radikální chemoradioterapie
- Paliativní postupy.

### **Stádium jakékoliv T, jakékoliv N, M1**

- Individuálně paliativní onkologická léčba (paliativní chemoterapie, paliativní zevní radioterapie nebo brachyradioterapie, symptomatická léčba)
- Neumožňuje-li biologický stav pacienta kausální onkologickou léčbu, je indikován postup symptomatický s cílem co nejlepší kvality života.

## **VI. Režimy chemoterapie:**

Vzhledem k tomu, že většina režimů zahrnuje podávání 5-fluorouracilu ve formě kontinuální infuze, je doporučeno před léčbou zajištění centrálního žilního přístupu, většinou ve formě žilního portu.

### **Konkomitantní chemoterapie při radioterapii:**

- **Kontinuální 5-FU**  
5-fluorouracil 200 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuální infuze po dobu radioterapie
- **Kontinuální 5-FU + cDDP weekly**  
5-fluorouracil 200 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuální infuze + cisplatina 30 mg/ m<sup>2</sup> jednou týdně po dobu radioterapie
- **Paklitaxel -CBDCA**  
Paklitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> + karboplatina AUC 2 jednou týdně po dobu radioterapie

## Perioperační chemoterapie pro adenokarcinomy distálního jícnu a gastroesofageální jukce:

- **FLOT**  
Den 1  
Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>  
oxaliplatina 85 mg/m<sup>2</sup>  
leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup>  
5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> kont. inf. na 24 hod.  
Opakování á 14 dní

## Režimy paliativní chemoterapie:

### **Chemoterapie:**

- **cDDP – 5-FU**  
Den 1  
cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup>  
Den 1-5  
5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuální infuze  
Opakování á 3-4 týdny
- **Paclitaxel-CBDCA**  
- pro spinocelulární karcinomy  
Den 1  
paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>  
karboplatina AUC 6  
Opakování á 3 týdny
- **Herceptin-cDDP-5-FU (dle studie ToGa)**  
Podmínka podání: 1. linie léčby metastatického adenokarcinomu distálního jícnu, gastroesofageální jukce nebo žaludku, stanovená imunohistochemicky HER2/Neu 3+ a/nebo amplifikace genu HER2/Neu v referenční laboratoři a performance status (ECOG) 0-1  
Den 1  
trastuzumab nasycovací dávka 8 mg/kg v 1. cyklu, dále 6mg/kg  
cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup>  
Den 1-5  
5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuální infuze  
Opakování á 3 týdny, chemoterapie do 6 cyklů (restaging po 3 a 6 cyklech), trastuzumab do progresse onemocnění (vzhledem k nevyjasněné úhradě udržovací léčby po dokončení 6 cyklů chemoterapie nutno žádat souhlas zdravotní pojišťovny).
- **ECF dle studie MAGIC**  
- pro adenokarcinomy  
Den 1  
epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup>  
cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup>  
Den 1-21  
5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuální infuze  
Opakování á 21 dní

- **ECF modifikovaný 5-denní**
  - pro adenokarcinomy
  - Den 1
  - epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup>
  - cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup>
  - Den 1-5
  - 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuální infuze
  - Opakování á 3-4 týdny
  
- **DCF**
  - pro adenokarcinomy
  - Den 1
  - docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup>
  - cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup>
  - Den 1-5
  - 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuální infuze
  - Opakování á 3-4 týdny
  
- **FOLFIRI André**
  - pro adenokarcinomy
  - Den 1
  - irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>
  - leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup>
  - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus i.v.
  - následuje
  - 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> na 46 hod.
  - Opakování á 2 týdny
  
- **Ramucirumab - paclitaxel**
  - pro adenokarcinomy (vyšší linie systémové léčby)
  - Den 1, 15
  - Ramucirumab 8mg/kg
  - Den 1, 8, 15
  - paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>
  - Opakování á 4 týdny
  
- **Ramucirumab v monoterapii**
  - pro adenokarcinomy (vyšší linie systémové léčby)
  - Den 1, 15
  - Ramucirumab 8mg/kg
  - Opakování á 4 týdny

## VII. Aplikace radioterapie

### Cílové objemy

Zakresluje se do Structure Set „Jícen“

V případě samostatné nebo předoperační konkomitantní chemoradioterapie platí pro určování cílových objemů stejná doporučení.

GTV (nádorový objem) - je určen rozsahem tumoru (GTVT) s postiženými lymfatickými uzlinami (GTVN).

Ve stanovení CTV a následně PTV je možné použít plán s jedním CTV, resp. PTV, nebo plán se dvěma etapami s postupným zmenšením CTV, resp. PTV (vhodné zejména při primárně rozsáhlých nádorech).

CTV (Klinický cílový objem) je tvořen objemem GTV s částí okolních orgánů a tkání s možným mikroskopickým šířením (obvyklý lem od okraje nádoru kraniokaudálně je 3-4 cm, radiálně 1 cm). V případě plánu s dvěma cílovými objemy platí toto pro CTV. Pro CTV boost jsou stanoveny lemy menší (kraniokaudální lem zpravidla 1 cm a radiální 0.5cm)

Při postižení krční části jícnu a kraniální hrudní části jícnu zahrnuje CTV elektivněsupraklavikulární, infraklavikulární a horní mediastinální uzliny (po úroveň kariny).

Při postižení středního hrudního jícnu zahrnuje CTV elektivně mediastinální lymfatické uzliny podle lokalizace tumoru.

Při postižení distálního jícnu zahrnuje CTV elektivně lymfatické uzliny střední a kaudální části mediastina, diafragmatické uzliny a uzliny kolem truncuscoeliacus.

Plánovací cílový objem PTV je určen objemem CTV s lemem zpravidla 0,5-1 cm v závislosti na lokalitě primárního tumoru. Větší kraniokaudální lemy jsou případně použity u tumorů distálního jícnu na základě informací o pohybu z 4DCT.

Adjuvantní radioterapie: Objem GTV se nestanovuje. Ostatní objemy stejné jako v případě kurativní radioterapie, stanovuje se jedno CTV a jedno PTV.

Paliativní radioterapie: Objemy pro plánování paliativní radioterapie se určují individuálně, podle rozsahu nádoru a celkového stavu nemocného.

### **Frakcionace a dávka záření**

Cílem plánování radioterapie je pokrytí  $\geq 95\%$  objemu PTV  $\geq 95\%$  předepsané dávky

Standardní předepsaná dávka při použití kurativní nebo předoperační konkomitantní chemoradioterapie je 50.4 Gy v 28 frakcích v 5,5 týdnech, dávka 1,8 Gy na frakci, a to na celý objem PTV (PTV50.4).

V případě plánu se dvěma etapami s postupným zmenšením CTV, resp. PTV (vhodné zejména při primárně rozsáhlých cílových objemech) aplikujeme dávku 45 Gy v 25 frakcích s dávkou 1,8 Gy na frakci na celý objem PTV (PTV45) se simultánním integrovaným boostem na zmenšené PTV (PTVboost 50) v dávce 50 Gy v 25 frakcích s dávkou 2,0 Gy na frakci.

V případě definitivní radioterapie nádorů krčního jícnu aplikujeme dávku 50.4 Gy v 28 frakcích s dávkou 1,8 Gy na frakci na celý objem PTV (PTV50.4) se simultánním integrovaným boostem na zmenšené PTV (PTV boost 56) v dávce 56 Gy v 28 frakcích s dávkou 2,0 Gy na frakci.



Aplikace vyšších dávek dosud neprokázaly zlepšení léčebných výsledků. Ve vybraných případech, např. v případě nemožnosti podat konkomitantní chemoterapii je navýšení dávky možné, dávku však nenavýšujeme na více než 59,4 Gy.

V případě předoperační či pooperační chemoradioterapie je doporučena dávka 41,4-50,4 Gy v 4-5,5 týdnech, dávka 1.8 Gy na frakci.

Pozn.: Jestliže nádor infiltruje tracheobronchiální strom s hrozící fistulou nebo adventicií aorty s hrozící rupturou, je dávka na frakci možno snížit (např. 5x1,5 Gy/týden), nebo se radioterapie neprovádí.

Dávky pro paliativní zevní radioterapii jsou individuální, řídí se rozsahem tumoru a celkovým stavem nemocného.

## Kritické orgány

Klinický protokol pro zevní radioterapii nádorů jícnu

### Plan Objective Details

Primary	Prescription			Fraction Dose [Gy]	Total Dose [Gy]
✓	PTV 50.4Gy	Mean dose	is	1.800	50.400
	PTV 50.4Gy	At least	95 % receives more than	1.710	47.880
	PTV 50.4Gy	At most	0 % receives more than	1.926	53.928
	Spinal Cord	At most	0 % receives more than	1.607	45.000
	SC+M	At most	0 % receives more than	1.786	50.000
	Heart	Mean dose	is less than	0.929	26.000
	Lungs	Mean dose	is less than	0.714	20.000
	Kidney L	Mean dose	is less than	0.536	15.000
	Kidney R	Mean dose	is less than	0.536	15.000
	Liver	Mean dose	is less than	0.893	25.000

### Plan Measure Details

Structure	Measure	Criterion	Target Value
Heart	V30.00Gy [% of volume]	is less than	25.00
Liver	V30.00Gy [% of volume]	is less than	20.00
Kidney L	V18.00Gy [% of volume]	is less than	33.00
Kidney R	V18.00Gy [% of volume]	is less than	33.00
Lungs	V20.00Gy [% of volume]	is less than	35.00
Lungs	V5.00Gy [% of volume]	is less than	60.00
Intestine	V45.00Gy [cm <sup>2</sup> ]	is less than	195.00
Intestine	V40.00Gy [cm <sup>2</sup> ]	is less than	250.00

## Poloha nemocného a plánovací CT

- Standardní polohou je supinační poloha pacienta na zádech, ruce za hlavou použití fixační pomůcky („wingboard“).
- Pro ozařování jícnu v oblasti krku je obvykle nutná fixace pomocí fixační masky z termoplastického materiálu a ruce podél těla
- Pro nádory v oblasti krčního a hrudního jícnu je doporučeno plánování s pomocí PET/CT

- U nádorů v distální části jícnu je doporučeno plánování s použitím CT v nádechu i výdechu (4D-CT).

### **Techniky**

- technika čtyř polí (předozadní, zadopřední a dvě zadní šikmá pole), technika tří polí (předozadní a dvě bočná pole), radioterapie s modulovanou intenzitou s použitím více polí, kombinace dvou protilehlých polí AP/PA konformních a dvou šikmých polí s modulovanou intenzitou, RapidArc technika apod.

### **Brachyterapie**

- intraluminální brachyterapie je využívána v rámci paliativního řešení maligních stenóz jícnu
- Celková dávka záření je určována individuálně, obvykle je aplikována maximální dávka 15 Gy ve 2 frakcích v týdenním intervalu, pokud byl pacient v minulosti již ozařován na oblast jícnu zevní radioterapií, nebo 28 Gy ve 4 frakcích v týdenních intervalech, pokud radioterapie v minulosti neproběhla.
- Dávka na jednotlivou frakci je 7,0-7,5 Gy v 10 mm od osy zářiče.
- Ozařovaná oblast a aktivní délka je určována pomocí snímkování na C rameni po zavedení aplikátoru do jícnu.

## **VIII. Sledování po léčbě**

**Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.**

### **Ambulantní návštěvy:**

- do 2 let á 3 měsíce
- 3.-5. rok á 6 měsíců
- dále 1x ročně možná i dispenzarizace pouze cestou praktického lékaře nebo příslušného specialisty

### **Zobrazující a laboratorní vyšetření:**

- Po endoskopické slizniční resekci – esofagoskopie: první dva roky á 3-6 měsíců, následně dva roky á 1 rok, poté jednou á 3-5 let
- Po ozařování v oblasti nadklíčků odběry TSH á 6-12 měsíců
- Ostatní vyšetření se provádí individuálně dle klinických příznaků a zvážení lékaře. Obvykle provádíme rtg plic 1x ročně do 5 let, UZ břicha 1x ročně do 5 let, CT hrudníku (ev. + krku a/nebo břicha) po 3 měsících, po jednom a případně po dvou letech), endoskopické vyšetření po chemoradioterapie v rámci restagingu, dále dle klinických příznaků. Přínos rutinně prováděných zobrazujících vyšetření v rámci poléčebného sledování není prokázán.

#### Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)
- Lordick F, et al.; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27(suppl 5):v50-v57.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>