

Budoucí trendy v léčbě karcinomu jícnu (prevence, biologická terapie, imunoterapie, individualizovaná terapie, novinky v chirurgii)

Zuzana Rábeková

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Karcinom jícnu lze rozdělit na dva nejčastější histologické podtypy – adenokarcinom a skvamocelulární karcinom, které se liší nejen svým původem a biologickou povahou, ale i odpovědí na různé typy léčby. Karcinom jícnu je 8. nejčastějším zhoubným nádorem a 6. nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Hledání nových a účinných metod v jeho prevenci a terapii má velký význam vzhledem k velice nízkému pětiletému přežívání, které se pohybuje pouze mezi 15–20 %. Budoucnost možná přinese novinky v prevenci tohoto nádoru, jak v oblasti chemopreventivních látek, tak nových endoskopických či chirurgických antirefluxních metod, novinky v terapii biologické, imunoterapii a v terapii individualizované nebo v chirurgickém přístupu.

Klíčová slova: karcinom jícnu, antirefluxní terapie, biologická terapie, imunoterapie, individualizovaná terapie.

Future trends in esophageal cancer treatment

(prevention, biological therapy, immunotherapy, individualized therapy, novelties in surgery)

Esophageal carcinoma may be divided into two most frequent histopathological subtypes – adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, which are different in their origin and biological characteristic, but also in their response to different types of the treatment. Esophageal cancer is the 8th most common malignancy and 6th most common cause of death from overall malignant disease. Searching for novel and effective methods in its prevention and treatment is very important issue, according to very low 5 – years survival rate, which is between 15–20%. The future may bring novelties in prevention of this tumor as in the area of chemoprotective substances, as in new endoscopic or surgical antireflux modalities; news in biological treatment, immunotherapy and individualized therapy or in surgical approach.

Key words: esophageal carcinoma, antireflux therapy, biological therapy, immune therapy, individualized therapy.

Úvod

Pokroky v medicíně umožňují vývoj nových diagnostických i terapeutických metod s cílem zlepšení kvality života a prodloužení přežívání pacientů. Třeba i to, co bylo v minulosti považováno za zcela správný a ověřený postup, se nám dnes může zdát jako absurdita. Například v 50. letech 19. století francouzský lékař Pierre Priori léčil pacienty s diabetem „cukrovou dietou“. Tento postup byl založen na ověřené skutečnosti, že tito pacienti ztrácejí cukr močí, a tudíž pro jejich léčbu je nutné jím cukr doplnit (1).

I přes významné pokroky na širokém poli medicíny zůstává rakovina jícnu osmou nejčastější malignitou v celosvětovém měřítku (5leté přežívání 15–25 %) a je šestou nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti s maligním nádorem (2). V terapii karcinomu jícnu měla v minulosti hlavní místo chirurgie a pacienti s biopsky verifikovanou high-grade dysplázií nebo karcinomem, byli automaticky indikováni k ezofagektomii. V současnosti jsou pacienti s těmito nálezy odesíláni na endoskopická pracoviště k výkonu, který u některých lézí může být i definitivní

terapií. V případě nekurativních endoskopických výkonů je alespoň možné stanovit kompletní histopatologický staging, na základě kterého jsou poté pacienti indikováni k další chirurgické či onkologické terapii.

Snaha vyhnout se v co největší možné míře ezofagektomii vychází z mortality tohoto chirurgického výkonu. Četné studie potvrzují, že mortalita ezofagektomie je i v dnešní době vysoká. V tzv. low-volume centrech, tj. centrech, kde se ročně provádí malý počet ezofagektomií, je mortalita ještě vyšší. Funk et al. v roce 2011



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Rábeková, zuzana.rabekova@ikem.cz
Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny
Videňská 1 958/9, 140 21 Praha 4

Převzato z: Klin Farmakol Farm; 33(3): v tisku
Článek přijat redakcí: 1. 5. 2019
Článek přijat k publikaci: 28. 7. 2019

porovnávali mortalitu ezofagektomie v high a low-volume centrech, kde velká centra měly 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 publikována 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 studiemi 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 provedena 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 doméně VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor). Ve více studiích (RAINBOW a REGARD) prokázal zlepšení přežívání jak v monoterapii, tak i v kombinaci paklitaxelem (16).

Dalším prokazatelně overexprimovaným genem u karcinomu jícnu je gen pro receptor pro endoteliální 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 inhibítor 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 pyogenes* a *Serratia marcescens* snažil reprodukovat podobný proces, jaký pozoroval u spontánní remise sarkomů u pacientů s erysipelem. 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 nemoce, 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 ochranu před vznikem karcinomu děložního

čípku. Nicméně narozdíl od vakcín profylaktických je vývoj vakcín terapeutických pouze na úrovni studií (21).

Kono et al. ve studii z roku 2012 aplikovali u pacientů s metastatickým skvamocelulárním karcinomem peptidové vakcíny z HLA-A24 – odvozených imunodominantních peptidů (TTK protein kinase, lymphocyte antigen 6 complex locus K (LY6K) a insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA binding protein 3 (IMP-3)). Pacienti, kteří byli nositeli HLA-A24 alely, reagovali na vakcinaci zlepšením celkového přežívání (22).

Buněčné inženýrství je ve svých začátcích i přes to, že již v současnosti jsou známe antigeny, které se zvýšeně exprimují u skvamocelulárního karcinomu jícnu (LAGE1 (39%), MAGE-A4 (90%), NY-ESO1 (41 %) (23). Podstatou buněčného inženýrství je produkce T-lymfocytů, které jsou namířeny proti zmíněným antigenům na nádorových buňkách. Úspěšně byly vytvořeny T-lymfocyty proti MAGE-A4 antigenu a rovněž byly úspěšně přeneseny a detekovány v krevním oběhu pacientů (24). Bohužel doposud studie nejsou ve fázi, kdy by se dal hodnotit klinický efekt.

V rámci imunoterapie je nezbytně nutné zmínit úlohu tzv. checkpoint inhibitorů. Tyto „kontrolní body“ jsou klíčovými regulátory imunitního systému, které inhibují anebo stimulují jeho reakce. Checkpointy ale také dokážou nádorové buňky využít na svou vlastní ochranu před imunitním systémem. Checkpoint imunoterapie dokáže inhibicí těchto bodů obnovit obrannou funkci imunitního systému vůči nádorovým buňkám (25).

Mezi tyto kontrolní body patří cytotoxický T lymfocytární antigen-4 (CTLA-4), programmed death-1 (PD-1) receptory a ligand PD-1 receptoru – programmed death ligand-1 (PD-L1). Monoklonální protilátka proti PD-1, která blokuje interakci mezi PD-L1 and PD-L2, byla pojmenována pembrolizumab. Studie KEYNOTE-028 byla dizajnována k zhodnocení bezpečnosti a efektivity využití pembrolizumabu u pacientů s PD-L1 pozitivními solidními tumory. Doi et al. v Journal

of Clinical Oncology hodnotili v rámci této studie kohortu pacientů s karcinomem jícnu (převážně skvamocelulárním karcinomem). Výsledkem byly dobře zvládnutelné nežádoucí účinky terapie a setrvalá antitumorózní aktivita (26).

Další z checkpoint inhibitorů – monoklonální protilátka proti CTLA-4 antigenu – ipilimumab, má v České republice v současnosti ve svých indikacích pouze maligní melanom a renální karcinom. Její účinek lze demonstrovat i u karcinomu gastroezofageální junkce. Přes to, že v monoterapii nezlepšoval progression – free survival (27), v kombinaci s nivolumabem (protilátka blokující interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2) měl prokazatelný klinický význam. A to jak v antitumorózní aktivitě, tak v dlouhodobé overall – survival u pacientů s rakovinou gastroezofageální junkce refrakterní k chemoterapii (28).

Individualizovaná terapie

Farmakogenetika se zabývá vrozenou odlišností v odpovědi na různá léčiva. Například ztráta funkce thiopurin S – metyltransferázy (TPMP) vede k závažné až život ohrožující myelotoxicitě i u pacientů užívajících pouze standardní dávky mercaptopurinu či azatioprinu. Dále třeba genová duplikace cytochromu P4502D6 (CYP2D6), který metabolizuje mnohá antidepresiva, vede k slabé odpovědi na léčbu deprese (29). Na těchto poznatcích se snaží stavět i individualizace terapie u karcinomu jícnu.

V roce 2018 byla publikována studie Yaa et al. (30), která zkoumala úlohu a klinický význam detekce ERCCA C8092A polymorfismu (excision repair cross – complementing 1) u pacientů s pokročilým karcinomem jícnu. Celkově bylo do studie zařazeno 127 pacientů s pokročilým karcinomem, kteří byli na základě hodnocení ERCC1 C8092A randomizováni na skupiny se standardní léčbou a skupinu s individualizovanou léčbou. Ve skupině individualizované terapie bylo zaznamenáno zlepšení přežívání, menší toxicita chemoterapie a méně nežádoucích účinků jako nauzea, zvracení a anémie.

Chirurgická léčba

Již léta je známý princip sentinelové uzliny, který se využívá u karcinomu prsu. Možnost využití tohoto principu u jícnu je pouze v začátcích. U jícnu se v pilotní studii o tento princip pokoušel Kunzli et al. (31). U pěti pacientů s high-risk časným adenokarcinomem jícnu byly odstraněny sentinelové uzliny po jejich perioperační detekci. Histologické vyšetření uzlin ukázalo, že v žádné ze sentinelových uzlin nebyla přítomná (mikro)metastáza. Pouze u jednoho pacienta byla nalezena 1 pozitivní lymfatická uzlina mimo sentinelových. V budoucnosti by mohl být princip sentinelových uzlin účinnou strategií, která ale zcela jistě vyžaduje další studie.

Dalším zajímavým přístupem je možnost lymfadenektomie bez ezofagektomie. V pilotní studii (31) bylo však prokázáno, že pro bohaté cévní zásobení jícnu nelze lymfadenektomii provést bez devaskularizace jícnu. Výsledná ischemizace s nutností urgentní ezofagektomie, je potom logicky zatížená vyšší mírou morbidit i mortality.

Závěr

Nové trendy v léčbě karcinomu jícnu nabízí slibnou budoucnost a zlepšení kvality života a přežívání pacientů. Jen nepatrná část z nich je součástí oficiálních guidelineů. Budoucnost v oblasti terapie karcinomu jícnu přinese pokroky v oblasti prevence – nová chemoprotektiva a nové miniinvazivní antirefluxní výkony. Očekávaná jsou nová biologika zejména u adenokarcinomu jícnu, kde se zdají možnosti ovlivnění biologickou léčbou širší. Vzhledem k velmi úzkému spektru biologické terapie u skvamocelulárního karcinomu jícnu jsou biologika v této indikaci žádoucí. Díky množství nových známých cílových antigenů přinese novinky také imunoterapie (vakcíny, buněčné inženýrství). Očekáváme rozšíření individualizace terapie na základě genetiky jednotlivých pacientů. Otázkou na poli chirurgie zůstává nadále efektivita principu lymfadenektomie bez ezofagektomie a principu detekce sentinelových uzlin, které vyžadují další studie.

LITERATURA

1. Blades M, Morgan JB, Dickerson JW. Dietary advice in the management of diabetes mellitus-history and current practice. J R Soc Health. 1997; 117(3): 143–150.
2. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, Cunningham D. Oesophageal cancer. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17048.
3. Funk LM, Gawande AA, Semel ME, Lipsitz SR, Berry WR, Zi-

- nner MJ, Jha AK. Esophagectomy outcomes at low-volume hospitals: the association between systems characteristics and mortality. Ann Surg. 2011; 253(5): 912–917.
4. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, Biemann K, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Bruno MJ; ProBar Study Group. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(4): 382–388.

5. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2003; 124(1): 47–456.
6. Howe LR, Dannenberg AJ. A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer. Semin Oncol. 2002; 29(3 Suppl. 11): 111–119.

7. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(4): 990–996.
8. Shirvani VN, Ouatou-Lascar R, Kaur BS, Omary MB, Triadafilopoulos G. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology*. 2000; 118(3): 487–496.
9. Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(6): 620–629.
10. Ganz RA, Peters JH, Horgan S, Bemelman WA, Dunst CM, Edmundowicz SA, Lipham JC, Luketich JD, Melvin WS, Oelschlager BK, Schlack-Haerer SC, Smith CD, Smith CC, Dunn D, Taiganides PA. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 719–727.
11. Zadeh J, Andreoni A, Treitl D, Ben-David I. Spotlight on the Linx™ Reflux Management System for the treatment of gastroesophageal reflux disease: evidence and research. *Med Devices (Auckl)*. 2018; 11: 291–300.
12. Inoue H, Ito H, Ikeda H, Sato C, Sato H, Phalanusitthepha C1, Hayee B2, Eleftheriadis N1, Kudo SE3. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. *Ann Gastroenterol*. 2014; 27(4): 346–351.
13. Inoue H, Sumi K, Tatsuta T, Ikebuchi Y, Tuason J. Clinical Results of Antireflux Mucosectomy (ARMS) for Refractory Gerd. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2017; 85(5): AB120.
14. Chan DS, Campbell F, Edwards P, Jasani B, Williams GT, Lewis WG. Relative Prognostic Value of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression in Operable Oesophagogastric Cancer. *ISRN Surg*. 2012; 2012: 804891.
15. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Sawaki A, Lordick F, Hill J, Lehle M, Feyereislova A, Bang Y. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology* 27, no. 15_suppl.
16. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, 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. *Lancet Oncol*. 2014; 15(11): 1224–1235.
17. Ruhstaller T, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol*. 2018; 29(6): 1386–1393.
18. Zhang Y, Pan T, Zhong X, Cheng C. Resistance to cetuximab in EGFR-overexpressing esophageal squamous cell carcinoma xenografts due to FGFR2 amplification and overexpression. *J Pharmacol Sci*. 2014; 126(1): 77–83.
19. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480(7378): 480–489.
20. Razack AH. Bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer. *Asian J Surg*. 2007; 30(4): 302–309.
21. Bartnik A, Nirmal AJ, Yang S. Peptide Vaccine Therapy in Colorectal Cancer. *Vaccines (Basel)*. 2013; 1(1): 1–16. Published online 2012 Aug 23.
22. Kono K, et al. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. *Journal of Translational Medicine* 2012; 10: 14.
23. Bujas T, Marusic Z, Peric Balja M, Mijic A, Kruslin B, Tomas D. MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 antigens expression in metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Histochem*. 2011; 55(1): e7.
24. Kageyama S. Adoptive Transfer of MAGE-A4 T-cell Receptor Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Recurrent Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(10): 2268–2277.
25. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews. Cancer*. March 2012; 12(4): 252–264.
26. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Mai-Dang H, Saraf S, Koshiji M. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 4_suppl (February 1 2016) 7–7.
27. Bang YJ, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Di Bartolomeo M, Ajani JA, Yamaguchi K, Balogh A, Sanchez T, Moehler M. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(19): 5671–5678.
28. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, Peltola K, Jaeger D, Evans J, de Braud F, Chau I, Harbison CT, Dorange C, Tschika M, Le DT. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(28): 2836–2844.
29. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Annual Review of Medicine*, 2006; 57(1): 119–137.
30. Yao Y, He Y, Han X, Ji C, Hu B. Clinical research of individualized therapy in advanced esophageal cancer based on the ERCC1 C8092A genotype. *Oncology Letters*. 2018.
31. Künzli HT, van Berge Henegouwen MJ, Gisbertz SS, van Esser S, et al. Pilot-study on the feasibility of sentinel node navigation surgery in combination with thoracoscopic lymphadenectomy without esophagectomy in early esophageal adenocarcinoma patients. *Dis Esophagus*. 2017; 30(11): 1–8.