

porovnávali mortalitu ezofagektomie v high a low-volume centrech, kde velká centra měla značně menší míru mortality výkonu než centra malá (12,5% vs. 5,0%; P value = 0,042) (3).

## Prevence vzniku prekanceróz a karcinomu jícnu

Jako v každém odvětví medicíny i u karcinomu jícnu má jednu z nejdůležitějších úloh prevence. Mnohé studie prokázaly neoddelitelnou spojitost refluxní nemoci a adenokarcinomu jícnu. Na této spojitosti je založeno nepsané pravidlo, že každý pacient s refluxní nemocí jícnu má podstoupit antirefluxní léčbu. U skvamocelulárního karcinomu není vliv refluxní nemoci významný, uplatňují se zde jiné činitele, které jsou multifaktoriální, a tudíž je jejich preventabilita svízelná.

V současnosti k antirefluxní terapii patří všem známé a široce akceptované inhibitory protonové pumpy (PPI) (4). Proto lze PPI považovat za chemoprotektiva. Z možných budoucích trendů v chemoprotektivních látkách byla v mnohých studiích zkoušena nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) (5). Teorie jejich protektivního účinku je založená na poznatku, že zvýšená exprese cyklogenoxygenázy 2 (COX2) vede k vyššímu riziku vzniku Barrettova jícnu, a tudíž i dysplázie a adenokarcinomu jícnu, takže blokáda COX2 toto riziko snižuje (6, 7, 8).

Rozsáhlá metaanalýza publikovaná v roce 2013 prokázala signifikantní (28%) redukci incidence karcinomu jícnu u pacientů, kteří užívali statiny (OR 0,72; 95% CI, 0,60–0,86), nicméně mezi studii byla značná různorodost. U skupiny pacientů se známou diagnózou Barrettova jícnu (5 studií, 312 adenokarcinomů jícnu u 2 125 pacientů) byly statiny asociované se signifikantním (41%) poklesem rizika vzniku adenokarcinomu. Statisticky je k prevenci 1 adenokarcinomu potřeba léčit 389 pacientů (9). Chemopreventivní účinek statinů je porovnatelný s redukcí rizika vzniku adenokarcinomu u NSAIDs. Nicméně na rozdíl od PPI nejsou nesteroidní antiflogistika, ani statiny součástí žádných z oficiálních doporučení.

V rámci antirefluxní léčby není k dispozici pouze terapie inhibitory protonové pumpy či H2 antihistaminiky, ale i metody invazivní. V minulosti to byla chirurgická fundoplikace, nyní existují i metody endoskopické, ale rovněž i laparoskopické či elektrostimulační.

Z laparoskopických metod je v některých zemích dostupný magnetický sfinkter – augmentační systém Linx™, který je jakýmsi magnetickým kruhem, který zlepšuje funkci dysfunkčního dolního jícnového svěrače. O jeho účinnosti pojednávají četné publikace, v nichž byla při použití Linx™ zaznamenána redukce patologického kyselého refluxu, refluxních symptomů i nutnosti užívání PPI ve sledované skupině pacientů (10, 11).

V roce 2014 Inoue et al. (12) publikovali pilotní studii založenou na pozorování, že u pacientů po cirkulární slizniční resekcí krátkého segmentu Barrettova jícnu dochází k signifikantnímu zlepšení refluxních symptomů. U 10 pacientů s refrakterním GERD endoskopicky provedli tzv. antirefluxní mukozektomii (ARMS). 24hodinová pH metrie provedená 2 měsíce od výkonu prokázala zlepšení refluxních epizod a pokles frakčního času (pH < 4) z 29,1% na 3,1% (P = 0,01). Dlouhodobé výsledky byly publikovány v roce 2017 v Gastrointestinal Endoscopy. U pacientů zařazených do analýzy přetrvávalo statisticky signifikantní zlepšení symptomů GERD i po jednom roce od výkonu (13).

## Biologická terapie

Z širšího pohledu rozumíme biologickou terapií aplikaci látek přirozené povahy, které tlumí specifická místa různých řetězců, jak fyziologicky probíhající, tak patologických. Využívány jsou zejména molekuly, které jsou schopny vázat se na určité typy receptorů, a tím ovlivňovat buněčné pochody.

Úloha biologické léčby u karcinomu jícnu je i v dnešní době značně omezená. Zatímco na poli terapie adenokarcinomu je dostupných několik biologik, které mají ve svých indikacích karcinom gastroezofageální junkce a žaludku, u skvamocelulárního karcinomu v současnosti není žádné dostupné biologikum.

Četné geny související s buněčným cyklem, a tedy i samotným nádorovým růstem, jsou u karcinomu jícnu prokazatelně dysregulované.

Typickým příkladem je HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2), transmembránový tyrosin-kinázový receptor, který je známý z problematiky karcinomu prsu. Nicméně tento receptor je overexprimován i u 30% adenokarcinomů a 5–40% skvamocelulárních karcinomů, přičemž overexprese HER2 receptoru signifikantně zvyšuje pětiletou mortalitu (14). Ve studii ToGa přidání trastuzumabu (monoklonální

protilátka proti HER2 receptoru) ke standardní chemoterapii zlepšovalo přežívání pacientů (15).

V současnosti je k terapii karcinomu jícnu schválen i v České republice preparát Cyramza (ramucirumab). Jedná se o rekombinantní monoklonální protilátku proti extracelulární doménně VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor). Ve více studiích (RAINBOW a REGARD) prokázal zlepšení přežívání jak v monoterapii, tak i v kombinaci s paklitaxelem (16).

Dalším prokazatelně overexprimovaným genem u karcinomu jícnu je gen pro receptor pro endotelální růstový faktor (EGFR). Jeho exprese je zvýšená u 30% adenokarcinomů a až u 70% skvamocelulárních karcinomů jícnu a je asociovaná s pokročilejším TNM stagingem (17). Cetuximab je inhibitorem EGFR a zároveň silným radiosenzitizérem. Posílení chemoradioterapie o neoadjuvantní i adjuvantní cetuximab u lokálně pokročilého resekabilního adenokarcinomu a skvamocelulárního karcinomu vedlo ke zlepšení lokoregionální kontroly nádoru a ke klinicky (ale ne statisticky) signifikantnímu zlepšení progression-free survival a overall survival (18). Preparát Erbitux je na českém trhu dostupný pouze v indikaci skvamocelulárního karcinomu hlavy a krku.

## Imunoterapie

Jako další modalitou v budoucnosti léčby karcinomu jícnu se jeví imunoterapie, která je založená na principu prevence nebo léčby za pomoci substancí, které stimulují imunitní odpověď organismu. Zahrnuje buněčné inženýrství a vakcíny (19). Základy imunoterapie byly položeny v roce 1891 chirurgem W. Coleym, který se intratumorální injekcí živých, resp. inaktivovaných bakterií *Streptococcus pyrogenes* a *Serratia marcescens* snažil reprodukovat podobný proces, jaký pozoroval u spontánní remise sarkomů u pacientů s erysipemem. V roce 1976 Morales popsal pozitivní účinky intravezikální injekce živých bacilů Calmette-Guérin (BCG) po chirurgické resekcí u superficiálního karcinomu močového měchýře (20).

Výzkumy usilují o předcházení vzniku tumorů použitím profylaktických vakcín proti nemocem, se kterými malignity prokazatelně souvisí. Toto lze demonstrovat na vakcinaci proti hepatitidě B, jako snahou o prevenci vzniku hepatocelulárních karcinomů, či vakcinaci proti HPV (human papilloma virus) infekci jako možnou ochranou před vznikem karcinomu