



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



HABILITAČNÍ PRÁCE

**Metabolická odpověď na neoadjuvantní
chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a
ezofago-gastrické junkce**

Obor: Chirurgie

MUDr. Tomáš Haruštiak, Ph.D.

III. chirurgická klinika

1.LF UK a Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84, 150 06 Praha

2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem habilitační práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze, 1.10. 2022

OBSAH

Úvodní slovo a poděkování	4
Abstrakt / Abstract	5
1. TEORETICKÝ ÚVOD DO PROBLEMATIKY	9
1.1. Stručné poznámky k léčbě karcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce	9
1.2. Neoadjuvantní terapie	9
1.3. Hodnocení odpovědi na neoadjuvantní terapii	11
1.4. Histopatologická odpověď	11
1.4.1. Predikce histopatologické odpovědi pomocí EGD, EUS a CT.	12
1.5. Pozitronová emisní tomografie	13
1.6. Metabolická odpověď	14
1.6.1. PERCIST 1.0	15
1.6.2. Metabolická odpověď hodnocená po ukončení neoadjuvantní terapie	17
1.6.3. Časná metabolická odpověď v průběhu neoadjuvantní terapie	19
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST – PROSPEKTIVNÍ KLINICKÁ STUDIE	23
2.1. Úvod	23
2.2. Cíle projektu	24
2.3. Metodika	25
2.3.1. Protokol neoadjuvantní terapie	26
2.3.2. Metodika PET/CT vyšetření	28
2.3.3. Chirurgická technika	31
2.3.4. Metodika histopatologického vyšetření	32
2.3.5. Metodika statistické analýzy	33
2.4. Klinické výsledky	35
2.5. Metabolické výsledky obecně	38

2.6. Výsledky hodnocení časně metabolické odpovědi	40
2.6.1. Predikce histopatologické odpovědi pomocí časně metabolické odpovědi	42
2.6.2. Prognostický význam časně metabolické odpovědi	47
2.7. Diskuse k hodnocení časně metabolické odpovědi	54
2.8. Výsledky hodnocení pozdní metabolické odpovědi	61
2.8.1. Metabolická odpověď v primárním tumoru	61
2.8.2. Metabolická odpověď v lymfatických uzlinách	66
2.8.3. Nezávislé prediktory dlouhodobého přežívání	73
2.9. Diskuse k hodnocení pozdní metabolické odpovědi	78
2.10. Shrnutí	84
3. Citovaná literatura	86

Úvodní slovo a poděkování

Chirurgie jícnu má na III. chirurgické klinice 1.LF UK dlouholetou tradici a klinika patří v tomto oboru i z mezinárodního hlediska mezi velko-objemová centra. Osobně se problematice chirurgických onemocnění jícnu a žaludku věnuji již 17 let a většina mé klinické a vědecké činnosti je zaměřena právě tímto směrem. Speciální pozornost věnuji léčbě karcinomu jícnu, jak radikální chirurgické, tak paliativní endoskopické, zejména v kontextu multioborové spolupráce s onkologem a gastroenterologem. V letech 2009 až 2015 probíhala na naší klinice, ve spolupráci s Onkologickou klinikou 1.LF UK a VFN a PET centrem Nemocnice na Homolce, akademická prospektivní klinická studie zaměřená na studium metabolické odpovědi adenokarcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce na neoadjuvantní terapii. Projekt byl podpořen grantem MZ ČR a já jsem byl hlavním řešitelem studie. Moje habilitační práce představuje komplexní výstup z tohoto projektu. Dílčí výsledky studie byly publikovány v zahraničních časopisech a tvořili část mé dizertační práce. V habilitační práci navazuji na moji dizertační práci s tím, že jsem jí rozšířil o další analýzy dat a zhodnotil výsledky dlouhodobého přežívání nemocných.

Chirurgie i věda jsou založeny na týmové spolupráci, a proto bych chtěl poděkovat všem, kteří se podíleli na mém chirurgickém i vědeckém rozvoji a na projektech, kterých jsem se účastnil. Jmenovitě děkuji emeritnímu přednostovi III. chirurgické kliniky prof. MUDr. Pavlu Pafkovi, DrSc. a současnému přednostovi prof. MUDr. Robertu Lischkemu, PhD. Dále děkuji spolupracovníkům na klinice, zejména kolegům a kolegyním z „jícnového týmu“. Moje díky patří také spolupracovníkům na grantovém projektu: doc. MUDr. Miladě Zemanové, PhD. z Onkologické kliniky 1.LF UK Všeobecné fakultní nemocnice, MUDr. Pavlu Fenclovi, CSc. z PET centra Nemocnice na Homolce a Mgr. Barboře Pejchalové za pomoc při statistických analýzách.

Závěrem děkuji mojí manželce Lucii, mým rodičům a mým dcerám za pochopení a podporu, bez které bych tuto práci nemohl dělat.

Abstrakt

Neoadjuvantní chemoterapie následována operací je zavedenou metodou léčby lokálně pokročilého adenokarcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce (AEG). Z léčby však profitují jenom pacienti s dobrou histopatologickou odpovědí na předoperační léčbu, tzv. responderi. Význam metabolické odpovědi hodnocené pomocí ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (FDG) pozitronové emisní tomografie fúzované s počítačovou tomografií (PET/CT) v průběhu neoadjuvantní léčby nebo po jejím ukončení není dosud jasně definován.

Primárním cílem této prospektivní klinické studie bylo ověřit, zda je možné využít FDG-PET/CT k časné identifikaci histopatologických non-responderů, kteří by mohli být ušetřeni neúčinné neoadjuvantní léčby. Sekundárním cílem bylo zjistit prognostický význam časné a pozdní metabolické odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii z hlediska dlouhodobého přežívání.

Pacienti s lokálně pokročilým AEG absolvovali podle metodiky PERCIST 1.0. (PET Response Criteria in Solid Tumors) celkem tři FDG-PET/CT vyšetření: vstupně (PET1), po prvních cyklu (PET2) a po třetím cyklu (PET3) neoadjuvantní chemoterapie skládající se z epirubicinu, cisplatinu a 5-fluorouracilu nebo capecitabinu. Časná metabolická odpověď by vyjádřena relativní procentuální změnou mezi „peak standardized uptake value“ ($\Delta 1\text{-SULpeak}$) a „total lesion glycolysis“ ($\Delta 1\text{-TLG}$) na PET1 a PET2. Obdobně byla stanovena pozdní metabolická odpověď relativní změnou metabolických parametrů mezi PET1 a PET3 ($\Delta 3\text{-SULpeak}$ a $\Delta 3\text{-TLG}$), navíc byly zkoumané další metabolické parametry: „maximum a mean standardized uptake value a metabolic tumor volume“ ($\Delta 3\text{-SULmax}$, $\Delta 3\text{-SULmean}$, $\Delta 3\text{-MTV}$). Časná metabolická odpověď byla korelována s histopatologickou odpovědí definovanou víc jak 50% úbytkem vitálních nádorových buněk v resekčním preparátu. Metoda „receiver operating characteristic“ (ROC) křivky byla použita ke stanovení optimální prahové hodnoty časné metabolické odpovědi nejlépe predikující histopatologickou odpověď. Asociace časné a pozdní metabolické odpovědi s dlouhodobým celkovým přežíváním (OS) a přežíváním bez recidivy (DFS) byla stanovena pomocí Kaplan-Meierových křivek a Coxovy multivariační regresní analýzy proporcionálních rizik.

Celkem bylo do studie zařazeno 126 pacientů. Časná metabolická odpověď ($\Delta 1\text{-SULpeak}$ a $\Delta 1\text{-TLG}$), hodnocená 12 až 22 dní po začátku prvního cyklu chemoterapie, nekorelovala s histopatologickou odpovědí v resekčním preparátu a nepredikovala OS či DFS v celém zkoumaném souboru 90 resekovaných pacientů. Explorativní analýzou byla nalezena korelace

histopatologické odpovědi a časné metabolické odpovědi v parametru TLG (optimální práh $\Delta 1$ -TLG $\geq 66\%$) u podskupiny pacientů (n=47), kteří měli PET2 do 16. dne po začátku léčby. U této podskupiny pacientů časná metabolická odpověď v parametru SULpeak ($\Delta 1$ -SULpeak $\geq 35\%$) predikovala OS.

Pozdní metabolická odpověď, hodnocena u 94 resekovaných pacientů, byla asociována s OS i DFS, ale jenom u objemových metabolických parametrů ($\Delta 3$ -MTV a $\Delta 3$ -TLG), přičemž nejvýznamnější prognosticky rozdíl mezi metabolickými respondery a non-respondery byl dosažen při prahové hodnotě $\Delta 3$ -TLG $\geq 45\%$. Pozdní metabolická odpověď byla jediným prediktorem OS i DFS před operací. Dalším zjištěním bylo, že PET pozitivita lymfatických uzlin po neoadjuvantní chemoterapii byla negativní prognostický ukazatel OS i DFS, nezávislý od histopatologických charakteristik včetně ypN stadia. Nebyl rozdíl v OS i DFS u pacientů s kompletní metabolickou odpovědí vstupně PET pozitivních lymfatických uzlin a pacientů se vstupně PET negativními uzlinami. Pozdní metabolická odpověď měla významnější prognostický dopad na OS i DFS než histopatologická odpověď.

Závěrem konstatujeme, že časné PET/CT po prvním cyklu neoadjuvantní chemoterapie zatím nelze využít k predikci histopatologické odpovědi či prognózy nemocných s AEG. Naopak, PET/CT po ukončení neoadjuvantní chemoterapie lze využít k hodnocení odpovědi na předoperační léčbu a prognostické stratifikaci nemocných.

Abstract

Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery is an established method of treatment for locally advanced adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction (AEG). However, only patients with a good histopathological response to preoperative therapy, the so-called responders, benefit from the treatment. The significance of the metabolic response assessed by ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography fused with computed tomography (PET/CT) during or after neoadjuvant treatment has not yet been clearly defined.

The primary objective of this prospective clinical trial was to verify whether it is possible to use FDG-PET/CT for the early identification of histopathological non-responders who could be spared ineffective neoadjuvant treatment. The secondary objective was to determine the prognostic significance of early and late metabolic response to neoadjuvant chemotherapy in terms of long-term survival.

Patients with locally advanced AEG underwent a total of three FDG-PET/CT examinations according to PERCIST 1.0 guidelines (PET Response Criteria in Solid Tumors): at baseline (PET1), after the first cycle (PET2) and after the third cycle (PET3) of neoadjuvant chemotherapy consisting of epirubicin, cisplatin and 5-fluorouracil or capecitabine. The early metabolic response was defined as the relative percentage change between peak standardized uptake value ($\Delta 1$ -SULpeak) and total lesion glycolysis ($\Delta 1$ -TLG) on PET1 and PET2. Similarly, the late metabolic response was determined by the relative change of metabolic parameters between PET1 and PET3 ($\Delta 3$ -SULpeak and $\Delta 3$ -TLG), in addition, other metabolic parameters were investigated: maximum and mean standardized uptake value and metabolic tumor volume ($\Delta 3$ -SULmax, $\Delta 3$ -SULmean, $\Delta 3$ -MTV). Early metabolic response was correlated with histopathological response defined by greater than 50% loss of viable tumor cells in the resection specimen. The receiver operating characteristic (ROC) curve method was used to determine the optimal threshold value of early metabolic response best predicting histopathological response. The association of early and late metabolic response with long-term overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) was determined using Kaplan-Meier curves and Cox multivariable proportional hazards regression analysis.

A total of 126 patients were included in the study. The early metabolic response ($\Delta 1$ -SULpeak and $\Delta 1$ -TLG), evaluated 12 to 22 days after the start of the first cycle of chemotherapy, did not correlate with the histopathological response in the resection specimen and did not predict OS or DFS in the whole group of 90 resected patients. Post hoc exploratory analysis found a correlation of histopathological response and early metabolic response in the TLG parameter (optimal threshold $\Delta 1$ -TLG $\geq 66\%$) in a subgroup of patients (n=47) who underwent PET2 up to day 16 after the start of treatment. In this subgroup of patients, an early metabolic response in the SULpeak parameter ($\Delta 1$ -SULpeak $\geq 35\%$) predicted OS.

Late metabolic response, assessed in 94 resected patients, was associated with both OS and DFS, but only with volumetric metabolic parameters ($\Delta 3$ -MTV and $\Delta 3$ -TLG), with the highest prognostic difference between metabolic responders and non-responders being achieved at the threshold $\Delta 3$ -TLG $\geq 45\%$. Late metabolic response was the only preoperative predictor of both OS and DFS. Another finding was that PET positivity of lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy was a negative prognostic indicator of both OS and DFS, independent of histopathological characteristics including ypN stage. There was no difference in OS or DFS in patients with a complete metabolic response of PET-positive lymph nodes at baseline and

patients with PET-negative nodes at baseline. Late metabolic response had a more significant prognostic impact on both OS and DFS than histopathological response.

We conclude that early PET/CT after the first cycle of neoadjuvant chemotherapy cannot yet be used to predict the histopathological response or prognosis of patients with AEG. Conversely, PET/CT after the completion of neoadjuvant chemotherapy can be used for the evaluation of the response to preoperative treatment and prognostic stratification of patients.

1. TEORETICKÝ ÚVOD DO PROBLEMATIKY

1.1. Úvodní poznámky k léčbě karcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce

Rakovina jícnu je šestou nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění ve světě, přičemž existují výrazné rozdíly v incidenci tohoto onemocnění mezi jednotlivými regiony. V endemických oblastech s nejvyšší incidencí, kam patří krajiny centrální a východní Asie, je dominantním typem nádoru jícnu dlaždicobuněčný karcinom (SCC) [Jamal A. et al., 2011, Corley D., Buffler P., 2001]. V Evropě a severní Americe, které patří mezi regiony s celkově nižším výskytem rakoviny jícnu, byl zaznamenán v posledních desetiletích významný nárůst incidence adenokarcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce (EGJ) [Zhang Y. et al, 2013; Dubecz A. et al., 2014]. V České republice je karcinom jícnu 10. nejčastější příčinou úmrtí mužů na malignitu [www.svod.cz].

Klinická manifestace karcinomu jícnu a EGJ je relativně pozdní a většina pacientů přichází s již pokročilým nádorem. Přibližně 30% nemocných je diagnostikovaných v již inkurabilním IV. klinickém stadiu onemocnění, s přítomnými vzdálenými metastázami [www.svod.cz]. U těchto pacientů jsou těžištěm léčby paliativní metody endoskopické a onkologické terapie. Necelých 10% pacientů přichází s časným (cT1N0) nebo mírně pokročilým (cT2N0) nemetastazujícím nádorem v I. klinickém stadiu. Kurativní léčba u nich spočívá v primární endoskopické resekci nádorové leze (T1aN0) nebo chirurgické resekci jícnu (T1b-T2). Případná adjuvantní terapie je indikována v případě histopatologického nálezu pokročilejšího stadia onemocnění (pT3, pN1-3) nebo vyšší agresivitě tumoru (grade 3-4). U většiny pacientů je nemoc zjištěna v II. nebo III. klinickém stadiu. Samotná operace u těchto pacientů s lokálně pokročilým nádorem (cT \geq 2 a/nebo cN1-3) není dostatečně efektivní a v kurativní léčbě se uplatňuje multimodální přístup. V úvahu přichází primární operace následovaná adjuvantní onkologickou terapií nebo neoadjuvantní léčba (chemoterapie nebo chemoradioterapie) následovaná operací. V posledních desetiletích se hromadí data podporující koncept neoadjuvantní terapie a následně operace i u primárně resektabilních, nicméně lokálně pokročilých nádorů (viz kapitola 1.2).

1.2. Neoadjuvantní terapie karcinomu jícnu a EGJ

Prognóza resektabilního lokálně pokročilého karcinomu jícnu a EGJ je neuspokojivá, 5-leté přežití se pohybuje v rozmezí 15-34% [Cunningham D. et al., 2006; Allum W. et al., 2009]. R0 resekce je u primárně operovaných pacientů dosahována jen v 69-74% [Ychou M. et al., 2011;

Van Hagen P. et al., 2012], přičemž je známo, že spolu s pN stadiem je nejvýznamnějším prognostickým ukazatelem dlouhodobého přežívání [Rice T. et al., 2009]. Adjuvantní onkologická léčba se potýká s problémy s tolerancí onkologické terapie po náročné operaci a její výsledky nejsou přesvědčivé. V posledních desetiletích se zaměřuje onkologická léčba na předoperační aplikaci chemoterapie či chemoradioterapie. Starší randomizované klinické studie (RCT) srovnávající operaci samotnou s operací předcházenou chemoterapií či chemoradiací přinesly nekonzistentní výsledky. Nicméně, poslední nejrozsáhlejší RCT (studie CROSS) srovnávající u SCC i u adenokarcinomu v II. a III. klinickém stadiu operaci samotnou s operací předcházenou chemoradioterapií na bázi carboplatiny a paclitaxelu v kombinaci se zevním ozářením 41 Gy prokázala signifikantně vyšší míru R0 resekce i delší přežívání bez projevů nemoci u multimodální léčby [Van Hagen P. et al., 2012]. Dvě multicentrické RCT srovnávající perioperační chemoterapii (chemoterapie – operace – chemoterapie) na báze cisplatinu a fluorouracilu s nebo bez epirubicinu s operací samotnou u adenokarcinomu jícnu, EGJ a žaludku shodně prokázaly významně zlepšení prognózy pacientů léčených chemoterapií a operací [Cunningham D. et al., 2006; Ychou M. et al., 2011]. Meta-analýza randomizovaných studií prokázala, že předoperační chemoradioterapie přináší benefit u SCC i adenokarcinomu, kdežto předoperační chemoterapie samotná jen u adenokarcinomu jícnu a EGJ [Sjoquist K. et al., 2011]. Adenokarcinom jícnu je ve srovnání s SCC méně radiosenzitivní a neoadjuvantní chemoterapie samotná u něj přináší významný benefit z hlediska R0 resekability i dlouhodobé prognózy ve srovnání s operací samotnou. Recentní RCT prokázala lepší prognózu u perioperační chemoterapie FLOT stávající z celkem osmi cyklů fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin + docetaxel ve srovnání s do té doby standardním režimem ECF nebo ECX stávajícího ze šesti cyklů epirubicin + cisplatin + fluorouracil nebo kapecitabin [Al-Batran et al., 2019]. Triplet FLOT je nyní preferovaným režimem perioperační chemoterapie u adenokarcinomu jícnu, EGJ a žaludku. Zda je u adenokarcinomu jícnu lepší neoadjuvantní chemoterapie nebo chemoradioterapie dosud řešili tři RCT a několik komparativních studií, které jednotně neprokázaly signifikantní rozdíl v celkovém přežívání, přičemž míra kompletní patologické odpovědi, R0 resekce, ale i pooperačních komplikací byla obecně vyšší po chemoradioterapii. [Stahl M. et al., 2009; Burmeister B. et al., 2011, Döbeln GA et al., 2019; Donlon N.E. et al, 2022; Vos E.L. et al., 2021; Zafar S.N. et al., 2020]. V současné době je onkologickými společnostmi u lokálně pokročilého adenokarcinomu jícnu a EGJ doporučována jak neoadjuvantní chemoradioterapie podle režimu CROSS, tak perioperační chemoterapie podle režimu FLOT.

1.3. Hodnocení odpovědi na neoadjuvantní terapii

Odpověď na neoadjuvantní terapii není u všech pacientů s karcinomem jícnu stejná, což je dáno genetickou heterogenitou nádorů obecně. Spektrum odpovědi se pohybuje od kompletního vymizení nádoru (complete response, CR), přes parciální odpověď v podobě zmenšení tumorozní masy (partial response, PR), po žádnou odpověď s nezměněnou velikostí nádoru (stable disease, SD) nebo nádorovou progresi během onkologické léčby (progressive disease, PD). Je velmi pravděpodobné, že jenom pacienti dobře odpovídající na neoadjuvantní terapii, tzv. responderi, z ní profitují [Kelsen D. et al., 2007; Parry K. et al., 2017]. Míra odpovědi na neoadjuvantní léčbu je tedy klíčový prognostický údaj a lze jí posoudit jak paraklinickými metodami – tzv. klinická odpověď, tak histopatologickým vyšetřením resekátu po operaci – tzv. histopatologická odpověď.

Klinickou odpovědí v užším slova smyslu se rozumí zlepšení klinického stavu, např. zmírnění dysfagie či stabilizace váhového úbytku po neoadjuvantní terapii. V širším slova smyslu je klinickou odpovědí morfologické zmenšení až vymizení nádorové masy patrné při endoskopických (ezofagogastroskopie, endoskopická ultrasonografie) a zobrazovacích vyšetřovacích metodách (skioskopie, CT, PET/CT, MRI) po neoadjuvantní terapii ve srovnání se vstupními nálezy. Hodnocení radiologické klinické odpovědi u solidních maligních nádorů obecně je standardizováno pomocí kritérií WHO a Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST 1.1), podle kterých je míra odpovědi tumoru úměrná procentuálnímu zmenšení velikosti nádorové masy na CT vyšetření [Eisenhauer E. et al., 2009]. V případě elastické tubulární struktury jako je jícen, je však použitelnost těchto kritérií limitovaná [Ynagawa M. et al., 2012]. Na rozdíl od CT vyšetření, při kterém se hodnotí pouze morfologická odpověď nádorové masy, pomocí pozitronové emisní tomografie fúzované s CT (PET/CT) lze hodnotit jak morfologickou, tak metabolickou odezvu nádoru (viz. kap. 1.5., 1.6.).

1.4. Histopatologická odpověď

V současnosti se za zlatý standard v hodnocení odpovědi na neoadjuvantní léčbu považuje histopatologická odpověď v operačním resekátu. Představuje relativní podíl perzistujících vitálních nádorových buněk a fibrózy v místě původního tumoru. Existuje několik klasifikačních systémů, přičemž u karcinomu jícnu a EGJ je nejčastěji používán „tumor regression grading“ (TRG) dle Mandardové [Mandard A. et al., 1994]. Odpověď tumoru je vyjádřena v pěti stupních: TRG1- kompletní regrese nádoru, bez přítomnosti vitálních

nádorových buněk; TRG2- výrazná regrese s převahou fibrotizace, vitální nádor je přítomný jen v ojedinělých reziduích; TRG3 - částečná regrese s převahou fibrotizace, vitálních nádorových buněk je méně jak 50%; TRG4 - částečná regrese s převahou vitálních nádorových buněk, kterých je víc jak 50%; TRG5 – bez histologických známek nádorové regrese.

Jiné klasifikační systémy popisují procentuální podíl vitálních nádorových buněk v místě původního tumoru (0%, 1-10%, 11-50%, >50%), přičemž používají 3 nebo 4 stupně hodnocení [Becker K. et al., 2003; Schneider P. et al., 2005; Wu T. et al., 2007; Langer R. et al., 2009; Hölscher A. et al., 2014]. Není jasný konsenzus v tom, jaký stupeň histopatologické odpovědi již reprezentuje dostatečnou biologickou odpověď nádoru na neoadjuvantní terapii, projevující se statisticky významným zlepšením prognózy ve srovnání s pacienty s nedostatečnou odpovědí, nebo s pacienty bez neoadjuvantní terapie. Je zřejmé, že nejlepší prognózu mají nemocní s kompletní patologickou odpovědí (pCR, ypT0N0M0). Pětileté přežívání u této skupiny pacientů se pohybuje kolem 55% [Vallböhmer D. et al., 2010]. Kompletní patologickou odpověď na neoadjuvantní chemoradioterapii však dosahuje jen 20-40% nemocných a v případě neoadjuvantní chemoterapie bez radioterapie jen 5-8% pacientů. Míra částečné histopatologické odpovědi, která je ještě prognosticky významná, se u různých autorů liší. Někteří považují za významnou odpověď (major response) perzistenci méně jak 10% vitálních nádorových buněk, co podle klasifikace dle Mandardové odpovídá přibližně TGR1-2 [Becker K. et al., 2003; Schneider P. et al., 2005; Hölscher A. et al., 2014]. Jiní autoři našli rozhraní významné a nevýznamné odpovědi (minor response) na úrovni 50% vitálních nádorových buněk, což odpovídá TRG1-3 dle Mandardové [Chirieac L. et al., 2005; Wu T. et al., 2007; Langer R. et al., 2009]. Studie, které srovnávali několik systémů klasifikace, se shodli v tom, že právě 3-stupňový systém (0%, 1-50%, >50%), odpovídající TRG1 versus TRG2+3 versus TRG4+5 dle Mandardové, nejlépe odlišuje prognózu mezi jednotlivými skupinami pacientů a vykazuje nejlepší reproduibilitu [Karamitopoulou E. et al., 2014; Donohoe C. et al., 2013]. Tento způsob hodnocení jsme použili i v naší prospektivní studii.

1.4.1. Predikce histopatologické odpovědi pomocí EGD, EUS a CT.

Kompletní patologická odpověď, kdy v resekcčním preparátu po neoadjuvantní terapii již nejsou nalezeny žádné vitální nádorové buňky, je významný prognostický faktor [Vallböhmer D. et al., 2010, Hölscher A. et al., 2014]. Dosud není zřejmé, jestli pacienti s pCR profitují z následné operační léčby. Randomizovanou studii na toto téma však není možné provést, protože

informaci o pCR získáme až z resekcčního preparátu po operaci. Spolehlivá predikce kompletní patologické odezvy před operací by mohla významně změnit dosavadní standardní postupy, kdy by se pacienti se spolehlivě predikovanou pCR mohli vyhnout rizikové operaci. Zatím však neexistuje spolehlivý způsob, jak předoperačně odlišit kompletní patologické respondery od pacientů s reziduálním vitálním nádorem, a proto je v současnosti ezofagektomie indikovaná i v případech kompletní klinické remise.

Jednotlivé vyšetřovací metody se vzájemně liší v schopnosti predikovat jak pCR, tak významnou histopatologickou odpověď. EGD s rebiopsií je v predikci pCR nespolehlivá. Cca 40-50% pacientů s negativní rebiopsií mělo v chirurgickém preparátu reziduální vitální karcinom [Brown W. et al., 200, Schneider P. et al., 2008]. Pomocí EUS je obtížné odlišit perzistující nádor od jizevnatých změn po onkologické léčbě. Downstaging na EUS často není adekvátně reflektovaný v histopatologické odpovědi a ypT klasifikaci [Misra S. et al., 2012]. Senzitivita a specificita detekce pCR pomocí EUS se pohybuje v rozsahu 20-100% a 36-100%, což je málo pro klinicky smysluplnou predikci [Ngamruengphong S. et al., 2010]. Radiologická odpověď hodnocena pomocí RECIST 1.0 kritérií neprokázala dostatečnou korelaci s histopatologickou odpovědí ani s prognózou pacientů [Ynagawa M. et al., 2012]. Senzitivita detekce pCR pomocí CT je pouhých 20% při specificitě 96% [Konieczny A. et al., 2013].

1.5. Pozitronová emisní tomografie u karcinomu jícnu a EGJ

¹⁸F-fluorodeoxyglukózová (FDG) pozitronová emisní tomografie fúzovaná s CT (PET/CT) je funkční zobrazovací metoda, která hodnotí intenzitu metabolismu glukózy a její anatomickou distribuci v jednotlivých orgánech a tkáních v organismu. Radioaktivním fluorem (¹⁸F) značená glukóza (FDG) je po nitrožilním podání přednostně vychytávána v tkáních a orgánech zvýšeně metabolizujících glukózu. Následně je pomocí skeneru detekována lokální intenzita emitujícího radioaktivního záření a fúzováním s CT obrazem je projikována do radiologicky zobrazených anatomických struktur, čímž vzniká anatomická distribuce zvýšeného metabolismu glukózy. Ke kvantifikaci akumulace FDG se ve většině studií využívá metabolický parametr SUVmax (maximum standard uptake value), který reflektuje naměřenou radioaktivitu v definovaném objemu tkáně, v místě s nejvyšší akumulací FDG. SUVmax je čistě metabolický parametr, udávající intenzitu akumulace FDG, nicméně, neříká nic o velikosti akumulující masy. Volumetrické metabolické parametry MTV (metabolic tumor volume) a TLG (total lesion glycolysis) podávají informaci o velikosti ložiska zvýšené akumulace, např. metabolicky

aktivního nádoru. Parametr MTV představuje objem tkáně s SUV převyšující prahovou hodnotu, která je již považovaná za patologickou. Tato prahová hodnota může být různě nastavená, buďto je předem stanovená (např. $SUV \geq 3.0$), nebo se odvíjí od hodnoty SUV fyziologicky naměřené ve zdravém jaterním parenchymu vyšetřovaného pacienta nebo krevním řečišti aorty [Wahl R. et al., 2009]. Parametr TLG je dán součinem MTV, tedy velikosti objemu a průměrné hodnoty SUV (SUV_{mean}) v daném objemu patologické akumulace FDG. TLG tedy reflektuje nejen velikost nádorové masy, ale i jeho průměrnou metabolickou aktivitu. Karcinom jícnu a EGJ patří mezi nádory silně závislé na metabolismu glukózy a jako takový většinou dobře akumuluje FDG.

PET/CT vyšetření u karcinomu jícnu má význam jak v iniciální diagnostice, tak v hodnocení odpovědi na onkologickou terapii. V primární diagnostice dosahuje PET/CT ve srovnání se samotným CT vyšší specificity i pozitivní prediktivní hodnoty v detekci metastatických lymfatických uzlin jak u pacientů primárně operovaných, tak po neoadjuvantní terapii [Moon S. et al., 2014; Fencel P. et al., 2016]. Významným přínosem PET/CT v primární diagnostice je vyšší přesnost v detekci vzdálených metastáz (cM1 stadia). Provedení pozitronové emisní tomografie změnilo (většinou zvýšilo) iniciální klinické stadium onemocnění u 5-27% pacientů [Ott K. et al., 2014]. Z hlediska hodnocení odpovědi na onkologickou léčbu, PET/CT podává informaci jak o změně velikosti a rozsahu nádorové masy (tzv. morfologická odpověď), tak o změně úrovně akumulace FDG v nádorové masě (tzv. metabolická odpověď; viz. níže).

1.6. Metabolická odpověď

Funkční metabolické zobrazení pomocí FDG-PET/CT představuje další možnost, jak hodnotit odpověď na onkologickou léčbu. Úbytek vitálních nádorových buněk v tumoru vlivem účinné onkologické léčby má za následek snížení akumulace FDG v nádorové masě a potažmo i zmenšení objemu metabolicky aktivní masy. Metabolickou odpověď tumoru pak určuje relativní procentuální rozdíl v metabolických parametrech (SUV_{max} , MTV, TLG, a jiných) před a po onkologické terapii (ΔSUV_{max} , ΔMTV , ΔTLG , atd). Hodnocení metabolické odpovědi se většinou provádí po ukončení onkologické léčby. Cílem hodnocení je posoudit efektivitu onkologické terapie, případně predikovat histopatologickou odpověď ještě před operací a predikovat prognózu pacienta (viz. kap. 1.6.2.). V případě neoadjuvantní terapie však již nemá vliv na vedení předoperační onkologické léčby. Metabolická odpověď ze své podstaty předchází morfologickou odpověď, která vyžaduje delší čas, aby se radiologicky projevila.

Hodnocení metabolické odpovědi již v průběhu neoadjuvantní terapie teoreticky vytváří příležitost pro změnu onkologické léčby v případě, že je odpověď nedostatečná. Tato tzv. časná metabolická odpověď je hodnocena již po prvním cyklu neoadjuvantní léčby a její význam dosud není jasně definován (viz. kap. 1.6.3.).

1.6.1. PERCIST 1.0

Za účelem standardizace hodnocení metabolické odpovědi v klinické praxi i srovnatelnosti výsledků v rámci klinických studií, byly vypracované metodické doporučení pro techniku funkčního metabolické zobrazení pomocí FDG-PET/CT a interpretování získaných dat v hodnocení efektivity onkologické terapie analogizující RECIST v radiologickém hodnocení: PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST 1.0) [Wahl R. et al., 2009]. Jedná se o návod, jak provádět a interpretovat FDG-PET před, během, či po onkologické terapii u solidních tumorů. Konzumace FDG se doporučuje kvantifikovat pomocí parametru SUL (standard uptake value normalizovaného na „lean body mass“) místo SUV (normalizace na váhu). Doporučení definují i volumetrické metabolické parametry (viz níže). Analogicky jako u RECIST, i zde se rozlišují čtyři úrovně metabolické odpovědi (viz níže).

Pojmy používané dle PERCIST 1.0

Voxel je nejmenší objem, který je schopen software PET/CT přístroje při tvorbě obrazu odlišit od jiného objemu.

VOI (Volume of Interest) je vymezená oblast, ve které probíhá měření. Podle softwarové výbavy může být oblast 2D i 3D, její vymezení může být automatické, nebo manuální.

SUV (Standardized Uptake Value) je množství impulzů, naměřených v daném objemu tkáně, standardizovaný podle vzorce [$SUV = \Sigma \text{ impulzů měřených} / (\Sigma \text{ impulzů aplikovaných} / \text{hmotnost})$], hodnota Σ impulzů měřených je korigována na poločas rozpadu radioizotopu a dobu akumulace radiofarmaka.

SUL je hodnota SUV korigovaná na „lean body mass“, tedy na hmotnost i výšku osoby.

SULmax je hodnota SUL naměřená v jediném voxelu s největší akumulací FDG v lézi.

SULpeak je hodnota SUL naměřená v 3D VOI o průměru 1,2cm, obkružující pixel s nejvyšší naměřenou hodnotou akumulace FDG (SULmax).

SULmean je průměrná hodnota SUL ve stanoveném VOI. Cílový VOI pro výpočet SULmean v této studii je oblast měřené tkáně vymezena metabolickým prahem (MTV)

MTV (Metabolic Tumor Volume) je objem tkáně v cm^3 , ve kterém byly zaregistrovány vyšší hodnoty SUL, než je metabolický práh.

Metabolický práh je hodnota SUL, nad kterou se akumulace radiofarmaka považuje za patologickou. Podle PERCIST 1.0 kritérií je prahová hodnota metabolické aktivity dána 1,5 násobkem součtu SULmean + 2SD (směrodatné odchylky) ve zdravém parenchymu pravého laloku jater změřeném ve VOI o průměru 3cm.

TLG (Total Lesion Glycolysis) je násobek MTV x SULmean. Vyjadřuje průměrnou hodnotu akumulace radiofarmaka ve zvoleném objemu tkáně. Obě hodnoty jsou protichůdně ovlivněné výškou zvoleného metabolického prahu. Při jeho vzestupu hodnota MTV klesá a SULmean stoupá; výsledná hodnota je proto méně ovlivněna změnou metabolického prahu než obě výchozí hodnoty nezávisle na sobě.

TL (Target Lesion) označuje primární tumor.

NTL (Non-Target Lesion) označuje všechna další ložiska FDG avidní neoplázie (spádové, nespádové lymfatické uzliny, vzdálené metastázy).

PERCIST 1.0. kritéria metabolické odpovědi

CMR (Complete Metabolic Response) kompletní metabolická odpověď označuje pokles všech parametrů (SUL i TLG) pod hranici metabolického prahu, a to jak v TL, tak v NTL.

PMR (Partial Metabolic Response) parciální metabolická odpověď označuje pokles metabolického parametru (SULmax, SULpeak) $\geq 30\%$ v porovnání se vstupním (Baseline, BL) vyšetřením. Pokud byl pokles nerovnoměrný, v TL odpovídal PMR a pokles v NTL odpovídal CMR, léčebná odpověď je hodnocena jako PMR. Pro parametr TLG PERCIST 1.0 nemá stanovenou prahovou hodnotu metabolické odpovědi určující PMR, ale doporučuje hodnotu $\geq 45\%$.

PMD (Progressive Metabolic Disease) progresivní metabolická choroba označuje vzestup parametrů měřených v SUL $\geq 30\%$ a v TLG $\geq 70\%$ v TL i NTL. Pokud byla změna nerovnoměrná, v TL sice nebyla na úrovni PMD, ale v NTL byla na úrovni PMD (nebo se objevila nová metastáza), léčebná odpověď je hodnocena jako PMD.

SMD (Stable Metabolic Disease) stabilní metabolická choroba nespĺňuje kritéria pro CMR, PMR ani PMD.

1.6.2. Metabolická odpoveď hodnocená po ukončení neoadjuvantní terapie

Zhodnocení metabolické odpovedi na neoadjuvantní terapii po jejím ukončení pomocí PET/CT má za cíl posoudit účinnost onkologické léčby a predikovat tím prognózu nemocného a případně i míru histopatologické odpovedi ještě před operací. Výsledek již sice neovlivní vedení předoperační onkologické léčby, ale může mít vliv na další terapii. V případě spolehlivé predikce kompletní patologické response (pCR, TRG1) pomocí PET/CT by pacient nemusel podstoupit následnou operaci. Tato možnost je klinicky zajímavá zejména v případě použití neoadjuvantní chemoradioterapie, protože zde kompletně odpovídá 1/4 až 1/3 pacientů. V případě neoadjuvantní chemoterapie má šanci na pCR jen malé procento nemocných. Tady má predikce kompletní odpovedi po ukončení léčby pouze akademický význam. Naopak, nedostatečná metabolická odpoveď na podanou neoadjuvantní chemoterapii by mohla mít vliv na výběr adjuvantní léčby.

Významem metabolické odpovedi na ukončenou neoadjuvantní chemoterapii a chemoradioterapii hodnocené pomocí PET/CT se zabývalo vícero studií. Práce hodnotící odpoveď na neoadjuvantní chemoradioterapii přinesly vesměs nekonsistentní výsledky. Některé publikace prokázaly významnou korelaci metabolické odpovedi s histopatologickou odpovedí i souvislost s přežíváním [Roedl J.B. et al., 2008; Metser U. et al., 2014; Giorgeti A. et al., 2016; Cerfolio R.J. et al., 2009; Bütof R. et al., 2018; Baksh K. et al., 2018]. Jiné práce zase neprokázaly, že by metabolická odpoveď predikovala jak histopatologickou odpoveď, tak přežívání [Vallböhmer D. et al., 2009; Piessen G. et al., 2013; Elliot J.A. et al., 2014]. Jiní autoři zase našli korelaci metabolické odpovedi s histopatologickou odpovedí, ale ne již s přežíváním nebo opačně [Javeri H. et al., 2009; Kukar M. et al., 2015; Elimova E. et al., 2015]. Známostí je, že metabolická odpoveď nádoru na chemoradioterapii interferuje se zvýšenou metabolickou aktivitou postradiační ezofagitídy. To je pravděpodobně jeden z důvodů takto různorodých výsledků.

Studie zabývající se metabolickou odpovedí na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu či dlaždicobuněčného karcinomu jícnu jsou ve svých závěrech již konsistentnější, nicméně ani zde nepanuje povšechná shoda. Většina prací potvrdila souvislost metabolické odpovedi s histopatologickou odpovedí nebo přežíváním [Higuchi I. et al., 2008; Izumi D. et al., 2016;

Tamandl D. et al., 2016; Tani Y. et al., 2016; Manoharan V. et al., 2017; Makino T. et al., 2019; Ohsawa M. et al., 2020; Kaida H. et al., 2021; Sonoda A. et al., 2021]. Jsou však studie, které tuto souvislost nepotvrdily a nedoporučují využití metabolické odpovědi v predikci histopatologické odpovědi a přežívání po chemoterapii [Smithers B.M. et al., 2008; Hernandez J.M. et al., 2018; Gabrielson S. et al., 2019]. Někteří autoři našli prediktivní význam metabolické odpovědi jenom v lymfatických uzlinách, ale ne již v primárním tumoru [Findlay J.M. et al., 2017].

Souhrnná analýza publikovaných studií našla významnou heterogenitu v senzitivitě (33% - 100%) a specificitě (30% - 100%) predikce histopatologické odpovědi v hodnocených studiích, s celkovou senzitivitou a specificitou 67% a 68% [Kwee R., 2010]. Jiná systematická review pouze prospektivních studií našla opět široký rozptyl senzitivity (27% - 93%) i specificity (42% - 95%). Metodologická heterogenita hodnocených studií znemožňovala meta-analýzu dat, nicméně autoři považují PET za přesnější než CT [Aguirre A. et al., 2009]. Obě souhrnné analýzy shodně nedoporučují používat FDG-PET či PET/CT v rutinní praxi k vedení terapeutických rozhodnutí, zejména ve smyslu vynechání následné operace u predikovaných responderů. Metabolická odpověď hodnocená podle PET/CT, i ve studiích kde korelovala s histopatologickou odpovědí, neměla dostatečnou diagnostickou přesnost, aby spolehlivě odlišila kompletní patologické respondery od pacientů s reziduální nemocí, kteří z operace profitují.

Heterogenita výsledků jednotlivých studií je vysvětlována metodologickou variabilitou jak v získávání, tak interpretování metabolických dat. Jednotlivé studie zabývající se chemoterapií i chemoradioterapií se vzájemně lišili metodikou provedení PET/CT vyšetření (zdaleka ne všechny použili PERCIST 1.0 doporučení), způsobem hodnocení metabolické odpovědi, hodnocenými metabolickými parametry, prahovými hodnotami metabolické odpovědi i statistickým zpracováním výsledku, takže nejsou plně srovnatelné. Jen málo studií hodnotilo prognostický význam metabolické odpovědi pomocí multivariační analýzy obsahující i pooperační histopatologické proměnné, které jsou známými prognostickými ukazateli. Významnou se ukazuje metabolická odpověď v lymfatických uzlinách po neoadjuvantní chemoterapii [Yasuda T. et al., 2012; Miyata H. et al., 2013; Findlay J.M. et al., 2017; Yano M. et al., 2018]. Dosud není význam metabolické odpovědi na ukončenou neoadjuvantní terapii jasně definován a naše prospektivní studie přináší další poznatky v této souvislosti (viz. kap. 2.8, 2.9).

Studie srovnávající PET/CT s ostatními diagnostickými modalitami v predikci histopatologické odpovědi na neoadjuvantní terapii však ukazují, že metabolická odpověď je přeci jen přesnějším prediktorem histopatologické odpovědi než morfoloogická odpověď hodnocená radiologicky či endoskopicky [Swisher S. et al., 2004; Cerfolio R. et al., 2005; Westerterp M et. Al., 2005].

1.6.3. Časná metabolická odpověď v průběhu neoadjuvantní terapie

Z neoadjuvantní léčby profitují nejenom pacienti s kompletní histopatologickou odpovědí (TRG1), ale i nemocní s nekompletní, nýbrž významnou histopatologickou odpovědí (TRG2-3). Non-respondeři, kteří představují 40-66% pacientů, však z předoperační léčby profit nemají. Naopak, jsou ohroženi toxicitou onkologické terapie, někdy až znemožňující následnou operaci a dochází u nich k zbytečnému oddálení potenciálně efektivní operační léčby s rizikem progresu onemocnění do inoperabilního stadia. Následná operace může být zatížena zvýšenou mírou komplikací, co je provázeno neefektivním navýšením ceny celkové léčby. Optimální vedení neoadjuvantní onkologické léčby by pak spočívalo v jejím selektivním podání jen těm nemocným, kteří mají vysokou pravděpodobnost dosažení významné histopatologické odpovědi a předčasném ukončení nebo změně režimu léčby u non-responderů. Dosud není k dispozici přesvědčivý klinicko-patologický, biochemický či molekulární ukazatel, pomocí kterého by bylo možné předem odlišit potenciální respondery od non-responderů [Fareed K. et al., 2009]. Detekce změn metabolické aktivity nádorů během probíhající chemoterapie pomocí FDG-PET se však ukázalo být slibným nástrojem pro predikci odpovědi již v rané fázi léčby u různých malignit [Kostakoglu L., Goldsmith S., 2003; Weber W. et al., 2003].

Časná PET u neoadjuvantní chemoterapie – mnichovské studie

Práce mnichovské skupiny autorů ukázaly, že FDG-PET vyšetření provedené časně po začátku neoadjuvantní chemoterapie, může sloužit k identifikaci nemocných, kteří dosáhnou významnou odpověď na neoadjuvantní léčbu. Weber našel u 35 pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ léčených neoadjuvantní chemoterapií významnou korelaci časně metabolické odpovědi tumoru na FDG-PET, kvantitativně vyjádřené procentuálním poklesem SUV_{max}, s klinickou a histopatologickou odpovědí tumoru i celkovým přežíváním [Weber W. et al., 2001]. Pokles SUV_{max} o víc jak 35% proti vstupní hodnotě, již 14 dní po začátku chemoterapie, predikoval významnou histopatologickou odpověď (<10% vitálních nádorových buněk v resekátu) se senzitivitou 89%, specificitou 75%, pozitivní prediktivní hodnotou (PPV) 53% a

negativní prediktivní hodnotou (NPV) 95%. Stejná skupina autorů validovala zjištěný cut-off ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 35\%$) na další skupině 56 pacientů (z toho 50 resekovaných) a potvrdila vysokou negativní prediktivní hodnotu (NPV 95%) časného FDG-PET v detekci histopatologických non-responderů [Ott K. et al., 2006]. Znamenalo to, že 95% pacientů, kteří měli nedostatečnou metabolickou odpověď ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 35\%$), mělo taky nedostatečnou histopatologickou odpověď na léčbu. Senzitivita, specificita a PPV predikce histopatologické odpovědi, byla 80%, 78% a 44%, tedy výsledky již ne tak vynikající jako u předešlé skupiny pacientů, na základě které byl cut-off tvořen. Skupina metabolických non-responderů měla v univariační analýze signifikantně kratší tříleté celkové přežívání (35% proti 70% u metabolických responderů s poklesem $\text{SUV}_{\text{max}} > 35\%$). V multivariační analýze však metabolická odpověď byla nezávislým prognostickým faktorem pouze přežívání bez nemoci (DFS) a jen u R0 resekovaných pacientů. Mnichovská skupina autorů tímto stanovila cut-off časně významné metabolické odpovědi na úrovni $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 35\%$. Následně stejná autorská skupina provedla prospektivní nerandomizovanou monocentrickou studii na skupině 111 pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ léčených neoadjuvantní chemoterapií na bázi cisplatinu a fluorouracilu (MUNICON-I) [Lordick F. et al., 2007]. Čtrnáct dní po začátku prvního cyklu chemoterapie bylo provedené opakované FDG-PET. Metaboličtí respondeři ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 35\%$) pokračovali v neoadjuvantní chemoterapii a následně byli operováni 4 týdny po řádném ukončení onkologické léčby. U metabolických non-responderů byla chemoterapie po prvním cyklu přerušena a byli indikováni k brzké operaci. Metaboličtí respondeři (49%) měli významně vyšší R0 resekaibilitu i delší DFS a celkové přežívání proti metabolickým non-responderům. Studie potvrdila klinický význam časně metabolické odpovědi nádoru na chemoterapii, i když se jí dá vyčítat, že nebyla randomizovaná a prognostické ukazatele nebyly podrobeny multivariační analýze. Mnichovská skupina pokračovala s další prospektivní monocentrickou studií o 56 pacientech (MUNICON-II), kde v obdobném algoritmu metaboličtí respondeři pokračovali v neoadjuvantní chemoterapii a non-responderům byla po prvním cyklu chemoterapie přidána do neoadjuvantní léčby radioterapie [zum Büschenfelde Ch. et al., 2011]. Jednoroční přežívání bez progresu se nelišilo mezi metabolickými respondery a non-respondery. Autoři tímto demonstrovali proveditelnost změny terapeutického postupu na základě časně metabolické odpovědi na PET/CT.

Časné PET u neoadjuvantní chemoterapie – ostatní studie

Mnichovská skupina autorů byla průkopníkem časného PET v průběhu neoadjuvantní léčby u karcinomu jícnu a stanovila cut-off časné metabolické odpovědi. V době iniciace a náboru pacientů do naší prospektivní studie (2009-2015), byly mnichovské práce jedinými publikacemi na toto téma a jejich výsledky nebyly validované jinými autorskými skupinami. V průběhu dalších let bylo publikováno několik studií hodnotících časnou metabolickou odpověď na neoadjuvantní chemoterapii u gastroezofageálního adenokarcinomu, mezi nimi i naše [Won E. et al., 2016, Harustiak T. et al., 2018, 2021; Schneider P.M. et al., 2018; Vihervaara H. et al., 2019; Barbour A.P. et al., 2020]. Výsledky těchto studií nejsou zcela v souladu s mnichovskými publikacemi a přináší další otázky, zejména co se týče načasování PET v průběhu neoadjuvantní léčby, výběru optimálního metabolického parametru a klinického významu alterace terapeutického postupu na podkladě časné metabolické odpovědi. Detailněji jsou výsledky těchto studií rozebrány v kapitole Diskuse k hodnocení časné metabolické odpovědi (viz. kap. 2.7.). Recentně publikovaná meta-analýza 6 studií (včetně naší publikace) analyzující 518 pacientů udává celkovou senzitivitu a specificitu predikce významné histopatologické odpovědi 77,2% (95% CI 53%-100%) a 75,0% (95% CI 68%-82%), přičemž byla nalezena významná heterogenita mezi studii v senzitivitě, ale konsistence mezi studii ve specificitě predikce. Značí to, že časná metabolická odpověď je lepší prediktor resistance než response na neoadjuvantní terapii. Randomizovaná studie jednoznačně potvrzující klinický význam časné metabolické odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii u karcinomu jícnu za účelem alterace terapeutického postupu u non-responderů zatím chybí.

Časné PET u neoadjuvantní chemoradioterapie

V návaznosti na výsledky mnichovských autorů byly publikovány práce různých autorských skupin studující časnou metabolickou odpověď na neoadjuvantní chemoradioterapii u adenokarcinomu i dlaždicobuněčného karcinomu jícnu a EGJ. Výsledky těchto studií jsou kontroverzní. Některé práce našly souvislost časné metabolické odpovědi s histopatologickou odpovědí a prognózou nemocných [Wieder H. et al., 2004; Westerterp M. et al., 2006; Kim S.J. et al., 2016; Tandberg D.J. et al., 2018; Hamoudi N. et al., 2019], jiné zase tuto asociaci nepotvrdily [Gillham C. et al., 2006; Malik V. et al., 2010]. Co do počtu pacientů největší studie (100 nemocných) z Nizozemska sice potvrdila statisticky významnou souvislost mezi časnou metabolickou odpovědí a histopatologickou odpovědí, nicméně při kalkulovaném optimálním

cut-off $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 0\%$ měla predikce histopatologické odpovědi senzitivitu 91%, specificitu 50%, PPV 76% a NPV 75% [van Heijl M. et al., 2011]. To autoři nepovažovali za dostatečně přesné pro alteraci standardního léčebného režimu v klinické praxi. Navíc, metabolická odpověď hodnocená podle PERCIST 1.0 kritérií nepredikovala prognózu nemocných, takže autoři časná PET k usměrnění neoadjuvantní chemoradioterapie nedoporučili [Hagen P.V. et al., 2017]. Jednotlivé studie se navzájem opět lišili načasováním a metodikou PET/CT vyšetření i prahovými hodnotami metabolické odpovědi.

Modifikovaný postup zvolilo několik autorských skupin, kteří léčili nemocné s adenokarcinomem i dlaždicobuněčným karcinomem indukční chemoterapii následovanou chemoradioterapii a operací, přičemž PET/CT bylo provedeno před a po indukční chemoterapii. Studie prokázaly, že časná metabolická odpověď ($\Delta\text{SUV} \geq 35\%$) na indukční chemoterapii predikovala významnou histopatologickou odpověď i přežívání po operaci [Chhabra A. et al., 2015; van Rossum P.S.N. et al., 2017; Harada K. et al., 2018]. Na této studii navázaly práce zkoumající alteraci chemoterapeutického režimu v průběhu následné chemoradioterapie u metabolických non-responderů na indukční chemoterapii [Greally M. et al., 2019; Ku G.Y. et al., 2016; Goodman K.A. et al., 2021]. I tyto práce shodně prokázaly významně nižší míru kompletní patologické odpovědi i přežívání u metabolických non-responderů. Nicméně ale, zlepšení prognózy u non-responderů s alterovanou léčbou již nebylo natolik přesvědčivé. Výsledky dosavadních studií naznačují, že klinicky významnou je časná metabolická odpověď na chemoterapii v rámci chemoradiační léčby a samotná radiace, tím že indukuje radiační ezofagitidu, spíše metabolickou odpověď nepatříčně alteruje.

Meta-analýza zkoumající prediktivní a prognostický význam časná metabolické odpovědi v průběhu neoadjuvantní chemoradioterapie nebo po indukční chemoterapii následované chemoradioterapií našla u 9 studovaných publikací souhrnnou specificitu a senzitivitu predikce významné histopatologické odpovědi 80% a 54% (AUC 0,64), přičemž heterogenita mezi studii byla výrazná, což považují autoři za průměrný výsledek [Han S. et al., 2021]. Naopak, prognostický význam časná metabolické odpovědi byl konsistentně mezi studii přesvědčivý se souhrnným HR pro celkové přežívání 0,44.

Podobně jako u neoadjuvantní chemoterapie ani v případě neoadjuvantní chemoradioterapie není význam časná metabolické odpovědi tedy zatím jasně definován a podpořen randomizovanými studii.

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST – PROSPEKTIVNÍ KLINICKÁ STUDIE

2.1. Úvod

Perioperační chemoterapie je etablovanou metodou multimodální léčby lokálně pokročilého adenokarcinomu jícnu a EGJ [Cunningham D. et al., 2006; Ychou M. et al., 2011; Al-Batran et al., 2019]. Z onkologické léčby nicméně profitují jenom tzv. responderi, tj. pacienti dobře odpovídající na neoadjuvantní chemoterapii (viz. kap. 1.3., 1.4.). Non-responderi, tj. pacienti nedostatečně odpovídající na neoadjuvantní léčbu, jsou zbytečně vystaveni toxicitě terapie a operace je u nich o několik měsíců oddálena, přičemž jejich prognóza není neoadjuvantní léčbou zásadně zlepšena a náklady na celkovou léčbu jsou vyšší [Kelsen D. et al., 2007; Parry K. et al., 2017]. Dosud nejsou k dispozici přesvědčivé prediktivní ukazatele, podle kterých by bylo možné předpovídat odpověď na onkologickou léčbu a na základě toho selektovat vhodné kandidáty k neoadjuvantní terapii. Za zlatý standard v hodnocení odpovědi na neoadjuvantní onkologickou léčbu je v současnosti považován histopatologický nález regresivních změn v tumoru a v lymfatických uzlinách (tumor regression grade, TRG), který je však k dispozici až po operaci (viz. kap. 1.4.). Význam metabolické odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii hodnocené pomocí FDG-PET/CT před a po chemoterapii dosud není u adenokarcinomu jícnu a EGJ jednoznačně definován. Nepanuje obecná shoda na tom, které metabolické parametry jsou v hodnocení odpovědi na neoadjuvantní terapii relevantní a jaká by měla být jejich prahová hodnota odlišující respondery od non-responderů na neoadjuvantní léčbu. Proti histopatologické odpovědi hodnocené až po ukončení neoadjuvantní terapie a operaci má hodnocení metabolické odpovědi výhodu v tom, že se provádí ještě před operací, a je možné hodnotit i dílčí odpověď v průběhu onkologické terapie a hypoteticky tím predikovat celkovou odpověď pacienta na neoadjuvantní léčbu. Tento koncept by mohl být využitý k selekci vhodných kandidátů (budoucích responderů) k neoadjuvantní terapii již po prvním cyklu chemoterapie a k ušetření budoucích non-responderů nákladné a neúčinné léčby.

S cílem definovat význam metabolické odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a EGJ byla provedena na našem pracovišti prospektivní klinická studie. Studie se skládala ze dvou částí: hodnocení časně metabolické odpovědi po prvním cyklu neoadjuvantní chemoterapie a hodnocení celkové metabolické odpovědi po ukončení neoadjuvantní chemoterapie. Projekt byl finančně podpořen grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR (hlavním řešitelem grantu byl autor habilitační práce) a dílčí výsledky byly

publikované v zahraničních časopisech [Fencel P. et al, 2012; Fencel P. et al., 2016; Harustiak T. et al., 2018; Harustiak T. et al., 2021].

2.2. Cíle prospektivní studie

Primární cíl

Primárním cílem této prospektivní studie bylo ověření předpokladu, že lze metabolicko-anatomické informace z FDG-PET/CT vyšetření využít k časně identifikaci histopatologických responderů na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a EGJ již po prvním cyklu léčby, tj.:

- Zjistit, zda koreluje pokles metabolické aktivity tumoru, vyjádřený jako pokles konzumpce glukózy na FDG-PET/CT (dále jenom PET/CT) vyšetření 14-21 dní po začátku neoadjuvantní léčby (po 1. cyklu neoadjuvantní chemoterapie) s mírou histopatologické odpovědi tumoru v histologickém preparátu po operaci.
- V případě prokázané korelace stanovit prahovou hodnotu poklesu metabolické aktivity (hodnocené kvantitativně podle PERCIST1.0 kritérií), která by s dostatečnou spolehlivostí odlišila histopatologické respondery od non-responderů 14-21 dní po začátku neoadjuvantní léčby.

Hypotéza

Na základě výsledků publikovaných z jediného mnichovského centra [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006] jsme předpokládali, že v našem souboru nemocných s adenokarcinomem jícnu a EGJ léčených neoadjuvantní chemoterapií bude pokles metabolické aktivity tumoru na PET/CT (vyjádřený procentuálním poklesem hodnot konzumpce glukózy podle PERCIST 1.0 kritérií) 14-21 dní po začátku chemoterapie korelovat s histopatologickou odpovědí tumoru (TRG) v definitivním histologickém preparátu po operaci [Wahl R. et al., 2009; Mandard A. et al., 1994]. Dále jsme předpokládali, že ze získaných dat bude možné stanovit prahovou hodnotu procentuálního poklesu metabolické aktivity tumoru, která s dostatečnou spolehlivostí odliší již po prvním cyklu chemoterapie histopatologické respondery od non-responderů na kompletní neoadjuvantní léčbu.

Dlouhodobým záměrem je využití algoritmu sekvenčních FDG-PET/CT k optimalizaci multimodální léčby pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ spočívající v selektivní aplikaci kompletní neoadjuvantní chemoterapie responderům a časné změně léčebného režimu (např. indikace časné operace) u non-responderů.

Sekundární cíle

Sekundárním cílem bylo zjistit, zda má časná metabolická odpověď po prvním cyklu chemoterapie prognostický význam z hlediska dlouhodobého přežívání nemocných.

Dalším sekundárním cílem bylo definovat prognostický význam pozdní metabolické odpovědi na ukončenou neoadjuvantní chemoterapii, tj.:

- Identifikovat nejvhodnější metabolický parametr odpovědi na ukončenou chemoterapii v primárním tumoru z hlediska prognózy dlouhodobého přežívání
- Nalézt optimální prahovou hodnotu tohoto parametru nejvíc prognosticky odlišující respondery a non-respondery
- Definovat význam metabolické aktivity a metabolické odpovědi v spádových lymfatických uzlinách z hlediska prognózy dlouhodobého přežívání
- Porovnat prognostickou relevanci histopatologické a metabolické odpovědi z hlediska dlouhodobého přežívání

2.3. Metodika

Nemocní odeslaní na Onkologickou kliniku VFN nebo III. chirurgickou kliniku FNM s histologicky verifikovaným adenokarcinomem jícnu nebo EGJ (Siewert I-III), bez vzdálených metastáz na CT hrudníku a břicha, byli podrobeni endosonografickému vyšetření (EUS) k upřesnění loko-regionálního stagingu. Pacienti s klinickým stadiem cT1, cN1-3, cM0 nebo cT2-4a (potenciálně resekabilní tumor), cN0-3, cM0 (dle 7. verze UICC TNM klasifikace), s performance status 0-1 (dle WHO), s funkční únosností kombinované multimodální léčby, byli indikováni k neoadjuvantní chemoterapii podle protokolu MAGIC a byla jim nabídnuta účast v této prospektivní studii [Sobin L. et al., 2009; Cunningham D. et al., 2006]. Metabolická odpověď na neoadjuvantní chemoterapii byla hodnocena pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření, které bylo provedeno celkem třikrát: před zahájením chemoterapie, po prvním cyklu

chemoterapie a po ukončení chemoterapie. Za 3-5 týdnů po ukončení neoadjuvantní léčby, za předpokladu splnění obecných indikačních kritérií (resekabilní tumor dle CT vyšetření, nepřítomnost vzdálených metastáz, funkční únosnost dvou-dutinové operace), byli pacienti indikováni k resekčnímu výkonu. Chirurgický resekát byl podroben histopatologickému vyšetření se stanovením ypTNM stagingu a gradingu histopatologické odpovědi tumoru a uzlin TRG 1-5 podle Mandardové [Mandard A. et al., 1994]. Metabolicko-anatomické informace z PET/CT vyšetření byly statisticky korelované s histopatologickou odpovědí nádoru na neoadjuvantní terapii a s dlouhodobým přežíváním. Projekt probíhal jako prospektivní nerandomizovaná studie fáze IV, schválená Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole, Státním ústavem pro kontrolu léčiv České republiky a Státním úřadem pro jadernou bezpečnost České republiky. Studie byla registrována v Evropské databáze klinických studií: European Clinical Trials Database (EudraCT) pod číslem 2011-001856-12 a byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky IGA NT 12331-5.

Vstupní kritéria pro zařazení do studie: 18-75 let, splnění výše uvedených indikačních kritérií pro neoadjuvantní chemoterapii, podepsán informovaný souhlas.

Vylučující kritéria pro zařazení do studie: nemocní s diabetes mellitus s glykémii nad 10 mmol/l, nález vzdálených orgánových metastáz na vstupním FDG-PET/CT, FDG non-avidní tumor na vstupním FDG-PET/CT.

2.3.1. Protokol onkologické léčby a onkologické sledování

Onkologická léčba byla podávána jako 3 cykly neoadjuvantní chemoterapie v třítydenním intervalu, následně 3-5 týdnů po ukončení třetího cyklu byla provedena operace. Po ní byly podány 3 cykly adjuvantní chemoterapie. Při operačním nálezu ypN1 s 2 a více postiženými uzlinami byla do léčebného schématu zařazena radioterapie (RT) z důvodu vysokého rizika recidivy onemocnění.

Léčebný protokol chemoterapie byl podáván jako standardní léčba v režimu úhrady zdravotní pojišťovnou. Antiemetická profylaxe zahrnovala setron (den 1; granisetron 3 mg i.v. nebo ondansetron 8 mg i.v. nebo palonosetron 0,25 mg i.v.), aprepitant 125 mg p.o. (den 1) a 80 mg (den 2 + 3), dexamethason 8 mg i.v. (den 1) a 2x4 mg p.o. (den 2 + 3).

Samotná chemoterapie sestávala z epirubicinu 50 mg/m² v bolusové infuzi (den 1), cisplatinu 60 mg/m² v obvyklé hyperhydrataci s forsírovanou diurézou (3 hod infuze, den 1) a 5-

fluorouracilu 200 mg/m²/den v trvalé kontinuální infuzi (den 1-21) podávané do venózního portu (dále ECF), alternativně byl fluorouracil nahrazen kapecitabinem 1000 mg/m²/2xdenně (den 1-14), popřípadě 625mg/m² 2x denně (den 1-21) per os (dále ECX).

U všech nemocných byla před zahájením chemoterapie vyšetřena funkce levé srdeční komory pomocí echokardiografie. Epirubicin byl z léčebného režimu vynechán v případě ejekční frakce levé komory pod 50% a také v případech aktivních projevů ischemické choroby srdeční v 6 měsících před zahájením chemoterapie. Před podáním každého cyklu chemoterapie bylo provedeno vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem a stanovení sérových hodnot kreatininu, elektrolytů a jaterních testů. Úprava dávky byla provedena u cisplatiny v případě vzestupu kreatininu (50% dávky při clearance kreatininu 40-60 ml/min a vynechání cisplatiny při nižší hodnotě). Snížení dávky fluoropyrimidinů (5-fluorouracil nebo kapecitabin) o 20 – 30% bylo doporučeno v případě nehematologické toxicity (stomatitída, hand-foot syndrome, průjem) stupně 2 a více v předchozím cyklu. V případě známek myelosuprese v den 22 (neutropenie pod 1,5x10⁹/l nebo trombocytopenie pod 100x 10⁹/l) byl další cyklus odložen, dokud nedošlo k normalizaci v krevním obraze.

Pooperační chemoradioterapie byla doporučena u nemocných s dvěma a více metastaticky postiženými uzlinami v chirurgickém resektátu a byla zařazena sekvenčně po adjuvantní chemoterapie. Byla předepsána celková dávka 50 Gy v 25 frakcích, 5 frakcí týdně. Klinický cílový objem (CTV) zahrnoval zbytek žaludku, anastomózu s 3-4 cm kraniálního okraje a následující lymfatické oblasti: dolní paraezofageální, perigastrické a coeliakální. Ozařování bylo realizováno lineárním urychlovačem s doporučovanou energií 18 MeV, přednostně technologií s modulovanou intenzitou svazku (intensity-modulated radiation therapy – IMRT), a s kontrolou zobrazením (image-guided radiation therapy - IGRT). Pokud byla uspokojivá distribuce dávky, byla použita též 3D konformální radioterapie (3DCRT). Konkomitantně byla předepsána chemoterapie fluoropyrimidiny, buď kontinuální infuse 5-fluorouracilu v dávce 200 mg/m² na den nebo kapecitabin orálně v dávce 625 mg/m² 2x denně, obojí v ozařovacích dnech (tj. mimo víkendy).

Po ukončení pooperační léčby byli všichni pacienti sledováni v pravidelných intervalech, první dva roky každé tři měsíce, dále každých 6 měsíců, první kontrolní CT hrudníku břicha a gastroscopie byly provedeny po ukončení adjuvantní léčby a dále 1x ročně.

2.3.2. Metodika PET/CT vyšetření

Pojmy a zkratky používané v průběhu studie

PET1 označuje vstupní FDG-PET/CT vyšetření před zahájením neoadjuvantní chemoterapie.

PET2 označuje FDG-PET/CT vyšetření po 1. cyklu neoadjuvantní chemoterapie, v rozmezí 14-21 dní po zahájení léčby.

PET3 označuje FDG-PET/CT vyšetření po 3. cyklu neoadjuvantní chemoterapie, v rozmezí 4 až 5 týdnů po zahájení 3. cyklu.

$\Delta 1$ popisuje změnu parametrů po 1. cyklu chemoterapie, tedy mezi PET1 a PET2 vyšetřením podle vzorce: $(A^{\text{PET1}} - A^{\text{PET2}}) / A^{\text{PET1}} \times 100$, kde A označuje měřenou hodnotu, index označuje vyšetření, ve kterém bylo měření provedeno.

$\Delta 3$ popisuje změnu parametrů po 3. cyklu chemoterapie, tedy mezi PET1 a PET3 vyšetření podle vzorce $(A^{\text{PET1}} - A^{\text{PET3}}) / A^{\text{PET1}} \times 100$.

Další obecné pojmy a zkratky používané v PERCIST 1.0 i v této studii viz. kap. 1.6.1.

Příprava nemocného

Nemocný se dostavil k vyšetření nalačno, tedy nejméně 6 hodin nejedl, tekutiny bez mléka a cukru mohl přijímat dle potřeby. Po příchodu na oddělení PET centra Nemocnice na Homolce (NNH) proběhla standardní kontrola dokumentace a jednoznačná identifikace nemocného, dále byla ověřena jeho hmotnost a výška, následně mu byla změřena hladina krevního cukru. Za dobu studie nebyla u nikoho z vyšetřených naměřena vyšší hodnota glykémie než 10 mmol/l, nikdo ze zařazených nemocných proto nemusel být z tohoto důvodu ze studie vyřazen. Před každou aplikací radiofarmaka byl nemocný poučen o povaze vyšetření a podepsal kvalifikovaný souhlas, který byl založen do jeho osobní dokumentace na PET centru NNH. Poté mu byl zajištěn nitrožilní přístup kanylou. Radiofarmakum ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (FDG) bylo v přístroji Lynax (VarioTec s.r.o.) adjustováno do 3ml stříkačky uzavřené jehlou 23 gauge v množství odpovídající aktuální hmotnosti. Průměrné hodnoty radiofarmaka, připraveného k aplikaci pacientům shrnuje Tabulka 1. Radiofarmakum bylo aplikováno do nitrožilní kanyly přes trojcestný kohout s proplachem roztoku F1/1 v množství 20 ml. Reziduální FDG aktivita v instrumentáriu byla po aplikaci přeměřena tak, aby bylo možné určit množství FDG skutečně podaného do krevního oběhu (X) podle vzorce: $[X = \text{FDG}^{\text{připravené}} - \text{FDG}^{\text{zbytkové}}]$.

Tabulka 1. Průměrné množství FDG aplikované pacientovi při vyšetření (v MBq)

	PET1	PET2	PET3
Množství FDG (MBq)	319.11	319.02	318.11
Průměrná odchylka	44.90	44.90	44.24

Po aplikaci radiofarmaka bylo nemocnému podáno k postupnému pití 1000 ml ve vodě rozpustné, ale nevstřebatelné kontrastní látky k zobrazení střevního lumen na CT vyšetření; pro vyšetření s nitrožilní aplikací jodované kontrastní látky byl podán 2,5% roztok manitou (negativní kontrastní látka), pro nativní CT vyšetření byl podán 0,6% roztok jodové kontrastní látky (pozitivní kontrastní látka). Nemocný byl poučen o způsobu přípravy na CT vyšetření a byl odeslán zpět do čekárny. Byl vyzván, aby zde v klidu strávil dobu nezbytnou pro akumulaci radiofarmaka, ta podle metodiky PERCIST 1.0 nesmí být kratší než 50 minut ani delší než 90 minut, nesmí se lišit o více než ± 15 minut mezi PET1, PET2 a PET3 vyšetřením. Průměrnou akumulační dobu pacientů znázorňuje Tabulka 2. Žádný z nemocných zařazených do studie nemusel být vyřazen pro nedodržení požadované doby akumulace radiofarmaka. Nemocný byl vyzván, aby v průběhu akumulace radiofarmaka zachoval co možná tělesný klid; příjem tekutin včetně černé kávy bez cukru a mléka nebyl omezen, přibližně 10 minut před začátkem PET/CT vyšetření byl požádán, aby vyprázdnil močový měchýř.

Tabulka 2. Průměrná akumulační doba (minuty)

	PET1	PET2	PET3
Akumulační čas (min)	74.8	74.6	74.4
Průměrná odchylka	8.4	8.1	8.6

PET/CT vyšetření

CT vyšetření: nemocný byl uložen v poloze na zádech, hlavou vpřed, ruce vzpažené nad hlavou na vyšetřovací stůl přístroje Siemens Biograph 40 TruePoint TrueV HD PET/CT (Siemens,

Erlangen, SRN). Pro vyšetření bez podání jodové kontrastní látky nitrožilně (PET2 a PET3 vyšetření) byly použity následující parametry: napětí na rentgence 120 kV, proud na rentgence 63 mAs (efektivní), kolimace 24 x 1,2mm, vrstva 5mm. Pro vyšetření s podáním jodové kontrastní látky nitrožilně (PET1) byla hodnota proudu na rentgence zvýšena na 100 mAs (efektivní), ostatní parametry měněny nebyly. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu do dolního okraje očnice pod třísla. Jodovaná kontrastní látka byla podána automatickým injektorem v množství 3g jódu/10 kg hmotnosti nemocného do maximální dávky 27g jódu na jedno vyšetření. Axiální řezy byly rekonstruovány za použití kernelu B19S a BF.

PET vyšetření: Akvizice 3 minuty / postel, Gaussova filtrace, kernel 5mm, velikost matice 168 x 168. Použitím rekonstrukčního algoritmu Siemens TrueX (PSF) byla registrovaná PET data rekonstruována v korigovaných a nekorigovaných obrazech s rekonstrukčním inkrementem 2mm, 3 iterace a 21 subsety.

Analýza PET/CT vyšetření

Na PET1 byl stanoven a zaznamenán iniciální staging cTNM. Pro tento účel byl analyzován vyšetřený trup v CT obraze v rekonstruovaných rovinách axiální, koronární a sagitální, a to v měkkotkáňovém okně (C40/W 350), v plicním okně (C -600/W 1200) a v kostním okně (C400/W1400), dále v PET korigovaných obrazech (invert gray scale) v axiální rovině a v rotačním MIP obraze. Poté byly analyzovány fúzované obrazy korigovaných PET obrazů (hot body) s CT obrazy, a to ve všech rovinách zobrazení. Podle potřeby byla k analýze použita i fúze CT plicního okna s nekorigovanými PET obrazy (hot body).

Ke sledování změny metabolických parametrů v průběhu neadjuvantní chemoterapie byl nejprve stanoven metabolický práh podle akumulace FDG v pravém laloku jaterním v kruhovém VOI o průměru 3cm (přibližně 3000 voxelů) + 2 směrodatné odchytky (2SD), ta se mezi vyšetřeními musí pohybovat v rozmezí $\pm 0,3$ SUL, viz Tabulka 3. U všech nemocných byl požadavek stability metabolického prahu dodržen a nemusel být použit alternativní způsob výpočtu z krevního řečiště.

Tabulka 3. Průměrné hodnoty metabolického prahu dle hodnot naměřených v játrech (SUL)

	PET1	PET2	PET3
SUL v játrech + 2SD	2.37	2.32	2.3
Průměrná odchylka	0.27	0.25	0.25

Měření metabolických parametrů použitých pro posouzení léčebné odpovědi

Změna metabolických hodnot v průběhu léčby a po jejím ukončení byla prospektivně zjišťována metodikou PERCIST 1.0 na všech PET/CT vyšetřeních. Za hranici tumoru byla považována hranice, kde akumulace FDG překročila hranici metabolického prahu. Na tento práh byla nastavena v prohlížeči dolní hranice 3D VOI, který zaujímal celý tumor. Software pracovní stanice automaticky vymezilo hranici mezi tkání, ve které akumulace radiofarmaka překročila hodnotu metabolického prahu. Toto automatické měření poskytlo data potřebná pro stanovení TLG, SULmean, MTV, SULmax. Hodnota SULmax je zatížena šumem, protože je vypočtena z jediného voxelu. Proto byla dále zjišťována hodnota SULpeak; ta je nižší, ale data z více voxelů snižují podíl šumu a hodnota více odpovídá skutečnému rozložení impulzů v tkáni. Pro následnou statistickou korelační analýzu s histopatologickou odpovědí byl dle doporučení PERCIST 1.0. použit metabolický parametr SULpeak (v dalším textu zkrácen na SUL) a metabolicko-anatomický parametr TLG. Úroveň kvality sběru dat v průběhu studie a problematika spojená s dodržením standardizace vyšetření byla kriticky analyzována a publikována [Fencel P. et al., 2012].

2.3.3. Chirurgická technika

Všichni pacienti byli operováni na III. chirurgické klinice 1.LF UK a FN v Motole. Cílem operace bylo radikální odstranění tumoru se spádovými lymfatickými uzlinami (LU). V závislosti na lokalizaci tumoru jícnu a EGJ byly provedeny následovné operace:

- 1) dvoudutinová transtorakální resekce jícnu a proximálního žaludku (TTE) z laparotomie a torakotomie s náhradou tubulizovaným žaludkem a s hrudní ezofago-gastroanastomozou;
- 2) totální gastrektomie (TGE) s resekci abdominálního jícnu nebo transtorakální (dvou dutinové) resekci distálního jícnu s břišní nebo hrudní ezofago-jejunoanastomozou Roux-Y;

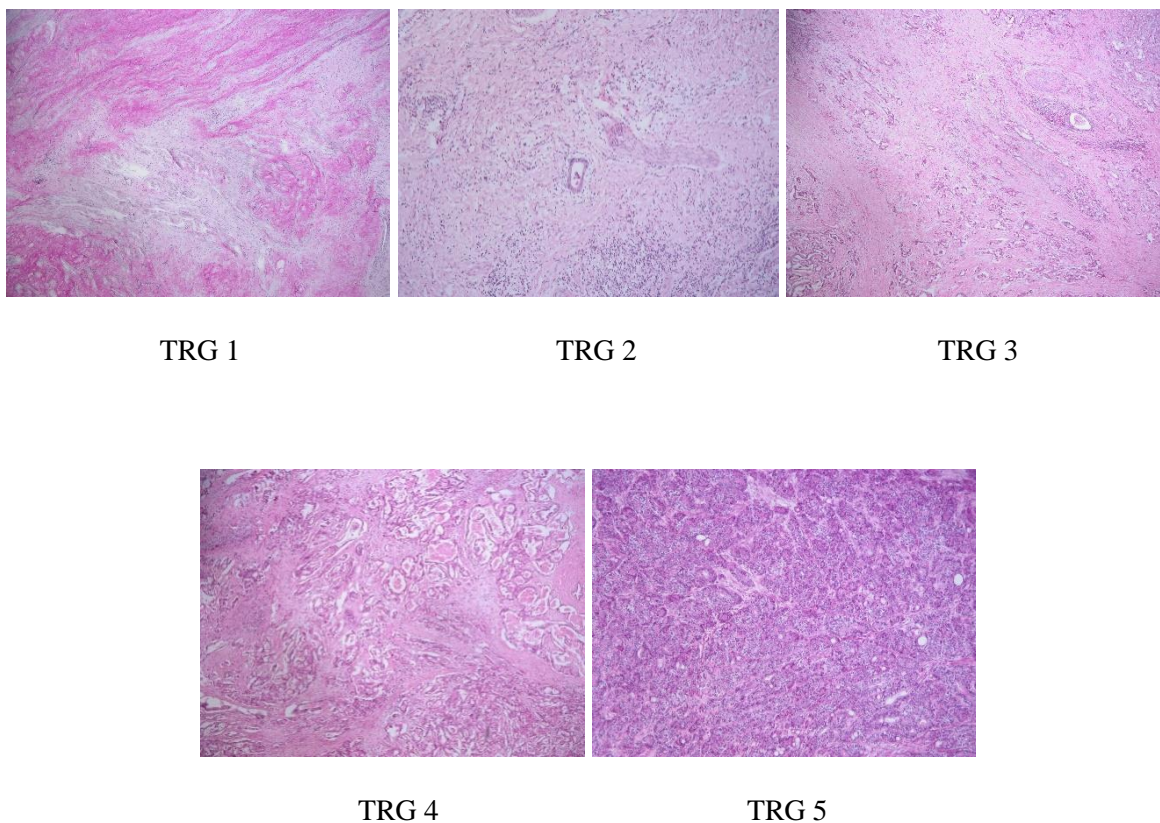
3) proximální resekce žaludku a abdominálního jícnu (PGE) s břišní ezofago-gastroanastomozou.

Všechny operace začínaly laparotomií s revizí břišní dutiny a vyloučením maligní diseminace. Standardní součástí operace bylo odstranění spádových lymfatických uzlin z oblasti hiátu, parakardiálních a perigastrických LU podél malé křivky žaludku, LU kolem a. gastrica sinistra, a. hepatica communis a proximálního úseku a. lienalis. V případě torakotomického přístupu byla provedena lymfadenektomie periezofageálních LU dolního mediastina a subkarinálních uzlin. TTE byla provedena u tumorů jícnu a EGJ Siewert typ I a II. TGE byla provedena u tumorů EGJ a proximálního žaludku Siewert typ III, případně u tumorů typu II, kdy tumor zasahoval více aborálně a neumožňoval provést tubulizaci žaludku. PGE byla provedena u menších tumorů Siewert typ II při zachování dostatečné proximální i distální radikality. U všech operací se intraoperačně vyšetřil proximální okraj resekatu k ověření nepřítomnosti maligních buněk v proximální resekcční linii. V případě intraoperačního nálezu vzdálených metastáz nebo lokálně neresekabilního tumoru byl výkon ukončen jako explorativní.

2.3.4. Metodika histopatologického vyšetření

Resekáty byly fixovány in toto v 10% roztoku formolu a poté přikrojeny. Nádorové ložisko, či jizva, byly zpracovány v počtu 2 až 8 vzorků v závislosti na velikosti ložiska, vzorky byly po předchozím standardním zpracování zality do parafinových bloků. Byly hodnoceny parafinové histologické řezy o tloušťce 4 mikrometry, v přehledném barvení hematoxylinem-eosinem, s použitím mikroskopu Olympus BX50. Ve všech případech bylo v minimálně jednom vzorku doplněno speciální barvení mucikarmínem. Lymfatické uzliny byly zpracovány stejným postupem, a to jednotlivě v polosériových řezech, hodnoceny byly též uzliny nalezené náhodně v rámci ostatních histologických řezů. Staging tumorů ypTNM byl hodnocen podle 7. verze UICC. Mikroskopická tumorózní infiltrace okrajů resekatů (R-status) byl hodnocen podle doporučení British Royal College of Pathology, kde za R0 se považuje nepřítomnost nádorových buněk do 1mm od okraje resekatu. Hodnotil se proximální, distální i laterální okraj. Pro hodnocení stupně histopatologické regrese primárního nádorového ložiska byla použita 5-stupňová škála TRG dle Mandardové [Mandard A. et al., 1994] (Obr. 1.).

Za histopatologické respondery byli považováni pacienti s TRG 1-3 v primárním tumoru (méně než 50% vitálních nádorových buněk), za non-respondery byli považováni pacienti s TRG 4-5 (více jak 50% vitálních nádorových buněk).



Obr. 1. Mikroskopický obraz jednotlivých kategorií histopatologické odpovědi TRG dle Mandardové.

2.3.5. Metodika statistické analýzy

Statistická analýza byla provedena v programu R verze 3.2.2. Spojité parametry jsou popsány pomocí mediánu a interkvartilového rozpětí (IQR). Pro grafické znázornění spojitých parametrů jsou použity krabicové grafy. Kategoriální parametry jsou shrnuty jako počet v jednotlivých kategoriích a procenta z celkového počtu. Srovnání mezi skupinami byly provedeny pomocí Studentova t-testu nebo Mann-Whitney (Wilcoxonova) testu pro spojité proměnné a χ^2 -testu pro kategoriální proměnné. Všechny statistické testy byly oboustranné a byly hodnoceny na hladině významnosti $p < 0,05$.

Metodika statistické analýzy závislosti časné metabolické odpovědi a histopatologické odpovědi

Metoda „receiver operating characteristics“ (ROC) křivek byla použita pro hodnocení diagnostické přesnosti časné metabolické odpovědi v predikci histopatologické odpovědi.

Diagnostická přesnost byla zkoumána pro změnu parametru SULpeak a TLG po první chemoterapii ($\Delta 1$ -SULpeak a $\Delta 1$ -TLG). Změna parametrů konzumpce FDG byla stanovena jako procentuální rozdíl vzhledem k výchozí hodnotě. Plocha pod křivkou (AUC) byla vypočtena pro určení parametrů s nejvyšší diagnostickou přesností. Pro tyto parametry byly dále počítány diagnostické hodnoty: senzitivita, specifická, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV), pro různé prahové hodnoty (cut-off). Senzitivita byla počítána jako poměr počtu současně metabolických i histopatologických responderů ke všem histopatologickým responderům pro stanovený cut-off metabolického parametru. Specifická byla počítána jako poměr počtu současně metabolických i histopatologických non-responderů ke všem histopatologickým non-responderům pro stanovený cut-off metabolického parametru. Nejlepší cut-off byly určeny jako ty s nejvyšším součtem sensitivity a specificity při zachování NPV minimálně 75%. Dále byly počítány diagnostické hodnoty pro předem stanovené cut-off publikované jinými autory.

Prospektivní odhad velikosti potřebného souboru

Negativní prediktivní hodnota by měla být minimálně 75%. Pokud má být senzitivita metody alespoň 80% a specifická 70%, bude potřeba minimálně 100 osob, aby spodní hranice 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro NPV neklesla pod 75%. Očekávaná NPV je cca 84% (95% CI 77% až 91%). Odhad 100 osob je založen na předpokladu, že poměr histopatologických responderů a non-responderů je 2 ku 3.

Metodika statistické analýzy metabolické odpovědi ve vztahu k dlouhodobému přežívání

Křivky celkového přežívání (OS) a přežívání bez onemocnění (DFS) byly konstruovány Kaplan-Meierovou metodou a srovnávány pomocí log-rank testu. Univariační Coxova regresní analýza proporcionálních rizik byla použita k odhadu vlivu jednotlivých klinických, metabolických a histopatologických proměnných na OS a DFS. Pomocí multivariační Coxové regresní analýzy byly identifikovány nezávislé prognostické parametry pro OS i DFS. V analýze prognostické relevance jak časně, tak i pozdní metabolické odpovědi byly použity dva modely multivariační Coxové regresní analýzy. V prvním modelu (předoperačním) byla prognostická významnost metabolické odpovědi adjustovaná k předem stanoveným demografickým, klinickým a vstupním metabolickým proměnným. Druhý (pooperační) model obsahoval

všechny prognosticky významné proměnné ($p < 0,05$) z univariační Coxové regresní analýzy, včetně operačních a histopatologických proměnných.

2.4. Klinické výsledky

Pacienti

Do studie bylo v období 1/2009 až 4/2015 zařazeno celkem 148 pacientů splňujících vstupní indikační kritéria. Ze studie bylo po PET1 vyřazeno 22 nemocných: 21 pacientů (14%) mělo na vstupním PET/CT nález vzdálených orgánových metastáz nebo generalizace do nespádových lymfatických uzlin, jeden pacient měl FDG non-avidní tumor jícnu. 126 pacientů pokračovalo v rámci studie s neoadjuvantní chemoterapií.

Perioperační onkologická léčba

Předoperačně byl u jednoho pacienta vynechán epirubicin a u dvou pacientů byla cisplatina nahrazena oxaliplatinou. Jeden nebo dva cykly chemoterapie byly vynechány u šesti pacientů. U 39 pacientů (31 %) byl chemoterapeutický režim odložen, 7 pacientům byla podána snížená dávka cytostatik.

Všechny tři cykly pooperační ECF nebo ECX chemoterapie byly podány 68 pacientům (54 %), 4 pacienti dostali dva a 7 pacientů dostalo pouze jeden pooperační cyklus stejné léčby. U tří pacientů byla pooperační chemoterapie změněna na režim FOLFOX. Šest pacientů mělo adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii na bázi cisplatinu a 5-fluorouracilu. U celkem 20 pacientů byla aplikována radioterapie po ukončení pooperační ECF/ECX chemoterapie. U jednoho pacienta byla aplikována samotná pooperační radioterapie. Neresekovaným pacientům byla pooperačně podávána buď paliativní chemoterapie různých typů nebo paliativní chemoradioterapie. Celkem byla adjuvantní (nebo u neresekovaných pacientů paliativní) radioterapie aplikována 27 (21 %) pacientům. Dvaceti pěti pacientům (20 %) nebyla podána žádná adjuvantní terapie.

Chirurgické výsledky a histopatologické nálezy

Ze 126 studijních pacientů, kteří absolvovali neoadjuvantní chemoterapii, osm pacientů bylo kontraindikováno k operaci: pět pacientů během neoadjuvantní chemoterapie progredovalo do

klinicky neresekabilního stadia, tři nemocní byli po neoadjuvantní chemoterapii funkčně neúnosní radikální resekce.

Celkem bylo v studovaném souboru operováno 118 nemocných, z toho 17 pacientů (14% operovaných) mělo pouze explorativní výkon pro operační nález vzdálených metastáz (10 pacientů) nebo lokálně neresekabilního tumoru (7 pacientů). Resekční výkon podstoupilo 101 pacientů (86% operovaných): deseti pacientům byla provedena totální nebo proximální gastrektomie, u 91 pacientů byla provedena transtorakální resekce jícnu. Odstraněno bylo průměrně 20 lymfatických uzlin (rozsah 2-55), negativních resekčních okrajů (R0 resekce) bylo dosaženo u 87 nemocných (74% operovaných / 86% resekovaných pacientů). Jeden pacient zemřel na pooperační komplikace 19. pooperační den, další pacient spáchal sebevraždu 75 dní po operaci, což představuje 30-denní mortalitu 1% a 90-denní mortalitu 2%.

Kompletní patologickou odpověď (TRG1) nedosáhl žádný nemocný, TRG2 mělo 9 pacientů, TRG3 mělo 20 pacientů, TRG4 mělo 53 pacientů a TRG5 mělo 19 pacientů. Skupinu histopatologických responderů (TRG1-3) tvořilo tedy 29 pacientů (29% resekovaných), histopatologických non-responderů (TRG4-5) bylo celkem 72 (71% resekovaných). Demografická data pacientů, klinický a patologický staging a histopatologickou odpověď na chemoterapii zobrazuje Tabulka 4. Histopatologičtí respondeři měli v resekčním preparátu statisticky významně vyšší zastoupení negativních lymfatických uzlin (ypN0) ve srovnání s non-respondery, což představuje příznivý faktor dlouhodobého přežívání. Pooperační UICC TNM stadium bylo rovněž statisticky významně příznivější u histopatologických responderů ve srovnání s non-respondery.

Tabulka 4. Demografické a klinicko-patologické charakteristiky studované populace.

	Všichni pacienti ve studii po PET1 (n = 126) n (%)	Resekovaní nemocní (n = 101)		p
		Histopatologičtí respondeři (n = 29) n (%)	Histopatologičtí non-respondeři (n = 72) n (%)	
Věk, median (rozsah)	61 (27 – 75)	59 (27 – 72)	61 (35 - 74)	0.398
Mužské pohlaví	115 (91.3)	26 (89.7)	67 (93.1)	0.686

Lokalizace tumoru				
Siewert I	43 (34.1)	15 (51.7)	21 (30.9)	0.094
Siewert II	67 (53.2)	13 (44.8)	42 (58.3)	
Siewert III	16 (12.7)	1 (3.4)	9 (12.5)	
cTNM				
cT2	15 (11.9)	5 (17.2)	9 (12.5)	0.536
cT3-4	111 (88.1)	24 (82.8)	63 (87.5)	
cN0	36 (28.6)	11 (37.9)	18 (25.0)	0.228
cN+	90 (71.4)	18 (62.1)	54 (75.0)	
Grading				
G1-2	58 (46.0)	14 (48.3)	38 (52.8)	0.687
G3-4	52 (41.3)	13 (44.8)	32 (44.4)	
Gx	16 (12.7)	2 (6.9)	2 (2.8)	
R-Status				
R0	87 (69.0)	25 (86.2)	62 (86.1)	1
R1	14 (11.1)	4 (13.8)	10 (13.9)	
Explorace	17 (13.5)	-	-	
Žádná operace	8 (6.3)	-	-	
	Jenom resekování			
	(n=101)			
ypTNM				
ypT1-2	25 (24.8)	12 (41.4)	13 (18.1)	0.021
ypT3-4	76 (75.2)	17 (58.6)	59 (81.9)	
ypN0	39 (38.6)	16 (55.2)	23 (31.9)	0.042
ypN1-3	62 (61.4)	13 (44.8)	49 (68.1)	
Lymfovaskulární invaze				
Ano	44 (43.6)	10 (34.5)	34 (47.2)	0.274
Ne	57 (56.4)	19 (65.5)	38 (52.8)	

Patologické stadium UICC				
I. A,B	16 (15.8)	7 (24.1)	9 (12.5)	0.011
II. A,B	30 (29.7)	13 (44.8)	17 (23.6)	
III. A,B,C	55 (54.5)	9 (31.0)	46 (63.9)	

p – statistická významnost při srovnání histopatologických responderů a non-responderů

Dlouhodobé výsledky

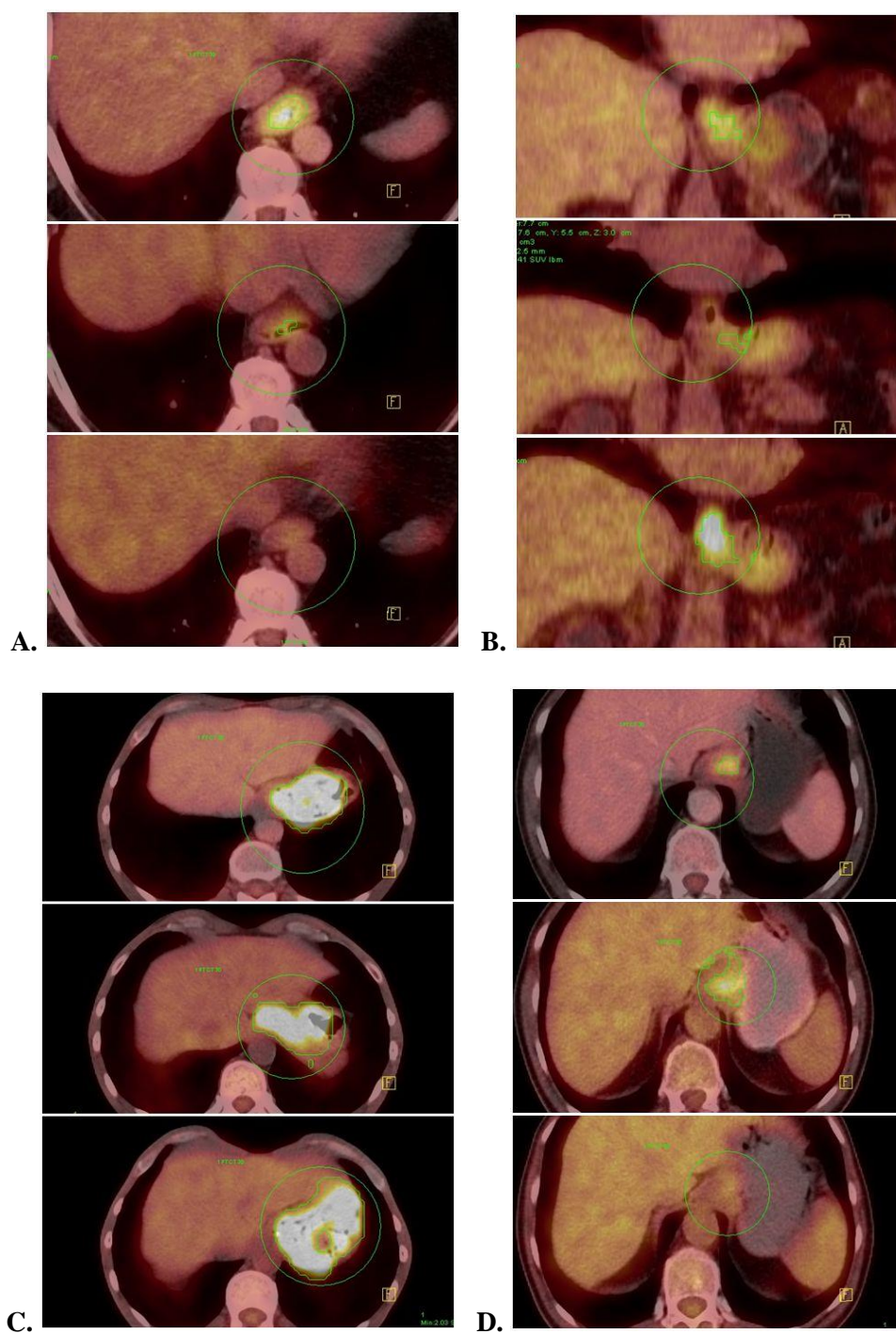
Střední doba sledování u přeživších pacientů byla 63 měsíců (rozmezí 30 – 107 měsíců). Během sledování zemřelo 91 pacientů. Šest pacientů zemřelo z nezhoubných příčin, bez relapsu onemocnění a u deseti zemřelých byl stav recidivy neznámý. U 80 nemocných byla diagnostikována recidiva onemocnění (lokoregionální, vzdálené metastázy nebo obojí).

V celé studijní skupině (n=126) bylo 5-leté celkové přežívání (Overall Survival, OS) 28% a přežívání bez recidivy (Disease-free Survival, DFS) 27 %. Pacienti po resekcčním výkonu dosáhli 5-létého OS 34% a DFS 32%. Mezi resekovanými a neresekovanými pacienty byl signifikantní rozdíl v OS (medián přežití 27,9 měsíce vs. 11,2 měsíce, log-rank $p < 0,001$) i DFS (medián přežití 18,9 měsíce vs. 3,2 měsíce, log-rank $p < 0,001$).

2.5. Metabolické výsledky obecně

Dynamika metabolické odpovědi po prvním cyklu a po ukončení neoadjuvantní chemoterapie měla čtyři základní trendy:

- Pokles metabolické aktivity po 1. cyklu a další pokles po 3. cyklu ChT (Obr.2A).
- Pokles metabolické aktivity po 1. cyklu a následný nárůst po 3. cyklu ChT (Obr.2B).
- Nárůst metabolické aktivity po 1. cyklu a další nárůst po 3. cyklu ChT (Obr.2C).
- Nárůst metabolické aktivity po 1. cyklu a následný pokles po 3. cyklu ChT (Obr.2D).



Obr.2. Trendy změny metabolické aktivity tumorů v průběhu chemoterapie, řazeno shora dolů: A) BL-PMR-CMR, B) BL-PMR-PMD, C) BL-PMD-PMD, D) BL-PMD-CMR

Ze skupiny 126 nemocných, kteří absolvovali neoadjuvantní chemoterapii v režimu prospektivní studie, dosáhlo v parametru SULmax v primárním tumoru kompletní metabolické odpovědi (CMR) celkem 12% pacientů, parciální metabolickou odpověď (PMR) dosáhlo 54% pacientů, stabilní metabolickou chorobu (SMD) mělo 26% pacientů a progresivní metabolickou

chorobu (PMD) mělo 8% nemocných. U pěti pacientů došlo k progresi v ložiscích mimo primární tumor (NTL), co zapříčinilo celkovou změnu metabolické odpovědi na PMD u třech nemocných, kteří měli v primárním tumoru regresi nebo stabilní nemoc (jeden s PMR v SULmax TL, dva s SMD v SULmax).

Naměřené hodnoty (median + interquartilní rozsah [IQR]) jednotlivých metabolických parametrů a jejich změnu v průběhu neoadjuvantní chemoterapie zobrazuje Tabulka 5.

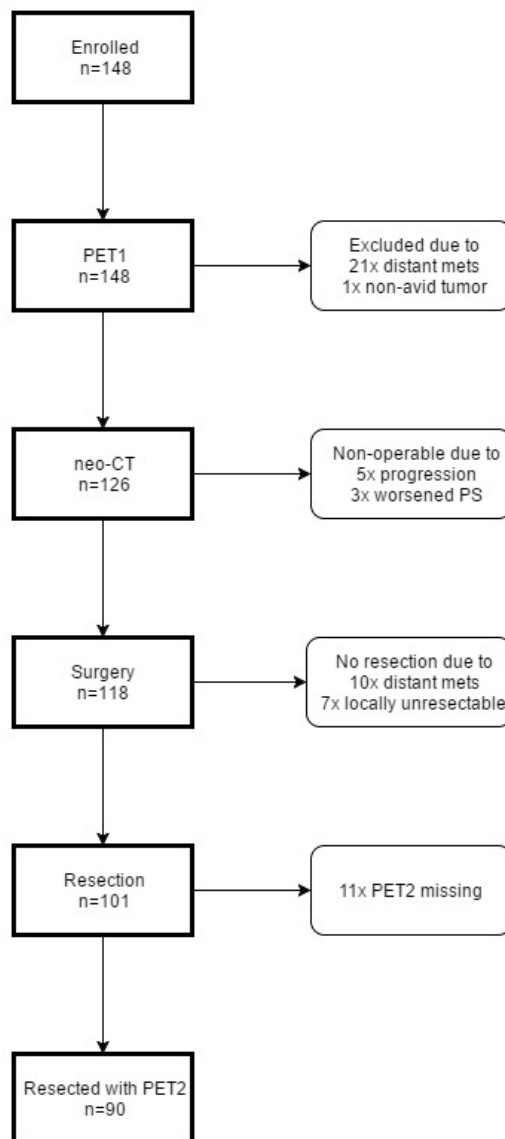
Tabulka 5. Hodnoty metabolických parametrů dle PERCIST 1.0. při vstupním vyšetření (PET1), po 1. cyklu ChT (PET2) a po 3. cyklu ChT (PET3).

	PET1 (n=126)	PET2 (n=107)	PET3 (n=115)	$\Delta 1$ (n=107)	$\Delta 3$ (n=115)
Veličina	median [IQR]	median [IQR]	median [IQR]	% median [IQR]	% median [IQR]
SULpeak	7.57 [5.12,11.44]	5 [3.68,6.42]	3.62 [2.86,6.7]	-33.74 [-50.28,-11.74]	-38.25 [-60.1,-21.97]
SULmax	8.29 [5.57,13.11]	5.45 [4.04,7.31]	3.88 [2.95,7.42]	-33.9 [-48,-11.63]	-40.8 [-60.25,-23.87]
TLG	122.35 [41.46,323.3]	45.63 [18.65,110.16]	20.76 [2.34,86.5]	-59.02 [-85.52,-34.06]	-81.4 [-98.41,-46.46]
SULavg	3.86 [3.36,5.19]	3.19 [2.79,3.71]	2.88 [2.56,3.67]	-18.14 [-30.2,-5.09]	-20.18 [-37.67,-9.18]
Length	58 [45,73.5]	44.5 [31.5,55.25]	36 [15.5,51]	-19.99 [-42.4,-5.31]	-36.76 [-65.06,-14.29]
MTV	31.43 [14.38,60.41]	15.26 [6.68,28.5]	6.92 [1.1,20.58]	-49.59 [-72.23,-26.43]	-73.8 [-96.67,-32.22]

$\Delta 1$ = relativní změna metabolické aktivity po 1. cyklu ChT ve srovnání s vstupním vyšetřením, $\Delta 3$ = relativní změna metabolické aktivity po 3. cyklu ChT ve srovnání s vstupním vyšetřením, IQR – interquartilní rozsah

2.6. Výsledky hodnocení časné metabolické odpovědi

Ze studované skupiny 126 pacientů, kteří absolvovali PET1 a následnou neoadjuvantní chemoterapii bylo PET2 provedeno podle plánovaného protokolu u 107 nemocných. Z logistických důvodů nebo kvůli zhoršenému stavu během chemoterapie neabsolvovalo PET2 8 pacientů. Dalších 11 pacientů mělo PET2 omylem provedené až v průběhu druhého cyklu chemoterapie a byli z analýzy vyloučeni. Celkově bylo PET2 podle protokolu provedeno u 90 resekovaných pacientů v rozmezí 12 až 22 dní (medián 16 dní) po zahájení chemoterapie, ale vždy před druhým cyklem (viz. Obr.3.).



Obr.3. Diagram postupného vyřazení vstupně zařazených pacientů v hodnocení časně metabolické odpovědi (PET2) [Harustiak T. et al, 2018]

Metabolická aktivita nádoru ve skupině všech resekovaných pacientů se po prvním cyklu chemoterapie významně snížila z mediánu SULpeak-PET1 7,6 (IQR, 5,1 až 11,2) na medián SULpeak-PET2 4,8 (IQR, 3,5 až 6,3), $p < 0,001$ a z mediánu TLG-PET1 122,4 (IQR, 42,7 až 310,0) na medián TLG-PET2 43,8 (IQR, 18,6 až 105,9), $p < 0,001$.

2.6.1. Predikce histopatologické odpovědi pomocí časně metabolické odpovědi

Následující výsledky byly již publikovány v disertační práci autora i v časopisu *British Journal of Surgery* [Harustiak T. et al., 2018].

Ve skupině všech resekovaných pacientů ($n = 90$) nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v mediánu $\Delta 1$ -SULpeak a mediánu $\Delta 1$ -TLG mezi histopatologickými respondery a non-respondery (Tabulka 7, Obr.4. A, B.).

Podskupinová post-hoc analýza

Časové rozpětí provedení PET2 v našem souboru pacientů bylo poměrně široké (12-22 dní). Z důvodu lepší srovnatelnosti výsledků s předchozími publikovanými studiemi, kdy časně PET/CT bylo provedeno 14 dní po začátku chemoterapie [Weber et al., 2001; Ott et al., 2006], rozdělili jsme soubor pacientů na dvě skupiny, podle načasování PET2. Ve skupině A (47 pacientů) bylo PET2 vyšetření provedeno 12-16 dní po začátku prvního cyklu (medián 14 dní), ve skupině B (43 pacientů) bylo PET2 vyšetření provedeno 17-22 dní po začátku chemoterapie (medián 20 dní). Obě skupiny se nelišily v základní metabolické nádorové aktivitě na PET1, ani v relativní změně na PET2 (Tabulka 6).

Tabulka 6. Parametry vstupní metabolické aktivity a časně metabolické odpovědi ve skupině A versus B.

	Skupina A ($n = 47$)*	Skupina B ($n = 43$)**	p
	medián [IQR]	medián [IQR]	
SULpeak-PET1	7.2 [5.1, 10.8]	8.0 [5.1, 11.5]	0.677
TLG-PET1	153.4 [54.0, 241.8]	112.9 [40.5, 364.5]	0.987
$\Delta 1$ -SULpeak (%)	28 [12, 44]	38 [19, 53]	0.142
$\Delta 1$ -TLG (%)	59 [35, 85]	60 [38, 89]	0.574

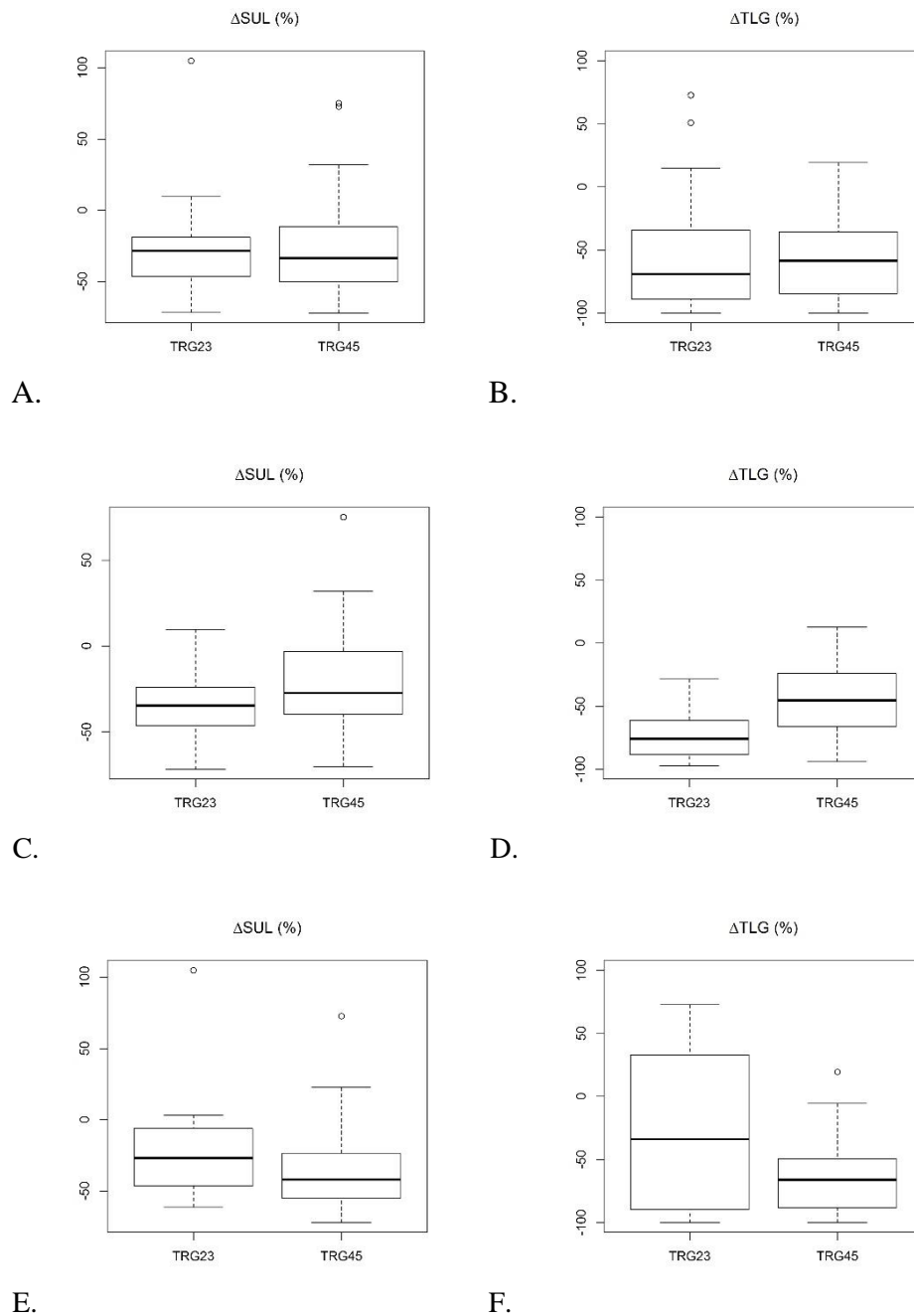
* PET2 provedeno ≤ 16 dní po začátku chemoterapie, medián 14 (IQR, 14 – 15 dní), ** PET2 provedeno >16 dní po začátku chemoterapie, medián 20 (IQR, 18 – 20 dní), IQR – interquartilní rozsah

Ve skupině A relativní pokles TLG, nikoli však SULpeak, statisticky významně koreloval s histopatologickou odpovědí (Tabulka 7, Obr.4. C, D). Medián Δ 1-TLG ve skupině A byl významně vyšší u histopatologických responderů ve srovnání s non-responderů ($p = 0,009$). Na rozdíl od skupiny A, nebyla nalezena žádná souvislost mezi poklesem metabolické aktivity nádoru a histopatologickou odpovědí ve skupině B (Tabulka 7, Obr.4. E, F).

Tabulka 7. Relativní změna metabolické aktivity tumoru po 1. cyklu chemoterapie (PET2) u histopatologických responderů versus non-responderů.

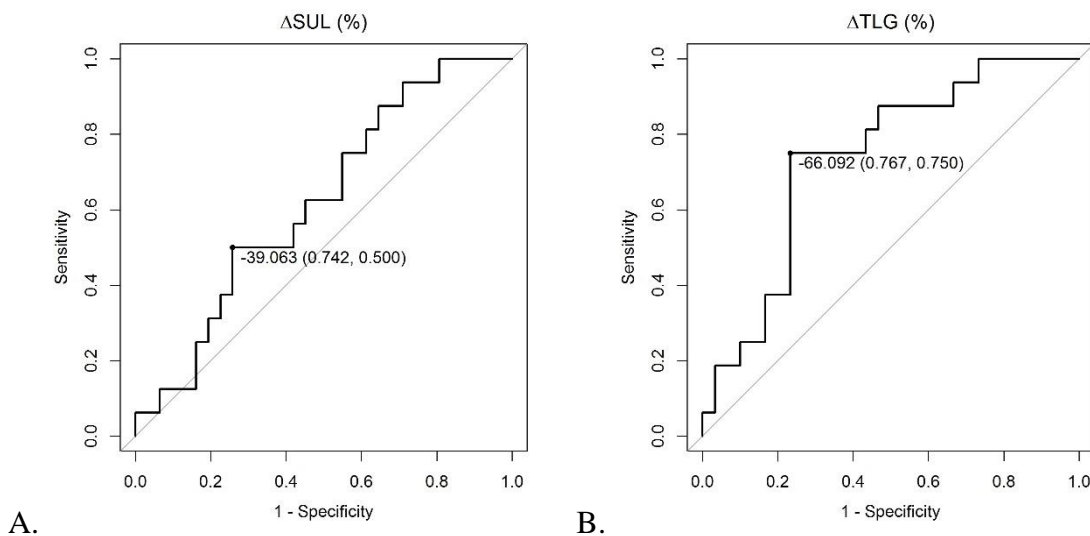
	Histopatologičtí			
	Respondeři	Non-respondeři	p	AUC (95% CI)
	medián [IQR]	medián [IQR]		
Všichni (n = 90)	n = 27	n = 63		
Δ 1-SULpeak (%)	28 [19 - 46]	34 [12 - 50]	0.951	0.50 (0.38 - 0.63)
Δ 1-TLG (%)	69 [34 - 89]	58 [36 - 84]	0.389	0.56 (0.42 - 0.70)
Skupina A (n = 47)*	n = 16	n = 31		
Δ 1-SULpeak (%)	35 [25 - 45]	27 [3 - 40]	0.182	0.62 (0.46 - 0.79)
Δ 1-TLG (%)	76 [64 - 88]	45 [26 - 65]	0.009	0.74 (0.59 - 0.89)
Skupina B (n = 43)**	n = 11	n = 32		
Δ 1-SULpeak (%)	27 [6 - 47]	42 [25 - 54]	0.237	0.62 (0.42 - 0.82)
Δ 1-TLG (%)	34 [33 - 90]	66 [50 - 88]	0,260	0.62 (0.37 - 0.87)

* PET2 provedeno ≤ 16 dní po začátku chemoterapie, medián 14 (IQR, 14 – 15 dní), ** PET2 provedeno >16 dní po začátku chemoterapie, medián 20 (IQR, 18 – 20 dní), IQR – interquartilní rozsah, AUC – area under receiver operating characteristic curve



Obr.4. Krabicové grafy znázorňující pokles metabolické aktivity tumoru v parametru Δ 1-SULpeak (median, IQR, odlehlé hodnoty) a Δ 1-TLG (median, IQR, odlehlé hodnoty) u všech resekovaných (A, B), ve skupině A (C, D) a ve skupině B (E, F).

ROC křivky s použitím Δ 1-SULpeak a Δ 1-TLG pro predikci histopatologické odpovědi ve skupině A jsou zobrazeny na Obr.5. Diagnostické parametry předpovědi histopatologické odpovědi při různých prahových hodnotách (cut-off) Δ 1-SULpeak a Δ 1-TLG ve skupině A jsou vedeny v Tabulce 8 a Tabulce 9.



Obr.5. Receiver operating characteristics (ROC) křivka pro časnou predikci histopatologické odpovědi pomocí parametru $\Delta 1$ -SULpeak (A.) a $\Delta 1$ -TLG (B.), ve skupině resekovaných pacientů s $PET2 \leq 16$ dnů po začátku chemoterapie (medián 14 dnů). Optimální cut-off $\Delta 1$ -SULpeak = 39%, AUC = 0,62 (95% CI = 0,46 - 0,79). Optimální cut-off $\Delta 1$ -TLG = 66%, AUC = 0,74 (95% CI = 0,59 - 0,89).

Při optimálním cut-off $\Delta 1$ TLG $\geq 66\%$ bylo ve skupině A 19 pacientů s významnou metabolickou odpovědí a 27 pacientů s nedostatečnou metabolickou odpovědí (míra metabolické odpovědi 41%). Pomocí tohoto rozhraní PET2 správně předpovídalo nedostatečnou histopatologickou odpověď u 23 pacientů z celkového počtu 30 skutečných histopatologických non-responderů ze skupiny A (specifická 77%), ale nesprávně klasifikoval 4 pacienty jako non-respondery na chemoterapii, kteří ve skutečnosti patřili ke skupině 16 histopatologických responderů (senzitivita 75%).

Tabulka 8. Diagnostické parametry časné predikce histopatologické odpovědi pomocí parametru $\Delta 1$ -SULpeak ve skupině A (n = 47).

Diagnostický parameter	$\Delta 1$ -SULpeak cut-off		
	30% *	35% **	39% ***
Senzitivita % [95% CI] (n/N)	50 [25, 75] (8/16)	50 [25, 75] (8/16)	50 [25, 75] (8/16)
Specifická % [95% CI] (n/N)	58 [39, 76] (18/31)	71 [52, 86] (22/31)	74 [55, 88] (23/31)

PPV %	[95% CI] (n/N)	38 [18, 62] (8/21)	47 [23, 72] (8/17)	50 [25, 75] (8/16)
NPV %	[95% CI] (n/N)	69 [48, 86] (18/26)	73 [54, 88] (22/30)	74 [55, 88] (23/31)
Accuracy %	[95% CI] (n/N)	55 [40, 70] (26/47)	64 [49, 77] (30/47)	66 [51, 79] (31/47)

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota, CI – confidence interval, * cut-off navrhovaný dle PERCIST1.0, ** cut-off použitý v MUNICON studiích, *** optimální cut-off z naší ROC analýzy

Tabulka 9. Diagnostické parametry časné predikce histopatologické odpovědi pomocí parametru $\Delta 1$ -TLG ve skupině A (n = 46)*.

Diagnostický parameter	$\Delta 1$ -TLG cut-off	
	45% **	66% ***
Senzitivita % [95% CI] (n/N)	88 [62, 98] (14/16)	75 [48, 93] (12/16)
Specificita % [95% CI] (n/N)	50 [31, 69] (15/30)	77 [58, 90] (23/30)
PPV % [95% CI] (n/N)	48 [29, 68] (14/29)	63 [38, 84] (12/19)
NPV % [95% CI] (n/N)	88 [64, 99] (15/17)	85 [66, 96] (23/27)
Accuracy % [95% CI] (n/N)	63 [48, 77] (29/46)	76 [61, 87] (35/46)

PPV – pozitivní prediktivní hodnota, NPV – negativní prediktivní hodnota, CI – confidence interval, * n = 46 místo 47, protože jeden pacient byl z analýzy vyloučen kvůli nadměrně nízké výchozí hodnotě TLG-PET1, ** cut-off navrhovaný dle PERCIST1.0, *** optimální cut-off z naší ROC analýzy

Oddálení PET2 vyšetření na přibližně 3 týdny (17 až 22 dnů) po zahájení chemoterapie (skupina B) způsobilo paradoxní situaci, kdy histopatologičtí respondeři měli tendenci mít nižší $\Delta 1$ SULpeak a $\Delta 1$ TLG než non-respondereři, ačkoli oba výsledky byly statisticky nevýznamné (Tabulka 7).

Při použití stejné metodiky nebyly zjištěny významné rozdíly v $\Delta 1$ -SULpeak a $\Delta 1$ -TLG ve skupině všech resekovaných pacientů ($p = 0,237$ a $p = 0,298$), respektive ve skupině A ($p = 0,054$ a $p = 0,151$) při srovnání pacientů s TRG2 (n = 9) versus TRG 3-5 (n = 81).

Mezi skupinou všech operovaných pacientů s PET2 (n = 102, 90 resekovaných pacientů + 12 pacientů jenom s explorací), stejně jako u skupiny operovaných s PET do 16. dne po zahájení chemoterapie (n = 54, 47 resekovaných pacientů + 7 pacientů jen s explorací) nebyla nalezena

žádná korelace mezi $\Delta 1$ -SULpeak ani $\Delta 1$ -TLG a R0 resekabilitou (R0 versus R1 + explorace) (Tabulka 10).

Tabulka 10. Korelace časné metabolické odpovědi a R0 resekability u všech operovaných pacientů s PET2 (včetně explorací, n = 102).

	R0	R1 + explorace	
	medián [IQR]	medián [IQR]	p
Všichni operovaní s PET2 (n=102)	n=77	n=25	
$\Delta 1$ -SULpeak (%)	34 [16 - 49]	28 [4 - 46]	0.276
$\Delta 1$ -TLG (%)	60 [40 - 88]	50 [34 - 79]	0.128
Operovaní s PET2 do 16. dne (n=54)	n = 44	n = 10	
$\Delta 1$ -SULpeak (%)	28 [13 - 44]	32 [15 - 46]	0.920
$\Delta 1$ -TLG (%)	59 [34 - 85]	53 [45 - 73]	0.794

IQR – interquartilní rozsah

2.6.2. Prognostický význam časné metabolické odpovědi

Hodnocení prognostického významu časné metabolické odpovědi v průběhu neoadjuvantní chemoterapie u adenokarcinomu jícnu a EGJ představuje jeden ze sekundárních cílů této prospektivní klinické studie. Výsledky a odpovídající diskuse byly publikovány v časopisu Neoplasma [Harustiak T. et al., 2021].

Hodnoceny byly metabolické parametry $\Delta 1$ -SULpeak a $\Delta 1$ -TLG. Na základě naší předchozí analýzy korelace metabolické odpovědi s histopatologickou odpovědí (primární cíl studie, viz. kap. 2.6.1.), byla metabolická odpověď v této analýze předem definována jako pokles metabolické aktivity na PET2 v parametru TLG alespoň o 66% proti PET1 ($\Delta 1$ -TLG \geq 66%) [Harustiak T. et al., 2018] a v parametru SULpeak alespoň o 35% ($\Delta 1$ -SULpeak \geq 35%) [Weber, Ott, Lordick].

Vzhledem k tomu, že prahová hodnota metabolické odpovědi v obou parametrech byla předem stanovena a hodnocena byla časná metabolická odpověď po prvním cyklu neoadjuvantní chemoterapie, kdy nebylo zřejmé, kteří pacienti nakonec absolvují resekční výkon a kteří

nikoliv, byli do analýzy přežívání zařazeni všichni nemocní ve studii, kteří absolvovali neoadjuvantní chemoterapii a měli relevantní PET2 vyšetření (n=107). Jeden pacient byl vyřazen z hodnocení parametru $\Delta 1$ -TLG pro výrazně nízkou vstupní hodnotu (TLG-PET1 = 0,24).

Metabolických responderů bylo 51/107 (48 %) podle $\Delta 1$ -SULpeak a 46/106 (44 %) podle $\Delta 1$ -TLG. Třicet tři nemocných (31 %) vykazovalo metabolickou odpověď v obou metabolických parametrech. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v demografických, vstupních klinických ani pooperačních patologických parametrech mezi metabolickými respondery a non-respondery (Tabulka 11).

Tabulka 11. Klinicko-patologické parametry metabolických responderů a non-responderů.

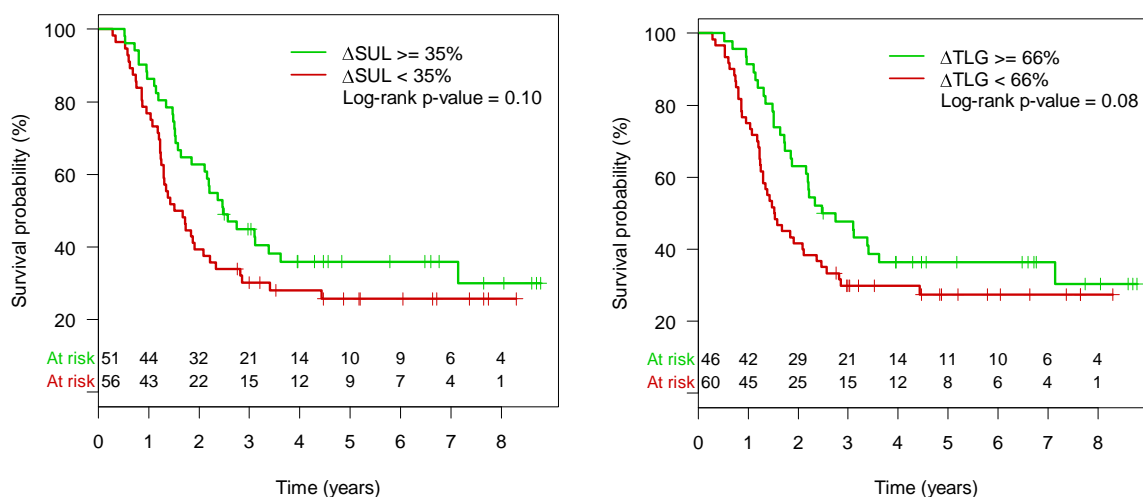
Parametr	$\Delta 1$ -SULpeak			$\Delta 1$ -TLG		
	Responderi	Non-responderi	p	Responderi	Non-responderi	p
	(n=51) n (%)	(n=56) n (%)		(n=46) n (%)	(n=60) n (%)	
Věk, median (rozsah)	60 (35-68)	62 (27-75)	0.155	60 (27-74)	63 (35-75)	0.139
Mužské pohlaví	44 (86)	53 (95)	0.249	40 (87)	57 (95)	0.262
<u>Lokalizace tumoru</u>			0.806			0.804
Siewert I	20 (39)	19 (34)		18 (39)	21 (35)	
Siewert II	23 (45)	25 (45)		20 (43)	31 (52)	
Siewert III	7 (14)	5 (9)		5 (11)	7 (12)	
Neznámo	1 (2)	7 (13)		3 (7)	1 (2)	
<u>Klinický staging</u>			0.191			0.173
T2N0	4 (8)	1 (2)		2 (4)	3 (5)	
T2N+	7 (14)	3 (5)		7 (15)	3 (5)	
T3/4N0	11 (22)	14 (25)		13 (28)	12 (20)	
T3/4N+	29 (57)	38 (68)		24 (52)	42 (70)	

Grading			0.739		0.200
G1/2	23 (45)	19 (34)		23 (50)	19 (32)
G3/4	22 (43)	23 (41)		17 (37)	27 (45)
Neznámo	6 (12)	14 (25)		6 (13)	14 (23)
<u>Chirurgická radikalita*</u>			0.731		0.273
R0	38 (75)	39 (70)		36 (78)	40 (67)
R1	6 (12)	7 (13)		4 (9)	9 (15)
Explorace	6 (12)	6 (11)		5 (11)	7 (12)
Neoperován	1 (2)	4 (7)		1 (2)	4 (7)
<u>ypT - stadium</u>			0.468		0.526
T1	3 (6)	3 (5)		4 (9)	2 (3)
T2	12 (24)	7 (13)		10 (22)	9 (15)
T3	26 (51)	34 (61)		24 (52)	36 (60)
T4	3 (6)	2 (4)		2 (4)	2 (3)
Neznámo	7 (14)	10 (18)		6 (13)	11 (18)
<u>ypN - stadium</u>			0.105		0.086
N0	22 (43)	12 (21)		21 (46)	13 (22)
N1	12 (24)	15 (27)		8 (17)	18 (30)
N2	7 (14)	12 (21)		7 (15)	12 (20)
N3	3 (6)	7 (13)		4 (9)	6 (10)
Neznámo	7 (14)	10 (18)		6 (13)	11 (18)
<u>ypM - stadium</u>			0.582		0.776
M0	48 (94)	50 (89)		43 (93)	54 (90)
M1	3 (6)	6 (11)		3 (7)	6 (10)
<u>Lymfovaskulární invaze</u>			0.189		0.123
Ano	15 (29)	23 (41)		13 (28)	25 (42)

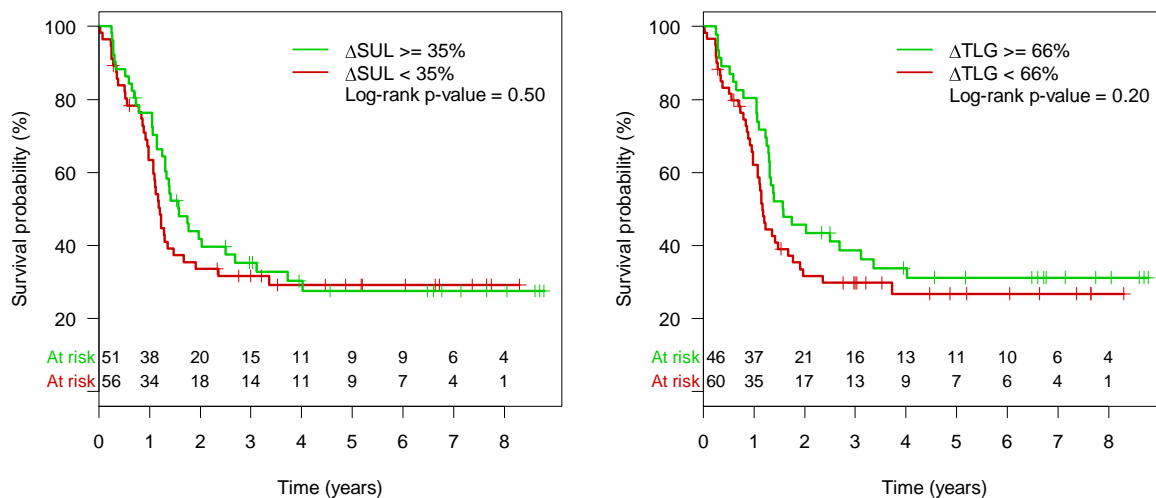
Ne	29 (57)	23 (41)	27 (59)	24 (40)
Neznámo	7 (14)	10 (18)	6 (13)	11 (18)
<u>Histopatologická odpověď</u>			1	0.117
TRG 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TRG 2/3	13 (25)	14 (25)	16 (35)	11 (18)
TRG 4/5	37 (73)	38 (68)	29 (63)	45 (75)
Neznámo	1 (2)	4 (7)	1 (2)	4 (7)

TRG - tumour regression grade, * R0 vs ostatní

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v OS mezi metabolickými respondery a non-respondery jak v parametru $\Delta 1$ -SUL (medián 29,8 versus 19,1 měsíce, log-rank $p=0,10$), tak v parametru $\Delta 1$ -TLG (medián 31,4 versus 18,4 měsíce, log-rank $p=0,08$). Podobně, nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ani v DFS mezi metabolickými respondery a non-respondery (medián 19,0 versus 15,5 měsíce pro $\Delta 1$ -SUL, log-rank $p=0,5$ a medián 19,0 versus 14,0 měsíců pro $\Delta 1$ -TLG, log-rank $p=0,2$), viz. Obr.6, 7.



Obr.6. Kaplan-Meierovy křivky OS u metabolických responderů a non-responderů podle parametru $\Delta 1$ -SUL_{peak} (n=107) a $\Delta 1$ -TLG (n=106).



Obr.7. Kaplan-Meierovy křivky DFS u metabolických responderů a non-responderů podle parametru $\Delta 1$ -SULpeak (n=107) a $\Delta 1$ -TLG (n=106).

V předoperačním modelu multivariační Coxovy regresní analýzy, kde metabolická odpověď byla adjustována k vstupním proměnným jako věk, klinický staging (cT2N1 vs. cT3-4N0 vs. cT3-4N1) a vstupní metabolická aktivita (SULpeak-PET1 nebo TLG-PET1), byl Hazard Ratio (HR) pro OS u metabolických responderů v parametru $\Delta 1$ -SULpeak 0,74 (95% CI 0,46 - 1,20; p=0,22) a v parametru $\Delta 1$ -TLG byl HR 0,71 (95% CI 0,42 - 1,18; p=0,18). Podobně nesignifikantní výsledek byl zjištěn i v předoperačním modelu pro DFS: HR 0,92 (95% CI 0,57 - 1,46; p=0,73) pro $\Delta 1$ -SULpeak and HR 0,83 (95% CI 0,50 - 1,38; p=0,47) pro $\Delta 1$ -TLG.

Výsledky univariační a multivariační Coxovy regresní analýzy (pooperační model) v populaci resekovaných pacientů (n=90) jsou uvedeny v Tabulce 12. Jediným nezávislým prognostickým parametrem predikujícím jak OS, tak DFS bylo pN stadium.

Podskupinová post-hoc analýza

Z obdobných důvodů jako u korelační analýzy časné metabolické odpovědi s histopatologickou odpovědí (viz. kapitola 2.6.1), provedli jsme analýzu podskupiny pacientů (n=55), kteří měli PET2 provedené 12.-16.den (medián 14 dní) po zahájení prvního cyklu neoadjuvantní chemoterapie. V této podskupině pacientů měli metaboličtí responderi podle $\Delta 1$ -SULpeak

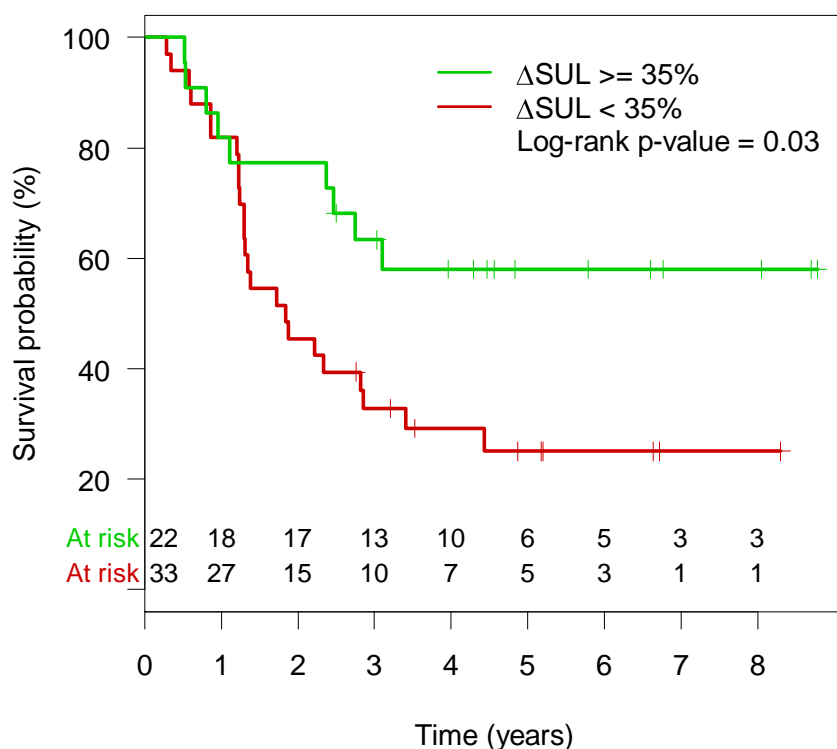
statisticky významně delší OS než non-respondéři (log-rank $p=0,03$, Obr.8.). Rozdíl v DFS nebyl statisticky významný (log-rank $p=0,65$). Stejně tak nebyl v této podskupině nalezen rozdíl v OS ani v DFS mezi metabolickými respondery a non-respondery podle $\Delta 1$ -TLG (log-rank $p=0,08$ a $p=0,16$). Předoperační model multivariační Coxovy regresní analýzy potvrdil, že časná metabolická odpověď v parametru $\Delta 1$ -SULpeak, byla jediným v daném čase dostupným nezávislým prognostickým ukazatelem celkového přežívání (HR 0,43; 95% CI 0,19 – 0,99; $p=0.049$). Pooperační model multivariační analýzy nenalezl žádný nezávislý prognostický ukazatel v dané podskupině pacientů.

Tabulka 12. Univariační a multivariační Coxova regresní analýza proporcionálních rizik pro OS a DFS u resekovaných pacientů (n=90).

Rizikové faktory	OS						DFS					
	Univariační			Multivariační			Univariační			Multivariační		
	HR	CI	p	HR	CI	p	HR	CI	p	HR	CI	p
Pohlaví (Ž - ref. vs M)	3.13	[0.76;12.87]	0.113				2.17	[0.68;6.97]	0.193			
Věk (kontinuální)	1.01	[0.98;1.04]	0.446				1	[0.97;1.03]	0.990			
Lokalizace tumoru (Siewert typ I - ref.)												
Siewert typ II	0.73	[0.42;1.27]	0.265				1.07	[0.61;1.87]	0.821			
Siewert typ III	1.01	[0.41;2.47]	0.985				0.95	[0.36;2.54]	0.921			
LVI (No vs Yes)	2.11	[1.24;3.60]	0.006			0.797	2.54	[1.48;4.36]	0.001			0.4
cN stage (N0 vs N+)	1.29	[0.71;2.36]	0.409				1.44	[0.77;2.67]	0.253			
cT stage (T 1/2 vs T3/4)	1.55	[0.73;3.28]	0.250				1.75	[0.79;3.86]	0.168			
c Stage Group (cT2N0 - ref.)												
cT2N1+	1.29	[0.26;6.40]	0.756				3.05	[0.37;25.39]	0.302			
cT3/4N0	1.55	[0.35;6.93]	0.566				3.43	[0.45;26.43]	0.236			
cT3/4N1+	2	[0.48;8.31]	0.340				4.42	[0.61;32.22]	0.143			
ypN stage (N0 vs N1-3)	4.81	[2.41;9.63]	<0.0001	4.44	[2.00;9.81]	0.0002	3.68	[1.93;7.03]	<0.0001	2.67	[1.25;5.71]	0.01
ypT stage (T1/2 vs T3/4)	1.95	[1.01;3.77]	0.048			0.955	2.15	[1.08;4.27]	0.029			0.848
Grading (G1/2 vs G3/4)	1.95	[1.13;3.36]	0.016			0.071	1.86	[1.08;3.21]	0.027			0.143
TRG (TRG1-3 vs TRG4/5)	2.04	[1.08;3.87]	0.028			0.148	2.36	[1.22;4.59]	0.011			0.06
Resekce (R0 vs R1/2)	2.71	[1.41;5.20]	0.003			0.129	2.59	[1.36;4.95]	0.004			0.173
Postop. ChT (Ne vs Ano)	0.73	[0.36;1.50]	0.395				0.88	[0.42;1.86]	0.738			
Postop. RT (Ne vs Ano)	1.36	[0.80;2.32]	0.256				1.58	[0.61;4.13]	0.347			
SUL1 (kontinuální)	1.02	[0.97;1.07]	0.463				1.02	[0.98;1.08]	0.345			

SUL2 (kontinuální)	1.04	[0.98;1.11]	0.179	1.04	[0.98;1.11]	0.187
TLG1 (kontinuální)	1	[1;1]	0.254	1	[1;1]	0.469
TLG2 (kontinuální)	1	[1;1]	0.241	1	[1;1]	0.348
$\Delta 1$ -SUL% (kontinuální)	0.99	[0.99;1]	0.135	1	[0.99;1.001]	0.378
$\Delta 1$ -TLG% (kontinuální)	1	[0.99;1]	0.555	1	[1;1]	0.801
Metabolická odpověď						
$\Delta 1$ -SUL (Non-resp. vs Resp.)*	0.71	[0.42;1.19]	0.189	0.9	[0.53;1.52]	0.693
$\Delta 1$ -TLG (Non-resp. vs Resp.)**	0.68	[0.40;1.16]	0.160	0.8	[0.47;1.36]	0.407

HR - hazard ratio, CI-95% confidence interval, ref.-referenční hodnota, LVI – Lymfovaskulární invaze, TRG - Mandard tumor regression grade, SUL1, TLG1 - vstupní hodnoty akumulace FDG, SUL2, TLG2 – hodnoty akumulace FDG po 1. cyklu neoadjuvantní chemoterapie, $\Delta 1$ -SUL%; $\Delta 1$ -TLG% - metabolická odpověď jako kontinuální proměnná; *metabolická odpověď dichotomická (cut-off $\Delta 1$ -SULpeak $\geq 35\%$) [Weber 2001, Ott 2006]; ** metabolická odpověď dichotomická (cut-off $\Delta 1$ -TLG $\geq 66\%$) [Harustiak 2018]



Obr.8. Kaplan-Meierova křivka pro OS u metabolických responderů a non-responderů podle $\Delta 1$ -SULpeak (cut-off $\geq 35\%$) v podskupině pacientů s PET2 do 16. dne po zahájení neoadjuvantní chemoterapie (n=55).

2.7. Diskuse k hodnocení časně metabolické odpovědi

Predikovat odpověď na neoadjuvantní léčbu s cílem individualizovat terapeutický postup je v současné onkologii náročný úkol. Dosud nejsou k dispozici relevantní ukazatele, které by spolehlivě předpověděly účinnost onkologické léčby u karcinomu jícnu a žaludku ještě před jejím začátkem. Časné zhodnocení odpovědi již v úvodních fázích terapie však pořád vytváří příležitost změnit terapeutický režim u pacientů, kteří na léčbu neodpovídají a zlepšit tak jejich prognózu. Metabolická odpověď na onkologickou léčbu, hodnocená pomocí úrovně konzumpce FDG na opakovaném PET/CT vyšetření, představuje jeden ze slibných způsobů, jak posoudit účinnost terapie. Mnichovská skupina autorů byla průkopníkem časného hodnocení metabolické odpovědi již 14 dní po začátku terapie a časně změny neoadjuvantní léčby u metabolických non-responderů u gastroezofageálního karcinomu [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006; Lordick F. et al., 2007]. Jejich kritérium časně metabolické odpovědi, charakterizované poklesem SUV alespoň o 35 %, použité ve studiích MUNICON I a II [Lordick F. et al., 2007; zum Büschenfelde Ch. et al., 2011] bylo ostatními výzkumníky široce přijato, ačkoli nebylo nikdy ověřeno v randomizovaných studiích. Mezičasem několik studií hodnotících časnou odpověď na neoadjuvantní chemoradioterapii přineslo protichůdné výsledky [Wieder HA et al., 2004; Westertrep M. et al., 2006, Gillham CM. et al., 2006; Malik V. et al., 2010; van Heijl M. et al., 2011; Kim SJ. et al., 2016]. Ve většině studií nebyla časná metabolická odpověď asociovaná s histopatologickou odpovědí nebo přežíváním. Metabolický efekt akutní radiační ezofagitidy, zasahující do metabolické odpovědi samotného nádoru, mohl být jedním z důvodů protichůdných výsledků [Kim SJ. et al., 2016]. Dalším faktorem přispívajícím k heterogenitě publikovaných výsledků mohla být nedostatečná standardizace metabolického zobrazování a hodnocení odpovědi v minulých studiích.

Naproti tomu studie, které hodnotily metabolickou odpověď po indukční chemoterapii následované neoadjuvantní chemoradioterapií, zjistily významně delší přežití u metabolických responderů ve srovnání s non-respondery [Harada K. et al, 2018; Van Rossum et al., 2017; Greally M. et al., 2019; Ku GY. Et al., 2016]. Pouze jedna studie týkající se spinocelulárního karcinomu jícnu tuto souvislost nepotvrdila [Huang T.C. et al., 2019].

Jen velmi málo autorů, kromě mnichovské skupiny, hodnotilo prediktivní a prognostický dopad časně metabolické odpovědi v průběhu neoadjuvantní chemoterapie bez radioterapie u karcinomu jícnu a EG junkce. Schneider a kol. studovali metabolickou odpověď ($\Delta\text{SUV} \geq 35\%$) skupiny 30 pacientů 14 dní po zahájení neoadjuvantní chemoterapie u karcinomu žaludku [Schneider P.M. et al., 2018]. Časná metabolická odpověď dostatečně nepředpovídala celkovou

histopatologickou odpověď, ale spolehlivě identifikovala histopatologické non-respondery a byla spojena s významně lepším celkovým přežíváním. Vihervaara a kol. hodnotili metabolickou odpověď skupiny 42 pacientů s gastroezofageálním karcinomem (převážně karcinomem žaludku) během nebo po ukončení druhého cyklu chemoterapie (z celkových tří cyklů), v průměru 35 dnů po zahájení chemoterapie [Vihervaara H. et al., 2019]. Nenašli žádnou souvislost mezi metabolickou odpovědí a histopatologickou odpovědí nebo celkovým přežíváním. Won a kol. ve své prospektivní studii dvaceti pacientů s karcinomem žaludku změnilo neoadjuvantní terapii u pacientů bez časně metabolické odezvy na PET z ECX na docetaxel a irinotekan, zatímco pacienti metabolicky odpovídající pokračovali v režimu ECX [Won E. et al, 2016]. Dvouletý DFS se mezi skupinami nelišil. Je otázkou, zda to bylo způsobeno změnou chemoterapie u pacientů s predikovanou horší prognózou (non-responderi), nebo zda časně metabolické hodnocení nesprávně predikovalo skupinu pacientů, kteří měli mít horší prognózu. Autoři to nicméně uzavřeli tak, že změna chemoterapeutického režimů u pacientů, kteří neměli dostatečnou metabolickou odpověď, mohla vést ke zlepšení výsledků ve srovnání s historickou kontrolou. Konečně, Barbour a kol. nedávno publikovali prospektivní randomizovanou studii (DOCTOR) kohorty 124 pacientů s adenokarcinomem EG junkce, kde metaboličtí non-responderi na první cyklus neoadjuvantní cisplatiny a 5-fluorouracilu (CF) byli randomizováni buď k přidání docetaxelu (režim DCF) nebo DCF plus radioterapie 45 Gy, zatímco responderi pokračovali druhým cyklem CF [Barbour A. et al., 2020]. Autoři zjistili lepší OS a DFS u pacientů s dobrou časnou metabolickou odpovědí ve srovnání s pacienty, kteří nereagovali na indukční léčbu a byli následně léčeni režimem DCF, ačkoli histopatologická odpověď byla u pacientů s DCF zlepšena. Na rozdíl od studie MUNICON II, přidání radioterapie časným metabolickým non-responderům zlepšilo OS a DFS tak, že odpovídalo přežívání pacientů s dobrou metabolickou odpovědí. Autoři dospěli k závěru, že časně PET/CT má potenciál přizpůsobit terapii podle metabolické odpovědi s cílem zlepšit prognózu nemocných.

V naší prospektivní studii jsme hodnotili časnou metabolickou odpověď na neoadjuvantní chemoterapii bez radioterapie za standardizovaných podmínek metabolického zobrazování, jak navrhuje PERCIST 1.0 [Wahl R. et al., 2009]. Akumulace FDG byla měřena parametrem SULpeak místo SUVmax, aby se snížil šum ve výpočtu „standardized uptake value“ způsobený odlišným obsahem tělesného tuku a poměrně vysokým objemem šumu v jedno – pixelových datech. Parametr TLG je objemový metabolický parametr vypočtený z metabolického objemu nádoru a průměrné metabolické aktivity v tomto stanoveném objemu nádoru. Obě hodnoty jsou

závislé na SULmean v játrech, který může kolísat, ale stejným způsobem jako měření v nádorové hmotě. To je výhoda oproti použití pevného měření prahu metabolického objemu nádoru, kdy může vlivem nepředvídatelných okolností dojít k nepatřičnému zkreslení změny metabolického objemu tumoru při následných vyšetřeních [Roedl J. et al., 2008]. V naší práci však byla minimální variace jaterního SULmean mezi PET1 a PET2, takže výsledky v tomto ohledu nebyly zkreslené.

Na rozdíl od prací mnichovské skupiny [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006; Lordick F. et al., 2007], kde byla histopatologická odpověď omezena na přítomnost <10% vitálních nádorových buněk v resekčním preparátu, v naší studii jsme akceptovali prahovou hodnotu <50% vitálních nádorových buněk pro histopatologickou odpověď. Tento přístup je v souladu s recentně publikovanými studiemi, ve kterých byla nalezena lepší reproducibilita i prognostická hodnota při této histopatologické diskriminaci responderů a non-responderů [Donohoe C. et al., 2013; Karamitopoulou E. et al., 2014].

V naší studii jsme neprokázali korelaci mezi časnou metabolickou odpovědí ($\Delta 1$ -SULpeak nebo $\Delta 1$ -TLG) a histopatologickou odpovědí ve skupině všech resekovaných pacientů ($n = 90$). Podobně jsme neprokázali, že by časná metabolická odpověď predikovala lepší prognózu dlouhodobého přežívání. Časový interval provedení PET2 byl však relativně široký (12 až 22 dní). Během studie jsme nekladli zvláštní důraz na načasování PET2 přesně na 14. den prvního cyklu chemoterapie, ale uspokojili jsme se s časovým oknem 2-3 týdny po začátku léčby. Odráží to situaci v klinické praxi, kdy je někdy obtížné zajistit přesné načasování PET/CT, či už z logistických příčin, nebo pro aktuální zhoršení stavu pacienta. Je zajímavé, že obdobně široký rozptyl v načasování PET2 byl pozorován také v poslední mnichovské studii MUNICON II (rozmezí 11 až 19 dnů) [zum Büschenfelde Ch. et al., 2011].

Pro lepší srovnatelnost s původními studiemi mnichovské skupiny jsme provedli post hoc explorativní analýzu pacientů s PET2 provedeným do 16 dní (medián 14 dnů) po zahájení chemoterapie. V této skupině nemocných jsme sice neprokázali korelaci mezi histopatologickou odpovědí a metabolickou odpovědí měřenou pomocí SULpeak, avšak, relativní změna v objemovém metabolickém parametru TLG významně korelovala s histopatologickou odpovědí. Superiorita volumetrických metabolických parametrů vůči SUV v predikci odpovědi na léčbu nebo dlouhodobého přežívání u karcinomu jícnu byla již publikována i jinými autory [Roedl J. et al., 2008; Hatt M. et al., 2011; Tamandl D. et al., 2016]. TLG primárního nádoru odráží metabolickou aktivitu v celé metabolicky aktivní nádorové masě, na rozdíl od SUL nebo SUV, které popisují metabolickou aktivitu kolem metabolicky nejaktivnějšího místa v nádoru.

Jakákoliv nerovnoměrná odpověď na chemoterapii uvnitř nádoru je lépe reflektována metabolickým parametrem, který hodnotí celou nádorovou hmotu, jako například TLG.

Co se týče prognostické relevance, ve skupině pacientů s časným PET do 16. dne po začátku chemoterapie jsme prokázali asociaci metabolické odpovědi s prognózou nemocných. Na rozdíl od korelace s histopatologickou odpovědí, tato závislost se týkala jenom metabolického parametru SUL a jenom celkového přežívání, ne však DFS. Metabolická odpověď v parametru SUL byla jedinou proměnnou v předoperačním multivariačním modelu, která predikovala OS. Prognostický význam metabolické odpovědi byl hodnocen pomocí dvou různých modelů Coxovy regresní multivariační analýzy, podobně jako v jiných publikovaných studiích [Ott K. et al., 2008; Makino T. et al., 2019]. V předoperačním modelu byla prognostická významnost metabolické odpovědi adjustována pouze na proměnné, které jsou známy v době časného hodnocení metabolické odezvy, kdy je ještě možná alterace léčebného režimu u non-responderů. Naproti tomu pooperační model obsahoval pouze významné proměnné z univariační analýzy, včetně zásadních patologických dat. Pooperační model poskytuje silnější informaci o nezávislém prognostickém významu proměnných, ale nelze jej použít k individualizaci neoadjuvantní léčby.

Metabolická odpověď v parametru TLG, byť nejlépe predikovala histopatologickou odpověď, nepredikovala prognózu. Není to však překvapivé, jelikož histopatologická odpověď, byť je považována za zlatý standard hodnocení odpovědi na onkologickou terapii, v našem souboru nebyla nezávislým prediktorem přežívání v multivariační analýze, podobně jako u jiných autorů [Barbour A. et al., 2020].

Naše studie naznačuje, že přesné načasování časného PET/CT přibližně 14 dní po zahájení chemoterapie může hrát roli ve schopnosti predikce histopatologické odpovědi i predikce dlouhodobého přežívání. Data ukázala, že oddálení následného PET/CT o několik dní vedlo ke ztrátě asociace mezi metabolickou odpovědí a histopatologickou odpovědí i celkového přežívání. Příčina tohoto jevu není jasná. Lze spekulovat, že v pozdější fázi prvního cyklu chemoterapie může stromální reakce nebo časná repopulace nádorových buněk zvýšit původně sníženou metabolickou aktivitu nádoru [Spaepen K. et al., 2003]. Z mnoha studií je patrná chybějící standardizace načasování časného hodnocení metabolické odpovědi. V původních mnichovských studiích bylo kontrolní PET vyšetření provedeno 14 dní po zahájení léčby [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006; Lordick F. et al., 2007]. Ve studii MUNICON II a studii DOCTOR se však načasování kontrolního PET/CT vyšetření pohybovalo od 11 do 20 dnů po zahájení chemoterapie, velmi podobně jako v naší studii [zum Büschenfelde Ch. et al., 2011;

Barbour A. et al., 2020]. Na rozdíl od naší studie však obě citované práce prokázaly schopnost časného PET/CT predikovat přežití. Vihervaara a kol. provedli PET2 v průměru 35 dní po zahájení léčby [Vihervaara H. et al., 2019]. Lze spekulovat, že pozdější načasování PET2 by mohlo být důvodem, proč metabolická odpověď nepredikovala přežití. Naproti tomu Shah a kol. provedli kontrolní PET skeny ve dnech 15 a 35 po zahájení neoadjuvantní chemoterapie a zjistili, že pouze metabolická odpověď v den 35 predikuje histopatologickou odpověď a přežití [Shah MA et al., 2007]. Dosud nepanuje konsensus ohledně správného načasování časného hodnocení metabolické odpovědi, který se v publikovaných pracích pohybuje od 1 do 5 týdnů po zahájení léčby. Naše data podporují dvoutýdenní interval, ale tuto otázku může relevantně zodpovědět jenom vhodně navržená a zaměřená prospektivní studie.

V skupině pacientů, kteří měli PET2 do 16. dne po zahájení chemoterapie, byla naše diagnostická přesnost předpovědi histopatologické odpovědi při použití optimálního prahu metabolické odezvy v parametru TLG nižší než v pracích Webera a Ott a kol. (NPV shodně 95%) [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006]. Nicméně, vzhledem k tomu, že velikost našeho souboru pacientů (47 pacientů) i Weberovy skupiny (37 pacientů) byla omezená, intervaly spolehlivosti (CI) v obou studiích byly obdobně široké. K předčasnému ukončení neoadjuvantní chemoterapie u časně predikovaných non-responderů je žádoucí vysoká negativní prediktivní hodnota předpovědi histopatologické odpovědi. Čím vyšší je NPV, tím nižší je pravděpodobnost, že mezi metabolickými non-respondujícími budou histopatologičtí responderi profitující z pokračování neoadjuvantního režimu. V našem souboru to znamenalo, že 15% metabolických non-responderů byli ve skutečnosti histopatologičtí responderi. NPV 85% v naší studii odpovídala očekávané hodnotě použité při výpočtu potřebné velikosti souboru pacientů. Klinicky by bylo akceptovatelné ukončit chemoterapii časným metabolickým non-responderům, pokud by byl interval spolehlivosti takovéto hodnoty NPV dostatečně úzký. Plánovaná velikost souboru v naší studii byla 100 pacientů. Bohužel, z části kvůli neresekabilitě nádorů u některých pacientů, ale hlavně z důvodu chybějící korelace metabolické a histopatologické odpovědi u pacientů s PET2 provedeném později v průběhu 1. cyklu chemoterapie, jsme byli nuceni omezit velikost souboru pro odhad diagnostické přesnosti predikce na přibližně polovinu (n = 47, skupina A), což mělo za následek poměrně široký rozptyl intervalu spolehlivosti. Prospektivní validace námi nalezené cut-off hodnoty $\Delta 1$ -TLG na větší skupině pacientů je zapotřebí k získání přesných odhadů senzitivity a specificity predikce histopatologické odpovědi, s dostatečně úzkými CI, než bude možné zahájit případnou randomizovanou studii.

Diagnostická přesnost predikce histopatologické odpovědi pomocí metabolického parametru $\Delta 1\text{-SUL}_{\text{peak}}$ byla v naší studii zcela nedostatečná. R0 resektabilita, další důležitý prognostický parametr kromě histopatologické odpovědi a patologického stagingu, nekorelovala v naší studii s mírou časné metabolické odpovědi, opět na rozdíl od Weberovy studie, kde byla korelace statisticky významná [Weber W. et al., 2001].

Naše studie se odlišuje od studií mnichovské skupiny v několika aspektech, co by mohlo vysvětlit rozdílné výsledky. Mnichovští autoři zahrnovali pacienty s pokročilými tumory (cT3-4), jen adenokarcinomy Siewert I-II a používali odlišný režim neoadjuvantní chemoterapie, který nebyl homogenní v celé skupině jejich pacientů. My jsme zahrnuli i pacienty s nádory cT2, adenokarcinomy Siewert I-III a použili jsme v té době standardní doporučenou chemoterapii, která byla homogenní v celé zkoumané populaci pacientů. Rozdílná kritéria pro histopatologickou odpověď: v naší studii <50% vitálních nádorových buněk, v mnichovských studiích <10% vitálních nádorových buněk, by mohla být považována za zásadní příčinu odlišných výsledků. Z toho důvodu jsme korelovali metabolickou odpověď i s histopatologickou odpovědí TRG1-2 (odpovídá přibližně <10% vitálních nádorových buněk), ale to se také neprokázalo jako statisticky významné. Naše práce se liší od mnichovské i v metodologii zobrazování PET. Mnichovští autoři použili kratší dobu akumulace radiofarmaka (40 minut), měli k dispozici skener o nižším rozlišení a získané metabolické údaje korigovali k tělesné hmotnosti (SUV). My jsme v souladu s doporučením PERCIST 1.0 použili delší dobu akumulace radiofarmaka (75 minut), skener s vysokým rozlišením a korekci metabolických dat jsme provedli k „lean body mass“ (SUL). V těchto metodologických rozdílech však nevidíme zásadní důvod pro odlišné výsledky, protože při hodnocení metabolické odpovědi se berou v úvahu relativní změny metabolických parametrů, nikoliv jejich absolutní hodnoty. Za předpokladu, že skenování bylo provedeno stejným způsobem před i během chemoterapie, neměly by odlišnosti v metodologii PET vyšetření způsobovat rozdílné výsledky. Zásadní rozdíl však spatřujeme v metodice měření metabolické aktivity na PET2. Mnichovští autoři měřili metabolickou aktivitu nádoru na PET2 v tom samém VOI jako na PET1, definovaném anatomickými orientačními body. My jsme se řídili doporučením PERCIST 1.0 a na PET1 i na PET2 jsme měřili metabolickou aktivitu kolem neaktivnějšího pixelu, který na PET2 nemusel odpovídat stejnému pixelu jako na PET1. Případná rozdílná úroveň metabolické odpovědi v různých částech nádoru v kombinaci s vyšším rozlišením našeho skeneru mohla vést k různým výsledkům: mnichovští autoři zjistili rozdíl v metabolismu původně neaktivnějšího místa v tumoru, zatímco my jsme zaznamenali nejmenší rozdíl v metabolismu neaktivnějších, ale

možná odlišných míst v tumoru ve dvou časových bodech. Podle našeho názoru PERCIST 1.0. metodika opakovaných měření lépe odráží biologické změny v nádoru během chemoterapie.

Přínos naší studie spočívá v tom, že prospektivně analyzovala poměrně velkou skupinu pacientů, hodnotila dva metabolické parametry, z toho jeden volumetrický, postupovala podle metodiky PERCIST 1.0 aby byla zajištěna standardizace umožňující srovnání studií a prognostické data byly podrobeny multivariační analýze.

Naše studie má však i své limity, kvůli kterým je třeba závěry interpretovat opatrně. Za první, časový rozptyl provedení PET2 byl poměrně široký, způsobující určitou nehomogenitu vyšetřovacího procesu v souboru pacientů. Za druhé, plánovaný počet pacientů pro výpočet diagnostické přesnosti predikce histopatologické odpovědi nebyl splněn, což snížilo validitu provedených výpočtů. Za třetí, hodnocení prognostické relevance bylo sekundárním cílem, pro který nebyl kalkulován potřebný počet subjektů, což mohlo snížit míru statistické významnosti výsledků. Za čtvrté, přežití mohlo být ovlivněno delším obdobím náboru, variacemi dávky v předoperační chemoterapii, nehomogenní pooperační chemoterapií a selektivním použitím adjuvantní radioterapie. Část závěrů týkajících se načasování druhého PET/CT byla získána z post hoc analýzy podskupiny pacientů, což snižuje validitu zjištění.

Neoadjuvantní chemoterapie u karcinomu jícnu a žaludku se stále vyvíjí. Nový režim FLOT [Al-Batran SE. et al, 2019] nyní získává na oblibě a nabízí se otázka, zda lze výsledky této a dalších studií aplikovat na nové terapeutické režimy, včetně těch obsahujících biologickou terapii.

Závěrem lze shrnout, že naše studie nepotvrdila, že by časná metabolická odpověď hodnocená pomocí PET/CT po prvním cyklu neoadjuvantní chemoterapie predikovala histopatologickou odpověď a dlouhodobé přežívání pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ. Tyto výsledky však vyvolaly otázky o důležitosti správného načasování PET/CT pro včasné hodnocení odpovědi na léčbu. PET/CT vyšetření časně po zahájení neoadjuvantní chemoterapie zatím nelze považovat za vhodný nástroj pro individualizaci neoadjuvantní terapie u pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ mimo klinické studie. K jednoznačnějšímu určení významu časného PET/CT v podmínkách současné moderní léčby pacientů s touto diagnózou jsou zapotřebí další prospektivní studie, nejlépe randomizované.

2.8. Výsledky hodnocení pozdní metabolické odpovědi

Pacienti

Cílem této analýzy bylo najít optimální metabolický parametr a jeho prahovou hodnotu nejvíc odlišující respondery od non-responderů v délce přežívání (OS i DFS). Bylo žádoucí, aby výslední soubor pacientů byl co možná nejvíc homogenní stran poskytnuté terapie. Proto byli do analýzy zařazeni jenom pacienti, kteří absolvovali resekční výkon, jelikož neprovedení resekce bylo významným negativním prognostickým parametrem. Dále byli z analyzovaného souboru vyřazeni pacienti, kteří zemřeli do 3 měsíců po operaci a u kterých nebyly k dispozici údaje u pooperačním průběhu delším než 3 měsíce.

Ze studované skupiny 126 pacientů, kteří absolvovali PET1 a následnou neoadjuvantní chemoterapii, bylo PET3 provedeno podle plánovaného protokolu u 119 nemocných. Sedm pacientů nebylo operováno z důvodu progresse onemocnění nebo byli kontraindikováni pro zhoršený celkový stav. Patnáct nemocných mělo jen explorativní výkon pro nález lokálně neresekabilního nádoru nebo vzdálených metastáz. Tři nemocní po resekcii byli vyřazeni, jeden pro úmrtí na pooperační komplikace a dva pro chybějící údaje ohledně dalšího průběhu po propuštění. Celkem bylo do analýzy zařazeno 94 pacientů, kteří měli resekční výkon (R0 nebo R1).

2.8.1. Metabolická odpověď v primárním tumoru

V této analýze jsme se zaměřili na posouzení prognostické relevance metabolických parametrů popisujících metabolickou aktivitu v primárním tumoru jícnu a EG junkce. Posuzovali jsme jak absolutní hodnoty metabolické aktivity při vstupním PET/CT vyšetření (PET1) a po ukončené chemoterapii (PET3), tak relativní změnu metabolické aktivity mezi PET1 a PET3 ($\Delta 3\%$), charakterizující metabolickou odpověď. Hodnotili jsme parametre: SULmax, SULpeak, SULmean, MTV a TLG. Pomocí univariační Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik jsme stanovili HR pro OS a DFS u jednotlivých metabolických parametrů jako kontinuálních proměnných (Tabulka 13). Za prognosticky významný možno posuzovat metabolický parametr s $p < 0,05$.

Tabulka 13. Univariační Coxova regresní analýza proporcionální rizik pro OS a DFS u metabolických parametrů jako kontinuálních proměnných.

Proměnná	OS			DFS			
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	
SULmax	PET1	1,01	[0.986;1.035]	0,428	1,01	[0.983;1.033]	0,537
	PET3	1,02	[0.984;1.047]	0,359	1,01	[0.983;1.046]	0,379
	$\Delta 3\%$	0,99	[0.985;1]	0,062	0,99	[0.987;1.001]	0,108
SULpeak	PET1	1,01	[0.98;1.037]	0,556	1,01	[0.976;1.034]	0,748
	PET3	1,01	[0.977;1.053]	0,449	1,01	[0.975;1.051]	0,508
	$\Delta 3\%$	0,99	[0.986;1.001]	0,075	0,99	[0.987;1.002]	0,127
SULmean	PET1	1,02	[0.924;1.124]	0,707	1,01	[0.91;1.113]	0,902
	PET3	1,13	[0.976;1.309]	0,101	1,11	[0.956;1.292]	0,169
	$\Delta 3\%$	0,99	[0.982;1.001]	0,073	0,99	[0.983;1.002]	0,121
MTV	PET1	1,00	[0.998;1.005]	0,47	1,00	[0.997;1.004]	0,689
	PET3	1,00	[0.995;1.009]	0,649	1,00	[0.995;1.008]	0,676
	$\Delta 3\%$	0,99	[0.988;0.997]	0,001	1,00	[0.991;0.999]	0,011
TLG	PET1	1,00	[1;1]	0,566	1,00	[1;1]	0,869
	PET3	1,00	[0.999;1.001]	0,816	1,00	[0.999;1.001]	0,886
	$\Delta 3\%$	0,99	[0.99;0.997]	0,001	1,00	[0.992;0.999]	0,011

PET1 – metabolická aktivita na vstupním PET/CT, PET3 – metabolická aktivita po ukončené ChT, $\Delta 3\%$ - procentuální změna na PET3 proti PET1 (metabolická odpověď), HR – hazard ratio

Z analýzy vyplynulo, že absolutní hodnoty metabolických parametrů jak při vstupním vyšetření (PET1), tak po ukončené chemoterapii (PET3) nepredikovali dlouhodobé přežívání. Prognostický význam pro OS i DFS měla jenom relativní (procentuální) změna metabolické aktivity, odpovídající metabolické odpovědi na chemoterapii, a to jenom u volumetrických parametrů MTV a TLG.

K rozhodnutí, který volumetrický parametr metabolické odpovědi je prognosticky významnější jsme použili metodu „receiver operating characteristics“ (ROC) křivky cílenou na 5-letý OS,

median OS, 3-letý DFS a median DFS. Hodnotícím parametrem byla celková přesnost predikce (Accuracy) dlouhodobého přežívání podle hodnoty „area under curve“ (AUC). Čím je hodnota vyšší, tím je přesnost predikce vyšší. ROC analýza ukázala, že parametr TLG je přesnější než MTV v predikci jak OS, tak DFS (Tabulka 14). V další analýze jsme se zaměřili výlučně na TLG.

Tabulka 14. AUC hodnoty ROC analýzy dlouhodobého přežívání u volumetrických parametrů metabolické odpovědi

	5y-OS	OS median	3y-DFS	DFS median
$\Delta 3\%$ TLG	0,662	0,609	0,622	0,638
$\Delta 3\%$ MTV	0,646	0,584	0,605	0,624

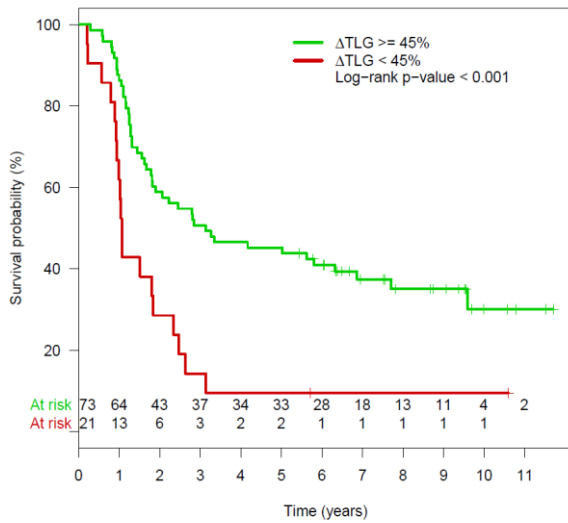
Dále jsme hledali nejvhodnější prahovou hodnotu (cut-off) procentuálního poklesu TLG na PET3 proti PET1 ($\Delta 3$ -TLG), která by nejlépe odlišovala metabolické respondery od non-responderů v OS i DFS. K tomu jsme použili Coxovu regresní analýzu proporcionálních rizik pro jednotlivé cut-off hodnoty stoupající od 0 do 100% á 5 % s tím, že krajní hodnoty jsme vyloučili vzhledem k velmi malému počtu pacientů, kteří je dosahovali (Tabulka 15). Za nejvhodnější cut-off jsme považovali hodnotu s nejnižším HR a p. Analýza ukázala, že neoptimálnější prahovou hodnotou je pokles metabolické aktivity na PET3 alespoň o 45% proti PET1 (cut-off $\Delta 3$ -TLG $\geq 45\%$).

Tabulka 15. Coxova regresní analýza pro OS a DFS u jednotlivých prahových hodnot $\Delta 3$ -TLG.

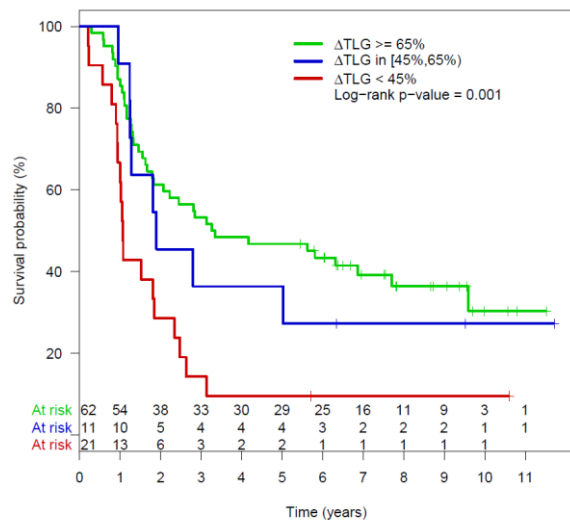
Cut-off (%)	OS		DFS	
	HR	p	HR	p
5	0,456	0,03	0,508	0,06
10	0,456	0,019	0,522	0,051
15	0,468	0,018	0,541	0,057
20	0,468	0,018	0,541	0,057

25	0,468	0,018	0,541	0,057
30	0,4	0,003	0,468	0,013
35	0,453	0,008	0,52	0,027
40	0,398	0,001	0,436	0,003
45	0,378	<0,001	0,422	0,002
50	0,483	0,007	0,508	0,011
55	0,479	0,005	0,485	0,006
60	0,501	0,007	0,551	0,021
65	0,493	0,005	0,532	0,013
70	0,61	0,048	0,663	0,101
75	0,597	0,037	0,665	0,1
80	0,604	0,042	0,673	0,109
85	0,583	0,033	0,654	0,091
90	0,825	0,453	0,861	0,558
95	0,775	0,35	0,755	0,31

Při prahu metabolické odpovědi $\Delta 3\text{-TLG} \geq 45\%$ bylo v hodnoceném souboru pacientů ($n=94$) celkem 73 (78%) metabolických responderů a 21 (22%) metabolických non-responderů. Kaplan-Meierovy křivky znázorňující dlouhodobé přežívání pacientů podle míry metabolické odpovědi v parametru $\Delta 3\text{-TLG}$ viz. Obr.9, 10. Coxova regresní analýza prokazuje významnost i dalších prahových hodnot (30-65%), nicméně HR pro cut-off 45% je nejnižší. Pokud bychom za prahovou hodnotu zvolili ještě statisticky přípustný cut-off $\geq 65\%$, který je prakticky shodný s námi zjištěnou prahovou hodnotou $\Delta 1\text{-TLG} \geq 66\%$ v hodnocení časně metabolické odezvy (viz. 2.6.1.), pak by metabolických responderů bylo 62 (66%). Neprokázali jsme však statisticky významný rozdíl v OS i DFS mezi skupinou pacientů s metabolickou odpovědí $\Delta 3\text{-TLG}$ 45-65% a $\geq 65\%$ (log-rank $p=0,5$ a $p=0,7$), viz. Obr.9B, 10B. Výpočet potvrzuje, že směrodatný je cut-off $\geq 45\%$.

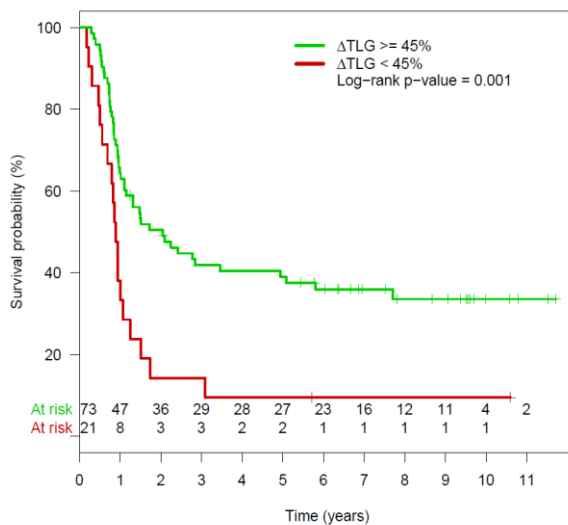


A.

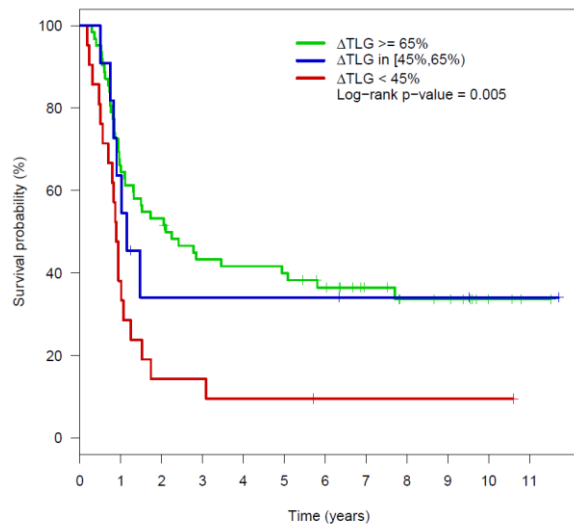


B.

Obr.9. Kaplan-Meierova křivka pro OS u metabolických responderů a non-responderů podle $\Delta\text{3-TLG}$ při cut-off $\geq 45\%$ (A.) a při cut-off $< 45\%$ vs $45\text{-}65\%$ vs $\geq 65\%$ (B.). Log-rank test $45\text{-}65\%$ vs $\geq 65\%$ $p=0,5$.



A.



B.

Obr.10. Kaplan-Meierova křivka pro DFS u metabolických responderů a non-responderů podle $\Delta\text{3-TLG}$ při cut-off $\geq 45\%$ (A.) a při cut-off $< 45\%$ vs $45\text{-}65\%$ vs $\geq 65\%$ (B.). Log-rank test $45\text{-}65\%$ vs $\geq 65\%$ $p=0,7$.

2.8.2. Metabolická odpověď v lymfatických uzlinách

Metodika hodnocení metabolické aktivity lymfatických uzlin

Pro hodnocení metabolické aktivity lymfatických uzlin (LN) jsme použili parametry SULmax, čili hodnotu SUL naměřenou v jediném voxelu s největší akumulací ^{18}F -FDG v lézi a TLG, podle metodiky PERCIST 1.0. Za PET-pozitivní (metabolicky aktivní) lymfatickou uzlinu jsme považovali uzlinu s SULmax větším jako hodnota metabolického prahu určeného metabolickou aktivitou jaterního parenchymu (viz. Metodika PET/CT vyšetření, kap. 2.3.2). V našem souboru pacientů byl median metabolického prahu SUL 2.43 (rozsah 1,69 – 3,2). Hodnotili jsme maximálně čtyři PET-pozitivní lymfatické uzliny, podle doporučení PERCIST 1.0. Při kalkulaci TLG jsme sčítali TLG jednotlivých PET-pozitivních uzlin do celkové sumy TLG lymfatických uzlin. Metabolickou odpověď v lymfatických uzlinách jsme hodnotili podle PERCIST 1.0 kritérií: CMR – pokles metabolické aktivity vyjádřené parametrem SULmax ve všech vstupně PET-pozitivních uzlinách pod úroveň metabolického prahu, PMR – pokles SULmax o minimálně 30% v každé vstupně PET-pozitivní uzlině nebo pokles sumy TLG lymfatických uzlin o minimálně 45%, PMD – vzestup SULmax alespoň v jedné lymfatické uzlině o 30% nebo vzestup sumy TLG o 70%, nebo objev nové PET-pozitivní lymfatické uzliny, SMD – stav neodpovídající žádnému předchozímu.

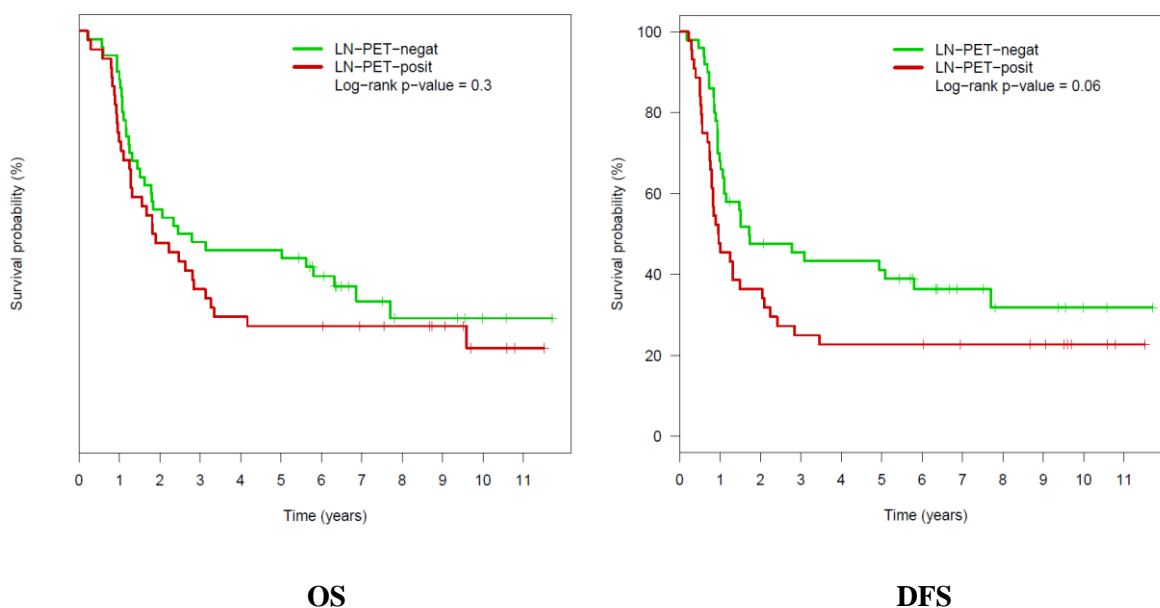
Pacienti

Na vstupním PET/CT mělo PET-pozitivní lymfatické uzliny 44 pacientů (47%), z toho 1 LN 19 pacientů, 2 LN 18 pacientů, 3 LN 5 pacientů a 4 LN 2 pacienti. Po neoadjuvantní chemoterapii mělo PET-pozitivní LN 19 pacientů (20%), z toho 1 LN 13, 2 LN 5, 3 LN 1 a 4 LN 0 pacientů. CMR v lymfatických uzlinách (SULmax i TLG) dosáhlo 27 pacientů (61% vstupně PET-LN pozitivních). PMR v parametru SULmax dosáhlo 8 pacientů, v parametru TLG 9 pacientů, SMD v SULmax mělo 7 pacientů, v TLG 4 pacienti a PMD v SULmax měli 4 pacienti a v TLG 6 pacientů. U dvou vstupně PET-LN negativních nemocných se během neoadjuvantní chemoterapie objevily PET-pozitivní lymfatické uzliny.

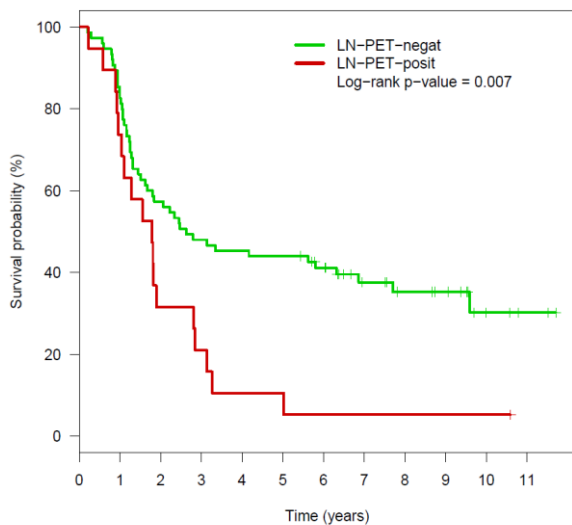
Metabolická aktivita v lymfatických uzlinách a dlouhodobé přežívání

Nález vstupně PET-pozitivních lymfatických uzlin neměl statisticky významný dopad na OS i DFS (log-rank $p=0,3$ a $p=0,06$), viz Obr.11. Naproti tomu, PET-pozitivní lymfatické uzliny po

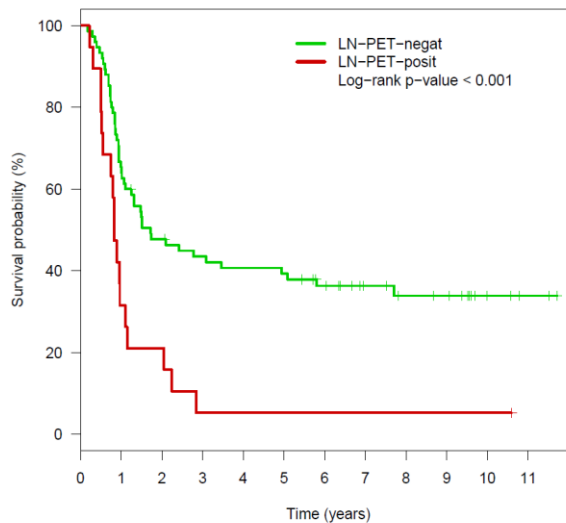
neoadjuvantní chemoterapii byly statisticky významně negativně asociované s OS i DFS (log-rank $p=0,007$ a $p<0,001$), viz. Obr.12. Nebyl nalezen rozdíl v přežívání mezi pacienty se vstupně PET-negativními lymfatickými uzlinami a pacienty, kteří dosáhli v lymfatických uzlinách CMR (pro OS log-rank $p=0,9$; pro DFS log-rank $p=0,5$), viz. Obr.13. Stejně tak nebyl nalezen rozdíl v přežívání mezi pacienty, kteří dosáhli v SULmax PMR a pacienty kteří měli SMD/PMD (pro OS log-rank $p=0,8$; pro DFS log-rank $p=0,9$), viz. Obr.13. Ve skupině pacientů se vstupně PET-positivními lymfatickými uzlinami ($n=44$) byl významný rozdíl v OS i DFS mezi těmi co dosáhli CMR v uzlinách proti těm, kteří nedosáhli CMR v uzlinách po chemoterapii (pro OS i DFS log-rank $p=0,02$), viz. Obr.14. Naopak, neprokázal se statisticky významný rozdíl v přežívání u pacientů s CMR+PMR versus SMD+PMD jak pro parametr SULmax (pro OS log-rank $p=0,09$, pro DFS log-rank $p=0,11$), tak pro TLG (pro OS log-rank $p=0,22$, pro DFS log-rank $p=0,18$).



Obr.11. Kaplan-Meierova křivka pro OS a DFS podle vstupní PET pozitivity vs. negativity lymfatických uzlin.

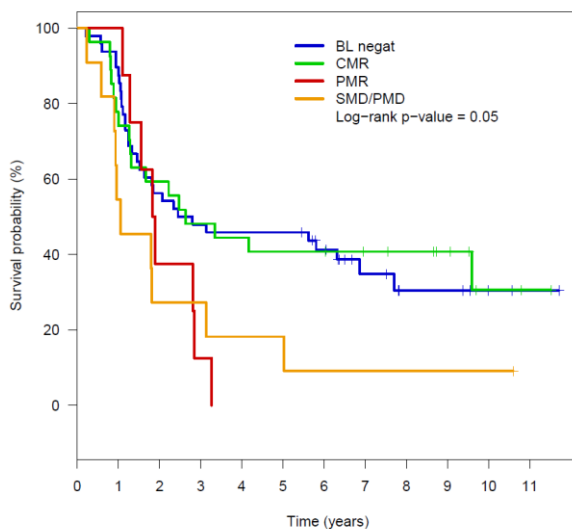


OS

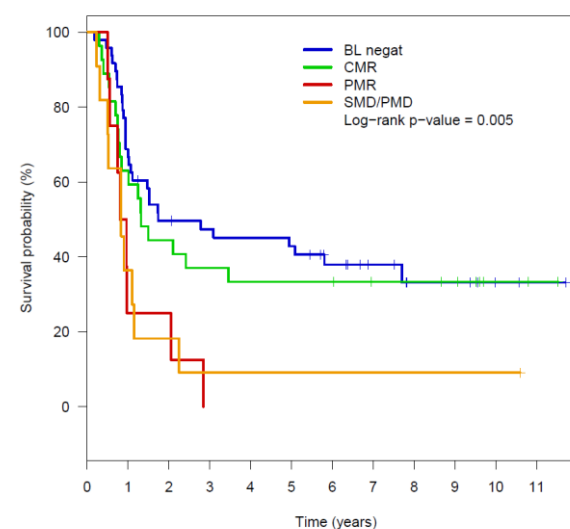


DFS

Obr.12. Kaplan-Meierova křivka pro OS a DFS podle PET pozitivity vs. negativity lymfatických uzlin po neoadjuvantní chemoterapii.

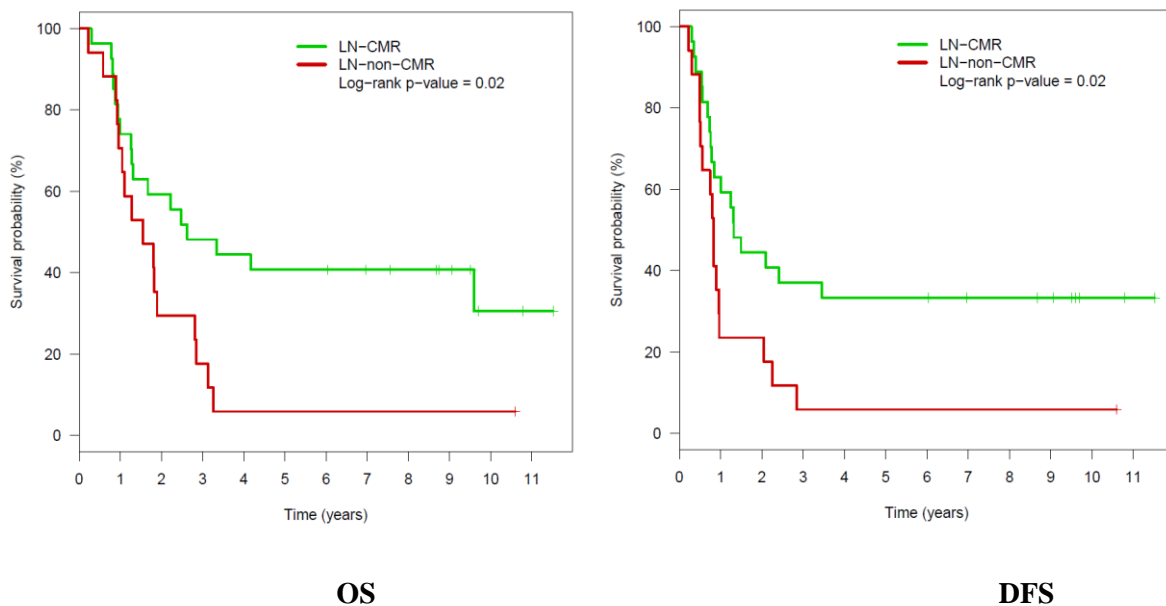


OS



DFS

Obr.13. Kaplan-Meierovy křivky pro OS a DFS podle metabolické odpovědi v lymfatických uzlinách po neoadjuvantní chemoterapii. (BL negat – vstupně PET negativní LN, CMR – kompletní metabolická odpověď, PMR – parciální metabolická odpověď, SMD – stabilní metabolická aktivita, PMD – progredující metabolická aktivita)



Obr.14. Kaplan-Meierovy křivky pro OS a DFS u pacientů se vstupně PET pozitivními LN (n=44) s CMR vs. bez CMR v lymfatických uzlinách po neoadjuvantní chemoterapii.

Z výše uvedeného plyne, že prognostický význam má jen PET-pozitivita (metabolická aktivita) v lymfatických uzlinách po neoadjuvantní chemoterapii a z metabolické odpovědi v lymfatických uzlinách je prognosticky významná jenom CMR, tedy kompletní vymizení PET-pozitivity lymfatických uzlin. Z toho důvodu postrádá smysl hodnotit TLG lymfatických uzlin (stačí měřit jenom SULmax) a podobně nemá význam stanovovat parciální metabolickou odpověď (PMR), která nemá prognostický dopad. V dalších analýzách se proto omezíme na hodnocení PET-pozitivní LN versus PET-negativní LN na báze měření SULmax.

Souvislost metabolické aktivity lymfatických uzlin s ypN stadiem

V této analýze jsme zkoumali, jestli existuje souvislost mezi PET-pozitivitou LN po neoadjuvantní chemoterapii a přítomností lymfatických metastáz dle histopatologického nálezu. V souboru studovaných pacientů (n=94) mělo PET-pozitivní LN po chemoterapii 19 pacientů (20%), přičemž v histologickém preparátu mělo 59 nemocných (63%) pozitivní nález uzlinových metastáz (ypN1-3), s medianem postižení 3 lymfatických uzlin (rozsah 1 – 18), ypN1 26 pacientů, ypN2 23 pacientů, ypN3 10 pacientů. Ze skupiny pacientů s PET negativními LN mělo ypN1-3 44/75 nemocných (59%) proti 15/19 (79%) nemocných s PET-pozitivními LN (Tabulka 16). PET-pozitivita LN po chemoterapii neměla statisticky významnou souvislost

s histopatologickým nálezem lymfatických metastáz ($p=0,171$). Diagnostické parametry predikce ypN1-3 podle PET-pozitivity znázorňuje Tabulka 16.

Tabulka 16. Diagnostické parametry predikce ypN1-3 dle PET positivity lymfatických uzlin po neoadjuvantní chemoterapii.

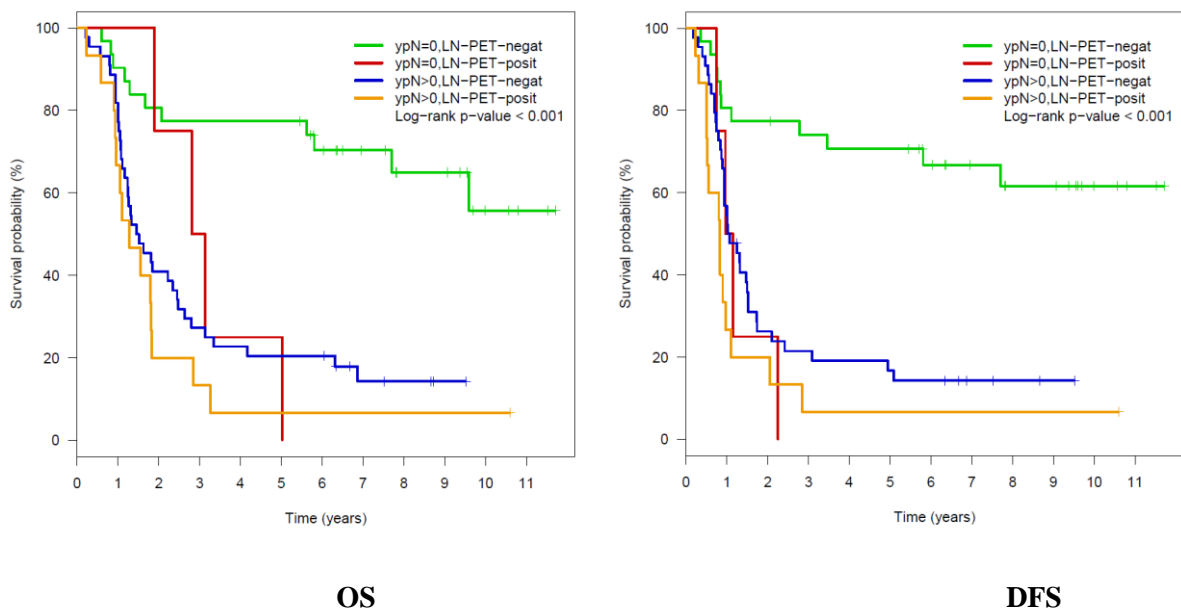
			%	
	ypN0	ypN1-3	Senzitivita	25
PET negat	31	44	Specifická	86
PET pozit	4	15	PPV	79
			NPV	41

Souvislost PET-pozitivity LN s ypN po chemoterapii jsme neprokázali ani ve skupině metabolických responderů v primárním tumoru ($n=73$), $p=0,229$.

PET-pozitivita LN po chemoterapii taky nesouvisela ani s počtem histopatologicky pozitivních uzlin: průměrný počet lymfatických uzlin s histopatologickým průkazem lymfatické metastázy byl $2,36 \pm 3,47$ u PET-negativních LN a $2,37 \pm 2,31$ u PET-pozitivních LN ($p=0,99$).

Souvislost PET-pozitivity lymfatických uzlin a ypN stadia s dlouhodobým přežíváním

Pacienti s ypN0 a současně s PET-negativními LN po neoadjuvantní chemoterapii měli významně lepší OS i DFS proti ostatním nemocným (\log -rank $p<0,001$), viz. Obr.15.



Obr.15. Kaplan-Meierovy křivky pro OS a DFS dle ypN stadia a PET aktivity LN po neoadjuvantní chemoterapii.

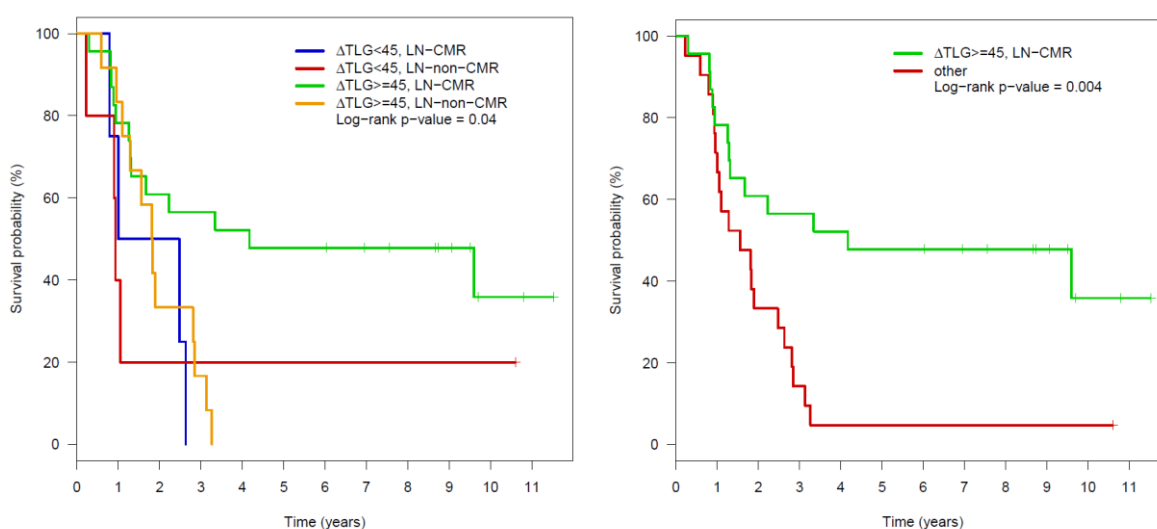
Nebyl však nalezen statisticky významný rozdíl v přežívání mezi ypN1-3 pacienti s PET-negativními LN a ypN1-3 pacienti s PET-pozitivními LN po neoadjuvantní chemoterapii (log-rank $p=0,2$ pro OS a $p=0,08$ pro DFS). U skupiny nemocných s patologickým průkazem lymfatických metastáz již PET aktivita lymfatických uzlin po neoadjuvantní chemoterapii nehrála roli v dlouhodobém přežívání.

Souvislost metabolické odpovědi v primárním tumoru a v lymfatických uzlinách

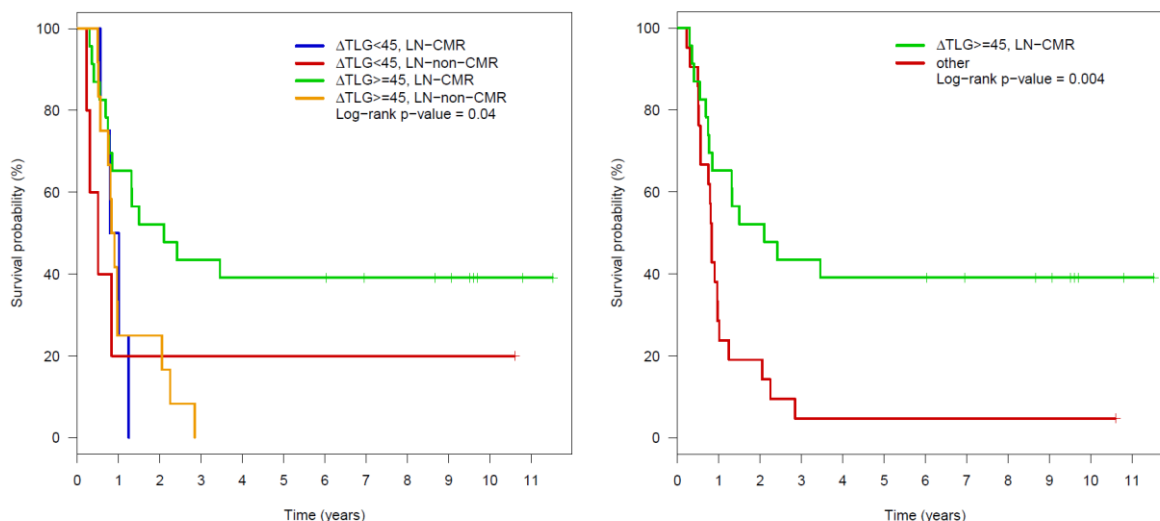
Zkoumali jsme, jestli odpověď v lymfatických uzlinách kopíruje odpověď v primárním tumoru, nebo-li, jestli lze očekávat u pacientů s dobrou metabolickou odezvou v tumoru ($\Delta 3\text{-TLG} \geq 45\%$) vymizení PET-pozitivity lymfatických uzlin. Ze skupiny pacientů se vstupně PET-pozitivními LN ($n=44$), 35 nemocných (80%) mělo metabolickou odpověď v primárním nádoru (MR-T) a 27 nemocných (61%) dosáhlo PET-negativních lymfatických uzlin po chemoterapii (CMR-LN). Distribuce byla následovná: 23 MR-T mělo CMR-LN, 12 MR-T nedosáhlo CMR-LN, 4 nonMR-T měli CMR-LN a 5 nonMR-T nedosáhlo CMR-LN ($p=0,43$). Ukázalo se, že metabolická odpověď v tumoru nesouvisí s metabolickou odpovědí v lymfatických uzlinách.

Metabolická odpověď v tumoru a v lymfatických uzlinách a dlouhodobé přežívání

V souboru nemocných se vstupně PET-pozitivními lymfatickými uzlinami (n=44) bylo 23 pacientů (52%), kteří byli metaboličtí respondery v primárním tumoru i v lymfatických uzlinách (CMR-LN). Dlouhodobé přežívání těchto responderů bylo významně lepší než pacientů, kteří měli v tumoru nebo v uzlinách nebo v obou nedostatečnou metabolickou odezvu (pro OS log-rank p=0,004; pro DFS log-rank p=0,004), viz. Obr.16, 17.



Obr.16. Kaplan-Meierovy křivky pro OS podle metabolické odpovědi v primárním tumoru a v lymfatických uzlinách u souboru pacientů se vstupně PET-pozitivními LN (n=44)



Obr.17. Kaplan-Meierovy křivky pro DFS podle metabolické odpovědi v primárním tumoru a v lymfatických uzlinách u souboru pacientů se vstupně PET-pozitivními LN (n=44)

2.8.3. Nezávislé prediktory dlouhodobého přežívání

Pro určení nezávislých faktorů predikujících OS a DFS jsme použili multivariační Coxovu regresní analýzu proporcionálních rizik se spětnou selekcí proměnných. Vytvořili jsme dva modely: předoperační a pooperační. V předoperačním modelu jsme parametry metabolické odpovědi $\Delta 3\text{-TLG}45\%$ v primárním tumoru a PET-aktivitu LN po chemoterapii adjustovali k předem zvoleným demograficko-klinickým parametrům jako věk, pohlaví, vstupní klinické stadium (II vs. III), grading tumoru (1/2 vs. 3/4), absolutní hodnota TLG primárního tumoru na PET1 a vstupní PET-aktivita LN (Tabulka 17). Pro konstrukci pooperačního modelu jsme nejdřív vytvořili univariační model Coxovy regresní analýzy pro všechny dostupné proměnné (Tabulka 18) a významné proměnné ($p < 0,05$) jsme použili pro konstrukci multivariačního modelu se spětnou selekcí (Tabulka 19).

Tabulka 17. Předoperační model multivariační Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik pro OS a DFS pro celý soubor pacientů (n=94).

	OS				DFS			
	HR	95% CI	p		HR	95% CI	p	
Věk	-	-	-	-	-	-	-	-
Mužské pohlaví (vs. Ž)	2,40	0,74	7,79	0,146	-	-	-	-
klinické stadium II (vs. III)	-	-	-	-	0,87	0,46	1,64	0,664
Grading 3/4 (vs. 1/2)	1,59	0,94	2,69	0,086	1,52	0,90	2,55	0,117
TLG na PET1	-	-	-	-	1,00	1,00	1,00	0,828
LN-PET-pozit na PET1 (vs. PET-negat)	-	-	-	-	1,32	0,72	2,42	0,365
LN-PET-pozit na PET3 (vs. PET-negat)	1,88	1,06	3,33	0,030	2,20	1,15	4,22	0,018
$\Delta 3$ -TLG $\geq 45\%$ (vs. $<45\%$)	0,50	0,27	0,91	0,023	0,53	0,29	0,97	0,038

HR – hazard ratio, 95% CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti, PET1 – vstupní PET/CT, PET3 – PET/CT po chemoterapii, LN-PET pozit/negat – pozitivita/negativita lymfatických uzlin na PET, $\Delta 3$ -TLG – metabolická odpověď v tumoru (responder $\geq 45\%$), „-“ nevýznamná proměnná eliminována při spětné selekci

Tabulka 18. Univariační Coxova regresní analýza proporcionálních rizik pro OS a DFS pro celý soubor pacientů (n=94).

Proměnná	OS			DFS		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Věk	1,00	[0.975;1.032]	0,814	1,00	[0.973;1.03]	0,948
Mužské pohlaví	2,41	[0.755;7.687]	0,138	2,44	[0.763;7.776]	0,133
Klinické stadium III (vs. II)	1,31	[0.787;2.172]	0,301	1,39	[0.831;2.318]	0,210
cT3/4 (vs. cT1/2)	1,30	[0.645;2.637]	0,460	1,72	[0.786;3.769]	0,175
cN1-3 (vs. cN0)	1,41	[0.783;2.553]	0,251	1,45	[0.804;2.622]	0,216
Resekce R1 (vs. R0)	3,01	[1.613;5.613]	0,001	2,60	[1.404;4.813]	0,002
ypT3/4 (vs. ypT1/2)	2,08	[1.083;3.975]	0,028	2,06	[1.077;3.951]	0,029
ypN1-3 (vs. ypN0)	3,93	[2.174;7.087]	<0,0001	3,63	[2.015;6.541]	<0,0001
Grading 3/4 (vs. 1/2)	1,61	[0.979;2.64]	0,061	1,55	[0.947;2.547]	0,081

LVI Ano (vs. Ne)	2,56	[1.549;4.228]	0,0002	2,80	[1.685;4.638]	<0.0001
TRG 4/5 (vs. TRG 1-3)	1,78	[1.009;3.125]	0,046	2,17	[1.199;3.94]	0,011
LN-PET-pozit PET1 (vs. PET-negat)	1,29	[0.795;2.092]	0,304	1,60	[0.984;2.59]	0,058
LN-PET-pozit PET3 (vs. PET-negat)	2,10	[1.212;3.646]	0,008	2,63	[1.515;4.575]	0,001
$\Delta 3$ -TLG $\geq 45\%$ (vs. <45%)	0,38	[0.219;0.651]	0,001	0,42	[0.246;0.725]	0,002
Postop. ChT 3 cykly (vs. jiné)	0,87	[0.511;1.485]	0,613	0,92	[0.542;1.575]	0,772
Postop. RT Ano (vs. Ne)	1,91	[1.123;3.24]	0,017	1,48	[0.856;2.551]	0,161

HR – hazard ratio, 95% CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti, PET1 – vstupní PET/CT, PET3 – PET/CT po chemoterapii, LN-PET pozit/negat – pozitivita/negativita lymfatických uzlin na PET, $\Delta 3$ -TLG – metabolická odpověď v tumoru (responder $\geq 45\%$), LVI – lymfovaskulární invaze, TRG – tumor regression grade (histopatologická odpověď), ChT – chemoterapie, RT – radioterapie,

Tabulka 19. Pooperační model multivariační Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik pro OS a DFS pro celý soubor pacientů (n=94).

	OS				DFS			
	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
Resekce R1 (vs. R0)	2,00	1,04	3,83	0,037	-	-	-	-
ypT3/4 (vs. ypT1/2)	-	-	-	-	-	-	-	-
ypN1-3 (vs. ypN0)	2,53	1,28	5,01	0,008	2,42	1,26	4,64	0,008
LVI Ano (vs. Ne)	1,57	0,88	2,82	0,129	2,01	1,16	3,50	0,013
TRG 4/5 (vs. TRG 1-3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Postop. RT Ano (vs. Ne)	-	-	-	-	-	-	-	-
$\Delta 3$ -TLG $\geq 45\%$ (vs. <45%)	0,65	0,37	1,15	0,141	-	-	-	-
LN-PET-pozit PET3 (vs. PET-negat)	1,79	1,00	3,19	0,048	2,25	1,28	3,94	0,005

HR – hazard ratio, 95% CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti, PET1 – vstupní PET/CT, PET3 – PET/CT po chemoterapii, LN-PET pozit/negat – pozitivita/negativita lymfatických uzlin na PET, $\Delta 3$ -TLG – metabolická odpověď v tumoru (responder $\geq 45\%$), LVI – lymfovaskulární invaze, TRG – tumor regression grade (histopatologická odpověď), RT – radioterapie, „-“ nevýznamná proměnná eliminována při spětné selekci

Multivariační modely ukázaly, že před operací jsou z dostupných proměnných nezávislími prediktory dlouhodobého přežívání jak OS tak DFS jenom metabolická odpověď v tumoru a metabolická aktivita lymfatických uzlin po chemoterapii. Po operaci, když už je známá resekaibilita nádoru a je k dispozici histopatologický nálezn, si metabolická aktivita lymfatických uzlin po chemoterapii udržela svoji nezávislou prognostickou roli jak pro OS tak pro DFS. Dalšími nezávislími prognostickými ukazateli byli ypN stadium (pro OS i DFS), R-status resekce (pro OS) a lymfovaskulární invaze (pro DFS).

Pooperační multivariační model u 44 pacientů se vstupně PET pozitivními lymfatickými uzlinami ukázal, že současná metabolická odpověď v primárním tumoru a v lymfatických uzlinách (n=23) byla jediným nezávislým prognostickým ukazatelem OS a DFS (Tabulka 20).

Tabulka 20. Pooperační model multivariační Coxovy regresní analýzy proporcionálních rizik pro OS a DFS u skupiny pacientů se vstupně PET-pozitivními lymfatickými uzlinami (n=44).

	OS				DFS			
	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
Resekce R1 (vs. R0)	2,39	0,86	6,63	0,095	1,86	0,68	5,07	0,224
ypT3/4 (vs. ypT1/2)	-	-	-	-	0,60	0,15	2,38	0,468
ypN1-3 (vs. ypN0)	1,86	0,78	4,47	0,164	2,35	0,78	7,08	0,130
LVI Ano (vs. Ne)	-	-	-	-	-	-	-	-
TRG 4/5 (vs. TRG 1-3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Postop. RT Ano (vs. Ne)	-	-	-	-	-	-	-	-
MR tumor + CMR LN	0,45	0,21	0,98	0,044	0,46	0,21	0,99	0,046

HR – hazard ratio, 95% CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti, PET1 – vstupní PET/CT, PET3 – PET/CT po chemoterapii, LN-PET pozit/negat – pozitivita/negativita lymfatických uzlin na PET, Δ 3-TLG – metabolická odpověď v tumoru (responder \geq 45%), LVI – lymfovaskulární invaze, TRG – tumor regression grade (histopatologická odpověď), RT – radioterapie, MR tumor – Δ 3-TLG \geq 45% v tumoru, CMR LN – kompletní metabolická odpověď v lymfatických uzlinách, „-“ nevýznamná proměnná eliminována při zpětné selekci

Porovnání histopatologické a metabolické odpovědi na chemoterapii

Histopatologická i metabolická odpověď v primárním nádoru statisticky významně predikovali OS i DFS v univariační analýze (Tabulka 18). Pooperační model multivariační analýzy však neprokázal, že by v našem souboru pacientů byly oba parametry odpovědi na neoadjuvantní léčbu nezávislými prognostickými ukazateli (Tabulka 19). Porovnali jsme obě proměnné v bivariační Coxově regresní analýze (Tabulka 21). Z analýzy je patrné, že při srovnání obou proměnných je pro OS významným prediktorem jenom metabolická odpověď. Pro predikci DFS jsou významné oba parametry, ale u metabolické odpovědi je vyšší hladina významnosti.

Tabulka 21. Porovnání histopatologické a metabolické odpovědi nádoru na chemoterapii v bivariační Coxově regresní analýze proporcionálních rizik pro OS a DFS.

	OS			DFS				
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p		
TRG1-3 (vs. TRG4/5)	0,65	0,36	1,16	0,143	0,51	0,28	0,93	0,029
Δ 3-TLG \geq 45% (vs. <45%)	0,42	0,24	0,72	0,002	0,47	0,27	0,82	0,008

HR – hazard ratio, 95% CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti, Δ 3-TLG – metabolická odpověď v tumoru (responder \geq 45%), TRG – tumor regression grade (histopatologická odpověď)

Bivariační porovnání histopatologické odpovědi a metabolické odpovědi současně v tumoru a v lymfatických uzlinách u pacientů se vstupně PET-pozitivními lymfatickými uzlinami ukázala, že jenom metabolická odpověď má prognostický význam pro OS i DFS (Tabulka 22).

Tabulka 22. Porovnání histopatologické odpovědi a metabolické odpovědi v tumoru a lymfatických uzlinách ve skupině pacientů se vstupně PET pozitivními LN (n=44) v bivariační Coxově regresní analýze proporcionálních rizik pro OS a DFS.

	OS			DFS				
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p		
TRG1-3 (vs. TRG4/5)	0,85	0,34	2,14	0,728	0,70	0,26	1,90	0,484
MR tumor + CMR LN	0,37	0,17	0,79	0,010	0,40	0,19	0,83	0,014

HR – hazard ratio, 95% CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti, MR tumor – metabolický responder v tumoru (Δ^3 -TLG \geq 45%), CMR LM – kompletní metabolická odpověď v LN, TRG – tumor regression grade (histopatologická odpověď)

2.9. Diskuse k hodnocení pozdní metabolické odpovědi

V této části studie jsme se zaměřili na metabolickou odpověď nádoru hodnocenou po ukončení neoadjuvantní chemoterapie. Na rozdíl od hodnocení metabolické odpovědi v časných fázích neoadjuvantní léčby, kdy vzniká prostor na alteraci potenciálně neúčinné léčby u metabolických non-reponderů s cílem zlepšit jejich prognózu (viz. kapitola 2.6., 2.7.), hodnocení odpovědi po absolvování kompletní předoperační léčby již nemá za cíl měnit předoperační léčebný režim. Nicméně, má potenciál podat relevantní informaci o tom, jak byla neoadjuvantní terapie účinná a do jaké prognostické skupiny pacient po absolvování předoperační léčby spadá. Resekce jícnu je rizikový operační zákrok, zejména u pacientů s vyšším věkem a komorbiditami a pokud by bylo evidentní ještě před operací, že prognóza pacienta je velmi zlá i přes operační řešení, mohl by být pacient ušetřen rizikové operace a z ní plynoucí zhoršení kvality života. Pacienti jsou po neoadjuvantní chemoterapii a operaci indikováni k adjuvantní chemoterapii ve stejném režimu jako před operací. V případě nedostatečné odpovědi se nabízí otázka, jestli pokračovat v neúčinném režimu nebo modifikovat pooperační chemoterapeutický režim. To je další důvod, proč hodnotit odpověď na neoadjuvantní léčbu. Třetím důvodem je možnost bezprostředně a neinvazivně hodnotit efektivitu onkologické terapie v rámci klinických studií.

Za zlatý standard hodnocení odpovědi je považována histopatologická odpověď nádoru. Existuje několik klasifikací histopatologické odpovědi a i v rámci jedné klasifikace existuje víc interpretací nálezů (viz kap. 1.4.). Dosud se klasifikace histopatologické odpovědi mezinárodně nesjednotila (jako je tomu například u TNM klasifikace). Srovnání mezi publikacemi je v tomto směru obtížné. Mnozí autoři ve svých pracích přiznávají, že histopatologická odpověď není nezávislým prediktorem přežívání [Barbour A. et al., 2020]. Není to ani tak překvapivé. Grading histopatologické odpovědi je semikvantitativní, závisí na poměru vitálního nádoru a regresivních změn v preparátu a do určité míry je subjektivním názorem hodnotícího patologa [Chetty R. et al. 2012]. Vystává otázka, do jaké míry reálně reflektuje biologickou odpověď malignity na podanou onkologickou léčbu. Změna metabolické aktivity nádoru po onkologické léčbě vyjádřená poklesem konzumpce FDG měřeném na PET/CT odráží nejen míru redukce nádorových buněk, ale pravděpodobně i pokles jejich metabolismu, co může mít prognostický dopad.

V posledních letech se hromadí publikace hodnotící odpověď na neoadjuvantní léčbu u karcinomu jícnu pomocí PET/CT před a po jejím ukončení (viz. kap. 1.6.2.). Výstupy jsou značně heterogenní. Publikace se navzájem liší metodikou PET/CT vyšetření, měřenými metabolickými parametry a zejména prahovými hodnotami těchto parametrů, podle kterých je metabolická odpověď hodnocena. Nejčastějším metabolickým parametrem, který se v publikacích objevuje, je SUV_{max}, ale i interpretace tohoto parametru se v publikacích liší. Dalším problémem je, že mnoho prací spojuje dohromady dlaždicobuněčný karcinom a adenokarcinom, některé i neoadjuvantní chemo-radioterapii a chemoterapii. Metabolická odpověď nádoru na chemoradioterapii je problematická v tom, že interferuje se zvýšenou metabolickou aktivitou postradiační ezofagitidy. To je pravděpodobný důvod, proč některé studie neprokázaly prediktivní ani prognostický význam metabolické odpovědi po neoadjuvantní chemoradiaci u karcinomu jícnu [Vallböhmer D. et al., 2009; Piessen G. Et al., 2013; Elliot J.A. et al., 2014]. Dalším, spekulativním důvodem, proč metabolická odpověď na chemoradioterapii v některých publikacích nekoreluje s prognózou by mohlo být to, že lokální efekt radioterapie, reflektovaný metabolickou odezvou v ozáření nádoru a spádových uzlinách, nemusí odpovídat systémovému efektu chemoterapie na potenciálně mikrometastázy a tedy metabolická odpověď v ozářeném tumoru nemusí reprezentovat systémovou biologickou odpověď a snížení rizika vzdálených metastáz.

Wahl a kol. publikoval doporučení pro hodnocení metabolické odpovědi u solidních nádorů (PERCIST 1.0) s cílem standardizovat vyšetřovací metodiku, měřené metabolické parametry a hodnocení metabolické odpovědi [Wahl R. et al., 2009]. V naší studii jsme použili doporučenou metodiku PERCIST 1.0, abychom zaručili srovnatelnost našich výstupů. Do analýzy jsme zařadili jenom pacienty s resekci jícnu, abychom homogenizovali soubor z hlediska provedené terapie a měli k dispozici patologické data.

Prokázali jsme, že metabolická odpověď hodnocená pomocí PET/CT po ukončené neoadjuvantní chemoterapii má souvislost s dlouhodobým přežíváním jak celkovým, tak bez recidivy onemocnění. Odpověď v primární tumoru je prognosticky relevantní před operací, když ještě nejsou k dispozici údaje o resekabilitě tumoru a histopatologický nález resekatu. Metabolická aktivita lymfatických uzlin po chemoterapii má prognostický význam pro OS a DFS nezávisle na histopatologickém nálezu.

Více autorů hodnotilo u karcinomu jícnu a žaludku metabolickou odpověď po neoadjuvantní chemoterapii pomocí PET/CT [Smithers B.M. et al., 2008; Higuchi I. et al., 2008; Vallböhmer D. et al., 2010; Kauppi J.T. et al., 2012; Izumi D. et al., 2016; Tamandl D. et al., 2016; Tani Y.

et al., 2016; Manoharan V. et al., 2017; Findlay J.M. et al., 2017; Hernandez J.M. et al., 2018; Gabrielson S. et al., 2019; Makino T. et al., 2019; Ohsawa M. et al., 2020; Kaida H. et al., 2021; Sonoda A. et al., 2021]. Ve většine publikací byla odpověď hodnocená výlučně pomocí metabolického parametru SUV_{max} v primárním tumoru. V naší práci jsme podle metodiky PERCIST 1.0 hodnotili SUL_{max}, tj. SUV_{max} korigované na „lean body mass“, aby se snížil šum ve výpočtu „standardized uptake value“ způsobený odlišným obsahem tělesného tuku. Dále jsme hodnotili dle doporučení PERCIST 1.0 SUL_{peak}, optimálnější metabolický parametr jako SUV_{max} vzhledem k poměrně vysokému objemu šumu v jedno - pixelových datech. Navíc jsme hodnotili volumetrické metabolické parametry MTV a TLG. Naše práce prokázala prognostickou významnost pro OS a DFS právě jenom u metabolické odpovědi ve volumetrických metabolických parametrech. Čistě metabolické parametry Δ SUL_{max}, peak a mean jako kontinuální proměnné nekorelovali s dlouhodobým přežíváním. To je v rozporu s některými předchozími publikacemi, v kterých metabolická odpověď SUV_{max} v primárním tumoru byla asociována s přežíváním, povětšinou však jen v univariační analýze. Hernandez a kol. však nedávno publikovali rozsáhlou retrospektivní studii u gastroezofageálního karcinomu, v které podobně jako my neprokázali, že by metabolická odpověď v SUL_{max} byla prognosticky relevantní [Hernandez J.M. et al., 2018].

Superioritu volumetrických metabolických parametrů MTV i TLG prokázalo na souborech pacientů s dlaždicovým karcinomem i adenokarcinomem více autorů [Tamandl D. et al., 2016; Tani Y. et al., 2016; Manoharan V. et al., 2017; Makino T. et al., 2019; Sonoda A. et al., 2021; Findlay J.M. et al., 2017]. Není to překvapivé. Metabolická odpověď charakterizovaná objemovým metabolickým parametrem odráží nejen pokles metabolické aktivity nádoru, ale i jeho skutečné anatomické zmenšení po neoadjuvantní léčbě a navíc popisuje celou metabolicky aktivní nádorovou masu, na rozdíl od SUL_{max} nebo peak, které měří aktivitu v metabolicky nejaktivnější oblasti nádoru. Případná nerovnoměrná odpověď na chemoterapii uvnitř nádoru je tedy lépe reflektována metabolickým parametrem, který hodnotí celou nádorovou hmotu.

Naše data ukázala, že parametr TLG si prognosticky vedl lépe než MTV. Opět nás to nepřekvapuje, jelikož parametr TLG v sebe nese informaci o objemu metabolicky aktivního nádoru, ale i průměrné metabolické aktivitě v nádoru. Naproti tomu parametr MTV vyjadřuje jenom objem metabolicky aktivního nádoru. Findlay a kol však udává lepší predikci přežívání u MTV než TLG [Findlay J.M. et al., 2017].

Naše studie se od většiny prací hodnotících volumetrické metabolické parametry liší tím, že na rozdíl od pevně stanoveného metabolického prahu pro měření metabolického objemu (SUV 2,5

nebo 4,0), použitého autory předchozích publikací, my jsme použili, dle metodiky PERCIST 1.0, individuální metabolický práh na základě metabolické aktivity jaterního parenchymu. Ten by měl být odolnější vlivu nepředvídatelných okolností, které mohou způsobit nepatřičné zkreslení změny metabolického objemu tumoru při následných vyšetřeních [Roedl J. et al., 2008].

Většina publikovaných studií se vzájemně liší prahovou hodnotou metabolické odpovědi. Někteří autoři jako cut-off pro SUV_{max} použili pokles o $\geq 35\%$ podle mnichovské skupiny autorů, většina však hledala vlastní cut-off nejlépe predikující histopatologickou odpověď [Weber W. et al., 2001; Ott K. et al., 2006; Lordick F. et al., 2007]. Tomuto jsme se v naší analýze chtěli vyhnout. Nevidíme smysl predikovat histopatologickou odpověď před operací, když už nemáme příležitost tuto odpověď změnit alternativní neoadjuvantní léčbou. Zároveň nemáme jistotu, že histopatologická odpověď reálně reflektuje biologickou odpověď nádoru na léčbu. V našem souboru pacientů histopatologická odpověď sice predikovala OS a DFS, ale jenom v univariační analýze. Multivariační analýza neprokázala její nezávislou prognostickou relevanci, podobně jako u jiných autorů (Barbour A.P. et al., 2020; Javeri H. et al., 2009; Hernandez J.M. et al., 2018]. Proto jsme se zaměřili na hledání cut-off metabolické odpovědi, který nejlépe odliší respondery od non-responderů podle délky přežívání OS i DFS. Podobně jako Makino a kol. a Sonoda a kol. u dlaždicobuněčného karcinomu, jsme cut-off vybrali na základě postupné regresní analýzy pro různé cut-off á 5% a vybrali ten s nejpříznivějším „hazard ratio“ (HR), tedy nejvíc zlepšující prognózu a s nejvyšší hladinou statistické významnosti [Makino T. et al., 2019; Sonoda A. et al., 2021]. Námi nalezena prahová hodnota poklesu TLG o minimálně 45% nejlépe odlišovala metabolické respondery od non-responderů jak v OS, tak v DFS. Shodou okolností se tato prahová hodnota rovná prahové hodnotě pro PMR v parametru TLG podle PERCIST 1.0, i když se v tomto doporučení jedná zatím o nevalidovanou hodnotu. Naše data potvrzují správnost doporučení PERCIST 1.0. Naopak, jiní autoři, kteří hodnotili TLG v primárním tumoru jícnu, našli odlišné prahové hodnoty metabolické odpovědi. Sonoda a kol. u pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem a Tamandl a kol. u pacientů s dlaždicobuněčným i adenokarcinomem našli shodně optimální prahovou hodnotu $\Delta TLG \geq 60\%$ [Tamandl D. et al., 2016; Sonoda A. et al., 2021]. V obou pracích autoři, podobně jako my, stanovili cut-off na základě dlouhodobého přežívání a nikoliv na základě predikce histopatologické odpovědi. Nicméně, obě práce se lišili od naší v tom, že použili pro výpočet volumetrického metabolického parametru fixní hodnotu metabolického prahu SUV 4,0. Findlay a kol. našli optimální cutoff $\Delta TLG \geq 93,8\%$, stanovili ho však podle predikce histopatologické

odpovědi [Findlay J.M. et al., 2017]. V multivariační analýze však Δ TLG nebyla nezávislým prediktorem přežívání, podobně jako tomu bylo i v naší studii. Ani my jsme neprokázali, že by metabolická odpověď v primárním tumoru vyjádřená parametrem Δ TLG predikovala dlouhodobé přežívání nezávisle na histopatologickém nálezů. Prognostickou významnost metabolické odpovědi v primárním tumoru v multivariační analýze zahrnující i patologické data prokázalo jen málo autorů (Port J.L. et al., 2007; Tamandl D. et al., 2016; Makino T. et al., 2019). Většina autorů buďto multivariační analýzu neprovedlo, nebo neobsahovala silně prediktivní ukazatelé z histopatologické analýzy resektátu jako je ypN stadium a R0 resektabilita.

Relativní zastoupení responderů na neoadjuvantní chemoterapii se v naší studii značně lišilo mezi metabolickým a histopatologickým hodnocením. Podle metabolické odpovědi bylo v našem souboru cca tři čtvrtiny responderů proti necelé jedné třetině responderů podle histopatologické odpovědi. Mezi oběma typy response nebyla korelace. Nicméně, v bivariační analýze metabolická odpověď v primárním tumoru významněji predikovala přežívání než histopatologická odpověď. Hodnoceno podle prognostického dopadu, naše studie prokázala, že metabolická odpověď lépe reflektuje skutečnou biologickou odpověď na chemoterapii než histopatologická odpověď. Publikované práce v tomto směru přináší heterogenní výsledky. Někteří autoři našli silnější prognostickou významnost u histopatologické odpovědi [Vallböhmer D. et al., 2010; Manoharan V. et al., 2017; Hernandez J.M. et al., 2018; Findlay J.M. et al., 2017], jiní u metabolické odpovědi [Kauppi J.T. et al., 2012; Makino T. et al., 2019; Kaida H. et al., 2021].

Naše data ukázala, že absolutní hodnoty parametrů metabolické aktivity v primárním tumoru jak před neoadjuvantní chemoterapií, tak po ní nepredikovaly dlouhodobé přežívání. Jenom změna metabolické aktivity ve volumetrických metabolických parametrech po chemoterapii byla prognosticky významná. Nezáleží tedy na intenzitě metabolické aktivity nádoru, ale na jejím poklesu vlivem účinné chemoterapie. K podobným výsledkům dospěli i jiní autoři [Hernandez J.M. et al., 2018; Kauppi J.T. et al., 2012]. Naopak, někteří autoři našli korelaci mezi absolutní metabolickou aktivitou v tumoru po chemoterapii a přežíváním [Tamandl D. et al., 2016; Ohsawa M. et al., 2020, Miyata H. et al., 2014].

Naprostá většina publikovaných prací zabývajících se významem pozitronové emisní tomografie u karcinomu jícnu analyzovalo PET parametry a metabolickou odpověď výlučně v primárním tumoru jícnu a jen málo autorů hodnotilo lymfatické uzliny. V naší práci jsme se zaměřili i na metabolickou aktivitu lymfatických uzlin, kterou jsme měřili pomocí metabolického parametru SULmax, jekoliž parametr SULpeak vyžaduje velikost leze alespoň 12mm, což v případě

lymfatických uzlin nebylo vždy dosažitelné. Ve shodě s předchozími publikacemi jiných autorů jsme prokázali, že zvýšená metabolická aktivita v lymfatických uzlinách po neoadjuvantní chemoterapii významně zhoršuje dlouhodobé přežívání (Yasuda T. et al., 2012; Miyata H. et al., 2013; Findlay J.M. et al., 2017; Yano M. et al., 2018]. Naproti tomu PET pozitivita v uzlinách před neoadjuvantní léčbou neměla v našem souboru prognostický význam. Na rozdíl od jiných autorů jsme neprokázali, že by metabolická aktivita lymfatických uzlin po chemoterapii souvisela s ypN stadiem nebo počtem metastaticky postižených lymfatických uzlin. Její prognostická významnost však byla nezávislá na histopatologických parametrech včetně ypN stadia, jak prokázala multivariační analýza. Domníváme se, že prognostický dopad zvýšené metabolické aktivity lymfatických uzlin může souviset i s jinými patologickými charakteristikami než jenom počtem postižených uzlin: například s velikostí metastázy v uzlině, extranodálním šířením tumoru nebo zvýšenou biologickou aktivitou metastázy. Tyto charakteristiky jsme však v našem souboru nehodnotili.

U pacientů se vstupně PET pozitivními lymfatickými uzlinami jenom kompletní metabolická odpověď v uzlinách, nebo-li úplné vymizení PET positivity uzlin po chemoterapii (poles SULmax pod hodnotu metabolického prahu), predikovala lepší přežívání, přičemž tyto nemocní byli na tom prognosticky stejně jako pacienti se vstupně PET negativními uzlinami. Podobné výsledky publikovali i jiní autoři [Miyata H. et al., 2013; Findlay J.M. et al., 2017]. Parciální metabolická odpověď v lymfatických uzlinách, hodnocená podle PERCIST 1.0 kritérií, neměla prognostický význam. Nepovažujeme za užitečné jí v případě lymfatických uzlin stanovovat a ze stejného důvodu nevidíme důvod hodnotit i lymfatickou TLG. Nevýznamnost parciální metabolické odpovědi v lymfatických uzlinách prokázali i Findlay a kol. [Findlay J.M. et al., 2017]. Dalším našim zjištěním bylo, že metabolická odpověď v primárním tumoru a v lymfatických uzlinách vzájemně statisticky významně nekoreluje [Findlay J.M. et al., 2017]. Může to souviset s odlišným biologickým chováním buněk metastáz a primárního tumoru nebo vlivem odlišného mikroprostředí nádoru. U pacientů se vstupně PET pozitivními lymfatickými uzlinami má významnější prognostický dopad metabolická odpověď v lymfatických uzlinách než v primárním tumoru, proto je nutno u těchto nemocných odpověď na chemoterapii hodnotit hlavně podle lymfatických uzlin. Každopádně, v této skupině pacientů byla současná metabolická odpověď v primárním tumoru a lymfatických uzlinách nejsilnější a jediný nezávislý prediktor dlouhodobého přežívání OS i DFS.

Přínos naší práce spočívá v tom, že jsme metabolická data sbírali prospektivně podle metodiky PERCIST 1.0 v zájmu standardizace vyšetřovacího procesu, hodnotili jsme pět metabolických

parametrů v primárním tumoru, hodnotili jsme metabolickou aktivitu lymfatických uzlin, prahové hodnoty metabolické odpovědi jsme stanovili nezávisle na histopatologické odpovědi a do multivariační analýzy jsme zahrnuli i silně prediktivní histopatologické charakteristiky. Naše závěry je však potřeba interpretovat opatrně. Za prvé proto, že představují sekundární cíl prospektivní studie a za druhé, výsledky nebyly validované na nezávislé kohortě pacientů. Před zavedením hodnocení odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a EGJ podle metabolické odpovědi na PET/CT do klinické praxe je potřeba validovat výsledky na nezávislé kohortě pacientů, nejlépe v rámci multicentrické prospektivní studie.

2.10. Shrnutí

Ve své habilitační práci jsem se zabýval hodnocením metabolické odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce pomocí FDG-PET/CT. Práce sumarizuje výsledky prospektivní klinické studie podpořené grantem MZ ČR, kteréž jsem byl hlavním zkoušejícím. Studie probíhala v letech 2009-2015 na III. chirurgické klinice a Onkologické klinice 1.LFUK ve spolupráci s PET centrem Nemocnice na Homolce. Hodnotili jsme jak časnou metabolickou odpověď po prvním cyklu neoadjuvantní chemoterapie, tak pozdní metabolickou odpověď po ukončení neoadjuvantní léčby.

Smyslem časného hodnocení metabolické odpovědi je identifikace non-responderů na neoadjuvantní léčbu již po prvním cyklu chemoterapie, kdy je ještě prostor pro případnou alteraci neúčinného terapeutického režimu. Hypotéza byla opřena o předchozí práce jediného autorského kolektivu z Německa. V době publikace výsledků naší studie se jednalo o jedinou práci, která validovala výsledky německých autorů.

V naší studii jsme neprokázali, že by časná metabolická odpověď hodnocená pomocí PET/CT po prvním cyklu chemoterapie korelovala s histopatologickou odpovědí nebo predikovala dlouhodobé přežívání jak v metabolickém parametru SULpeak, tak ve volumetrickém metabolickém parametru TLG v celkovém souboru studovaných pacientů. Pro lepší srovnatelnost s předchozími studii německých autorů jsme provedli post hoc analýzu podskupiny pacientů, kteří měli PET/CT provedené do 16 dní po začátku chemoterapie. V této skupině pacientů časná metabolická odpověď korelovala s histopatologickou odpovědí, ale jen v parametru TLG. Naopak, asociace časně metabolické odpovědi s dlouhodobým celkovým přežíváním byla významná jenom u parametru SULpeak. Nicméně, nálezy z post hoc analýzy limitovaného souboru pacientů nelze interpretovat jako konečný výsledek, nýbrž jako

generování nové hypotézy, která potřebuje validaci na větším souboru pacientů. Naše studie tedy nepotvrdila výsledky předchozích autorů, že lze pomocí časně metabolické odpovědi spolehlivě identifikovat pacienty nereagující na neoadjuvantní léčbu, poukázala však na důležitost správného načasování vyšetření PET/CT po prvním cyklu neoadjuvantní léčby. Naše výsledky zatím neumožňují klinicky využít časně PET/CT k alteraci předoperační léčby u pacientů s adenokarcinomem jícnu a EGJ léčených neoadjuvantní chemoterapií. K definitivnímu objasnění role časně PET/CT je potřeba více prospektivních studií provedených standardizovanými metodami metabolického zobrazování a vyhodnocování. Na jedné takové multicentrické prospektivní studii v současnosti participujeme [Obermannova R. et al., 2022].

Hodnocení metabolické odpovědi po absolvování kompletní neoadjuvantní terapie již nemá za cíl měnit předoperační léčebný režim, nicméně by mohlo podat relevantní informaci o tom, jak byla neoadjuvantní terapie účinná a do jaké prognostické skupiny pacient po absolvování předoperační léčby spadá. Naší studií jsme prokázali, že pozdní metabolická odpověď má prognostický význam z hlediska dlouhodobého celkového přežívání i přežívání bez recidivy. Výsledky se dají shrnout do tří závěrů: 1) jenom volumetrické metabolické parametry odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii u adenokarcinomu jícnu a ezofago-gastrické junkce měli prognostický dopad na OS i DFS s tím, že nejlepším prediktorem dlouhodobého přežívání byl pokles TLG o $\geq 45\%$ proti vstupní hodnotě. Tím jsme potvrdili doporučenou hodnotu pro parciální metabolickou odpověď u parametru TLG podle PERCIST 1.0; 2) PET pozitivita lymfatických uzlin po ukončení neoadjuvantní chemoterapie je nezávislým negativním prognostickým ukazatelem dlouhodobého přežívání. Naopak, kompletní metabolická odpověď vstupně PET pozitivních lymfatických uzlin zařazuje tyto nemocné do stejné prognostické kategorie jako pacienty se vstupně PET negativními lymfatickými uzlinami; 3) metabolická odpověď má silnější prognostický dopad na dlouhodobé přežívání než dosavadní zlatý standard - histopatologická odpověď, co by mohlo být využito v klinickém hodnocení onkologické léčby. Před případnou klinickou aplikací je potřeba výsledky naší studie validovat na větším souboru pacientů, nejlépe v rámci multicentrické prospektivní studie.

3. Citovaná literatura

AGUIRRE, Ángel C. Rebollo, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of neoadjuvant therapy response in esophageal cancer: systematic review of the literature. *Annals of surgery*, 2009, 250.2: 247-254.

AL-BATRAN, S.E., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2019; 393: 1948-1957

ALLUM, William H., et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27.30: 5062-5067.

BAKSH, K., et al. Correlation Between Standardized Uptake Value in Preneoadjuvant and Postneoadjuvant Chemoradiotherapy and Tumor Regression Grade in Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41: 254-258.

BARBOUR, A.P., et al. Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma (AGITG DOCTOR): results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Annals of Oncology* 2020; 31:236-245

BECKER, Karen, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 2003, 98.7: 1521-1530.

BROWN, W. A., et al. Use of oesophagogastrosopy to assess the response of oesophageal carcinoma to neoadjuvant therapy. *British journal of surgery*, 2004, 91.2: 199-204.

BURMEISTER, Bryan H., et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *European journal of cancer*, 2011, 47.3: 354-360.

BÜTOF, R., et al. Prognostic value of SUR in patients with trimodality treatment of locally advanced esophageal carcinoma. *J Nucl Med*, 2018, 60: 192–8.

CERFOLIO, R.J., et al. Change in maximum standardized uptake value on repeat positron emission tomography after chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer identifies complete responders. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137: 605-9.

CERFOLIO, Robert James, et al. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2005, 129.6: 1232-1241.

CUNNINGHAM, David, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2006, 355.1: 11-20.

DONLON, N.E., et al. CROSS Versus FLOT Regimens in Esophageal and Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: A Propensity-matched Comparison. *Ann Surg*, 2022, Ahead of print, doi: 10.1097/SLA.0000000000005617.

- DONOHUE, Claire L., et al. Classification of pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal and junctional cancer: assessment of existing measures and proposal of a novel 3-point standard. *Annals of surgery*, 2013, 258.5: 784-792.
- DUBECZ, A., et al. Does the incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia continue to rise in the twenty-first century?—a SEER database analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 18.1: 124-129.
- EISENHAUER, EA., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 2009, 45.2: 228-247.
- ELIMOVA, E., et al. 18-fluorodeoxy-glucose positron emission computed tomography as predictive of response after chemoradiation in oesophageal cancer patients. *Eur J Cancer*, 2015, 51: 2545-52.
- ELLIOTT, J.A., et al. Value of CT-PET after neoadjuvant chemoradiation in the prediction of histological tumour regression, nodal status and survival in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg*, 2014, 101: 1702-11.
- FAREED, K. R., et al. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer. *Gut*, 2009, 58.1: 127-143.
- FENCL, Pavel, et al. FDG-PET/CT lymph node staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with adenocarcinoma of the esophageal–gastric junction. *Abdominal Radiology*, 2016, 41.11: 2089-2094.
- FENCL, Pavel, et al. The analysis of factors affecting the threshold on repeated 18F-FDG-PET/CT investigations measured by the PERCIST protocol in patients with esophageal carcinoma. *Nuclear medicine communications*, 2012, 33.11: 1188-1194.
- FERLAY, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*, 2013, 49.6: 1374-1403.
- FINDLAY, J.M., et al. Metabolic nodal response as a prognostic marker after neoadjuvant therapy for oesophageal cancer. *Br J Surg*, 2017, 104: 408-417.
- GABRIELSON, S., et al. 18F FDG-PET/CT evaluation of histological response after neoadjuvant treatment in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Acta Radiol*, 2019, 60: 578-585.
- GEBSKI, Val, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The lancet oncology*, 2007, 8.3: 226-234.
- GILLHAM, C. M., et al. 18FDG uptake during induction chemoradiation for oesophageal cancer fails to predict histomorphological tumour response. *British journal of cancer*, 2006, 95.9: 1174-1179.
- GILLIES, R. S., et al. Metabolic response at repeat PET/CT predicts pathological response to neoadjuvant chemotherapy in oesophageal cancer. *European radiology*, 2012, 22.9: 2035-2043.
- GIORGETTI, A., et al. Prognostic Significance of 2-Deoxy-2-[18F]-Fluoro-D-Glucose PET/CT in Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy Before Surgery: A Nonparametric Approach. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e3151.
- GOODMAN, K.A., et al. Randomized Phase II Study of PET Response-Adapted Combined Modality Therapy for Esophageal Cancer: Mature Results of the CALGB 80803 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 2803-2815.

GREALLY, M., et al. Positron-Emission Tomography Scan-Directed Chemoradiation for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: No Benefit for a Change in Chemotherapy in Positron-Emission Tomography Nonresponders. *J Thorac Oncol*, 2019, 14: 540-546.

GRIFFIN, S. Michael; SHAW, Ian H.; DRESNER, Samuel M. Early complications after Ivor Lewis subtotal esophagectomy with two-field lymphadenectomy: risk factors and management. *Journal of the American College of Surgeons*, 2002, 194.3: 285-297.

HAGEN, P.V., et al. Prediction of disease-free survival using relative change in FDG-uptake early during neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially curable esophageal cancer: A prospective cohort study. *Dis Esophagus*, 2017, 30: 1-7.

HAMMOUDI, N., et al. Early metabolic response to chemoradiotherapy by interim FDG PET/CT is associated with better overall survival and histological response in esophageal cancers. *Dig Liver Dis*, 2019, 51: 887-893.

HAN, S., et al. Prognostic and predictive values of interim 18F-FDG PET during neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med*, 2021, 35: 447-457.

HARADA, K., et al. Early Metabolic Change after Induction Chemotherapy Predicts Histologic Response and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Target Oncol*, 2018, 13: 99-106.

HARUSTIAK, T., et al. [18 F]Fluorodeoxyglucose PET/CT and prediction of histopathological response to neoadjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction. *Br J Surg*, 2018, 105: 419-428.

HARUSTIAK, T., et al. Prognostic role of early 18-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Neoplasma*, 2021, 68: 423-433.

HARUSTIAK, T., et al. Anastomotic leak and stricture after hand-sewn versus linear-stapled intrathoracic oesophagogastric anastomosis: single-centre analysis of 415 oesophagectomies. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2016, 49.6: 1650-1659.

HATT, Mathieu, et al. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2011, 38.9: 1595-1606.

HERNANDEZ, J.M., et al. Post-Treatment/Pre-operative PET Response Is Not an Independent Predictor of Outcomes for Patients With Gastric and GEJ Adenocarcinoma. *Ann Surg*, 2018, 267: 898-904.

HIGUCHI, I., et al. Lack of fludeoxyglucose F 18 uptake in posttreatment positron emission tomography as a significant predictor of survival after subsequent surgery in multimodality treatment for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136: 205-12.

HÖLSCHER, Arnulf H., et al. Prognostic classification of histopathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal adenocarcinoma. *Annals of surgery*, 2014, 260.5: 779-785.

HUANG, T.C., et al. Phase II study of metabolic response to one-cycle chemotherapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Formos Med Assoc*, 2019; 118: 1024-1030

CHETTY, R., et al. A multi-centre pathologist survey on pathological processing and regression grading of colorectal cancer resection specimens treated by neoadjuvant chemoradiation. *Virchows Arch*, 2012, 460: 151-5.

CHHABRA, A., et al. Prognostic significance of PET assessment of metabolic response to therapy in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2015, 113: 1658-65.

CHIRIEAC, Lucian R., et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer*, 2005, 103.7: 1347-1355.

IZUMI, D., et al. Tumor/normal esophagus ratio in (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for response and prognosis stratification after neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol*, 2016, 51: 788-95.

JAVERI, H., et al. Influence of the baseline 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography results on survival and pathologic response in patients with gastroesophageal cancer undergoing chemoradiation. *Cancer*, 2009, 115: 624-30.

JEMAL, A., et al. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2011, 61.2: 69-90.

KAIDA, H., et al. Predicting tumor response and prognosis to neoadjuvant chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma patients using PERCIST: a multicenter study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48: 3666–3682

KARAMITOPOULOU, Eva, et al. Assessment of tumor regression of esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy: comparison of 2 commonly used scoring approaches. *The American journal of surgical pathology*, 2014, 38.11: 1551-1556.

KAUPPI, Juha T., et al. Locally advanced esophageal adenocarcinoma: Response to neoadjuvant chemotherapy and survival predicted by [18F] FDG-PET/CT. *Acta Oncologica*, 2012, 51.5: 636-644.

KEEGAN, Niamh, et al. ICORG 10-14: Neo-AEGIS: A randomized clinical trial of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (modified MAGIC regimen) versus neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. 2014.

KELSEN, David P., et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25.24: 3719-3725.

KIM, S.J., et al. Predictive value of repeated F-18 FDG PET/CT parameters changes during preoperative chemoradiotherapy to predict pathologic response and overall survival in locally advanced esophageal adenocarcinoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77: 723-31.

KONIECZNY, Agnieszka, et al. Accuracy of multidetector-row CT for restaging after neoadjuvant treatment in patients with oesophageal cancer. *European radiology*, 2013, 23.9: 2492-2502.

KOSTAKOGLU, Lale; GOLDSMITH, Stanley J. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 2003, 44.2: 224-239.

KU, G.Y., et al. Change in chemotherapy during concurrent radiation followed by surgery after a suboptimal positron emission tomography response to induction chemotherapy improves outcomes for locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Cancer*, 2016, 122: 2083-90.

KUKAR, M., et al. Role of Repeat 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Examination in Predicting Pathologic Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma. *JAMA Surg*, 2015, 150: 555-62.

KWEE, Robert M. Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Patients with Esophageal Cancer with Use of 18F FDG PET: A Systematic Review 1. *Radiology*, 2010, 254.3: 707-717.

LANGER, Rupert, et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Modern Pathology*, 2009, 22.12: 1555-1563.

LEONG, Trevor, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC cancer*, 2015, 15.1: 532.

LORDICK, F., et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2016, 27.suppl 5: v50-v57.

LORDICK, F., et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *The lancet oncology*, 2007, 8.9: 797-805.

MAKINO, T., et al. Metabolic Tumor Volume Change Predicts Long-term Survival and Histological Response to Preoperative Chemotherapy in Locally Advanced Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*, 2019; 270: 1090-1095

MALIK, Vinod, et al. Early repeated 18F-FDG PET scans during neoadjuvant chemoradiation fail to predict histopathologic response or survival benefit in adenocarcinoma of the esophagus. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010, 51.12: 1863-1869.

MANDARD, Anne-Marie, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*, 1994, 73.11: 2680-2686.

MANOHARAN, V., et al. Serial imaging using [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and histopathologic assessment in predicting survival in a population of surgically resectable distal oesophageal and gastric adenocarcinoma following neoadjuvant therapy. *Ann Nucl Med*, 2017, 31: 315-323.

METSER, U., et al. (18)F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med*, 2014, 28: 295-303.

MISRA, Subhasis, et al. The role of endoscopic ultrasound in assessing tumor response and staging after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surgical endoscopy*, 2012, 26.2: 518-522.

MIYATA, H., et al. Determinants of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET). *Ann Surg Oncol*, 2014, 21: 575-82.

MIYATA, H., et al. Relevance of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for squamous cell oesophageal cancer. *Br J Surg*, 2013, 100: 1490-7.

MOON, Seung Hwan, et al. Prediction of occult lymph node metastasis by metabolic parameters in patients with clinically N0 esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 55.5: 743-748.

NGAMRUENGPONG, S., et al. Assessment of response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: an updated systematic review of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Diseases of the Esophagus*, 2010, 23.3: 216-231.

OBERMANNOVA, R., ET AL. PET/CT-tailored treatment of locally advanced oesophago-gastric junction adenocarcinoma: a report on the feasibility of the multicenter GastroPET study. *Ther Adv Med Oncol*, 2022 doi: 10.1177/17588359211065153. Ahead of Print

OHSAWA, M., et al. Tumor Response in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery. *Anticancer Res*, 2020, 40: 1153-1160.

OTT K., et al. Early metabolic response evaluation by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography allows in vivo testing of chemosensitivity in gastric cancer: long-term results of a prospective study. *Clin Cancer Re*, 2008; 14: 2012-8

OTT, K., et al. Importance of PET in surgery of esophageal cancer. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin*, 2014, 85.6: 505-512.

OTT, K., et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Journal of clinical oncology*, 2006, 24.29: 4692-4698.

PARRY, K., et al. The effect of perioperative chemotherapy for patients with an adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: A propensity score matched analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2017, 43.1: 226-233.

PIESSEN, G., et al. Ineffectiveness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg*, 2013, 258: 66-76.

PORT, J.L., et al. Positron emission tomographic scanning predicts survival after induction chemotherapy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84: 393-400.

PULI, Srinivas R., et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World journal of gastroenterology*, 2008, 14.10: 1479.

RICE, T. W., et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Diseases of the Esophagus*, 2009, 22.1: 1-8.

ROEDL, J.B., et al. Assessment of treatment response and recurrence in esophageal carcinoma based on tumor length and standardized uptake value on positron emission tomography-computed tomography. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86: 1131-8.

ROEDL, J.B., et al. Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT: comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiotherapy and oncology*, 2008, 89.3: 278-286.

RUSTGI, Anil K.; EL-SERAG, Hashem B. Esophageal carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371.26: 2499-2509.

SHAH, M.A., et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with irinotecan(CPT) and cisplatin(CIS) for gastric cancer(NCI 5917): FDG-PET/CT predicts patient outcome. *American Society of Clinical Oncology, Annual Proceedings, Orlando, FL; 2007: Abstract #4502.*

SCHNEIDER, P.M., et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Annals of surgery*, 2005, 242.5: 684-692.

SCHNEIDER, P.M., et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Annals of surgery*, 2008, 248.6: 902-908.

SCHNEIDER, P.M., et al. (18)FDG-PET-CT identifies histopathological non-responders after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric and cardia cancer: cohort study. *BMC Cancer*, 2018; 18: 548

SCHOLLAERT, Pascaline, et al. A systematic review of the predictive value of 18FDG-PET in esophageal and esophagogastric junction cancer after neoadjuvant chemoradiation on the survival outcome stratification. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 18.5: 894-905.

SIEWERT, J. R.; STEIN, H. J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British journal of surgery*, 1998, 85.11: 1457-1459.

SJOQUIST, Katrin M., et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The lancet oncology*, 2011, 12.7: 681-692.

SMITHERS, B.M., et al. Positron emission tomography and pathological evidence of response to neoadjuvant therapy in adenocarcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus*, 2008, 21: 151-8.

SOBIN, Leslie H., et al. *TNM classification of malignant tumors*. Hoboken. 2009.

SONODA, A., et al. Total Lesion Glycolysis Ratio in Positron Emission Tomography/Computed Tomography Images During Neoadjuvant Chemotherapy Can Predict Pathological Tumor Regression Grade and Prognosis in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28: 167-174.

SPAEPEN, Karoline, et al. [18F] FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [18F] FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction?. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2003, 30.5: 682-688.

STAHL, Michael, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27.6: 851-856.

SWISHER, S.G., et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78: 1152-60

TAMANDL, D., et al. Change in volume parameters induced by neoadjuvant chemotherapy provide accurate prediction of overall survival after resection in patients with oesophageal cancer. *Eur Radiol*, 2016, 26: 311-21.

TANDBERG, D.J., et al. Intratreatment Response Assessment With 18F-FDG PET: Correlation of Semiquantitative PET Features With Pathologic Response of Esophageal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102: 1002-1007.

TANI, Y., et al. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Evaluating the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Anticancer Res*, 2016, 36: 367-73.

VALLBÖHMER, D., et al. [18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *J Surg Oncol*, 2010, 102: 135-40.

VALLBÖHMER, D., et al. A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for ypT0N0M0R0 esophageal cancer. *Annals of surgery*, 2010, 252.5: 744-749.

VAN HAGEN, Pieter, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366.22: 2074-2084.

VAN HEIJL, Mark, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable esophageal cancer. *Annals of surgery*, 2011, 253.1: 56-63.

VAN ROSSUM, P.S.N., et al. The value of 18F-FDG PET before and after induction chemotherapy for the early prediction of a poor pathologic response to subsequent preoperative chemoradiotherapy in oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44: 71-80.

VIHERVAARA, H., et al. Perioperative EOX treatment in operable locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma: Prediction of tumor response by FDG -PET and histopathology. *Surgical Oncology*, 2019; 28: 42-49

VOS, E.L., et al. Prognosis after neoadjuvant chemoradiation or chemotherapy for locally advanced gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. *Br J Surg*, 2021, 108: 1332-1340.

WAHL, Richard L., et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine*, 2009, 50.Suppl 1: 122S-150S.

WEBER, Wolfgang A., et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21.14: 2651-2657.

WEBER, Wolfgang A., et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, 19.12: 3058-3065.

WESTERTERP, Marinke, et al. Esophageal Cancer: CT, Endoscopic US, and FDG PET for Assessment of Response to Neoadjuvant Therapy—Systematic Review 1. *Radiology*, 2005, 236.3: 841-851.

WESTERTERP, Marinke, et al. Monitoring of response to pre-operative chemoradiation in combination with hyperthermia in oesophageal cancer by FDG-PET. *International journal of hyperthermia*, 2006, 22.2: 149-160.

WIEDER, Hinrich A., et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22.5: 900-908.

WIJNHOFEN, Bas PL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a review of meta-analyses. *World journal of surgery*, 2009, 33.12: 2606-2614.

WON, E., et al. Use of positron emission tomography scan response to guide treatment change for locally advanced gastric cancer: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: 506-14

WRIGHT, C. D., et al. Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. Predictors of major morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk adjustment model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137.3: 587-95.

WU, Tsung-Teh, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *The American journal of surgical pathology*, 2007, 31.1: 58-64.

YANAGAWA, Masahiro, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: PET response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53.6: 872-880.

YANO, M., et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the prediction of survival in patients with advanced esophageal cancer who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Mol Clin Oncol*, 2018, 8: 434-440.

YASUDA, T., et al. The impact of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography positive lymph nodes on postoperative recurrence and survival in resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 652-60.

YCHOU, Marc, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29.13: 1715-1721.

ZAFAR, S.N., et al. Preoperative Chemoradiation Versus Chemotherapy in Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110: 398-405.

ZEMANOVA, M., et al. Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, followed by tumor resection: influence of nutritional factors. *J BUON*, 2012, 17.2: 310-316.

ZHANG, Yuwei. Epidemiology of esophageal cancer. *World journal of gastroenterology*, 2013, 19.

ZUM BÜSCHENFELDE, Christian Meyer, et al. 18F-FDG PET-Guided Salvage Neoadjuvant Radiochemotherapy of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: The MUNICON II Trial. *Journal of nuclear medicine*, 2011, 52.8: 1189-1196.