

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: kombinovaný

Studijní obor: biochemie a patobiochemie



MUDr. Milada Zemanová

Vztah vybraných ukazatelů nutričního stavu a výsledků léčby chemoradioterapií a operací u karcinomů jícnu

Relationship of selected indicators of nutritional status and results of oesophageal cancer treatment with chemoradiotherapy and surgery

Disertační práce

Školitel: *Trvzická Eva, RNDr., CSc., 4. interní klinika 1. LF UK*

Praha, 2011

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM:

ZEMANOVÁ, Milada.

Vztah vybraných ukazatelů nutričního stavu a výsledků léčby chemoradioterapií a operací u karcinomů jícnu

[Relationship of selected indicators of nutritional status and results of oesophageal cancer treatment with chemoradiotherapy and surgery]

Praha, 2011, 73 stran, 3 přílohy

Disertační práce

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Onkologická klinika

Školitel Tvrzická Eva, RNDr., CSc., 4. interní klinika 1. LF UK

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala všem, kteří přispěli k vytvoření mé práce. Děkuji své školitelce RNDr. Evě Tvrzické, CSc., za cenné rady a připomínky a celkovou pomoc s laboratorní částí práce.

Děkuji také celému týmu Lipidové laboratoře Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, jmenovitě Mgr. Barboře Staňkové, za zásadní podíl práce při analýze mastných kyselin. Dále děkuji kolegům z ambulance pro podpůrnou výživu IV. Interní kliniky 1. LF UK a VFN, zejména MUDr.

Františku Novákovi, PhD., a chirurgům III. chirurgické kliniky 1. LF UK a FN Motol za vytvoření multidisciplinárního týmu pro terapii nádorů jícnu.

Dále děkuji svým kolegům z Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN za podporu při realizaci klinické části projektu, prof. MUDr. Luboši Petruželkovi, CSc. za velkorysou důvěru v prospektivní protokol, MUDr. Gabriele Pazdrové za péči o hospitalizované pacienty.

Konečně veliké poděkování patří mé rodině za trpělivost a podporu při zpracovávání projektu a psaní rukopisu.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR 7530-3

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 15. 8. 2011

Milada Zemanová

Podpis:

ABSTRAKT

Studovali jsme význam klinických a nutričních faktorů na prognózu 107 pacientů s karcinomem jícnu, léčených neoadjuvantní chemoradioterapií (CHRT) a operací. U všech nemocných byla prováděna individualizovaná nutriční podpora v závislosti na stupni dysfagie. U podskupiny nemocných jsme sledovali hladiny leptinu, solubilních leptinových receptorů (SLR), TNF α , IGF-1 a profily mastných kyselin (MK) v plasmatickém fosfatidylcholinu (PC). Přidání paklitaxelu do cytostatické kombinace s cisplatinou a 5fluorouracilem bylo spojeno s vyšší toxicitou, aniž by významně ovlivnilo výsledky léčby. Negativita spádových uzlin po CHRT, stupeň dysfagie, pokles hmotnosti a sérový albumin byly významnými prognostickými faktory přežití a doby do progresu. CHRT vedla k poklesu koncentrace SLR, kyseliny palmitolejové a olejové a vzestupu vícenenasycených MK n-3 řady v PC. Nižší koncentrace SLR byly spojeny s delším přežitím nemocných.

Klíčová slova: zhoubný nádor jícnu, neoadjuvantní chemoradioterapie, pokles hmotnosti, paklitaxel, albumin, solubilní leptinový receptor, mastné kyseliny

ABSTRACT

The impact was assessed of clinical and nutritional factors on prognosis of 107 oesophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy (CHRT) and surgery. Individualised nutritional support, according to grade of dysphagia was carried out in all the patients. Serum leptin, soluble leptin receptors (SLR), TNF α , IGF and fatty acid (FA) profiles in plasma phosphatidylcholine (PC) were studied as well. Addition of paclitaxel to carboplatin and continual fluorouracil significantly increased toxicity without influencing efficacy of the treatment. Post-operative node negativity, grade of dysphagia, weight loss and serum albumin were proved to be prognostic factors of survival and time to progression. CHRT led to decrease of SLR, palmitoleic and oleic acid and increase of n-3 polyunsaturated FA in PC. Lower concentrations of SLR were associated with improved survival of the patients.

Key words: oesophageal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, weight loss, paclitaxel, albumin, soluble leptin receptor, fatty acids

OBSAH

1. ÚVOD	7
2. PŘEHLED PROBLEMATIKY	8
2.1 Léčebné postupy u zhoubných nádorů jícnu.....	8
2.2 Paklitaxel v cytostatickém režimu.....	10
2.3 Význam stavu výživy u karcinomu jícnu.....	11
2.4 Cytokiny a mastné kyseliny u karcinomu jícnu.....	11
3. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	16
4. MATERIÁL A METODIKA	17
4.1 Subjekty hodnocení.....	17
4.2 Léčebný protokol.....	17
4.3 Metodika nutričního vyšetření a intervence.....	18
4.4 Sledované ukazatele prognózy.....	19
4.5 Rutinní biochemické analýzy.....	19
4.6 Vyšetření cytokinů a mastných kyselin.....	20
4.7 Statistická analýza.....	21
5. VÝSLEDKY	22
5.1 Účinnost a tolerance léčebného protokolu	22
5.1.1 Charakteristika souboru pacientů.....	22
5.1.2 Přehled realizace léčebného protokolu.....	23
5.1.3 Efektivita předoperační chemoradioterapie.....	24
5.1.4 Nežádoucí vedlejší účinky chemoradioterapie a operace.....	25
5.1.5 Zhodnocení přežití, doby do progresu a příčin recidiv.....	27
5.1.6 Vliv paklitaxelu na toleranci a účinnost léčby.....	28
5.1.7 Prognostický význam klinických parametrů.....	31
5.2 Vliv nutričního stavu a nutriční podpory na výsledky léčby	34
5.2.1 Hmotnost, její změny a nežádoucí účinky chemoradioterapie.....	34
5.2.2 Změny hmotnosti a komplikace chirurgické léčby.....	36

5.2.3	Změny hmotnosti ve vztahu k přežití a době do progresu.....	37
5.2.4	Hodnocení vlivu nutriční intervence na výsledky léčby.....	38
5.3	Vztah vybraných laboratorních ukazatelů a výsledků léčby.....	40
5.3.1	Základní laboratorní parametry.....	40
5.3.2	Význam sérových hladin albumin.....	41
5.3.3	Leptin, SLR a profil MK v průběhu chemoradioterapie.....	42
5.3.4	Korelace cytokinů a mastných kyselin s BMI.....	45
5.3.5	Prognostický význam cytokinů a mastných kyselin.....	46
6.	DISKUZE.....	49
6.1	Úloha paklitaxelu a prognostické ukazatele v léčebné kombinaci.....	49
6.2	Výživové parametry a nutriční podpora.....	51
6.3	Význam sérového albuminu pro výsledky léčby.....	53
6.4	Sérové adipocytokiny, TNF a IGF-1.....	53
6.5	Profily mastných kyselin během chemoradioterapie.....	55
7.	ZÁVĚRY.....	57
	SEZNAM ZKRATEK.....	58
	LITERATURA.....	60
	SEZNAM VLASTNÍCH PUBLIKACÍ.....	68
	SEZNAM PŘÍLOH.....	72

PŘÍLOHY

Kapitola 1

ÚVOD

Incidence karcinomu jícnu stoupá, za posledních 20 let se zdvojnásobila. V České republice (ČR) je v současné době zaznamenáno přibližně 400 nových případů ročně (Novotvary 2007 ČR). Podíl mužů a žen je 5:1. Úmrtnost je přibližně 90% roční incidence, dlouhodobě přežívá jen 5% nemocných (Coleman 2003). 50% nemocných má vzdálené metastázy již v době stanovení diagnózy a u zbývajících 50% s lokalizovaným onemocněním se metastázy objeví u velké většiny v dalším průběhu choroby. U mužů v ČR je karcinom jícnu na desátém místě v úmrtnosti na zhoubný nádor (Novotvary 2007).

Tato práce shrnuje výsledky multimodálního léčebného postupu (chemoterapie, radioterapie a operace) u pacientů s karcinomem jícnu a zaměřuje se zejména na význam systematické nutriční podpory a na nalezení s výživou korelujících biochemických ukazatelů prognózy. Většina zde uvedených výsledků byla publikována ve třech přiložených publikacích.

Kapitola 2

PŘEHLED PROBLEMATIKY

2.1 Léčebné postupy u zhoubných nádorů jícnu

Standardním léčebným postupem pro nemocné s operabilním nálezem je resekce jícnu včetně odstranění spádových lymfatických uzlin. Výsledky chirurgické léčby se v posledních letech zlepšily, ale tento pokrok je ovlivněn více než zlepšením účinnosti chirurgické terapie samotné spíše pokroky v předoperačním stagingu, výběrem pacientů a pooperační péčí s poklesem pooperační úmrtnosti pod 5% (Pazdro 2004). Přesto pětileté přežívání po operaci většinou nepřesahuje 20% (Iyer 2004). Omezená úspěšnost chirurgické léčby je dána povahou onemocnění vedoucí k časnému metastazování do regionálních uzlin, takže v době operace je pozitivita uzlin až 80%. Vzhledem k biologické povaze karcinomu jícnu s vysokou četností vzdálených metastáz a vysoké pravděpodobnosti mikrometastatického rozsevu v době lokální léčby se jeví racionálním použití systémové chemoterapie před nebo po operaci.

Chemoterapie (CHT) je nejčastěji užívaná forma adjuvantní systémové léčby u jiných nádorových lokalizací. U karcinomu jícnu byla v pooperačním podání zkoumána v několika randomizovaných studiích, ve kterých byl vždy užit režim, zahrnující cisplatinu. V žádné studii jednotlivě ani v metaanalýze dvou z těchto studií nebyl zjištěn významný rozdíl v riziku úmrtí ve 3 letech (Malthaner 2002), a adjuvantní chemoterapie se po operaci karcinomu jícnu nedoporučuje. Další možností je podání chemoterapie předoperačně nebo před i pooperačně (perioperační CHT). Tyto postupy byly ověřovány několika randomizovanými studiemi (Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group 2002, Kelsen 1998, Cunningham 2006) s rozdílnými výsledky. V nedávno publikované metaanalýze (GebSKI 2007) bylo zjištěno, že předoperační chemoterapie v dávce 2-3 cykly, vždy v kombinaci s cisplatinou, statisticky významně zlepšila přežívání u adenokarcinomů (HR 0,78, $p=0,014$), ale nikoli u dlaždicových karcinomů jícnu (HR 0,88, $p=0,12$).

Na podkladě těchto výsledků je možno doporučit samostatnou předoperační nebo perioperační chemoterapii pouze u adenokarcinomů.

U inoperabilních nemocných je základní léčebnou modalitou radioterapie (RT) v kombinaci s chemoterapií. Bylo zjištěno, že konkomitantní chemoradioterapie (CHRT) má lepší účinek než RT samotná s absolutní redukcí úmrtnosti po 1 roce po léčbě z 67% na 56% a s redukcí četnosti lokálních recidiv z 69% na 55%. Sekvenční CHRT se však svým efektem od RT samotné nelišila (Wong 2003). Dlouhodobé přežívání nemocných po konkomitantní CHRT je 16 – 26 % s mediánem kolem 15 měsíců (Cooper 1999, Hironaka 2003), což se blíží výsledkům udávaným v chirurgických souborech. Proto je konkomitantní chemoradioterapie doporučována jako standardní postup u inoperabilních pacientů nebo u vysokého operačního rizika při lokalizovaném karcinomu.

Nejvíce prozkoumaným kurativním kombinovaným postupem u operabilních případů, který je dnes preferován, je konkomitantní chemoradioterapie s následnou resekcí. Randomizovaných studií porovnávajících operaci samotnou s předoperační CHRT a resekcí je ale poměrně málo, zahrnují malý počet nemocných a jejich výsledky nejsou konzistentní. Proto mají pro rozhodování o léčebném standardu velký význam metaanalýzy, kterých bylo v letech 2002 – 2007 uveřejněno minimálně 5. Zejména poslední z nich (GebSKI 2007) prokázala jednoznačně významný přínos předoperační konkomitantní CHRT v léčbě dlaždicových karcinomů i adenokarcinomů jícnu. Poměr rizika úmrtí po neoadjuvantní CHRT ve srovnání s operací samotnou podle této metaanalýzy je 0,81 (95% konfidenční interval 0,70-0,93, $p=0,002$), což odpovídá 13% absolutnímu rozdílu v přežití ve 2 letech, s podobnými výsledky pro dlaždicové karcinomy i pro adenokarcinomy. Prognosticky příznivým faktorem je nalezení patologické kompletní remise (pCR) v resekátu, kdy dlouhodobé přežívání subjektů přesahuje 50% (Leichman 1987, Forastiere 1993, Malhaire 1996). Při relativně nízkém počtu lokálních recidiv po radikální operaci je nejčastější příčinou úmrtí metastatický rozsev. Přesto pětileté přežívání nemocných po předoperační chemoradioterapii se pohybuje jen mezi 20% – 35% (GebSKI 2007). To je impulsem k hledání nových postupů.

Klinický výzkum se v poslední době zaměřuje například na identifikaci molekulárních nádorových markerů, které předpovídají resistenci k CHT (Metzger

1998, Kavallaris 1997), nebo na identifikaci molekulárních nádorových cílů, které by mohly být zasaženy novými látkami (Raben 2001, Saltz 2001).

Zájem je také o hodnocení odpovědi na CHRT a CHT za použití nových zobrazovacích metod, jako je PET (Vallböhmer 2009). Samostatnou kapitolou přesahující téma této práce je technika radioterapie – otázka objemu, dávky, frakcionace a významu zařazení brachyterapie do léčebného algoritmu. Další studovanou možností pro zvýšení účinnosti onkologické léčby je zařazení novějších cytotoxických látek do chemoterapeutického režimu, zejména taxanů, irinotekanu nebo oxaliplatiny.

2.2 Paklitaxel v cytostatickém režimu

Paklitaxel patří mezi cytostatika poslední generace a byla prokázána jeho účinnost také u karcinomu jícnu. Při užití paklitaxelu v monoterapii byla dosažena četnost odpovědi 32% (Ajani 1994) u lokálně pokročilých inoperabilních a metastazujících případů. Kombinace karboplatina a paklitaxel byla použita u více typů nádorů s výhodným poměrem efektivita/toxicita (Schiller 2000, Vaughn 1998). Výsledky studie fáze II – předoperační chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie u karcinomu jícnu kombinací karboplatina a paklitaxel byly publikovány na konferenci ASCO v roce 2000 (Berg 2000). Bylo zde dosaženo 20% patologické kompletní remise (pCR) a 33% mikroskopické residuální choroby s mediánem přežití 22 měsíců, ovšem u malého souboru nemocných.

Meluch a spol. (Meluch 1999) přidal paklitaxel ke kombinaci karboplatina plus 5fluorouracil (5FU), kterou podával konkomitantně s radioterapií předoperačně u nemocných s karcinomem jícnu stadia I-III. Výsledky této studie fáze II byly publikovány u souboru 49 pacientů, s velmi dobrou tolerancí a účinností. Bylo dosaženo pCR 46% z resekovaných pacientů a u dalších 30% léčených bylo v resekátu jícnu jen mikroskopické residuum. Tato cytostatická kombinace je doporučována jako standardní režim pro CHRT karcinomu jícnu např. podle NCCN doporučení (www.nccn.org).

2.3 Význam stavu výživy u karcinomu jícnu

Nepříznivý nutriční stav nemocných s karcinomem jícnu je velmi častým jevem a častěji než u jiných malignit může být průnikem více kausálních vlivů. V první řadě u nemocných s karcinomem jícnu vede progredující dysfagie trvající někdy řadu měsíců k významnému poklesu hmotnosti, který přibližně u 30 – 50% případů překračuje 10kg nebo 10% tělesné hmotnosti (Deans 2005). U části nemocných je přítomen astenický habitus při abúzu alkoholu, kouření a nesprávných stravovacích návycích již před vznikem dysfagie (Gallus 2001). Na poklesu hmotnosti se může podílet i nádorová kachektizace v důsledku pokročilého onemocnění. Úbytek hmotnosti více než 10% za 3-6 měsíců před diagnózou nádorového onemocnění je považován za nepříznivý prognostický faktor (Hennequin 2001). Úspěšné dokončení léčebného postupu včetně radikální resekce je méně pravděpodobné, pokud během CHRT pokračuje pokles hmotnosti a rozvoj malnutrice (Gallus 2001). Vedlejší účinky CHRT jsou výraznější v případě úvodního poklesu hmotnosti. Tito nemocní mají také horší stav výkonnosti - performance status (PS), a častěji nemohou podstoupit operaci (Jeremic 1998). Při konkomitantní CHRT v oblasti hrudníku často nastává přechodné zhoršení dysfagie v důsledku poradiační ezofagitidy (Zatloukal 2004). Zvracení a nevolnost po chemoterapii také může pokles hmotnosti prohlubovat. U nemocných s iniciální ztrátou hmotnosti jsou tyto vedlejší účinky výraznější (Andreyev 1998), bývá nižší PS a kontraindikace k operaci. Tyto souvislosti mohou být příčinou horší prognózy nemocných se ztrátou hmotnosti před začátkem terapie i během léčby. Rovněž operační riziko komplikací může být vyšší u nemocných v malnutrici. Perioperační nutriční podpora je jednoznačně prospěšná u pacientů s rozvinutou podvýživou, především při relativním hmotnostním úbytku >10% (Bozzetti 2001).

2.4 Cytokiny a mastné kyseliny u karcinomu jícnu

V klinické praxi se někdy nedaří u pacientů úspěšně zvrátit pokračující kachektizaci ani v případě důsledné a systematické nutriční podpory. Vedle nádorové dysfagie a vedlejších účinků léčby se zvažuje význam dalších faktorů, které mohou

ovlivnit pokles váhy, jako je působení nádorem produkovaných cytokinů nebo jiných a působků (Deans 2005).

U nemocných s maligními nádory dosud nebyla objasněna v mechanismech ovlivňujících tělesnou hmotnost úloha leptinu. Leptin je proteinový hormon produkovaný převážně adipocyty, který se podílí na regulaci příjmu potravy a energetického výdeje. Vazba leptinu na centrální leptinové receptory v hypotalamu vede k inhibici hypotalamické syntézy a sekrece neuropeptidu Y (NPY), hormonu, který stimuluje chuť k jídlu a příjem potravy a tlumí výdej energie (Janečková 2001). Existuje jasná pozitivní korelace mezi objemem tělesného tuku, plasmatickou koncentrací leptinu a expresí leptinového genu v tukové tkáni (Maffei 1995, Ahima 1996, Thomas 2000). Leptin prostřednictvím vazby na dlouhou formu leptinového receptoru v hypotalamických jádrech zvyšuje metabolický obrat a tonus sympatiku a umožňuje produkci hormonů potřebných pro funkci štítné žlázy, reprodukčních orgánů a růstu. Leptin také působí na potlačení příjmu potravy prostřednictvím inhibice orexigenního (chuť k jídlu zvyšujícího) NPY, a stimulací anorexigenní transkripce pro-opiomelankortinu (Bates 2003, Bell-Anderson 2004). Významné změny v koncentracích leptinu nastávají především u stavů, u nichž se výrazně mění celkový obsah tuku v organismu. Malnutriční stavy, vedoucí k poklesu obsahu tuku jsou většinou spojeny i s poklesem sérových hladin leptinu. Tak je tomu u nemocných s mentální anorexií, u pacientů se syndromem krátkého střeva nebo u pacientů s chronickými benigními onemocněními trávicího ústrojí (Haluzík 1999). V těchto případech je změna koncentrace leptinu důsledkem, nikoliv příčinou malnutrice. Dosud jediným známým stavem, kdy změna koncentrace leptinu ve smyslu hyperleptinémie může být kauzálním faktorem anorexie a malnutrice, je renální selhání. Hyperleptinémie je zde vyvolána pravděpodobně kombinací sníženého vylučování ledvinami a zvýšené exprese a sekrece zánětlivých cytokinů v důsledku septických komplikací. (Haluzík 2004, Heimbürger 1997, Howard 1997). Hladina leptinu může být ovlivněna protinádorovou chemoterapií. V jedné studii došlo k významnému vzestupu leptinémie (Usuki 1998) v průběhu několika dní po zahájení chemoterapie. Hyperleptinémie byla také například indukována experimentálně zvýšenými koncentracemi TNF- α (Zumbach 1997) nebo interleukinu-1 a interleukinu-6 (Janik 1997).

Pokročilé nádory jsou většinou spojeny s poklesem příjmu potravy a uvolňováním různých cytokinů jako je interleukin-1, interferon gamma a TNF- α , které pravděpodobně hrají roli v patogeneze syndromu nádorové kachexie (Plata-Salamán 1998). Některé cytokiny jako např. TNF- α zvyšují expresi mRNA pro leptin v tukové tkáni a sérovou hladinu leptinu i v případě poklesu příjmu potravy a tím mohou přispívat k anorexii (Inui 1999). Ovšem u těchto cytokinů bylo zjištěno, že vyvolávají anorexii i v případě absence leptinu a byly popsány nízké až nedetekovatelné koncentrace cirkulujícího leptinu u pacientů s nádorovou kachexií sdruženou s karcinomem plic (Simons 1997). Cytokiny také mohou indukovat anorexii a nezadržitelný pokles hmotnosti napodobováním funkce leptinu v hypotalamu (Inui 1999).

Bylo prokázáno, že sekrece prozánětlivých cytokinů je snižována účinkem vícenenasycených mastných kyselin řady omega-3 (polyunsaturated fatty acids n-3, PUFA n-3) (Calder 2006). Hlavními představiteli je eikosapentaenová kyselina (20:5 n-3) a dokosahexaenová kyselina (22:6 n-3) (Shahidi 2004). Mastné kyseliny (MK) pocházejí v lidském organismu ze dvou zdrojů – jsou přijímány ve stravě, nebo syntetizovány *de novo*. Pro nádorové bunky je typická zvýšená lipogeneze. Zvýšená syntéza MK *de novo* u nádorových buněk slouží pro remodelaci buněčných membrán během proliferace i pro lipidovou posttranslační modifikaci intracelulárních proteinů v proliferujících buněčných populacích (Vigneri 2002, Menendez 2009, Menendez a Lupu 2007). Tato zvýšená syntéza MK je spojena s vysokou aktivitou enzymu syntázy mastných kyselin (fatty acid synthase, FASN) a stearyl-CoA desaturázy 1 (SCD-1). Produktem FASN je kyselina palmitová (16:0), jejíž elongací vzniká kyselina stearová (18:0). SCD-1 (neboli delta-9-desaturáza, D9D) zavádí dvojnou vazbu v pozici delta-9 aktivované nasycené MK (palmitoyl-CoA resp. stearyl-CoA), které jsou přeměňovány na palmitoleoyl-CoA resp. oleoyl-CoA, s následným vznikem kyseliny palmitolejové (16:1 n-7) a kyseliny olejové (18:1 n-9) (Ntambi 2004). Tyto mastné kyseliny mohou být dále elongovány působením enzymů elongáz a desaturovány za vzniku vícenenasycených MK s delším řetězcem (LC-PUFA) (Žák 2005). Pro vznik LC-PUFA mají klíčový význam membránově vázané enzymy delta-6-desaturáza (D6D) and delta-5-desaturáza (D5D). D6D katalyzuje přeměnu kyseliny alfa-linolenové (ALA, 18:3n-3) a linolové (18:2n-6) na stearidonovou (18:4n-3) resp.

gammalinolenovou (18:3n-6) mastnou kyselinu, zatímco D5D katalyzuje přeměnu eikosatetraenové (20:4n-3) a dihomo-gamma-linolenové (DGLA, 20:3n-6) mastné kyseliny na eikosapentaenovou (EPA, 20:5n-3) resp. arachidonovou (AA, 20:4n-6) mastnou kyselinu (Nakamura a Nara 2004). U lidí byly PUFA řady n-3 s úspěchem použity pro potlačení nádorové kachexie a pozitivní ovlivnění kvality života (Moses 2004). V experimentu bylo zjištěno potenciální protinádorové působení PUFA n-3, spočívající v modulaci produkce eikosanoidů, snížení sekrece zánětlivých cytokinů, vlivu na angiogenezi, proliferaci, apoptózu a metabolismus estrogenů (Hardman 2004). Není zatím zcela jasný účinek PUFA n-3 na regulaci leptinémie u experimentálních zvířat. V jedné studii (Peyron-Caso 2002) podávání PUFA n-3 zvyšovalo u inzulínorezistentních krys hladiny leptinu, v jiné práci PUFA n-3 interferovaly s inhibicí sekrece leptinu dlouhodobým podáváním stravy bohaté na sacharózu (Rossi 2005). Perez-Matute (2007) pozorovali v experimentu zvýšení plasmatických hladin leptinu po vysokotukové dietě a obsahem EPA, zatímco standardní dieta s obsahem EPA expresi leptinu i jeho plasmatické hladiny snižovala. V jiné práci hladina leptinu nebyla ovlivněna (Flachs 2008).

Mezi rizikové faktory adenokarcinomu distálního jícnu, podobně jako karcinomu prsu, tlustého střeva a prostaty, patří obesita (Carroll 1988). Vzhledem k významné účasti leptinu v regulaci tělesné hmotnosti se v posledních letech zvažuje možnost účasti leptinu v patogeneze těchto nádorových onemocnění. Možnost potenciace nádorového růstu leptinem byla prokázána v experimentu na tkáňových kulturách (Somasundar 2003). Leptin působí jako mitogen u epitelových buněk tlustého střeva (Hardwick 2002) i karcinomu prsu (Dieudonne 2002).

Účinek leptinu je zprostředkován leptinovým receptorem, který patří do do rodiny cytokinových receptorů třídy I (Tartaglia 1995, Tsiotra 2000). U lidí byly identifikovány 4 různé varianty mRNA pro leptinový receptor, odpovídající jednomu membránově vázanému receptoru s dlouhou cytoplazmatickou doménou a třem membránově vázaným receptorům s krátkou cytoplazmatickou doménou (van Dielen 2002), přičemž v hypothalamu jsou exprimovány zejména dlouhé formy, zatímco v periferních tkáních krátké formy. Zvláštní formou leptinového receptoru je solubilní leptinový receptor (SLR), který je tvořen pouze extracelulární doménou leptinového receptoru (Ge 2002) a vzniká proteolytickým oddělením receptoru ukotveného

v membráně, což nasvědčuje tomu, že leptinový receptor může mít kromě signální transdukce i další úlohy (Maamra 2001).

Předpokládá se, že leptin cirkuluje v krevním oběhu jak ve volné formě, tak ve vazbě na SLR a pravděpodobně i na další dosud neidentifikované vazebné proteiny. Vazba leptinu na SLR by mohla zvyšovat biologickou dostupnost leptinu v plasmě a také snižovat vazbu leptinu na jeho membránově vázané receptory (Sinha 1996). Význam působení SLR dosud není zcela jasný. Nízké hladiny SLR a nízký podíl specificky vázaného leptinu jsou považovány za markery leptinové rezistence, která je asociována s inzulínovou rezistencí (Sandhofer et al., 2003). U intestinálních karcinomů žaludku byla zjištěna přítomnost duální exprese leptinu a leptinového receptoru v 91,3%, zatímco u karcinomů difusního typu jen v 30%. Tyto výsledky nasvědčují přítomnosti apokrinní zpětné vazby leptinového systému ve vývoji intestinálního typu karcinomu žaludku (Zhao 2005), který má často obdobné charakteristiky jako adenokarcinom jícnu.

Dalším cytokinem z rodiny růstových faktorů, jehož uplatnění při kancerogenezi a nádorové progresi bylo popsáno v případě karcinomu jícnu, je insulinu podobný růstový faktor typu 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1). Vysoká exprese IGF-1 bývá spojena s horší prognózou onemocnění (Liu 2002). IGF-I zvyšuje proteosyntézu, stimuluje proliferaci buněk a působí inhibici apoptózy (Jones 1995).

Je také znám vztah nádorů a zánětu. Údaje z epidemiologických studií ukazují, že až 25 % nádorových onemocnění může být důsledkem chronického zánětu (Hussain a Harris 2007). Zánětlivé cytokiny, jako IL-6, IL-1 β , nebo TNF α jsou spojeny s příznaky nádorových onemocnění, jako je kachexie, anorexie, únava nebo deprese. Exprese těchto látek je regulována transkripčním faktorem NF κ B (Gupta 2011). Zánětlivé cytokiny mohou zasahovat do dějů, souvisejících s progresí nádorového onemocnění, jako je proliferace nádorových buněk, jejich přežívání, invaze či metastasování (Hussain a Harris 2007) a ovlivňovat tak přežívání nemocných.

Kapitola 3

HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Hypotézy

Předoperační chemoradioterapie s kombinací obsahující platinový derivát a 5fluorouracil a obohacená o paklitaxel má optimální poměr účinnost/toxicita.

Nutriční deficit přítomný u významné části pacientů může být příčinou selhání terapie. Systematická nutriční podpora může zlepšit léčebné výsledky.

Sérové hladiny leptinu, SLR a zastoupení vícenenasycených mastných kyselin mohou mít prognostický nebo prediktivní význam pro léčbnou odpověď nebo přežití.

Cíle práce

1. zhodnotit účinnost a snášenlivost přidání paklitaxelu do kombinace s cisplatinou a fluorouracilem v předoperační konkomitantní CHRT u karcinomu jícnu

2. snaha o nalezení potenciálních prognostických a prediktivních faktorů, jejichž stanovení by mohlo přispět k individualizaci terapie u nemocných s karcinomem jícnu.

a/ zhodnotit, zda změny hmotnosti před léčbou a v průběhu terapie mají prognostický význam a zda podpora výživy může léčebné výsledky ovlivnit.

b/ zhodnotit vztah ukazatelů nutričního stavu (BMI, hmotnost a její změny před terapií a během ní, nutriční laboratorní parametry) k dalším možným prognostickým faktorům (PS, stadium, léčebná odpověď) a k léčebným výsledkům (doba do progresu, přežití).

c/ zjistit vztahy vybraných laboratorních parametrů (sérové hladiny leptinu, leptinového receptoru, TNF- α , IGF-1 a zastoupení mastných kyselin v sérovém fosfatidylcholinu) k výsledkům léčby

Kapitola 4

MATERIÁL A METODIKA

4.1 Subjekty hodnocení

Nemocní s karcinomem jícnu, kteří byli zařazeni do protokolu léčby kombinovaným multimodálním postupem ve formě předoperační konkomitantní CHRT a následné resekce. Tento léčebný protokol byl schválen institucí a lokální etickou komisí VFN a 1. LF UK a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

Kriteria pro zařazení do sledování byla následující: Histologicky verifikovaný karcinom jícnu, epidermoidní nebo adenokarcinom, chirurgicky resekalibilní a klinicky operabilní, věk 18 – 75 let, PS 0-2, dostatečná funkce kostní dřeně, normální funkce jater a ledvin s glomerulární filtrací nad 60 ml/min. Resekabilita byla posuzována zkušeným operačním týmem.

Vylučujícími kritérii byly vzdálené metastázy, stadium T4 s infiltrací bronchů nebo velkých cév, šíření tumoru přes kardií, závažná komorbidita zejména plicní nebo kardiovaskulární, zavedení expandibilního jícnového stentu. Stadium nemoci bylo hodnoceno podle TNM klasifikace, 5. vydání, česká verze z roku 2000 (TNM 2000).

4.2 Léčebný protokol

CHT sestávala z 2 cyklů chemoterapie ve složení karboplatina, 5fluorouracil a paklitaxel. Karboplatina byla podávána v dávce AUC (area under the curve) 6 v den 1 a 22 od zahájení léčby, kontinuální infuze 5FU po dobu 42 dní v dávce 200mg/m²/den od 1. dne terapie a paklitaxel 200mg/m² v 3hodinové infuzi den 1 a 22. Zevní megavoltážní radioterapie byla podávána konkomitantně od 1. dne léčby v dávce 1,8 gray (Gy)/den, 1 frakce denně, 5 frakcí týdně, 45 Gy v 25 frakcích. Dávka radioterapie byla zvýšena individuálně na maximálně tolerovanou dávku v těch případech, kdy byla zjištěna kontraindikace k operaci v průběhu předoperační

léčby, a tehdy byla chemoradioterapie podána jako definitivní léčba. Po ukončení CHRT bylo provedeno kontrolní vyšetření pomocí esofagoskopie a CT hrudníku a břicha. 4-6 týdnů od ukončení chemoradioterapie následovala operace, pokud nebyla kontraindikována nebo odmítnuta pacientem. Po operaci nebo definitivní CHRT byli nemocní sledováni dlouhodobě bez další adjuvantní terapie.

4.3 Metodika nutričního vyšetření a intervence

Pacienti byli vyšetřeni v nutriční ambulanci v týdnu před započatím CHRT s komplexním vyšetřením při této první návštěvě (nutriční anamnéza, interní vyšetření, antropometrie – hmotnost, BMI, bioimpedanční měření % tuku).

U všech léčených byla změřena tělesná výška a zaznamenána hmotnost na počátku příznaků podle údaje pacienta. Aktuální tělesná hmotnost byla zjištěna vážením a zaznamenávána od počátku do ukončení CHRT v intervalech 1x týdně. Obvyklým výpočtem byl stanoven BMI (hmotnost v kg/výška v m²).

Hmotnostní změny (absolutní a relativní) a změny BMI byly posuzovány v těchto referenčních intervalech:

Interval A: od počátku příznaků do zahájení CHRT

Interval B: od zahájení do ukončení chemoradioterapie

Stupeň dysfagie byl hodnocen podle následujících kritérií (Knyrim 1993).

Lehká dysfagie: Pacient má obtíže, ale je schopen udržet plný příjem potravy při běžné kuchyňské úpravě.

Středně těžká dysfagie: Pacient je schopen udržet potřebný příjem potravy s modifikací kuchyňské úpravy jako je mletí, mixování a časté zapíjení.

Těžká dysfagie: Pacient není schopen udržet dostatečný příjem potravy ani modifikacemi kuchyňské úpravy.

Všem pacientům byla nabídnuta individuální nutriční podpora. Podle závažnosti malnutrice a dysfagie byla indikována nutriční intervence. Byl doporučen denní příjem energie 130 - 150kJ/kg ideální tělesné hmotnosti. Nemocným bez dysfagie nebo s mírnou dysfagií bylo podáno doporučení týkající se složení denní stravy s hlavním cílem zvýšit příjem proteinů a energie. V případě středního stupně dysfagie byla doporučena kombinace výživné diety mleté nebo mixované

s bílkovinnými přísadkami, a přidání tekuté perorální výživy (ONS - oral nutritional supplements) 200 – 500ml/den. U pacientů s těžkou dysfagií, která neumožňovala dosáhnout dostatečného příjmu potravy ústy, byla indikována umělá výživa tenkou nasojejunální sondou (NJS) s použitím polymerních definovaných preparátů enterální výživy v dávce 2000 ml/den. Zavedení NJS bylo indikováno v případě pokračujícího úbytku hmotnosti (>1 kg/týden) v průběhu CHRT navzdory modifikacím stravy a podávání ONS. Po dobu podávání sondové výživy probíhala paralelně rehabilitace příjmu per os. V případě, že se podařilo dosáhnout energetického příjmu nad 75% doporučené denní dávky, mohla být sondová výživa přerušena. V případě, že nebylo možné udržet požadovaný příjem tekutin a energie enterálním příjmem, byla indikována parenterální výživa.

4.4 Sledované ukazatele prognózy

Pro analýzu potenciálních prognostických a prediktivních faktorů byly sledovány následující parametry. Vstupní klinické parametry byly pohlaví, věk, konzumace alkoholu, doba od prvních příznaků do stanovení diagnózy, T-stadium, N-stadium, klinické stadium, lokalizace stenózy, histologie, PS, závažnost dysfagie. Parametry vázané na terapii: léčba paklitaxelem, trvání CHRT, interval mezi ukončením CHRT a operací, operace, patologická kompletní remise, hladina albuminu před a po CHRT. Ukazatele vázané na stav výživy: hmotnost před léčbou a změny hmotnosti absolutní (kg), relativní (v % tělesné váhy) a vyjádřená v BMI jako absolutní změna BMI a % BMI v referenčních intervalech A a B.

4.5 Rutinní biochemické analýzy

Byl proveden odběr krve před zahájením chemoradioterapie (VSTUP), 7-10 dní po zahájení léčby (CHRT1) a za další 4 týdny před ukončením léčby (CHRT2) na stanovení hodnocených laboratorních parametrů.

Pro hodnocení souvislostí se stavem výživy a jeho vývojem v průběhu CHRT byly sledovány tyto parametry: sérové hodnoty hemoglobinu, lymfocytů, albuminu,

prealbuminu, C-reaktivní protein (CRP), celková bílkovina, cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy.

Jejich analýzy byly prováděny rutinním vyšetření v centrální hematologické a biochemické laboratoři VFN.

4.6 Vyšetření cytokinů a mastných kyselin

Z výše uvedených odběrů krve v časových bodech „VSTUP“, „CHRT1“ a „CHRT2“ byly stanovovány sérové hladiny leptinu, solubilního leptinového receptoru, a IGF-1 s použitím komerčních ELISA kitů (BioVendor, ČR, Immunotech, ČR).

Dále byl stanovován tumor-nekrotizující faktor alfa (TNF- α) pomocí komerčního kitu R&D systems, Inc., USA.

Profil mastných kyselin v plasmatických fosfolipidech byl analyzován pomocí kapilární plynové chromatografie. Pro analýzu MK byl nejprve extrahován celkový lipid s použitím dichlormetanu místo chloroformu. Jednotlivé lipidové třídy – estery cholesterolu (CE), triglyceridy (TG) a fosfatidylcholin (PC) byly separovány preparativní tenkovrstevnou chromatografií na silikagelu s mobilní fází heptandietyléter-kyselina octová (80:20:3). Separované CE byly transesterifikovány na metylestery FA (FAME) za přítomnosti materiálu vrstvy pomocí 1M metanolátu sodného po dobu 20 min při 80°C v dusíkové atmosféře. Stejně byly transesterifikovány i TG a PC za laboratorní teploty po dobu 60 min. Reakce byla ukončena neutralizací reakční směsí 0,5 N kyselinou octovou, FAME extrahovány dvakrát do hexanu a po vysušení skladovány v malém objemu izooktanu při 20°C. Analýzy FAME z CE byly provedeny na kapilárním plynovém chromatografu CP 9001 (Chrompack, Middelburg, Holandsko), vybaveném kapilárním split/splitless injektorem a plamenoionizačním detektorem. Pro analýzu byla použita křemenná kapilární kolona (25m x 0,32mmI.D.) s chemicky zakotvenou fází CP-FFAP (Chrompack). Teplota termostatu byla programována následovně: 80°C, izotermicky 1 min, pak do 230°C rychlostí 2°C/min a izotermálně 30 min, během kterých byl z kolony eluován cholesterol. Teplota injektoru byla 250°C, detektoru 270°C. Vstupní tlak nosného plynu (vodík) byl 80 kPa, typ nástřiku splitless po dobu 1 min. Analýzy

FAME z TG a PC byly provedeny za stejných chromatografických podmínek na přístroji GC-17 (Shimadzu, Tokio, Japonsko) s kolonou 25m x 0,25mm I.D. s chemicky zakotvenou stacionární fází CP-WAX 52 CB. Konečná izotermická doba byla 15min. Přístroj byl vybavený automatickým dávkovačem AOC-20i (Shimadzu). Pro vyhodnocení všech chromatogramů bylo použito integračního programu CSW v. 1. 7 (Data Apex Ltd., Praha) (Tvrzická 2002).

Indexy aktivit sledovaných desaturáz byly získány výpočtem jako poměry koncentrací produkt/substrát příslušných mastných kyselin takto: SCD-1 pro kyselinu palmitovou: 16:1 n-7/16:0, SCD-1 pro kyselinu stearovou: 18:1 n-9/18:0, D6D: 20:3 n-6/18:2 n-6 a D5D: 20:4 n-6/20:3 n-6.

4.7 Statistická analýza

Všechny statistické analýzy byly provedeny v programu Statistika verze 7.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA, 2004, version 7, www.statsoft.com). Pro deskriptivní popis spojitých parametrů byly vypočteny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky. Pro srovnání hodnot měřených opakovaně v čase byl použit párový t-test. Korelační analýza byla provedena použitím Pearsonova nebo Spearmanova korelačního koeficientu. Spearmanuv korelační koeficient byl použit v případě porušení normality dat. Rozdíly v hodnotách laboratorních parametrů mezi skupinami pacientů byly hodnoceny nepárovým t-testem nebo pomocí ANOVA testu. Pro hodnocení vztahu mezi BMI a hodnotami jednotlivých laboratorních parametrů byla použita korelační analýza nebo ANOVA. Pro hodnocení odlišností v časovém průběhu hodnot laboratorních parametrů mezi definovanými skupinami pacientů byl použit ANOVA test pro opakované měření (repeated measures test) doplněný párovými a nepárovými t-testy pro podrobnější analýzu podskupin. Pro hodnocení celkového přežití a doby do progresu byly konstruovány křivky přežití podle metody Kaplan-Meierové a porovnávány pomocí log-rank testu (Kaplan 1958).

Všechna data byla hodnocena na hladině významnosti $\alpha = 5\%$ a všechny použité statistické testy byly oboustranné. Před použitím parametrických statistických technik byla ověřena normalita rozdělení hodnot.

Kapitola 5

VÝSLEDKY

5.1 Účinnost a tolerance léčebného protokolu

5.1.1 Charakteristika souboru pacientů

Do celkového hodnocení bylo zařazeno celkem 107 nemocných s karcinomem jícnu, léčených v období 1/2001 – 8/2005 podle výše uvedeného protokolu. Základní charakteristiky souboru pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1 Základní charakteristiky souboru pacientů

Proměnná	Hodnota proměnné	N = 107	%
Pohlaví	Muži	93	87
	Ženy	14	13
Performance status dle WHO	0	17	16
	1	87	81
	2	3	3
Rizikové faktory	Kouření	94	88
	Alkohol denně	68	64
Histologie	Dlaždicový	92	86
	Adenokarcinom	9	8
	Jiný	6	6
Klinické stadium	II	44	41
	III	57	53
	IVa	6	6
TNM stadium	T2	11	10
	T3	85	80
	T4	11	10
	N0 M0	49	46
	N1 a/nebo M1a	58	54
Průměrný věk (rozpětí) (roky)	59 (44-76)		
Průměrná hmotnost (rozpětí) (kg)	72 (43-105)		
Průměrný BMI (rozpětí) (kg/m ²)	24 (15-35)		

WHO: World health organisation, BMI: body mass index

5.1.2 Přehled realizace léčebného protokolu

Všech 107 sledovaných nemocných podstoupilo zevní radioterapii, průměrná dávka byla 45,1 Gy, (rozpětí 30,6 – 57,6 Gy). Jen u 3 pacientů byla podána dávka menší než 40 Gy, jedenkrát pro progresi v průběhu léčby, jedenkrát pro extrémní slizniční a kožní toxicitu a jednou u zcela nespolupracujícího pacienta. Vyšší dávka než 45 Gy (50,4 – 57,6 Gy) byla podána v 9 případech (8%), kdy se v průběhu léčby objevily kontraindikace operace a CHRT byla dokončena jako definitivní terapie. Chemoterapie byla zahájena u 106 nemocných, u jednoho nebyla doporučena pro známky renální insuficience. U dvou pacientů byl podáván pouze 5FU, jedenkrát pro idiopatickou trombocytopenii a jedenkrát pro nefropatii. U 17 (16%) pacientů nebyl podán druhý cyklus platinového derivátu ať již s paklitaxelem nebo bez něj, vždy v důsledku komplikací léčby, ale u 6 z nich bylo pokračováno v konkomitantní aplikaci 5FU. Nikdy nebyl podáván samotný paklitaxel. Centrální žilní vstup byl zaveden ve formě port-a-cathu u 101 pacientů, u 5 byla CHT podávána do centrální kanyly. V 10 případech (6,5%) byla dána přednost podání cisplatiny před karboplatinou. Cisplatina v dávce 80mg/m² byla použita místo karboplatiny v těch případech, kdy se vyskytla trombocytopenie stupně 3 až 4 během prvního cyklu. Paklitaxel byl součástí kombinace u 44 (41%) nemocných. Skutečná dávka cytostatik vyjádřená v % plánované dávky a zastoupení jednotlivých cytostatik je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2 Zastoupení jednotlivých cytostatik a skutečně podané množství plánované dávky cytostatika v %

Cytostatikum	N	Průměr±směrodatná odchylka
Cisplatina	10	81 ± 33
Karboplatina	104	89 ± 22
Paklitaxel	44	97 ± 11
5fluorouracil	106	83 ± 21

Chirurgická terapie byla plánovanou součástí multimodálního postupu u všech 107 hodnocených pacientů. Po ukončení chemoradioterapie bylo indikováno k chirurgickému výkonu 78 (73%) nemocných, u 29 (27%) byla operace kontraindikována. Důvody kontraindikací operace viz tabulka 3.

Tabulka 3 Důvody neprovedení operace (N=29)

Důvod	N	% (N=29)	% ze všech (N=107)
Vzdálené metastázy	10	35	9
Celkové (interní) kontraindikace	9	31	8
Lokální pokročilost	5	17	5
Jiné	3	10	3
Odmítnutí pacientem/ nespolupráce	2	7	2

Průměrná doba od ukončení CHRT do operace byla 45 dní (SD 13,8, 90% CI 42-49 dní). Nemocní, kteří podstoupili operaci, byli buď resekováni radikálně v 63 případech (81% operovaných, 59% ze všech) nebo výkon skončil jako explorativní u 15 pacientů (19% operovaných, 14% ze všech), tabulka 4.

Tabulka 4 Typ operace (N=78)

Typ operace	N	% (N=78)	% ze všech (N=107)
Kurativní	63	81	59
Nekurativní, z toho:	15	19	14
<i>Peroperačně vzdálené metastázy</i>	8	10	8
<i>Lokálně kurativně iresekalbilní</i>	6	8	6
<i>Jiné</i>	1	1	1

5.1.3 Efektivita předoperační chemoradioterapie

Účinnost neoadjuvantní léčby lze hodnotit jednak samostatně ve smyslu posouzení klinické léčebné odpovědi (tabulka 5), jednak jako histopatologické výsledky pooperační, zejména četnost histopatologicky kompletních remisí a kompletních remisí s mikroskopickým reziduem nádoru.

Tabulka 5 Léčebná odpověď na chemoradioterapii (N = 107)

	N	%
Kompletní remise	25	23
Klinická odpověď	67	64
Progrese	14	13
Nelze hodnotit	1	1

Pro hodnocení objektivní odpovědi na CHRT byla použita tato definice: Kompletní remise je vymizení všech známek nádoru potvrzené vyšetřením operačního resekátu jako patologicky kompletní remise nebo u neoperovaných vymizení všech známek nádoru na zobrazovacím vyšetření i endoskopicky ve dvou

po sobě následujících hodnoceních. Jako klinická odpověď jsou posuzovány všechny ostatní případy, kdy došlo k zmenšení rozsahu nádoru na zobrazovacím vyšetření nebo endoskopicky při hodnocení po ukončení chemoradioterapie. Jako progresse se hodnotí zvětšení primárního nádoru, vznik esofageální píštěle nebo vzdálených metastáz zjištěné při ukončení chemoradioterapie (dříve než při operaci).

Histologické operační nálezy, které ukazují efektivitu neoadjuvantní léčby, jsou shrnuty přehledně v tabulce 6.

Tabulka 6 Histologický nález u pacientů s kurativní operací (N = 63)

pTNM	Histologický operační nález	N	% (N=63)	% (N=107)
pT0pN0	Jícen bez nádoru, uzliny negativní - pCR	22	35	21
pTmpN0	Jícen mikroskopické reziduum, uzliny negativní	8	13	7
pT+pN0	Nádor přetrvává; uzliny negativní	12	19	11
	<i>Uzliny negativní</i>	42	67	39
pT0pNm	Jícen bez nádoru, uzliny mikroskopické reziduum	6	10	6
pT+pNm	Nádor přetrvává; uzliny mikroskopické reziduum	2	3	2
pT0pN+	Bez nádoru; uzliny postiženy	3	5	3
pTmpN+	Jícen mikroskopické reziduum; uzliny postiženy	4	6	4
pT+pN+	Nádor přetrvává; uzliny postiženy	6	10	6
	<i>Uzliny pozitivní</i>	21	33	20
pT0-Tm N0-Nm	Bez nádoru nebo mikroskopické reziduum v jícnu a/nebo uzlinách	36	57	34
	Celkem	63	100	59

5.1.4 Nežádoucí vedlejší účinky chemoradioterapie a operace

Snášitelnost a toxicita terapie byla hodnocena u všech nemocných. Nedošlo k žádnému úmrtí v souvislosti s neoadjuvantní léčbou. Tolerance konkomitantní CHRT v tomto schématu je velmi dobrá. U 16 nemocných nebyl podán druhý cyklus platinového derivátu (s/bez paklitaxelu), v 14 případech byly příčinou nežádoucí účinky léčby, v ostatních 2 případech došlo k zhoršení celkového stavu v důsledku progresse onemocnění. Přehled četnosti a závažnosti nežádoucích účinků (hodnocených podle Common Toxicity Criteria NCI, version 3, www.nci.com) je uveden v tabulce 7.

Tabulka 7 Nežádoucí účinky chemoradioterapie (N=107)

Nežádoucí účinek	N (%)				Nelze určit
	Stupeň I	Stupeň II	Stupeň III	Stupeň IV	
Leukopenie	27 (25)	33 (28)	22 (21)	8 (7)	1 (1)
Neutropenie	23 (21)	24 (22)	13 (12)	19 (18)	1 (1)
Anemie	42 (39)	17 (16)	6 (6)	0	1 (1)
Trombocytopenie	17 (16)	8 (7)	21 (20)	11 (10)	1 (1)
Nausea/zvracení	17 (16)	11 (10)	4 (4)	4 (4)	0
Mukositis	5 (5)	5 (5)	3 (3)	1 (1)	0
Radiační ezofagitis	10 (9)	17 (16)	20 (19)	5 (5)	1 (1)
Průjem	6 (6)	2 (2)	1 (1)	0	0
Zácpa	5 (5)	4 (4)	0	1 (1)	0
Hepatotoxicita	11 (10)	0	0	0	0
Renální toxicita	7 (7)	1 (1)	0	0	0
Plicní toxicita	0	1 (1)	4 (4)	5 (5)	0
Kardiální toxicita	0	0	3 (3)	1 (1)	0
Neurotoxicita	2 (2)	0	0	0	0

Průměrná doba chirurgické hospitalizace byla 19,8 dne. Přehled chirurgických komplikací je uveden v tabulce 8. V pooperačním období do 30 dnů nebo v přímém důsledku operačních a pooperačních komplikací zemřelo celkem 10 (13%) pacientů, tři z nich s peroperačním nálezem vzdálených metastáz, zatímco u 6 z nich byla zjištěna patologicky kompletní remise.

Tabulka 8 Komplikace chirurgické léčby (N=78)

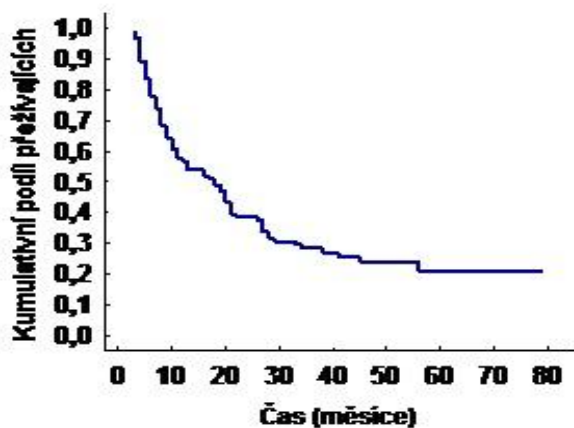
Komplikace	N	%
Dehiscence anastomózy	10	13
Jiné komplikace vedoucí k operaci	10	13
Kardiální		
<i>Arytmie</i>	6	7
<i>IM</i>	0	0
<i>Kardiální dysfunkce</i>	3	4
<i>Jiné</i>	4	5
Plicní		
<i>Pneumonie</i>	17	22
<i>Atelektasa s BFS odsátím</i>	2	3
<i>Výpotek</i>	10	13
<i>Insuficience</i>	15	19
<i>Jiné</i>	10	13
Krvácení	4	5
Chylotorax	2	3
Celkové infekční komplikace		
<i>Sepse</i>	4	5
<i>Jiné infekční komplikace</i>	18	23
Jiné lokální komplikace	11	14

IM: infarkt myokardu, BFS: bronchofibroskopie

5.1.5 Zhodnocení přežití, doby do progresu a příčin recidiv

Medián doby sledování byl 52 měsíců (rozpětí 27-80 měsíců) k datu vyhodnocení, minimální doba sledování byla 27 měsíců od stanovení diagnózy. Celkové přežití bylo počítáno od data zahájení léčby do data úmrtí nebo do posledního data kontroly pacienta. K datu hodnocení zemřelo celkem 81 (76%) pacientů, medián přežití dosahuje hodnoty 18 měsíců, 1leté, 2-, 3- a 5leté přežití je 57%, 38%, 27% a 21%. Křivku přežití všech 107 nemocných ukazuje obrázek č. 1.

Obrázek 1 Kaplan-Meierová křivka celkového přežití



Doba do progresu onemocnění byla počítána od data zahájení léčby do data první recidivy (bez ohledu na to, zda lokální nebo vzdálené) nebo do data úmrtí (u pacientů zemřelých bez recidivy) nebo do data poslední návštěvy pacientů. K datu provedení analýzy byla recidiva zjištěna u celkem 64 (60%) pacientů souboru a 17 (16%) pacientů zemřelo bez předchozí recidivy. Medián přežití do progresu/recidivy dosahuje hodnoty 15 měsíců, jednoleté, 2-, 3- a 5leté kumulativní přežití bez progresu je 55%, 39%, 34% a 31%.

Dále byla zjišťována lokalizace první recidivy vůbec a ve vztahu k předchozímu ozařování. Vztah recidiv k rozsahu terapie a přehled lokalizací místa první recidivy je uveden v tabulce 9. U 63 nemocných léčených v celém rozsahu včetně kurativní operace došlo k recidivě v 27 případech (43%). U 23 z nich šlo o vzdálené metastázy s lokální recidivou nebo bez ní, jen ve 4 případech došlo k izolované lokální recidivě. V případě recidiv v celém souboru byly prvním

projevem v 74% vzdálené metastázy, bez (55%) nebo včetně lokální recidivy (19%). Samotná lokální recidiva nastala v 26% všech léčebných selhání.

Tabulka 9 Četnost a místo recidivy v souvislosti s typem operace

Místo recidivy	Kurativní resekce N=27(%)	Neradikální operace N=14(%)	Bez operace N=23 (%)	Všichni N=64 (%)
Lokální	4 (15)	5 (36)	8 (35)	17 (26)
Lokální + vzdálená	7 (26)	1 (7)	4 (17)	12 (19)
<i>Všechny lokální</i>	<i>11(41)</i>	<i>6 (43)</i>	<i>12 (52)</i>	<i>29 (45)</i>
<i>z toho: v ozářeném objemu</i>	<i>4</i>	<i>6</i>	<i>12</i>	<i>22</i>
<i>mimo ozářovaný objem</i>	<i>7</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>7</i>
Jen vzdálená	16 (59)	8 (57)	11 (48)	35 (55)

5.1.6 Vliv paklitaxelu na toleranci a účinnost léčby

Tabulka 10 Základní charakteristiky souboru pacientů podle zařazení paklitaxelu

Paklitaxel	ano, N=44	ne, N=63	p
Pohlaví (Muži/ženy)	39 / 5	54 / 9	0,775
Věk (roky) –průměr (rozpětí)	58 (44-75)	60 (44-76)	0,257
PS			0,169
0 (%)	5 (11)	12 (19)	
1 (%)	39 (89)	48 (76)	
2 (%)	0 (0)	3 (5)	
Rizikové faktory			
<i>Vředová choroba/ reflux (%)</i>	9 (20,5)	15 (23,8)	0,682
<i>Kouření cigaret (%)</i>	38 (86)	56 (89)	0,694
<i>Alkohol denně (%)</i>	27 (61)	41 (65)	0,694
Histologie			0,256
<i>Epidermoidní (%)</i>	36 (82)	56 (89)	
<i>Adenokarcinom (%)</i>	6 (14)	3 (5)	
<i>Jiné (%)</i>	2 (4)	4 (6)	
Klinické stadium (%)			0,963
<i>II</i>	19 (43)	25 (40)	
<i>III</i>	23 (52)	34 (54)	
<i>IVa</i>	2 (4)	4 (6)	
<i>T2</i>	6 (14)	5 (8)	
<i>T3</i>	34 (77)	51 (81)	
<i>T4</i>	4 (9)	7 (11)	
<i>NO MO</i>	20 (45)	29 (46)	
Hmotnost (kg) –průměr (rozpětí)	72 (47-105)	72 (43-105)	0,869
Změna hmotnosti v kg (%)	-7 (-9)	-8 (-10)	0,125 (0,189)
BMI - průměr (rozpětí)	24 (15-35)	24 (16-34)	0,927

Charakteristiky pacientů podle přítomnosti paklitaxelu v léčebné kombinaci ukazuje tabulka 10. Oba soubory nebyly v žádném z hodnocených parametrů statisticky významně odlišné. Kombinace s paklitaxelem byla stejně účinná jako kombinace bez paklitaxelu v četnosti dosažení pCR, pN0, v době přežití bez progresu i v době celkového přežití, ve všech těchto ukazatelích nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly. Výsledky multimodální léčby včetně rozsahu a patologického výsledku operace jsou přehledně shrnuty v tabulce 11. Četnost radikálních resekcí se nelišila v obou skupinách významně nelišila.

Tabulka 11 Výsledky multimodální léčby včetně chirurgie (N = 106)

Zařazení a rozsah operace	Všichni N=106 (%)	Platina a/nebo 5FU plus paklitaxel N=44 (%)	platina a/nebo 5FU N=62 (%)
Operováno	78 (74)	35 (80)	43 (69)
Radikální	63 (59)	31 (70)	32 (52)
pCR	22 (21)	11 (25)	11 (18)
pTpozit pN0	20 (19)	10 (23)	10 (16)
pTjakýkoli pN1	21 (20)	10 (23)	11 (18)
Neradikální	15 (14)	4 (9)	11 (18)
Peroperačně metastázy	8 (7)	2 (5)	6 (10)
Lokálně neresekabilní	7 (6)	2 (5)	5 (8)
Neoperováno	28 (26)	9 (20)	19 (31)
Vzdálené metastázy	9 (8)	5 (11)	4 (6)
Lokální pokročilost	5 (5)	1 (2)	4 (6)
Interní kontraindikace	9 (8)	2 (5)	7 (11)
Odmítnutí/nespolupráce	5 (5)	1 (2)	4 (6)

pCR: histologicky patologická kompletní remise; pTpozit pN0: histologicky mikroskopické residuum nebo nádor v jícnu, uzliny negativní; pTjakýkolipN1: histologicky pozitivní uzliny, libovolný nález v jícnu

Tabulka 12 Četnost a lokalizace recidiv ve vztahu k druhu operace a podání paklitaxelu (N=64)

Místo recidivy	Radikální operace N=27		Neradikální operace N=14		Neoperováno N=23		Všichni N=64	
	ano N=16	ne N=11	ano N=4	ne N=10	ano N=9	ne N=14	ano N=27	ne N=37
paklitaxel								
Lokální pouze	4	0	1	4	2	6	7	10
Lokální+vzdálená	5	2	1	0	1	3	6	6
Všechny lokální	9	2	2	4	3	9	13	16
Vzdálená pouze	7	9	2	6	6	5	14	21

Zastoupení příčin a lokalizace recidiv u pacientů podle toho, zda byl podáván paklitaxel či nikoli, je podrobně vyjádřeno v tabulce 12.

Při srovnání skupin nemocných léčených kombinací s paklitaxelem a bez paklitaxelu byly zjištěny některé rozdíly v četnosti a závažnosti nežádoucích účinků (tabulka 13). Byla zaznamenána statisticky významně vyšší četnost leukopenií, neutropenií a febrilních neutropenií ve skupině léčené paklitaxelem, zatímco trombocytopenií bylo významně více ve skupině bez paklitaxelu

Tabulka 13 Vliv paklitaxelu na četnost nežádoucích účinků chemoradioterapie

Nežádoucí účinek stupně toxicity III a IV dle WHO	Léčba paklitaxelem		p
	ano, N=44 (%)	ne, N=62 (%)	
Leukopenie	18 (41)	12 (19)	0,008
Neutropenie	22 (50)	10 (16)	<0,001
Anemie	3 (7)	3 (5)	0,677
Trombocytopenie	6 (14)	27 (43)	0,003
Nausea/zvracení	3 (7)	5 (8)	1,000
Mukositis	1 (2)	3 (5)	1,000
Radiační esophagitis	12 (27)	14 (22)	0,490
Průjem	1 (2)	0 (0)	1,000
Zácpa	0 (0)	1 (2)	1,000
Febrilní neutropenie	5 (11)	1 (2)	0,034
Plicní toxicita	2 (5)	7 (11)	0,478
Kardiální toxicita	0 (0)	4 (6)	0,153

Byl zjišťován vliv léčby paklitaxelem na výskyt chirurgických komplikací. Počet operovaných pacientů s paklitaxelem je N=35, počet operovaných pacientů bez paklitaxelu je N=43. Léčba paklitaxelem statisticky významně neovlivnila výskyt žádných komplikací, i když bylo zjištěno nesignifikantně více hrudních výpotků (20% versus 7%, p=0,103) ve skupině s paklitaxelem a více dehiscencí anastomózy (19% versus 6%, p=0,171) v rameni bez paklitaxelu. Četnost ostatních komplikací se v obou skupinách nelišila, tabulka 14.

Tabulka 14 Vliv paklitaxelu na komplikace chirurgické léčby (N= 78)

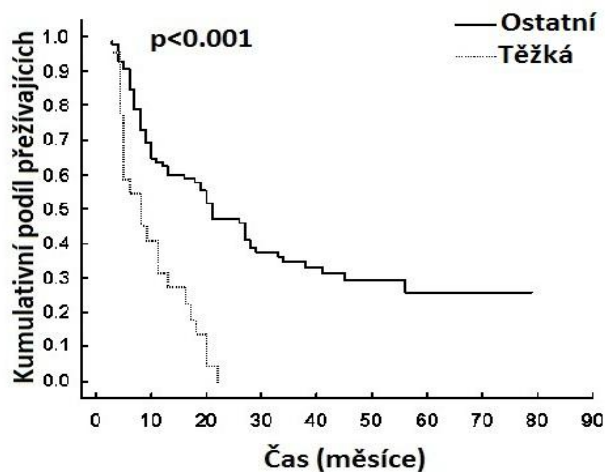
Komplikace	Všichni N=78 (%)	platina, 5FU, paklitaxel N=35 (%)	platina, 5FU N=43 (%)	p
Dehiscence anastomózy	10 (13)	2 (6)	8 (19)	0,171
Jiné vedoucí k operaci	10 (13)	6 (17)	6 (14)	0,7596
Arytmie	6 (7)	3 (9)	3 (7)	1,000
Kardiální dysfunkce	3(4)	2 (6)	1 (2)	0,585
Jiné kardiální	4 (5)	2 (6)	2 (5)	1,000
Pneumonie	17 (22)	8 (23)	9 (21)	1,000
Atektasa s BFS odsátím	2 (3)	1 (3)	1 (2)	1,000
Výpotek	10 (13)	7 (20)	3 (7)	0,103
Respirační insuficience	15 (19)	6 (17)	9 (20)	0,777
Jiné plicní	10 (13)	3 (9)	7 (16)	0,498
Krvácení	4 (5)	1 (3)	3 (7)	0,623
Chylotorax	2 (3)	1 (3)	0 (0)	0,449
Celkové infekční	22 (28)	11 (31)	11 (26)	0,321
Jiné lokální komplikace	11 (14)	6 (17)	5 (12)	0,529
Úmrtí do 30 dnů od operace	10 (13)	5 (14)	5 (12)	0,721

BFS:bronchofibroskopie, 5FU: 5fluorouracil

5.1.7 Prognostický význam klinických parametrů

Mezi klinickými parametry zjišťovanými před zahájením terapie byl prokázán statisticky významný vliv PS a závažnosti dysfagie na přežití (obr. 2) i na dobu do progresu. V případě těžké dysfagie byl medián přežití respektive doby do progresu 8,0 a 7,3 měsíce, zatímco při žádné až střední dysfagii byl medián přežití 21,0 měsíce a doby do progresu 18,0 měsíce ($p < 0,001$, resp. $p = 0,015$). Nebyl zjištěn rozdíl v přežití ani v době do progresu nemocných s žádnou, mírnou nebo střední dysfagií.

Obrázek 2 Kaplan-Meierové křivka přežití pro stupeň dysfagie



Medián přežití u PS 0 oproti PS 1+2 byl 35,8 versus 13,1 měsíců ($p=0,004$) a medián doby do progresu nedosažen versus 11,0 měsíců ($p=0,026$). Nesignifikantní trend byl zaznamenán u lokalizace stenózy ve smyslu horší prognózy při lokalizaci v horní třetině jícnu a u N-stadia, kde překvapivě lepší prognóza byla zjištěna u pokročilejšího stadia „N- pozitivní“ (tabulka 15). V této tabulce jsou v přehledu uvedeny prognostické hodnoty vstupních klinických proměnných souvisejících s nádorovým onemocněním.

Tabulka 15 Vliv klinických vstupních parametrů na přežití a dobu do progresu

Parametr	Hodnota proměnné	N	Medián přežití	p	Medián doby do progresu	p
Pohlaví	Ženy	14	11,0	0,831	9,0	0,412
	Muži	93	20,0		13,4	
Věk	< 59	60	20,0	0,942	13,3	0,663
	≥ 59	47	18,1		8,0	
Alkohol	<1 nápoj denně	39	17,3	0,870	10,3	0,882
	≥1 nápoj denně	68	19,9		13,0	
Doba do dg	<14 týdnů	65	20,5	0,262	15,0	0,431
	≥14 týdnů	42	16,9		12,0	
Lokalizace stenózy	Horní	16	9,0	0,128	4,0	0,197
	Střední až dolní	89	20,1		15,0	
T-stadium	2	11	21,5	0,654	16,0	0,782
	3	85	20,0		13,0	
	4	11	11,1		7,3	
N-stadium	0	52	11,0	0,102	12,6	0,294
	1	55	19,5		16,9	
Klinické stadium	II	44	13,0	0,150	13,6	0,552
	III-IV	63	19,0		16,2	
Histologie	Adenokarcinom	9	20,4	0,500	15,8	0,779
	Dlaždicový	92	19,0		11,3	
	Jiný	6	18,3		11,3	
PS	0	17	35,8	0,004	ND	0,026
	1+2	90	13,1		11,0	
Dysfagie	Žádná až střední	85	21,0	<0,001	18,0	0,015
	Těžká	22	8,0		7,3	

PS: performance status, dg: diagnóza

Dále v tabulce 16 je v přehledu uveden statistický význam proměnných spojených s vlastním léčebným postupem. Kombinace s paklitaxelem byla stejně účinná jako kombinace bez paklitaxelu. Kratší medián přežití i doby do progresu (10,7 vs 20,0 a 8,0 vs 15,6 měsíců) byl zjištěn v případě nadprůměrného trvání neoadjuvantní léčby, rozdíl ale nebyl statisticky významný.

Tabulka 16 Vliv parametrů spojených s léčbou na přežití a dobu do progresu

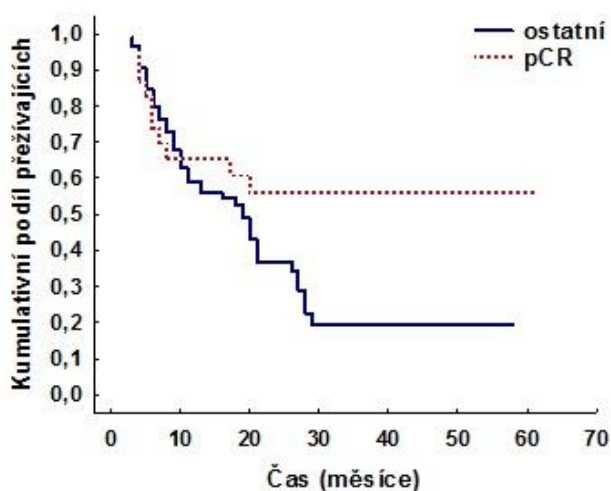
Parametr	Hodnota parametru	N	Medián přežití (měsíce)	p	Medián doby do progresu (měsíce)	p
Paklitaxel	Ano	44	20,0	0,412	15,0	0,832
	Ne	63	12,5		13,9	
Trvání CHRT	≤43 dnů	56	20,0	0,322	17,0	0,591
	>43 dnů	51	11,5		12,0	
Interval konec CHRT:operace	<46 dnů	41	23,9	0,652	16,0	0,570
	≥46 dnů	35	20,0		15,7	
pCR	Ano	22	26,4	0,010	ND	<0,001
	Ne	56	16,0		12,0	
pN0	Ano	42	28,4	0,021	ND	<0,001
	Ne	36	15,0		11,5	
Radikální resekce	Ano	63	27,0	<0,001	39,3	<0,001
	Ne	44	10,0		5,0	

CHRT: chemoradioterapie, pCR: patologicky kompletní remise, pN0: pooperačně negativní uzliny, ND: nedosaženo

Pro parametry „Trvání CHRT“ a „Interval konec CHRT:operace“ byl soubor rozdělen podle průměrné hodnoty

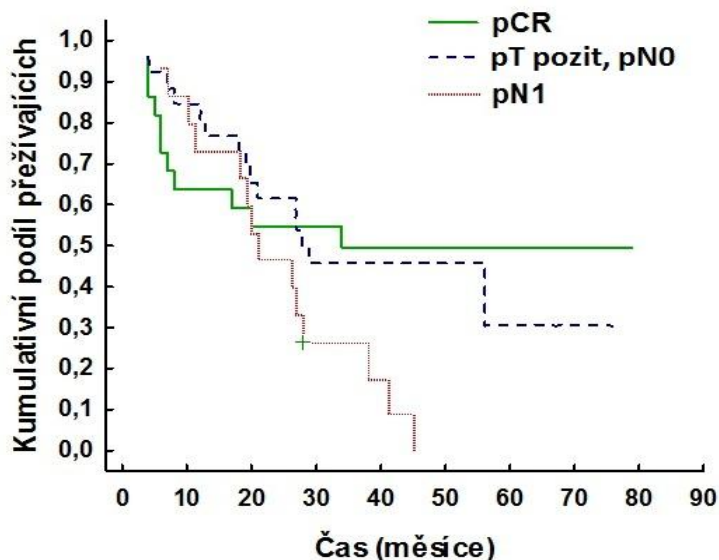
Jednoznačně příznivý vliv na přežití má provedení kurativní resekce a dosažení pCR (obrázek 3).

Obrázek 3 Vliv pCR na přežití: p=0,01



V případě operačně potvrzeného stadia s pozitivitou uzlin (pN1) bylo zjištěno významně kratší přežití ve srovnání s pN negativními případy (p=0,021) bez ohledu na odpověď primárního nádoru (pT0 nebo pT pozit, medián přežití 32,8 nebo 27,9 měsíce, pětileté přežití 50% a 32%, p=0,86) (obrázek 4).

Obrázek 4 Křivky přežití podle operačního histopatologického nálezu:
 pCR vs pTpozit,pN0: p=0,86
 pCR +pTpozit,pN0 vs pN1: p=0,021



5.2 Vliv nutričního stavu a nutriční podpory na výsledky léčby

5.2.1 Hmotnost, její změny a nežádoucí účinky chemoradioterapie

Průměrná hmotnost a BMI nemocných před zahájením léčby byly 72,1±14,7kg a 24,0±4,5 kg/m². Průměrné změny hmotnosti v příslušných intervalech byly tyto: Interval A (od prvních příznaků do zahájení CHRT) -7,8 kg (-9,7%), interval B (během CHRT) -2,3 kg (-3,1%) (tabulka 17).

Tabulka 17 Tělesná hmotnost a její změny před a během CHRT

Proměnná	Hmotnost a její změny kg ^{1/}	Relativní hodnoty % ^{1/}	Změny hmotnosti ≤-2% N(%)	Změny hmotnosti >-5% N(%)
Před příznaky	79,9(14,5)	100	NS	NS
Při začátku léčby	72,1(14,7)	90,1(18,3)	NS	NS
Na konci léčby	69,8(14,4)	87,3(18,0)	NS	NS
Interval A	-7,8(6,1)	-9,7(7,1)	22(20%)	75(70%)
Interval B	-2,3(3,3)	-3,1(5,0)	44(41%)	45(42%)

Interval A: od počátku příznaků do zahájení CHRT;

Interval B: od zahájení do ukončení chemoradioterapie;

NS: není stanoveno;

^{1/}průměr±směrodatná odchylka

Během CHRT (interval B) zaznamenalo úbytek hmotnosti 75 (70%) nemocných, 23 (21%) zvýšilo svoji hmotnost a 10 (9%) bylo během CHRT beze změny hmotnosti. Žádný nebo minimální ($\leq 2\%$) pokles hmotnosti byl zjištěn u 22 (20%) nemocných v intervalu A a u 44 (41%) v intervalu B. Klinicky významná ztráta hmotnosti ($\geq 5\%$) byla zjištěna u 75 (70%) pacientů v intervalu A a u 45 (42%) v intervalu B. Zbývajících 10 (9%) pacientů v intervalu A a 18 (17%) v intervalu B mělo nevýznamný úbytek hmotnosti 2-5%.

Porovnání výskytu a závažnosti nežádoucích účinků podle toho, jak velký úbytek hmotnosti byl zaznamenán v předchorobí a v průběhu terapie, je v přehledu zaznamenáno v tabulkách 18 a 19.

Tabulka 18 Vliv průměrné relativní ztráty hmotnosti 9,7% v období od počátku příznaků do zahájení CHRT (interval A) na toxicitu chemoradioterapie

Nežádoucí účinek stupně toxicity III a IV dle WHO	Relativní ztráta hmotnosti		p
	>9,7%	$\leq 9,7\%$	
Počet pacientů	N=52(%)	N=55(%)	
Leukopenie	13(25)	17(31)	0,526
Neutropenie	13(25)	19(35)	0,300
Anemie	2(4)	4(7)	0,679
Trombocytopenie	15(29)	18(33)	0,681
Nausea/zvracení	6(11)	2(4)	0,154
Slizniční mimo RT objem	1(2)	3(6)	0,618
Radiační esophagitis	13(25)	13(24)	1,000
Průjem	0(0)	1(2)	1,000
Zácpa	0(0)	1(2)	1,000
Febrilní neutropenie	3(6)	3(6)	1,000
Plicní toxicita	5(10)	4(7)	0,737
Kardiální toxicita	2(4)	2(4)	1,000

V souhrnu nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v četnosti nežádoucích účinků stupně závažnosti III a IV mezi skupinami pacientů s nadprůměrným a podprůměrným úbytkem hmotnosti v referenčním období. Byl zaznamenán pouze nesignifikantní trend ve smyslu vyšší četnosti nevolnosti/zvracení ve skupině s vyšším než průměrným úbytkem hmotnosti v předchorobí (11% versus 4%, $p=0,154$, tabulka 18), dále nesignifikantní trend pro vyšší četnost poradiační esofagitidy byl ve skupině s nadprůměrným úbytkem hmotnosti v průběhu CHRT (32% versus 18%, $p=0,114$), (tabulka 19), naopak ve skupině s nižším poklesem

hmotnosti při CHRT byla zjištěna nesignifikantně vyšší četnost plicní toxicity (12% versus 4%, $p=0,170$).

Tabulka 19 Vliv průměrné relativní ztráty hmotnosti 3,1% v období od zahájení do ukončení CHRT (interval B) na toxicitu chemoradioterapie

Nežádoucí účinek stupně toxicity III a IV dle WHO	Relativní ztráta hmotnosti		p
	$\geq 3,1\%$	$< 3,1\%$	
Počet	N=50(%)	N=57(%)	
Leukopenie	16(32)	14(27)	0,518
Neutropenie	18(36)	14(25)	0,212
Anemie	4(8)	2(4)	0,415
Trombocytopenie	18(36)	15(26)	0,301
Nausea/zvracení	3(6)	5(9)	0,721
Slizniční mimo RT objem	3(6)	1(2)	0,338
Radiační ezofagitis	16(32)	10(18)	0,114
Průjem	1(2)	0(0)	0,467
Zácpa	0(0)	1(2)	1,000
Febrilní neutropenie	3(6)	3(5)	1,000
Plicní toxicita	2(4)	7(12)	0,170
Kardiální toxicita	2(4)	2(4)	1,000

U pacientů s relativní ztrátou hmotnosti $>5\%$ v průběhu CHRT (interval B) byla zjištěna významně nižší pravděpodobnost obdržet plnou dávku chemoterapie (chí-kvadrát test, $p=0,042$) a vyšší četnost radiační ezofagitidy stupně III a IV (chí-kvadrát test, $p=0,020$) než u nemocných s minimální ztrátou hmotnosti $\leq 2\%$. Jinak nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi vedlejšími účinky chemoradioterapie (febrilní neutropenie, trombocytopenie, anémie, leukopenie, neutropenie) u pacientů s poklesem hmotnosti $\leq 2\%$ nebo $>5\%$ v hodnoceném období (intervaly A a B).

5.2.2 Změny hmotnosti a komplikace chirurgické léčby

Při hodnocení vlivu změn hmotnosti na výskyt chirurgických komplikací nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami operovaných pacientů s nadprůměrným nebo podprůměrným úbytkem hmotnosti v intervalu A nebo B. Pozorovali jsme pouze nesignifikantní trend u relativní změny hmotnosti v předchorobí. Ve skupině nemocných s nadprůměrným úbytkem hmotnosti byla větší četnost plicních insuficiencí než ve skupině s podprůměrným úbytkem (28% vs 12%, $p=0,091$).

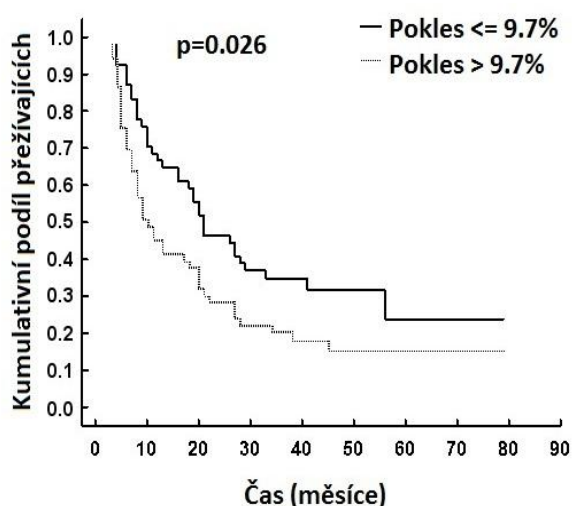
V pooperačním období do 30 dnů nebo v přímém důsledku operačních a pooperačních komplikací zemřelo celkem 10 pacientů, tři z nich s pooperačním

nálezem vzdálených metastáz. Rozdíly v absolutním ani relativním poklesu hodnot hmotnosti a BMI v obou referenčních intervalech mezi skupinou pacientů, kteří zemřeli na pooperační komplikace, a skupinou pacientů, kteří na tyto komplikace nezemřeli, nebyl prokázán jako významný. Nebyl zjištěn ani významný vliv ztráty hmotnosti na délku pooperační hospitalizace.

5.2.3 Změny hmotnosti ve vztahu k přežití a době do progresu

Byl vyhodnocen vztah mezi ztrátou hmotnosti a přežitím a/nebo dobou do progresu v intervalech A a B zvlášť. Pro interval A (od prvních příznaků do začátku léčby) bylo zjištěno, že úbytek hmotnosti větší než 9,7% (průměr) je spojen s horším přežitím ($p=0,026$, log-rank test) (obr. 5).

Obrázek 5 Význam relativní změny hmotnosti před zahájením léčby na přežití (soubor rozdělen podle 9,7% průměrného poklesu hmotnosti)



Byla zjištěna i kratší doba do progresu, ale nikoli statisticky významně ($p=0,114$, log-rank test). Pro interval B nebyly zjištěny významné korelace mezi nadprůměrnou a podprůměrnou ztrátou hmotnosti a přežitím (tabulka 20). Z toho důvodu byl vyhodnocen vztah mezi žádnou nebo minimální (t.j. $\leq 2\%$) nebo významnou (t.j. $> 5\%$) ztrátou hmotnosti v intervalech A a B. Bylo zjištěno, že nemocní s relativní ztrátou hmotnosti $> 5\%$ během CHRT (interval B) měli významně kratší přežití než ti s relativním úbytkem $\leq 2\%$ ($p=0,008$) a taktéž měli i kratší dobu do progresu ($p=0,033$). Pro interval A nebyly zjištěny rozdíly v přežití nebo době do

progrese podle velikosti ztráty hmotnosti $\leq 2\%$ nebo $> 5\%$. Při hodnocení vztahu mezi ztrátou hmotnosti v intervalu A nebo B a radikální resekcí bylo zjištěno, že pacienti s minimální ztrátou hmotnosti ($\leq 2\%$) mají častěji provedenu radikální resekcii než nemocní se závažným úbytkem hmotnosti ($> 5\%$), a to platilo s nesignifikantním trendem v obou intervalech (interval A: 77% vs. 55%, $p=0,107$ a interval B: 68% vs. 49%, $p=0,103$).

Tabulka 20 Vliv hmotnostních parametrů na přežití a dobu do progresu

Parametr	Hodnota proměnné podle průměru	N	Medián přežití (měsíce)	p	Medián doby do progresu (měsíce)	p
Změna v intervalu A						
Absolutní hmotnost	$\leq -7,8\text{kg}$	60	21,0	0,189	16,0	0,294
	$> -7,8\text{kg}$	47	11,3		8,0	
Absolutní BMI	$\leq -2,6$	57	20,9	0,184	16,0	0,207
	$> -2,6$	50	12,2		8,5	
Relativní hmotnost/BMI	$\leq -9,7\%$	54	21,0	0,026	17,4	0,110
	$> -9,7\%$	53	9,5		11,0	
Změna v intervalu B						
Absolutní hmotnost	$\leq -2,3\text{kg}$	61	20,0	0,680	13,2	0,996
	$> -2,3\text{kg}$	46	15,3		8,0	
Absolutní BMI	$\leq -0,8$	61	20,0	0,680	13,2	0,996
	$> -0,8$	46	15,3		8,0	
Relativní hmotnost/BMI	$\leq -3,1\%$	57	20,0	0,531	13,3	0,813
	$> -3,1\%$	50	15,1		8,0	

Interval A: od počátku příznaků do zahájení CHRT

Interval B: od zahájení do ukončení chemoradioterapie

5.2.4 Hodnocení vlivu nutriční intervence na výsledky léčby

Před zahájením terapie byla přítomná určitá porucha polykání u většiny pacientů. Jen v 9 případech (8%) nebyla dysfagie zjištěna. 39 (36%) pacientů mělo mírnou dysfagii, 37 (34%) středně závažnou a zbývajících 22 (20%) pacientů mělo těžkou dysfagii (viz definice kapitola 4.3). Všichni nemocní trpící střední nebo těžkou dysfagií obdrželi před začátkem CHRT tekutou orální výživu (ONS), nebo úplnou enterální výživu pomocí NJS. U 27 těchto pacientů bylo doporučeno zavedení NJS, ale skutečně realizováno bylo toto doporučení jen ve 20 případech. Během CHRT byli tři nemocní s těžkou dysfagií hospitalizováni pro progredující malnutrici přesto, že měli podpůrnou výživu pomocí NJS. U těchto nemocných byla

podána parenterální výživa. U 41 pacientů se střední až těžkou dysfagií byla podávána podpůrná výživa pomocí ONS bez nutnosti NJS nebo nitrožilní výživy.

Tabulka 21 Vliv nutričních parametrů na přežití a dobu do progresu

Parametr	Hodnota proměnné	N=107	Medián přežití (měsíce)	p	Medián doby do progresu (měsíce)	p
Změna hmotnosti v intervalu A	≤-9,7%	54	21,0	0,026	17,4	0,110
	>-9,7%	53	9,5		11,0	
Změna hmotnosti v intervalu B	≤-2%	44	19,4	0,008	18,1	0,034
	>-5%	45	8,6		7,2	
Sérový albumin před CHRT	>35g/l	93	19,0	0,021	16,4	0,094
	≤35 g/l	12	7,6		5,3	
Sérový albumin po CHRT	>35g/l	83	19,9	0,004	17,9	<0,001
	≤35 g/l	19	7,9		3,3	
NJ sonda	Ano	20	5,3	0,001	5,1	0,010
	Ne	87	19,5		17,9	
ONS	Ano	40	20,2	0,162	17,6	0,221
	Ne	47	13,0		11,5	

Interval A: změna hmotnosti v období od vzniku příznaků do zahájení chemoradioterapie; Interval B: změna hmotnosti během chemoradioterapie; ONS: perorální nutriční doplňky (oral nutritional supplements); CHRT: chemoradioterapie NJS: nasajejunální sonda

Po analýze vlivu různých metod podpůrné výživy na léčebné výsledky bylo zjištěno, že pacienti, u nichž musela být zavedena NJS (n=20) měli kratší přežití (5,3 měsíce oproti 19,5 měsíce, p=0,001) a kratší dobu do progresu (5,1 oproti 17,9 měsíce, p=0,010) ve srovnání se všemi ostatními (n=87). Ve skupině pacientů bez výživy NJS byla delší (i když statisticky nevýznamně) střední doba přežití (20,2 oproti 13,0 měsíce, p=0,162) i delší doba do progresu (17,6 oproti 11,5 měsíce, p=0,221) u těch, kteří obdrželi ONS (n=40) než u nemocných, kteří dostali pouze rady pro úpravu stravování (n=47). Nemocní s podpůrnou tekutou výživou měli také statisticky nevýznamně větší četnost radikálních resekcí než nemocní s pouhou nutriční edukací (70% vs. 57%, p=0,323). Naproti tomu jen 8 z 22 nemocných s těžkou dysfagií mohlo podstoupit radikální resekci a 4 z nich zemřeli v důsledku pooperačních komplikací.

Prognostický vliv nutričních parametrů na přežití a dobu do progresu byl hodnocen pomocí univariální analýzy. Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce 21. Statisticky významný vliv měl pokles hmotnosti v předchorobí – kratší přežití bylo spojeno s nadprůměrným relativním poklesem >9,7%. Nemocní se ztrátou hmotnosti během CHRT >5% měli kratší přežití ve srovnání s pacienty s minimálním úbytkem hmotnosti ≤2%. Nutnost zavedení NJS pro enterální výživu byla také ukazatelem kratší doby přežití.

5.3 Vztah vybraných laboratorních ukazatelů a výsledků léčby

5.3.1 Základní laboratorní parametry

Vyhodnocení změn koncentrací v průběhu chemoradioterapie (měření „VSTUP“, „CHRT1“ a „CHRT2“ – viz kapitola 4.4) bylo provedeno pro tyto parametry: sérové hodnoty hemoglobinu, lymfocytů, albuminu, prealbuminu, C-reaktivní protein (CRP), celková bílkovina, celkový plasmatický cholesterol, HDL cholesterol, triglyceridy. Bylo zjištěno, že hladina cholesterolu v séru klesla významně v měření CHRT1 oproti vstupním hodnotám, ovšem ANOVA test pro trend tohoto parametru ve všech měřeních nebyl statisticky významný. Hodnoty CRP se měnily v průběhu léčby číselně výrazně, s velkým rozptylem hodnot, ale bez statistické významnosti. Sérový albumin klesal v průběhu terapie (ANOVA test; $p=0,014$), hlavně při druhém měření ($p<0,001$). Také koncentrace triglyceridů se v čase změnila statisticky významně (ANOVA test; $p=0,036$), s nejnižší hladinou v měření CHRT1 (tabulka 22).

Tabulka 22 Změny albuminu, CRP, cholesterolu a triglyceridů během léčby

Parametr	VSTUP	CHRT1	CHRT2	Párový t-test	ANOVA
Albumin (g/l)	40,4±4,8	37,8±5,4	37,7±6,6	<0,001 ^I , <0,05 ^{II}	0,014
CRP (mg/l)	16,0±22,5	24,4±44,8	19,2±27,6	NS	NS
Cholesterol (mmol/l)	5,0±1,1	4,7±1,1	5,1±1,5	<0,01 ^I	NS
Triglyceridy (mmol/l)	1,5±0,7	1,4±0,3	1,6±0,6	NS	0,036

Všechny hodnoty zaznamenány jako průměr ± směrodatná odchylka

^I/ p-hodnota pro Vstup versus CHRT 1, ^{II}/ p-hodnota pro Vstup versus CHRT 2

Změny ostatních hodnocených parametrů v čase nebyly významné. Kolelační analýzou bylo zjištěno, že sérový albumin koreloval významně pozitivně s hmotností

v měření CHRT1 a CHRT2 (obě $p < 0,05$, $R = +0,425$, $R = +0,529$), s BMI pouze při měření CHRT1 ($R = +0,425$, $p < 0,05$). Negativní korelace albuminu s CRP byla zjištěna při vstupu do studie ($R = -0,356$, $p < 0,05$) a po zahájení léčby (CHRT1: $R = -0,412$, $p < 0,05$). Sérové triglyceridy korelovaly signifikantně pozitivně s BMI během všech tří odběrů (vždy $p < 0,01$, $R = +0,462$, $R = +0,837$, $R = +0,786$) a s objemem tělesného tuku při vstupním měření ($R = +0,425$, $p < 0,05$).

U výše uvedených laboratorních parametrů byla provedena univariační analýza (log-rank test) možného vlivu na přežití a dobu do progresu pro hodnoty zjištěné při odběru „VSTUP“, tzn. před zahájením chemoradioterapie u všech subjektů ($N = 107$) (tabulka 23). Pro tuto analýzu byl soubor rozdělen vždy podle průměrné hodnoty daného parametru. Trend významnosti byl zjištěn u sérových hodnot albuminu a to jak pro přežití ($p = 0,073$), tak pro dobu do progresu ($p = 0,118$), proto byl význam sérových hladin albuminu analyzován podrobněji.

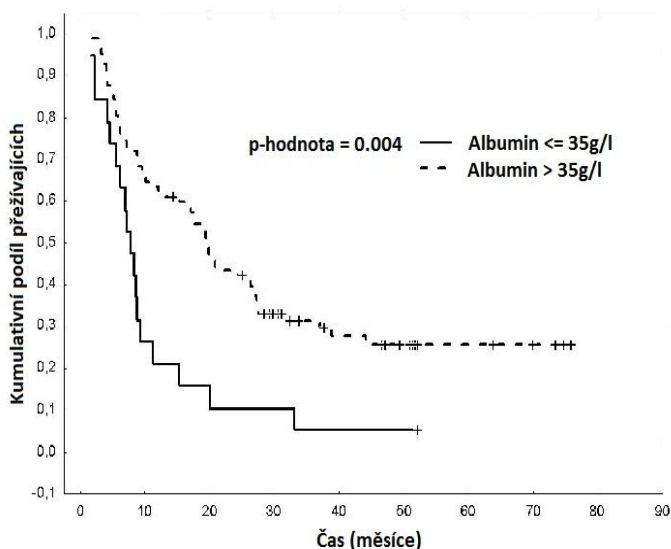
Tabulka 23 Vliv vstupních laboratorních parametrů na přežití a dobu do progresu

Parametr	Hodnota proměnné (podle průměru)	N	Medián přežití	p	Medián doby do progresu	p
Lymfocyty	$< 2,1 \times 10^9/L$	57	21,0	0,327	15,0	0,508
	$\geq 2,1 \times 10^9/L$	44	17,3		11,7	
Albumin	$< 40,4 \text{ g/L}$	54	15,1	0,073	7,5	0,118
	$\geq 40,4 \text{ g/L}$	48	20,8		16,0	
Prealbumin	$\leq 0,2 \text{ g/L}$	34	12,3	0,070	8,0	0,214
	$> 0,2 \text{ g/L}$	43	23,8		16,0	
CRP	$< 23,5 \text{ mg/L}$	69	20,0	0,294	16,0	0,142
	$\geq 23,5 \text{ mg/L}$	27	9,9		6,0	
Hgb	$< 138 \text{ g/L}$	50	11,0	0,339	6,5	0,503
	$\geq 138 \text{ g/L}$	52	20,0		15,5	
Cholesterol	$\leq 5 \text{ mmol/L}$	39	17,2	0,432	12,6	0,461
	$> 5 \text{ mmol/L}$	43	20,0		15,0	
Triglyceridy	$< 1,5 \text{ mmol/L}$	50	18,4	0,645	13,5	0,637
	$\geq 1,5 \text{ mmol/L}$	25	20,0		15,5	
HDL cholesterol	$< 1,5 \text{ mmol/L}$	36	13,0	0,322	10,8	0,537
	$\geq 1,5 \text{ mmol/L}$	32	20,0		16,4	
Celková bílkovina	$\leq 74 \text{ g/L}$	56	20,7	0,930	14,6	0,844
	$> 74 \text{ g/L}$	48	19,1		11,9	

5.3.2 Význam sérových hladin albuminu

Byla zjištěna průměrná sérová hladina albuminu $40,4 \pm 6,1$ g/l před zahájením léčby a $37,7 \pm 6,6$ g/l po ukončení CHRT. 12 pacientů (11%) mělo sníženou hladinu albumin (≤ 35 g/l) již před léčbou a 19 (18%) nemocných mělo nízký sérový albumin po léčbě. Koncentrace sérového albumin před zahájením i na konci léčby souvisela jak s přežitím, tak s dobou do progresu (tabulka 21). Byl zjištěn statisticky významně delší medián přežití u nemocných s normálními hodnotami sérového albuminu na počátku léčby než u nemocných se sníženou hladinou ve stejné době (19,0 měsíce vs 7,6 měsíce, $p=0,02$). Také střední doba do progresu byla delší u nemocných s normálním sérovým albuminem před začátkem léčby než u těch s nízkou hodnotou, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný (16,4 měsíce vs 5,3 měsíce; $p=0,094$). Při posuzování významu sérové hladiny albuminu na konci chemoradioterapie bylo zjištěno, že sérový albumin >35 g/l souvisí významně s delší dobou přežití i delší dobou do progresu (19,9 měsíce vs 7,9 měsíce; $p=0,005$; a 17,9 měsíce vs. 3,3 měsíce; $p=0,00064$) ve srovnání s nízkým albuminem pod 35 g/l (obrázek 6).

Obrázek 6 Přežití podle sérové koncentrace albuminu >35 g/l a ≤ 35 g/l na konci chemoradioterapie



Sérové hladiny albuminu měly negativní korelaci s hmotnostními úbytky. Nemocní s nižší ztrátou hmotnosti v intervalu A (od počátku příznaků do začátku

léčby) měli vyšší hladinu albuminu při zahájení terapie (odběr VSTUP, $R=-0,189$, $p=0,029$), zatímco nemocní s menším hmotnostním úbytkem v intervalu B (během CHRT) měli vyšší albumin při ukončení terapie (CHRT2, $R=-0,241$, $p=0,007$).

5.3.3 Leptin, SLR a profil mastných kyselin v průběhu chemoradioterapie

Laboratorní analýzy leptinémie, solubilního leptinového receptoru, IGF 1 a TNF- α a mastných kyselin v plasmatickém fosfatidylcholinu byly provedeny u 38 nemocných zařazených a léčených podle výše uvedeného protokolu. Jednalo se o 33 mužů a 5 žen, o průměrném věku 58,6 let (rozpětí 44-76). Histologicky převládal epidermoidní karcinom u 33 případů, 4x se vyskytl adenokarcinom, 1x nediferencovaný karcinom. Ve všech sledovaných charakteristikách i změnách hmotnosti se tento podsoubor významně nelišil od celého souboru pacientů.

V tabulce 24 jsou vyhodnoceny změny leptinémie, sérové koncentrace solubilního leptinového receptoru, TNF-alfa, IGF-1, změny v profilu mastných kyselin v plasmatickém fosfatidylcholinu a aktivity delta-9-desaturáz, delta-5-desaturáz a delta-6-desaturáz v průběhu léčby.

Koncentrace leptinu při odběru CHRT1 vzrostla o 43 % oproti odběru VSTUP, tento rozdíl však vzhledem k velikosti rozptylu nedosáhl statistické významnosti (t-test, $p=0,210$). Při dalším pokračování léčby koncentrace leptinu mírně poklesla, ale stále zůstávala vyšší než při vstupním vyšetření (o 11%). Trend hodnocený ANOVA nebyl statisticky významný ($p=0,210$). Koncentrace SLR během léčby statisticky signifikantně klesala (ANOVA; $p=0,001$), až o 15% při srovnání vstupního vyšetření a vyšetření na konci chemoterapie (t-test; $p<0,001$). Koncentrace TNF-alfa a IGF-1 se během léčby významně neměnily.

Při hodnocení změn zastoupení mastných kyselin v plasmatickém fosfatidylcholinu celé skupiny nemocných v průběhu léčby jsme zjistili statisticky významný pokles podílu kyseliny palmitové (16:0) po zahájení CHRT ($p=0,022$), dále se podíl 16:0 neměnil. Zastoupení kyseliny stearové (18:0) naopak po zahájení CHRT vzrostlo ($p=0,027$) a dále se významně nezměnilo. V případě podílu celkových nasycených mastných kyselin (Suma SFA) jsme našli po skončení CHRT statisticky významný pokles ($p=0,024$).

Tabulka 24 Sérové hladiny leptinu, SLR, TNF- α , IGF-1, profilu mastných kyselin v plazmatickém fosfatidylcholinu a aktivity desaturáz v průběhu léčby konkomitantní chemoradioterapií

Proměnná	VSTUP	CHRT1	CHRT2	Párový t-test	ANOVA
Leptin (ng/ml)	5,4±6,1	7,7±10,3	6,0±6,9	0,210	0,210
SLR (U/ml)	28,6±10,5	25,7±12,9	24,3±8,3	<0,01 ^{II}	<0,001
TNF- α (ng/ml)	1,4±0,9	1,3±0,8	1,4±1,7	NS	NS
IGF-1 (μ g/l)	225±125	254±154	261±125	NS	NS
FA (mol %)					
16:0	31,2±1,5	30,5±1,8	30,4±2,1	0,022 ^I	NS
18:0	13,4±1,3	13,8±1,4	13,56±1,4	0,027 ^I	NS
Σ SFA	44,8±1,3	44,5±1,5	44,1±1,5	0,024 ^{II}	NS
16:1 n-7	0,8±0,5	0,7±0,3	0,7±0,4	0,047 ^I , 0,026 ^{II}	0,033
18:1 n-9	11,9±2,3	11,2±2,1	11,5±2,3	0,016 ^I	NS
Σ MFA	14,9±2,9	14,1±2,7	14,5±3,0	0,018 ^I	NS
18:2 n-6	19,9±2,6	19,7±2,5	20,2±3,0	NS	NS
20:3 n-6	2,8±0,7	3,2±0,8	3,1±0,8	0,0003 ^I	0,003
20:4 n-6	11,0±2,1	11,4±2,1	11,1±2,2	NS	NS
Σ PUFA n-6	34,9±3,0	35,6±2,4	35,5±2,2	NS	NS
20:5 n-3	0,7±0,5	0,8±0,5	0,8±0,3	NS	NS
22:6 n-3	3,5±0,9	3,9±0,9	4,1±1,0	<0,05 ^I , <0,01 ^{II}	<0,001
Σ PUFA n-3	5,3±0,9	5,8±1,2	5,9±1,0	0,007 ^I , 0,07 ^{II}	0,016
D9D 16	0,03±0,01	0,02±0,01	0,023±0,01	0,056 ^I , 0,035 ^{II}	NS
D9D 18	0,91±0,26	0,83±0,22	0,88±0,22	0,009 ^I	NS
D5D	4,15±1,37	3,77±1,35	3,88±1,46	NS	NS
D6D	0,004±0,004	0,006±0,008	0,004±0,002	0,08 ^I	NS

Všechny proměnné zaznamenány jako průměr \pm směrodatná odchylka

^I/ významnost VSTUP versus CHRT1

^{II}/ významnost VSTUP versus CHRT2

SFA: saturevané mastné kyseliny, MFA: mononenasyčené FA, PUFA: vícenenasyčené FA, SLR: rozpustný leptinový receptor, mol%: molární procento, Σ : součet

D9D 16: delta-9-desaturáza 16:0/16:1 n-7, D9D 18: delta-9-desaturáza 18:0/18:1 n-9, D5D: delta-5-desaturáza, D6D: delta-6-desaturáza

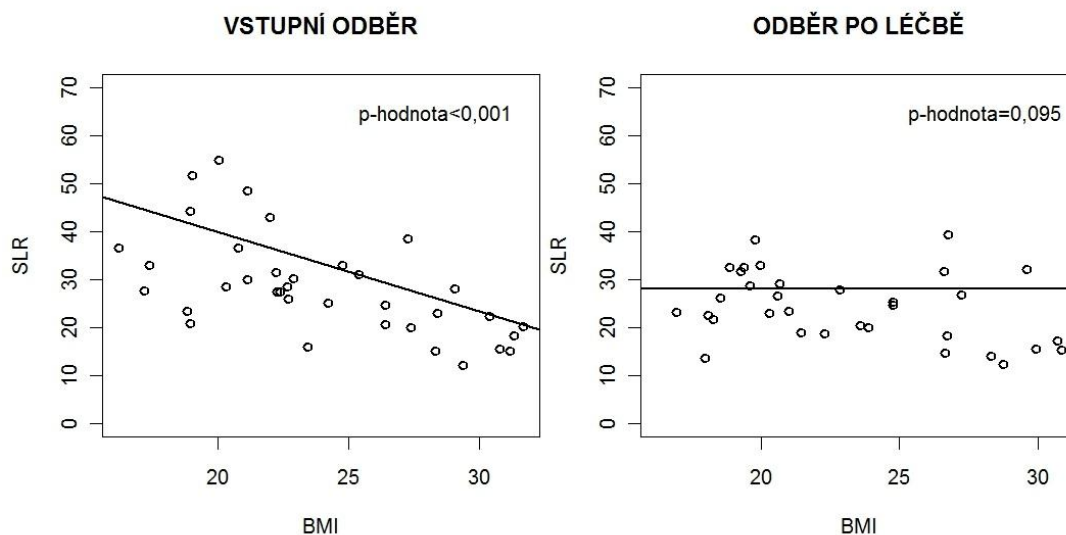
Dále jsme pozorovali významný pokles podílu kyseliny palmitolejové (16:1 n-7) v CHRT1 ($p=0,047$), který byl významný i v CHRT2 ($p=0,026$), rovněž trend hodnocený ANOVA testem byl významný ($p=0,033$). Stejné trendy jako u 16:1 n-7 byly pozorovány u celkových monoenoových mastných kyselin (Suma MFA), statisticky významný však byl jen pokles po zahájení CHRT, ale ANOVA test byl vysoce signifikantní ($p=0,003$). Zastoupení kyseliny dihommo-gamma-linolenové (20:3 n-6) významně stouplo v CHRT1 ($p=0,0003$), v CHRT2 již vzestup nebyl statisticky významný, ale ANOVA test byl významný s $p=0,033$. Zastoupení kyseliny arachidonové (20:4 n-6), stejně jako celkových PUFA n-6 se v průběhu léčby významně neměnily.

Zajímavý byl postupný výrazný vzestup (ANOVA; $p < 0,001$) podílu kyseliny dokosahexaenové (22:6 n-3), který byl významný při CHRT1 (t-test; $p < 0,05$), i na konci léčby (t-test; $p < 0,01$). Stejný trend sledovaly i podíly celkových n-3 PUFA (na konci léčby však vzestup nebyl již statisticky významný). Hodnoty poměrů n-6/n-3 mastných kyselin se v průběhu léčby neměnily. Když jsme hodnotili změny aktivit desaturáz během chemoterapie, našli jsme u D9D měřené jako poměr 16:1 n-76:1/16:0 v CHRT1 pokles na hranici statistické významnosti ($p = 0,056$), který v CHRT2 (na konci chemoterapie) byl již statisticky významný ($p = 0,035$). Aktivita D9D, vyjádřená poměrem 18:1 n-9/18:0, významně poklesla v CHRT1 ($p = 0,009$), dále již pokles nepokračoval. Indexy aktivit D5D i D6D nevykazovaly během chemoterapie významné změny.

5.3.4 Korelace cytokinů a mastných kyselin s BMI

Hodnoty SLR negativně korelovaly při vstupním měření s hodnotou BMI, po jejím skončení (CHRT2) již tato korelace vymizela (obrázek 7).

Obr. 7. Korelace koncentrace solubilního leptinového receptoru a BMI při vstupním odběru (VSTUP) a po ukončení CHRT (CHRT2).



Sérová hladina leptinu korelovala pozitivně s BMI (tabulka 25) a tělesným tukem ($R = +0,403$, $R = +0,341$, obě $p < 0,05$, $R = +0,517$, $p < 0,01$) ve všech měřeních a s triglyceridy po začátku léčby (CHRT1, $R = +0,638$, $p < 0,05$), zatímco negativní korelace se SLR (vždy $p < 0,01$, $R = -0,581$, $R = -0,652$, $R = -0,538$) byly vysoce

významné ve všech odběrech. Hodnoty BMI korelovaly pozitivně se zastoupením celkových nasycených mastných kyselin (suma-SFA) v plasmatickém PC (tabulka 25) ve všech měřeních, zatímco negativní korelace u celkových mononenasycených MK (Suma-MFA) byla jen na hranici statistické významnosti ($p=0,068$ u měření VSTUP a $p=0,055$ u měření CHRT1). Při testování vztahu relativní změny BMI s relativní změnou ostatních vyšetřovaných parametrů byla nalezena statisticky významná negativní korelace mezi změnou leptinémie a BMI po zahájení léčby (VSTUP vs CHRT1) ($R=-0,449$; $p=0,036$).

Celkové satureované MK pozitivně korelovaly s leptinem při měření před léčbou (VSTUP, $R=+0,527$, $p<0,05$). Byla také zjištěna významná negativní korelace celkových PUFA n-3 se SLR ($R=-0,504$, $p<0,05$) a CRP ($R=-0,466$, $p<0,05$) v měření CHRT1 a s TNF- α v měření CHRT2 ($R=-0,480$, $p<0,05$).

Tabulka 25. Korelace adipokinů a mastných kyselin s BMI

Parametr	Měření	Korelace s BMI	
		R	P
SLR (U/ml)	VSTUP	-0,573	<0,005
	CHRT1	-0,332	NS
	CHRT2	-0,307	NS
Leptin (ng/ml)	VSTUP	+0,767	<0,001
	CHRT1	+0,580	0,005
	CHRT2	+0,622	0,002
Σ SFA (mol %)	VSTUP	+0,460	0,031
	CHRT1	+0,625	0,002
	CHRT2	+0,472	0,026
Σ MFA (mol%)	VSTUP	-0,396	0,068
	CRT1	-0,415	0,055
	CRT2	-0,275	NS
Σ PUFA n-3 (mol %)	VSTUP	+0,113	NS
	CHRT1	+0,268	NS
	CHRT2	-0,027	NS

R: Spearmanův korelační koeficient, SLR: rozpustný leptinový receptor, SFA: satureované FA, MFA: mononenasycené FA, PUFA: vícenenasycené FA

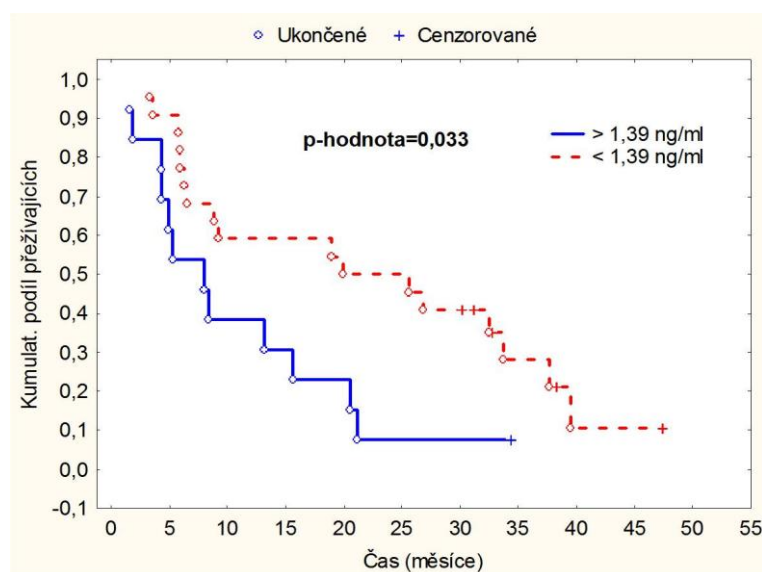
5.3.5 Prognostického významu cytokinů a mastných kyselin

Byla provedena jednorozměrná analýza vlivu na celkové přežití a dobu do progresu u 38 subjektů se stejnou dobou sledování jako v celém souboru pro

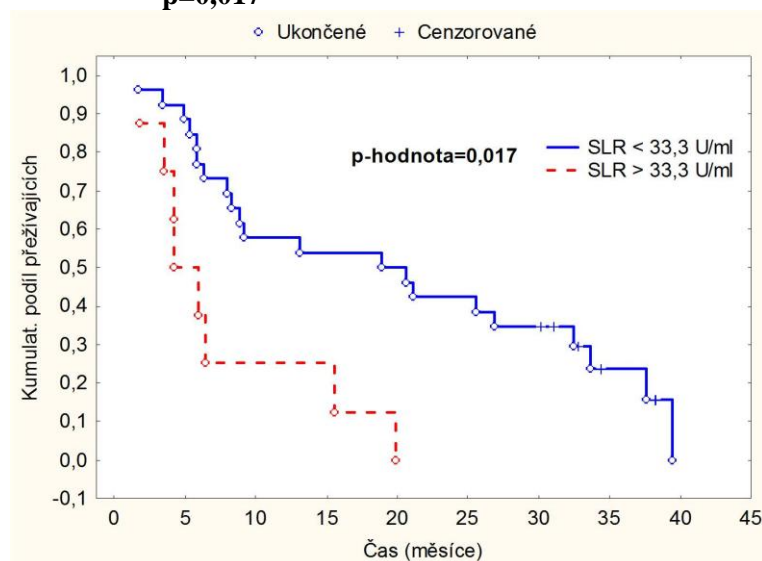
následující proměnné: leptin, SLR, TNF- α , IGF-1, FA 16:0, 18:0, 16:1n-7, 18:1n-9, 18:2n-6, 20:3n-6, 20:4n-6, 20:5n-3, 22:6n-3, Σ SFA, Σ MFA, Σ PUFAn-6, Σ PUFAn-3, s rozdělením souboru podle průměrné hodnoty parametru. Analýza potenciálního prognostického významu laboratorních parametrů byla prováděna pro hodnoty zjištěné při odběru „VSTUP“, tzn. před zahájením CHRT

Statistickou významnost pro přežití i pro dobu dogrese (obě $p=0,03$) měla koncentrace TNF- α , s lepší prognózou u nižších hodnot (obrázek 8).

Obrázek 8: Vliv koncentrace TNF- α před zahájením léčby na přežití: $p=0,033$



Obrázek 9: Vliv solubilního leptinového receptoru před začátkem léčby na přežití, $p=0,017$



Významně delší přežití bylo zjištěno u subjektů s nižšími vstupními hodnotami leptinového receptoru ($p=0,003$, obrázek 9), a nevýznamně delší přežití ($p=0,054$) bylo u osob s nadprůměrnou vstupní leptiněmi (tabulka 26)

Rozdílné zastoupení jednotlivých tříd FA nebylo pro přežití ani pro dobu do progresu významné (tabulka 26).

Tabulka 26 Vliv vstupních hodnot adipokinů a mastných kyselin na přežití a dobu do progresu (N=38)

Parametr	Rozdělení podle průměru	N	Medián přežití (měsíce)	p	Medián doby do progresu (měsíce)	p
SLR	<33,3 U/ml	28	18,5	0,017	16,0	0,582
	≥33,3 U/ml	9	4,5		5,5	
Leptinémie	<5,8 ng/ml	26	8,0	0,054	6,0	0,104
	≥5,8 ng/ml	11	27,0		30,0	
TNF α	<1,39 ng/ml	25	20,0	0,033	22,0	0,023
	≥1,39 ng/ml	13	8,0		4,0	
IGF 1	<226 μ g/L	23	13,0	0,890	18,0	0,372
	≥226 μ g/L	15	8,5		11,0	
Σ SFA	<45 mol%	20	19,0	0,205	18	0,282
	≥45 mol%	18	8,0		5,0	
Σ MFA	<15 mol%	23	12,0	0,865	20,0	0,156
	≥15 mol%	15	8,0		6,0	
Σ PUFAn-6	≤34 mol%	17	8,0	0,515	13,0	0,181
	>34 mol%	21	11,0		20,0	
Σ PUFA n-3	<5,3 mol%	25	9,0	0,642	12,0	0,965
	≥5,3 mol%	13	19,0		17,0	

SLR: solubilní leptinový receptor, TNF: tumor nekrotizující faktor α , IGF-1: insulin-like growth factor, Σ SFA: součet nasycených mastných kyselin, Σ MFA součet mononenasycených mastných kyselin, Σ PUFAn-6: součet n-6 vícenenasycených MK, Σ PUFA n-3: součet n-3 vícenenasycených MK

Kapitola 6

DISKUZE

6.1 Úloha paklitaxelu a prognostické ukazatele v léčebné kombinaci

Podle dostupných literárních údajů neoadjuvantní chemoradioterapie podaná před operací karcinomu jícnu příznivě ovlivňuje přežití o 13% po 2 letech oproti operaci samotné (GebSKI 2007). Převažující cytostatická kombinace v používaných multimodálních protokolech zkoumaných v randomizovaných studiích fáze III je cisplatina s 5FU. Důvod pro volbu nové kombinace v našem protokolu pocházel z úspěšných výsledů studie fáze II (Meluch 1999), kde bylo dosaženo vysoké četnosti kompletních remisí, což je pozitivní prediktivní ukazatel přežití, a přitom byla léčba provázena nízkou toxicitou. Ve více studiích bylo prokázáno, že dlouhodobá kontinuální infuze 5FU výhodná oproti podání v jiných schématech, při minimálně stejné účinnosti se maximalizuje radiosenzibilizační účinek léku a je nižší slizniční toxicita (Meta-analysis Group in Cancer 1998, Poplin 2005).

V našem souboru 107 nemocných s karcinomem jícnu byl pozorovaný medián přežití 18 měsíců, tříleté přežití 27% a četnost radikálních resekcí 59%. Nejčastější příčinou neprovedení radikální resekce byly vzdálené metastázy nalezené předoperačně u 9 subjektů a perioperačně u 8, celkem u 17 (16%) nemocných. Vzdálené metastázy byly také hlavní příčinou recidiv s přítomností u 74% všech recidivujících pacientů, někdy spojené též s lokální progresí, zatímco samostatná lokální recidiva se objevila u 26% recidiv choroby. Toto pozorování je obdobné jako v jiných publikovaných souborech (Gray 2005, Kelsey 2007).

Neoadjuvantní CHRT může být spojena s vyšším rizikem chirurgické mortality i morbidity. V jedné metaanalýze (Urschel 2003) autoři pozorovali nesignifikantní trend ke zvýšené pooperační mortalitě ve skupině s chemoradioterapií, i když četnost plicních komplikací byla stejná v obou léčebných postupech. Jiná metaanalýza prokázala statisticky významně vyšší pooperační mortalitu při multimodálním

postupu (Fiorica 2004). Pooperační mortalita v našem souboru byla 13%, podobné výsledky (9% - 12,8%) publikovali také jiní autoři (Stahl 1996, Bedenne 2007, Frechette 2004). Operační mortalita byla relativně vysoká, přestože všichni pacienti byli operováni v centru s velkým objemem léčených. K této mortalitě mohl přispět zvláště nepříznivý nutriční stav pacientů spojený s těžkou dysfagií, i když pouze jedna třetina pacientů s těžkou dysfagií byla schopna podstoupit operaci. Pro malý počet ovšem nebylo možné prokázat statisticky významný vliv žádného rizikového faktoru na operační mortalitu.

Přestože paklitaxel byl použit jako součást CHRT u karcinomu jícnu v několika jiných studiích (Safran 1996, Weiner 1997, Berg 2000, Swisher 2003), nebyla publikována žádná práce, která by hodnotila vliv přidání paklitaxelu ke kombinaci platinového derivátu a 5FU. V retrospektivní studii (Frechette 2004) byl srovnán výsledek dvou režimů – cisplatina + 5FU nebo karboplatina + paklitaxel s totožnými výsledky (26% nebo 31% pro 3leté přežití), velmi podobnými našemu souboru. Jiná prospektivní studie (Adelstein 2000) rovněž posuzovala nerandomizované soubory, s chemoterapií ve složení cisplatina s 4 denním podáváním 5FU oproti cisplatině s 24 hodinovou infuzí paklitaxelu. Ovšem tyto kombinace podávané konkomitantně s hyperfrakcionovanou radioterapií byly doprovázeny výrazným nárůstem nežádoucích účinků (Wright 1997). Třilékové kombinace cytostatik často vykazují vyšší četnost odpovědí než dvojkombinace, aniž by tato výhoda znamenala lepší přežití (Delbaldo 2004), ale v předoperační terapii to může být významné. V našem souboru s paklitaxelem byla zaznamenána statisticky významně ($p=0,034$) vyšší hematologická toxicita s vysokým počtem vynucených hospitalizací pro febrilní neutropenie, aniž by byla zjištěna lepší účinnost. V naší studii šlo prospektivně o dosažení co nejlepší lokoregionální účinnosti a co nejnižší toxicity a paklitaxel měl být podáván všem nemocným. Nezamýšleným důsledkem přechodné nedostupnosti paklitaxelu ze zdravotního pojištění pro některé subjekty je možnost retrospektivní analýzy CHRT s paklitaxelem a stejné terapie bez paklitaxelu. I když soubor nemá dostatečnou statistickou sílu pro zjištění menších rozdílů mezi jednotlivými parametry, účinnost kombinace s paklitaxelem i bez něj ve smyslu kompletní remise, doby do progresu i přežití se statisticky nelišila. Podle očekávání byla hematologická i slizniční toxicita trojkombinace vyšší, i když celkově

tolerance této konkomitantní chemoradioterapie byla velmi dobrá. Cisplatina byla použita místo karboplatiny v druhé sérii chemoterapie u tří nemocných v rameni s paklitaxelem a u sedmi pacientů ve skupině bez paklitaxelu, protože po prvním cyklu došlo k trombocytopenii stupně 3 - 4, přikládané karboplatině. To se mohlo podílet na nižší četnosti leukopenií a neutropenií a vyšším počtu nevolnosti a zvracení v rameni bez paklitaxelu. Nemáme dosud vysvětlení pro významně vyšší četnost trombocytopenií v rameni bez paklitaxelu.

Bylo zjištěno 35% patologicky kompletních remisí (pCR) u radikálně operovaných nemocných. Univariční analýza potvrdila významně lepší prognózu u těchto pacientů, v souhlase s jinými publikacemi (Ancona 2001, Swisher 2003). Za důležité považujeme pozorování, že medián i dlouhodobé přežívání u pacientů s reziduálním nálezem ve stěně jícnu a přitom negativními uzlinami (pN0) se neliší od skupiny s pCR. K podobnému zjištění došla retrospektivní analýza 243 pacientů léčených v Irsku (Reynolds 2007), kde pN0 operační nález byl nejvýznamnější pozitivní prognostický faktor. Pooperační patologické stadium po neadjuvantní léčbě je tedy důležitým ukazatelem pravděpodobnosti přežití. Recidiva a následné úmrtí nastalo v našem souboru u všech pN pozitivních pacientů do 4 let od diagnózy.

6.2 Výživové parametry a nutriční podpora

V tomto prospektivním sledování bylo prokázáno, že úvodní stupeň závažnosti dysfagie a ztráta hmotnosti před zahájením terapie i v průběhu chemoradioterapie, byly významnými nepříznivými prognostickými faktory. U většiny pacientů byl zaznamenán úbytek tělesné hmotnosti před začátkem léčby. Průměrný pokles hmotnosti byl 7,8 kg (9,7%). Tato hodnota bývá v literatuře uváděna jako kritická pro zhoršení prognózy (Hennequin 2001). Jiná studie s CHRT u lokálně pokročilých karcinomů jícnu prokázala, že úvodní ztráta hmotnosti je významná pro předpověď odpovědi na léčbu (Di Fiore 2007). Několik prací prokázalo, že dokonce již úbytek nad 5% tělesné hmotnosti je spojen s kratším přežitím (Jeremic 1995, O'Brien 2006). V našem souboru nemocných ztráta hmotnosti během CHRT významně ovlivnila jak přežití, tak dobu do progresu. Bylo zjištěno, že nemocní s poklesem hmotnosti více než 5% během CHRT ve srovnání s těmi s minimální nebo žádnou ztrátou ($\leq 2\%$)

měli významně kratší přežití i dobu do progresu. Předpokládá se, že horší prognóza nemocných s poklesem hmotnosti může souviset spíše s tím, že obdrží menší dávku chemoterapie a mají výraznější projevy toxicity léčby, než s horší odpovědí nádoru na léčbu (Andreyev 1998). Toto tvrzení koresponduje s naším zjištěním, že pokles hmotnosti o více než 5% během CHRT byl spojen s významně menší pravděpodobností obdržet plnou dávku chemoterapie (chi-kvadrát test, $p=0,042$), než v případě poklesu $\leq 2\%$.

U pacientů léčených CHRT pro karcinom jícnu byly pozorovány výraznější nežádoucí účinky v případě vyšší úvodní ztráty hmotnosti (Andreyev 1998), ale v našem souboru toto pozorování nebylo potvrzeno. Pouze těžká radiační ezofagitida korelovala s poklesem hmotnosti $>5\%$ během CHRT, ale v tomto případě byl pokles hmotnosti naopak vyvolán ezofagitidou. Pokles hmotnosti před léčbou nebo v jejím průběhu nevedl ke zvýšení četnosti jiných nežádoucích účinků chemoradioterapie (jako febrilní neutropenie, trombocytopenie, anémie, leukopenie) ani k významně většímu riziku operačních komplikací nebo peroperačního úmrtí.

Co se týče významu nutriční podpory, bylo zjištěno, že nemocní se středně závažnou dysfagií živěni tekutou orální výživou (a přitom nemuseli mít NJS) měli delší přežití než nemocní s pouhým dietním doporučením, tento rozdíl ale nebyl statisticky významný. Za významné považujeme zjištění, že nemocní se středně závažnou dysfagií živěni ONS se nelišili v hodnotách sérového albuminu od pacientů s lehkou dysfagií. Hladina albuminu patřila v této studii k významným prediktorům přežití i doby do progresu. Podpurná výživa zřejmě může zajistit lepší hodnoty albuminu u středně těžkých dysfagií a zlepšením nutričního stavu přispět k úspěchu léčby. Na druhé straně jsme pozorovali, že nemocní s těžkou dysfagií, u kterých bylo nutno zavést nasojejunální sondu, měli kratší dobu přežití. U nemocných s těžkým stupněm dysfagie již zřejmě vzhledem k pokročilosti vlastního nádorového onemocnění nutriční podpora nedokáže zlepšit prognózu nemocných. Před zahájením léčby se u 20% pacientů vyskytovala těžká dysfagie. Pouze jedna třetina těchto pacientů s těžkou dysfagií mohla podstoupit radikální resekci ($N=8$) a polovina z nich ($N=4$) zemřela v důsledku chirurgických komplikací. Těžká dysfagie byla také spojena s horší prognózou přežití. Podobné pozorování publikoval DiFiore (Di Fiore

2007), a v této práci byla hodnota Atkinsonova skóre pro dysfagii (Atkinson 1977) nezávislým faktorem pro přežití.

6.3 Význam sérového albuminu pro výsledky léčby

V našem sledování byla zjištěna souvislost sérové hladiny albuminu před zahájením a na konci CHRT jak s přežitím, tak s dobou do progresu. Byl zjištěn statisticky významně delší medián přežití u pacientů s hladinou sérového albuminu nad 35 g/l na začátku CHRT než u nemocných s hladinou albuminu nižší než 35g/l ve stejné době. V souhlase s tímto pozorováním je publikovaná metaanalýza 59 studií, ve které byl sérový albumin popsán jako významný pro předpověď přežití na nádorové onemocnění (Gupta a Lis 2010). Sérový albumin je pokládán za jeden z nejvýznamnějších ukazatelů nutričního stavu pacientů se zhoubnými nádory. Je negativně ovlivněn malnutricí a zánětem (Yeun 1998). Vztah mezi hladinami sérového albuminu před a po CHRT a přežitím celkovým i do progresu nemoci ukazuje na možný význam podpůrné výživy. V tomto souboru bylo také zjištěno, že nemocní se středně závažnou dysfagií živení tekutou orální výživou se nelišili v hodnotách sérového albuminu od pacientů s lehkou dysfagií. Pro lepší prognózu léčby by mělo být prospěšné udržení sérové koncentrace albuminu v příslušných fyziologických mezích.

6.4 Sérové adipocytokiny, TNF a IGF-1

Sledovali jsme soubor nemocných s pokročilým karcinomem jícnu, u kterých byl zaznamenán předléčebný hmotnostní pokles v průměru 10% tělesné hmotnosti. Hladiny leptinu při vstupu do sledování byly pod průměrem, zjištěným v české populaci (Stejskal 1999). Po zahájení léčby (měření CHRT1) jsme zjistili vzestup leptinémie (o 43%), který však vzhledem k velikosti rozptylu nedosáhl statistické významnosti. Při posledním vyšetření jsme pozorovali pokles koncentrace sérového leptinu, jeho hladina však stále převyšovala výchozí hodnotu (o 11%), přesto, že v průběhu léčby pokračoval hmotnostní úbytek.

Literární údaje o hladinách leptinu u nádorových onemocnění se různí. U některých typů zhoubných nádorů (karcinom prsu, tlustého střeva, prostaty, ale i adenokarcinom distálního jícnu) byly popsány zvýšené hladiny leptinémie (Chow 1998). Na druhou stranu jsou u nemocných s anorexií a kachexií, provázejících pokročilé nádory gastrointestinálního traktu většinou nalézány snížené, případně nezměněné koncentrace sérového leptinu (Bolukbas 2004, Tessitore 2000). Vzestup leptinémie v průběhu chemoterapie pozoroval Usuki (Usuki 1998), který vyvozoval, že chemoterapie by možná mohla přímo zvyšovat sekreci leptinu.

V průběhu chemoradioterapie jsme pozorovali postupný pokles hladiny SLR, který byl statisticky významný jak na počátku CHRT, tak i po jejím skončení. Před léčbou i v průběhu léčby jsme našli významné negativní korelace mezi hladinou leptinu a SLR, což odpovídá literárním údajům o recipročních vztazích mezi jejich koncentracemi (Křížová 2002). Před léčbou jsme zaznamenali očekávanou negativní korelaci mezi SLR a BMI (Van Dielen 2002), v průběhu léčby i po jejím skončení již SLR a BMI vzájemně nekorelovaly. Koncentrace SLR v průběhu chemoradioterapie stále klesaly, bez ohledu na hmotnostné úbytek. Význam tohoto nálezu není jasný, stejně jako nejsou jasné mechanismy, jakými by se SLR mohl uplatňovat v patogeneze karcinomu jícnu. Přesné mechanismy regulace hladin SLR dosud nejsou zcela objasněny, uplatňuje se řada faktorů (Chan 2002). Jelikož plasmatické hladiny SLR korelují s hustotou leptinových receptorů na buněčných membránách (Maamra 2001), nelze vyloučit, že chemoradioterapie by mohla působit pokles hustoty leptinových receptorů na buněčných membránách. Pokles hustoty leptinových receptorů by mohl být spojen s příznivým účinkem léčby (Wiwanitkit 2007). Zhao et al.(2005) našli duální expresi leptinu a leptinového receptoru v tkáni intestinálního typu žaludečního karcinomu a uzavřeli, že leptinový systém by mohl působit u intestinálního typu žaludečního karcinomu jako růstový faktor podporující angiogenezu autokrinní a/nebo parakrinní cestou. V této práci jsme zjistili, že koncentrace SLR byly prognostickým faktorem přežití. Nižší koncentrace SLR byly spojeny s lepší prognózou výsledků léčby.

V průběhu chemoterapie jsme nezaznamenali významné změny koncentrace TNF-alfa. Tento cytokin je jedním z faktorů, které hrají aktivní roli v rozvoji nádorové anorexie a kachexie (Toomey, 1995) a současně patří mezi stimulanty

sekrece leptinu (Zhang, 2000). Rovněž nedošlo k významným změnám koncentrací IGF-1.

6.5 Profily mastných kyselin během chemoradioterapie

Chemoterapie vedla u našeho souboru nemocných s karcinomem jícnu ke změnám složení mastných kyselin v plazmatickém PC. Došlo k významnému poklesu kyseliny palmitové (16:0), celkových SFA a na začátku chemoterapie i k významnému poklesu podílu kyseliny palmitolejové (16:1 n-7) a celkových MFA, cholesterolu a triglyceridů. Pozorovali jsme významný pokles aktivity SCD-1. Výsledky odpovídají snížené lipogenezi, korespondující s poklesem hmotnosti. Po rozdělení celého souboru na tercily podle BMI měly osoby v nejvyšším tercilu podle očekávání vyšší koncentraci leptinu (Considine, 1996) a současně vyšší podíl SFA v poměru k MFA, což by mohlo být částečně vysvětleno inhibičním působením leptinu na SCD-1. Lze také uvažovat o možném poklesu aktivity SCD-1 v důsledku chemoterapie, což by bylo z hlediska hledání potenciálních cílů léčby velmi zajímavé. V tkáni karcinomu jícnu byla nalezena zvýšená exprese m-RNA SCD-1 (Li 1994) a nedávno bylo v experimentu zjištěno, že snížení exprese SCD-1 v buňkách plicního karcinomu oddálilo a zpomalilo růst tumoru. Aktivita SCD-1 byla ve zmiňované práci spojena s rychlostí buněčné proliferace i invazivity nádorových buněk A549 a byla klíčovým faktorem tumorigeneze (Scaglia a Igal 2010). V průběhu chemoradioterapie jsme dále zjistili vzestup podílu DHA i celkových PUFA n-3 a zvýšení podílu DGLA(20:3 n-6) v plazmatickém PC. Nejistili jsme významné změny aktivit D5D ani D6D. Uvedené nálezy v hladinách PUFA nebyly dosud u nemocných s nádorovým onemocněním po chemoradioterapii popsány a jejich význam není jasný. Může se zde uplatňovat vliv chemoterapie na aktivitu hormon-senzitivní lipázy i selektivní preference při lipomobilizaci jednotlivých mastných kyselin během hmotnostního poklesu (Raclot 1997). Statisticky významný vzestup mastných kyselin včetně PUFA n-3 v plazmatickém PC byl popsán u obézních žen, které po redukční dietě udržely po dobu jednoho roku hmotnostní úbytek cca 9% (Kunešová 2002). Význam tohoto nálezu u nemocných po chemoradioterapii nelze zatím zhodnotit. Experimentální studie uvádí, že zvýšení

obsahu DHA v buňkách střevního karcinomu snižovalo jejich tendenci k metastázám (Iigo 1997), nebo že zvýšený obsah DHA ve fosfolipidech nádorových buněk je může činit náchylnějšími k lipoperoxidaci a k následné apoptóze (Latham 1998). Zvýšený obsah PUFA n-3 snižoval angiogenezi v nádorové tkáni (Wen 2003).

V této studii byla také pozorována negativní korelace hladin PUFA n-3 s koncentrací SLR, příčina tohoto nálezu není jasná. Bylo by možné spekulovat o vlivu PUFA n-3 na genovou expresi leptinových receptorů (Huang 2004). Byla také pozorována významná negativní korelace celkových PUFA n-3 s CRP a TNF- α . Tento výsledek by mohl být vysvětlen negativním vlivem PUFA n-3 na tvorbu proinflamatorních cytokinů a proteinů akutní fáze (Calder 2003, Barber 2004).

V tomto souboru nemocných byl zjištěn prognostický význam koncentrace TNF α z odběru před léčbou, s kratší dobou přežití i dobou dogrese v případech nadprůměrných hodnot TNF α . Obdobný nálezn byl pozorován v jedné studii u karcinomu prsu, kdy byla vysoká koncentrace TNF α nezávislým prediktorem horšího přežití nemocných (Papadopoulou 2010), podobně v prospektivní studii u pacientů s nasofaryngeálním karcinomem hodnoty sérového TNF α předpovídaly vznik vzdálených metastáz po léčbě, invazi do kostí i zhoršené přežití (Lu 2011). Naproti tomu v jiné studii u pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic nebyly TNF α ani TGF β 1 markery odpovědi na léčbu a přežití (Kumar 2010).

Kapitola 7

ZÁVĚRY

1. Studie prokázala prognostickou úlohu negativity spádových uzlin v resektu po neadjuvantní chemoradioterapii. Dlouhodobé přežití nemocných s pN1 nálezem je velmi nepříznivé. Hlavní příčinou selhání léčby je vznik vzdálených metastáz.

2. Nebyl prokázán prospěch přidání paklitaxelu do cytostatické kombinace s cisplatinou a fluorouracilem, byla tím zvýšena četnost a závažnost nežádoucích účinků, bez vlivu na léčebné výsledky.

3. Ztráta hmotnosti před zahájením terapie i v průběhu chemoradioterapie byly významnými prognostickými faktory přežití a doby do progresu.

4. Dostatečná nutriční podpora a stabilizace hmotnosti může zvýšit pravděpodobnost dosažení plné dávky chemoradioterapie a provedení radikální resekce.

5. Stupeň dysfagie před zahájením léčby byl jedním z významných prognostických ukazatelů přežití. Nemocní s těžkou dysfagií mají významně horší prognózu než pacienti s žádnou až střední dysfagií.

6. Byl zjištěn statisticky významně delší medián přežití u pacientů s hladinou sérového albuminu nad 35 g/l (hranice normy) na začátku i na konci CHRT než u nemocných s hladinou albuminu nižší než 35g/l ve stejné době.

7. Konkomitantní chemoradioterapie vedla v tomto sledování k významnému přechodnému vzestupu koncentrace sérového leptinu a poklesu hladiny solubilního leptinového receptoru, přestože pokračoval hmotnostní úbytek. Nižší koncentrace SLR byly spojeny s delším přežitím nemocných.

8. Konkomitantní chemoradioterapie vedla také k významným změnám v zastoupení mastných kyselin v plazmatickém PC, zejména poklesu podílu

palmitolejové kyseliny (16:1 n-7) a olejové kyseliny, zřejmě v souvislosti s poklesem aktivity SCD-1 a vzestupu dihomogamma-linolenové kyseliny, dokosahexaenové kyseliny a celkových PUFA n-3.

9. Výsledky ukazují na možnost přímého zásahu chemoradioterapie do mechanismů regulace tělesné hmotnosti a nutričního stavu u nemocných s pokročilým karcinomem jícnu.

SEZNAM ZKRATEK

AA	kyselina arachidonová
ALA	kyselina alfa-linolenové
ASCO	American Society for Clinical Oncology
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
CE	estery cholesterolu
CI	konfidenční interval (interval spolehlivosti)
CoA	koenzym A
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
ČR	Česká republika
DGLA	kyselina dihomogamma-linolenová
DHA	kyselina dokosaheptaenová
D5D	delta-5 desaturáza
D6D	delta-6 desaturáza
D9D	delta-9-desaturáza
ECF	epirubicin, cisplatina, fluorouracil
EPA	kyselina eikosapentaenová
FA	fatty acid(s)
FAME	metylestery mastných kyselin
FASN	syntáza mastných kyselin (fatty acid synthase)
Gy	gray
HDL-cholesterol	high density lipoprotein - cholesterol
HR	hazard ratio
CHRT	chemoradioterapie
CHT	chemoterapie
IF	impact factor
IGF-1	insulin-like growth factor 1
IL-1, IL-6	interleukin-1, interleukin-6
LC-PUFA	vícenasycených mastné kyseliny s delším řetězcem

MFA	mononenasycené mastné kyseliny
MK	mastné kyseliny
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NJS	nasojejunální sonda
NPY	neuropeptid Y
ONS	tekutá perorální výživa (oral nutritional supplements)
PET	pozitronová emisní tomografie
PC	phosphatidyl-cholin
pCR	pooperačně patologická kompletní remise
pN0	pooperačně patologicky negativní uzliny
pN1	pooperačně patologicky pozitivní uzliny
PS	performance status
PUFA	vícenenasycené mastné kyseliny
R	korelační koeficient
RT	radioterapie
RTOG	Radiation Therapy and Oncology Group
SFA	saturated fatty acids (nasycené mastné kyseliny)
SLR	solubilní leptinový receptor
SCD-1	stearoyl-CoA desaturáza 1
TG	triglyceridy
TNF- α	tumor-necrosis-factor alfa (tumor nekrotizující faktor alfa)
vs	versus
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
WHO	World Health Organisation
1. LF UK	1. lékařská fakulta University Karlovy
5FU	5fluorouracil

LITERATURA

- Adelstein DJ, Rice TW, Rybicky LA et al. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil –based therapy. *J Clin Oncol* 2000, 18 (10):2032-2039
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996, 382:250-252
- Ajani JA, Ilson DH, Daughery K et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1086-1091
- Ancona E, Ruol A, Santi S *et al.* Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001; 91:2165-74
- Andreyev HJN, Norman AR, Oates J et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Europ J Cancer* 1998, 34(4):503-509
- Atkinson M. Diseases of the alimentary system. *Dysphagia Br Med J* 1977, 1:91-93
- Barber MD, Preston T, McMillan DC et al. Modulation of the liver export protein synthetic response to feeding by an n-3 fatty-acid-enriched nutritional supplement is associated with anabolism in cachectic cancer patients. *Clin Sci(Lond)* 2004, 106:359-364
- Bell-Anderson KS & Bryson JM. Leptin as a potential treatment for obesity. *Treat Endocrinol* 2004, 3:11-18
- Bates SH, Myers MG, Jr. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends Endocrinol Metab* 2003, 14:447-452
- Bedenne L, Michel P, Bouché O *et al.* Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160-8
- Berg D, Clamon G, Riggs C Jr. et al. Phase II trial od paclitaxel and carboplatin chemotherapy combined with radiation and surgery for the treatment of patients with epidermoid or adenocarcinoma of the esophagus. *ProcASCO* 2000, 19:321a
- Bolukbas FF, Kilic H, Bolukbas C et al. Serum leptin concentratuion and advanced gastrointestinal cancers: a case controlled study. *BMC Cancer* 2004, 4:28-33
- Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001, 4:541-546
- Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003, 38:342-352
- Carroll KK: Obesity as a risk factor for certain types of cancer. *Lipids* 1988, 33:1055
- Chow WH, Blot WJ, Vaughan IL et al. Body mass index and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:150-155

- Chan JL, Blüher S, Yiannakouris N et al. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes* 2002 Jul; 51(7):2105-12
- Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14, suppl. 5: 128
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996, 334:292-5
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999, 281:1623-1627
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20
- Deans Ch, Wigmore S. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005, 8:265-269
- Delbaldo C, Michiels S, Syz N et al. Benefits of adding a drug to single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004, 292:470-84
- Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V et al. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 293:622-628
- Di Fiore F, Lacleire S, Pop D et al. Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patient treated by definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:2557-2563
- Fiorica F, DiBona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004, 53(7):925-930
- Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. 2006; 49:394-397
- Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C et al. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993, 11:1118-1123
- Fréchette E, Buck DA, Kaplan BJ *et al.* Esophageal cancer: outcomes of surgery, neoadjuvant chemotherapy, and three-dimension conformal radiotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 87:68-74
- Gallus S, LaVecchia C, Levi F et al. Leanness and squamous cell oesophageal cancer. *Annals of Oncol* 2001, 12(7):975-979
- Ge H, Huang L, Pourbahrami T et al. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002, 277:45898– 45903
- GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM *et al.* Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8:226-34
- Gray JR, Hainsworth JD, Meluch AA et al. Concurrent Paclitaxel/Carboplatin/Infusional 5-FU/Radiation therapy with or without subsequent esophageal resection in patients with localized esophageal cancer: A Minnie Pearl Cancer Research Network Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(suppl. 16S):312s.

- Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010, 9:69
- Gupta SC, Kim JH, Kannappan R et al. Role of nuclear factor κ B-mediated inflammatory pathways in cancer-related symptoms and their regulation by nutritional agents. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011 Jun 1; 236(6):658-71
- Haluzík M, Haluzíková D, Svobodová J et al: Změny koncentrace leptinu u malnutričních stavů, příčina nebo důsledek? *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 1999, 2(1):13-16
- Haluzík M. Poruchy výživy a leptin. *Grada Publ.*, 2004, s. 98-105
- Hardman WE. (n-3) fatty acids and cancer therapy. *J Nutr* 2004, 134:3427S-3430S
- Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ et al. Leptin as a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2002, 121:79-90.
- Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, Nordenstrom J & Stenvinkel P. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997, 8:1423-1430
- Hennequin C, Gayet B, Sauvanet A et al. Impact on survival of surgery after concomitant chemoradiotherapy for locally advanced cancers of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 49(3):657-664
- Hironaka S, Ohtsu A, Boku A et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3NanyM0 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57(2):425-433
- Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ et al. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci (Lond.)* 1997, 93:119-26
- Huang XF, Xin X, McLennan P et al. Role of fat amount and type in ameliorating diet-induced obesity: insights at the level of hypothalamic arcuate nucleus leptin receptor, neuropeptide Y and pro-opiomelanocortin mRNA expression. *Diabetes Obes Metab* 2004, 6:35-44
- Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *International Journal of Cancer* 2007, 121(11):2373–2380
- Iigo M, Nakagawa T, Ishikawa C et al. Inhibitory effects of docosahexaenoic acid on colon carcinoma 26 metastasis to the lung. *Br J Cancer* 1997, 75:650-655
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999, 59:4493-4501
- Iyer R, Wilkinson N, Demmy T et al. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: Evidence-based review of Surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2004, 11:665-673
- Janečková R: The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001, 50 443-459
- Janik JE, Curti BD, Considine RV et al: Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentration in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Sep, 82(9):3084-3086
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-fluorouracil/cisplatin chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 40:1061-1066

- Jeremic B, Shibamoto Y. Pre-treatment prognostic factors in patients with Stage III non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *Lung Cancer* 1995, 13:121-130
- Jones JI and Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev* 1995, 16:3-34
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958, 53:457-481
- Kavallaris M, Kuo DYS, Burkhart CA et al. Taxol-resistant epithelial ovarian tumours are associated with altered expression of specific beta-tubulin isotypes. *J Clin Invest* 1997, 100:1282-1293
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery with surgery alone for localized esophageal cancer. *A Engl J Med* 1998, 339:1979-1984
- Kelsey CR, Chino JP, Willett CG *et al.* Paclitaxel-based chemoradiotherapy in the treatment of patients with operable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:770-6
- Knyrim K, Wagner H, Bethge N et al. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993; 78:1302-1307
- Křížová J, Papežová H, Haluzíková D et al. Soluble leptin receptor levels in patients with anorexia nervosa. *Endocr Res* 2002, 28:347-351
- Kumar S, Guleria R, Mohan A et al. Utility of plasma tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1 as predictors of survival and treatment outcome in advanced non-small cell lung carcinoma. *Biomarkers* 2010 Aug; 15(5):446-53
- Kunešová M, Phinney S, Hainer V et al. The response of serum and adipose fatty acids to a one-year weight reduction regimen in female obese monozygotic twins. *Ann NY Acad Sci* 2002, 967:311-323
- Latham P, Lund EK, Johnson IT. Modulation of colonocyte proliferation and apoptosis by dietary fish oil in experimental colorectal carcinogenesis. *Biochem Soc Trans* 1998, 26:S158
- Leichman L, Herskovic A, Leichman CG et al. Preoperative therapy for squamous cell cancer of the oesophagus. *J Clin Oncol* 1987, 5:365-370
- Li J, Ding SF, Habib NA et al. Partial characterization of a cDNA for human stearoyl-CoA desaturase and changes in its mRNA expression in some normal and malignant tissues. *Int J Cancer* 1994, 57:348-352
- Liu YC, Leu CM, Wong FH et al. Autocrine stimulation by insulin-like growth factor I is involved in the growth, tumorigenicity and chemoresistance of human esophageal carcinoma cells. *J Biomed Sci* 2002, 9:665-674
- Lu X, Qian CN, Mu YG et al. Serum CCL2 and serum TNF- α --two new biomarkers predict bone invasion, post-treatment distant metastasis and poor overall survival in nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 2011 Feb; 47(3):339-46
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995, 1:1155-1161

- Malhaire JP, Labat JP, Lozach P et al. Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 34(2):429-437
- Malthaner R, Wong RKS, Rumble RB et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer. Practice Guideline Report #2/11, April 16, 2002. http://www.cancercare.on.ca/access_PEBC.htm
- Maamra M, Bidlingmaier M, Postel-Vinay MC et al. Generation of human soluble leptin receptor by proteolytic cleavage of membrane-anchored receptors. *Endocrinology* 2001, 142:4389-4393
- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1727-34
- Meluch AA, Hainsworth JD, Gray JR et al: Preoperative combined modality therapy with paclitaxel, carboplatin, prolonged infusion 5-fluorouracil and radiation therapy in localized esophageal cancer: preliminary results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *The Cancer J* 1999, (2):84-91
- Menendez JA, Vasquez-Martin A, Ortega JF et al: Fatty acid synthase: association with insulin resistance, type 2 diabetes, and cancer. *Clin Chem* 2009, 55:425-438
- Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007 Oct; 7(10):763-77
- Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:301-8
- Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998, 16:309-316
- Moses AW, Slater C, Preston T et al. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachexia patients with pancreatic cancer can be modulated by energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004, 90:996-1002
- Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta-6, delta-5, and delta-9-desaturases. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:345-76
- Novotvary 2007 ČR. ÚZIS ČR 2010
- Ntambi JM, Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog Lipid Res* 2004, 43:91-104
- O'Brien M, Bonomi P, Langer C et al. Analysis of prognostic factors in chemo-naïve patients with advanced NSCLC and poor performance status (PS): Cox regression analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2006, proc ASCO, 24(18S): abstract 7113
- Papadopoulou E, Tripsianis G, Anagnostopoulos K et al. Significance of serum tumor necrosis factor-alpha and its combination with HER-2 codon 655 polymorphism in the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Int J Biol Markers* 2010; 25(3):126-35
- Pazdro A. Chirurgie jícnu in Pafko et al: Causae mortis v chirurgii II – monografie, Grada, 2004, 90-95

- Pérez-Matute P, Pérez-Echarri N, Martínez JA et al. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *Br J Nutr* 2007; 97:389-398
- Peyron-Caso E, Taverna M, Guerra-Millo M et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids up-regulate plasma leptin in insulin-resistant rats. *J Nutr* 2002, 132:2235-2240
- Plata-Salamán CR. Cytokines and Feeding News *Physiol Sci* 1998, 13:298-304
- Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC et al. Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 Randomized Trial of Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole Versus Fluorouracil Continuous Infusion and Levamisole for Adjuvant Treatment of Stage III and High-Risk Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1819-1825
- Raben D, Helfrich B, Chan D et al. Anti-EGFR antibody potentiates radiation and chemotherapy cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo. *Proc ASCO* 2001, 20, abstract 1026
- Raclot T, Langin D, Lafontan M et al. Selective release of human adipocyte fatty acids according to molecular structure. *Biochem J* 1997 Jun 15;324 (Pt 3):911-5
- Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2007, 245(5): 707-16
- Rossi AS, Lombardo YB, Lacorte JM et al. Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289: R486-R494
- Safran H, King T, Hesketh P *et al.* Phase II study of neoadjuvant paclitaxel, cisplatin and radiation followed by esophagectomy for esophageal carcinoma. *Proc ASCO* 1996; 15: 218
- Saltz L, Rubin M, Hochster H et al. Cetuximab plus irinotecan is active in CPT-11-refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. *Proc ASCO* 2001, 20: abstract 7
- Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF et al. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2003 Jun;11(6):760-8
- Scaglia N, Igal RA. Inhibition of Stearoyl-CoA Desaturase 1 expression in human lung adenocarcinoma cells impairs tumorigenesis. *Int J Oncol* 2008 Oct;33(4):839-50
- Schiller JH, Harrington D, Sandler A et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc ASCO* 2000, 19: abstract 1a
- Shahidi F & Miraliakbari H. Omega-3 (n-3) Fatty Acids in Health and Disease: Part 1- Cardiovascular Disease and Cancer. Review. *J Med Food* 2004, 7:347-401
- Simons JP, Schols AM, Campfield LA et al. Plasma concentration of total leptin and human lung-cancer-associated cachexia. *Clin Sci (Lond)* 1997, 93:273-277
- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996, 98:1277-1282
- Somasundar P, Yu AK, Vona-Davis L et al. Differential effects of leptin on cancer in vitro. *J Surg Res* 2003, 113:50-55
- Stahl M, Wilke H, Fink U *et al.* Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14:829-37

- Stejskal D, Stejskal P, Růžička V et al. Leptinémie v české populaci. *Vnitřní lékařství* 1999, 45:139-147
- Statistika 7.0, StatSoft, Inc. 2004, version 7, www.statsoft.com
- Swisher SG, Ajani JA, Komaki R *et al.* Long-term outcome of phase II trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, and surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:120-7
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995, 83:1263–1271
- Tessitore L, Vizio B, Jenkins O et al. Leptin expression in colorectal and breast cancer patients. *Int J Mol Med* 2000, 2:421-426
- Thomas T, Burguera B, Melton LJ et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism* 2000, 49:1278-1284
- TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997) UICC – International Union Against Cancer, Sobin LH, Wittekind C (Eds.), Wiley-Liss, Czech version, Prague 2000: 52-55
- Toomey D, Redmond HP, Bouchier-Hayes DB. Mechanisms mediated cancer cachexia. *Cancer* 1995, 76:2418-26
- Tsiotra PC, Pappa V, Raptis SA et al. Expression of the long and short leptin receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: implications for leptin's actions. *Metabolism* 2000, 49:1537–1541
- Tvrzická E, Vecka M, Staňková B et al. Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionisation detection. Quantitative aspects. *Anal Chim Acta* 2002, 465:337-350
- Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003, 185:538-543
- Usuki K, Okazaki R, Iki S et al. Serum leptin levels during cancer chemotherapy. *Ann Hematol* 1998, 77:191-192
- Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M et al: [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009 Dec, 250(6):888-94
- Van Dielen FMH, Van 't Veer C, Buurman WA et al. Leptin and Soluble Leptin Receptor Levels in Obese and Weight-Losing Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(4):1708–1716
- Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol* 1998, 16:255-260
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L et al: Diabetes and cancer. *Endo Relat Cancer* 2009, 16:1103-1123
- Weiner LM, Colrusso P, Goldberg M et al. Combined-modality therapy for esophageal cancer: phase I trial of escalating doses of paclitaxel in combination with cisplatin, 5-fluorouracil, and high-dose radiation before esophagectomy. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 19): 93-95

- Wen B, Deutsch E, Opolím P et al. N-3 polyunsaturated fatty acids decrease mucosal/epidermal reactions and enhance antitumour effect of ionising radiation with inhibition of tumour angiogenesis. *Br J Cancer* 2003, 89:1102-1107
- Wiwaniitkit V. Interaction between leptin and leptin receptor in gastric carcinoma: gene ontology analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2007 Apr; 99(4):201-5
- Wong RKS, Malthaner RA, Zuraw L et al. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 55(4):930-942
- Wright CD, Wain JC, Lynch TJ et al. Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy: a phase I and II study. *J Thor Cardiovasc Surg* 1997, 114:811-816
- Yeun JY, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998, 32(6 Suppl 4):S118-125
- Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004, 46(1):87-98
- Zhang HH, Kumar S, Barnett AH et al. Tumour necrosis factor-alpha exerts dual effect on human adipose leptin synthesis and release. *Mol Cell Endocrinol* 2000, 159:79-88
- Zhao L, Shen ZX, Luo HS et al. Possible involvement of leptin and leptin receptor in developing gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7666-70
- Zumbach MS, Boeme MW, Wahl P et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Met* 1997 Dec, 82(12):4080-4082
- Žák A, Tvrzická E, Zeman M et al. Patofyziologie a klinický význam vícenenasycených mastných kyselin řady n-3. *Cas Lek Cesk* 2005; 144 Suppl 1:6-18

SEZNAM VLASTNÍCH PUBLIKACÍ

X. 1 Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

ZATLOUKAL, P., PETRUZELKA, L., ZEMANOVA, M., et al. *Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study*. Lung Cancer 2004, 46(1):87-98. IF=2,914
[v příloze]

ZEMANOVA, M., PETRUZELKA, L., PAZDRO, A., et al. *Prospective non-randomized study of preoperative concurrent platinum plus 5-fluorouracil based chemoradiotherapy with or without paclitaxel in esophageal cancer patients: long-term follow-up*. Dis Esophagus, 2010, 23(2):160-7. Epub 2009 Jun 9. IF=1,404
[v příloze]

ZEMANOVÁ, M., NOVÁK, F., VÍTEK, P., PAZDRO, A., SMEJKAL, M., PAZDROVÁ, G., PETRUŽELKA L. *Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and consecutive resection: influence of nutritional factors*. Neoplasma, submitted, in review. IF =1,449

b) bez IF

ZEMANOVA, M., PAZDRO, A., NOVÁK, F., et al. *Komplexní léčba karcinomu jícnu*. Klinická onkologie 2005, 18(1):5–9.

ZEMANOVÁ, M., PETRUŽELKA, L., PAZDROVÁ, G., HALUZÍK, M., NOVÁK, F., SVOBODNÍK, A. *Změny leptinu, leptinového receptoru a mastných kyselin v průběhu chemoradioterapie u nemocných s karcinomem jícnu*. Cas lek ces 2005, 144(12):811–816.
[v příloze]

ZEMANOVÁ, M. *Nádorová kachexie*. Referátový výběr z Onkologie 2008, 25(3-4):72-77.

ZEMANOVÁ, M. *Význam chemoterapie u karcinomu jícnu*. Onkologie 2009; 3(3):177–180.

X. 2 Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

ZATLOUKAL, P., PETRUZELKA, L., ZEMANOVA, M., et al. *Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer*. Lung Cancer 2003, 41(3): 321-331 IF=2,914

AAPRO, M., BAJETTA, E., FREUND, M., LITTLEWOOD, TJ., NORTIER, JWR., RAPOPORT, B., BEDNARIK, O., FRANK, M., ZEMANOVA, M., et al. *Is there a possible survival benefit to increasing hemoglobin levels with epoetin alfa during chemotherapy?* EJC 2004, 2(Suppl 2): 20-28, IF=3,302

b) bez IF

- DEMEŠ, R., ČERMÁK, S., PEŠKOVÁ, M., ŠVÁB, J., KRŠKA, Z., POLÍVKOVÁ, J., PETRUŽELKA, L., ZEMANOVÁ, M. *Analgetický efekt videotorakoskopické splanchnektomie*. Sborník lékařský 2002, 103(2):227-232
- ZEMANOVÁ, M. *Význam chirurgické léčby v terapii karcinomu jícnu – komentář*. Lancet Oncology CZ 2003, 2(4):284-285
- ZEMANOVÁ, M.: *Rozpory kolem tělesné hmotnosti, refluxu a rizika adenokarcinomu jícnu - komentář*. Lancet Oncology CZ 2006, 5(3):252-252
- MAREL, M., MĚŘIČKA, O., KREJBICH, F., STRÁNSKÁ, P., SKÁCEL, Z., HOMOLKA, J., ZEMANOVÁ, M. *Péče o nemocné s plicním karcinomem na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí. Treatment of lung carcinoma patients at the first department of tuberculosis and respiratory diseases*. Cas lek ces 2007, 146(12):928-933
- MAREL, M., KREJBICH, F., STRÁNSKÁ, P., MĚŘIČKA, O., SKÁCEL, Z., HOMOLKA, J., ZEMANOVÁ, M. *Bronchoskopické nálezy a jejich souvislost s dalšími charakteristikami u 272 nemocných s plicním karcinomem na I. klinice TRN I. LF UK a VFN v letech 2004-2006*. Studia pneumologica et phtiseologica 2008, 68(2), s. 60-67
- ZEMANOVÁ, M. *Nové směry v diagnostice a léčbě karcinomu plic*. Postgraduální medicína 2008, 10(3):275-284
- ZEMANOVÁ, M. *Gefitinib v léčbě lokálně pokročilého a/nebo metastazujícího nemalobuněčného plicního karcinomu*. Remedia 2008, 18(6):458-462
- ZEMANOVÁ, M. *Místo radioterapie v léčbě karcinomu plic*. Onkologie 2009, 3(5):281-284
- MAREL, M., KREJBICH, F., STRÁNSKÁ, P., MĚŘIČKA, O., HOMOLKA, J., SKÁCEL, Z., ZEMANOVÁ, M. *Analýza anamnestických dat a výsledků vyšetření v souboru 353 nemocných s plicním karcinomem z let 2004–2007*. Cas lek ces 2009; 148(9):416-23
- ZEMANOVÁ, M., PETRUŽELKA, L. *Nové možnosti systémové léčby karcinomu ledviny*. Postgraduální medicína 2010, 3:361-365
- ZEMANOVÁ, M. *Gefitinib v monoterapii u nemocných s pokročilým NSCLC nesoucí aktivující mutaci EGFR zlepšuje významně léčebné výsledky oproti standardní chemoterapii - z klinické praxe*. Klinická onkologie 2010, 23(5):365-366
- ZEMANOVÁ, M.: *Léčba karcinomů jícnu a žaludku*. Lékařské listy 2010, 7:12-16.
- SOBOTKA, R., HANUŠ, T., ZEMANOVÁ, M. *Zásadní význam chirurgické léčby u karcinomu ledvin, možnosti biologické léčby*. Cas Lek Ces 2011, 150(3):156-60

X. 3 Publikace ve sbornících k tématu disertace

- NOVÁK, F., ZEMANOVÁ, M., HRUBÝ, M., et al. *Nutriční podpora jako součást multimodální terapie karcinomu jícnu*. In: Vodvářka, P.(Ed), *Podpurná léčba v onkologii 2003*. Praha, Galén, 2004, s. 57-60.
- NOVÁK, F., ZEMANOVÁ, M., PAZDRO, A., et al. *Umělá výživa jako součást multimodální terapie u karcinomu jícnu*. In: Sobotka L., Novák, F., Dana Vaňková D. (Eds.) *Klinická výživa a metabolická péče v gastroenterologii a gerontologii*. Hradec Králové, Nucleus HK, 2006, s. 22-23.
- ZEMANOVÁ, M., PETRUŽELKA, L., PAZDRO, A., et al. *Význam faktorů spojených se stavem výživy a příjmem potravy pro výsledky léčby karcinomu jícnu kombinací předoperační chemoradioterapie a následné resekce*. In: Valík D. (Ed.) *Edukační sborník BOD 2009*. Brno, MOÚ 2009, s. 148 – 149

X. 4 Konferenční abstrakta k tématu disertace

- ZEMANOVA, M., PAZDRO, A., NOVAK, F., et al. *Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel, carboplatin, continuous infusion 5-fluorouracil, and concurrent radiation therapy with consecutive surgery in esophageal cancer patients: preliminary results*. *Radiotherapy and Oncology*, 2002, 64 (Suppl.1), abstract 594, p. S184. IF = 3,034
- ZEMANOVA, M., PAZDRO, A., NOVAK, F., SMEJKAL, M., PAZDROVA, G., PETRUZELKA L. *Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel, carboplatin, continuous infusion 5-fluorouracil and concurrent radiation therapy with consecutive surgery in esophageal cancer patients*. *Annals of Oncology*, 2002, 13(Suppl. 5), abstract 695, p.188. IF = 3.605
- NOVÁK, F., ZEMANOVÁ, M., HRUBÝ, M., PAZDROVÁ, G., SMEJKAL, M. *Nutriční podpora jako součást multimodální terapie karcinomu jícnu*. 7.Ostravské dny podpurné léčby v onkologii 2003, Sborník abstrakt, s. 23
- HONOVÁ, H., ZEMANOVÁ, M., PETRUŽELKA, L., SEDLÁČKOVÁ, E. *Adjuvantní chemoradioterapie u karcinomu žaludku – tříleté zkušenosti*. *Radiační onkologie 2004 – sborník příspěvků V. ročník onkologického symposia Hradecké dny 2004*, s. 127-128.
- ZEMANOVÁ, M., HALUZÍK M., NOVÁK, F., et al. *Nutritional status, serum leptin, fatty acids and TNF- & level in oesophageal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy: A pilot study*. *Annals of Oncology*, 2004, 15(Suppl. 3), abstract No. 937, p. iii246-iii247
- ZEMANOVÁ, M., PAZDRO, A., SMEJKAL, M., NOVÁK, F., PAZDROVÁ, G. *Multimodální léčba karcinomu jícnu, publikované důkazy a vlastní zkušenosti*. Sborník přednášek VII. Motolské dny 14. a 15. dubna 2005, s. 14

- ZEMANOVA, M., PAZDRO, A, NOVAK, F., et al. *Prospective non-randomized study of concurrent radiation and platinum plus 5-FU based chemotherapy with or without paclitaxel with consecutive surgery in esophageal cancer patients*. J.Clin.Oncology, 2005, 23(16S), part I of II, abstract No.4081:328s. IF = 9.835
- ZEMANOVA M., NOVAK F, TVRZICKA E, PETRUZELKA, L., VECKA M., ZEMAN. M. *PUFA, leptin and the oesophageal cancer treatment*. European Journal of Clinical Investigation, 2006, 36(Suppl 1): 67
- ZEMANOVA, M; PAZDROVA, G; NOVAK, F; et al. *Prognostic factors in oesophageal cancer patients treated by preoperative concurrent chemoradiotherapy and surgery*. Annals of Oncology, 2006, 17(Suppl. 9): 320-321
- ZEMANOVA, M., HARUSTIAK, T., FENCL, P., PECHACOVA, Z., PAZDROVA, G., PETRUZELKA, L. *FDG-PET/CT evaluation of early metabolic response after neoadjuvant chemotherapy in patients with esophageal and GEJ cancer – a pilot study*. Annals of Oncology 2010, 21(suppl.7): p 105
- FENCL, P., HARUSTIAK, T., ZEMANOVA, M. *¹⁸FDG-PET/CT imaging by PERCIST protocol in assessment of response to the neo-adjuvant chemotherapy in patients with oesophageal cancer and cancer of gastro-oesophageal junction*. Annals of Oncology 2011, 22(suppl. 5): v27

SEZNAM PŘÍLOH

ZEMANOVA, M., PETRUZELKA, L., PAZDRO, A., KRALOVA, D., SMEJKAL, M., PAZDROVA, G., HONOVA, H. *Prospective non-randomized study of preoperative concurrent platinum plus 5-fluorouracil based chemoradiotherapy with or without paclitaxel in esophageal cancer patients: long-term follow-up*. Dis Esophagus, 2010, 23(2):160-7

ZEMANOVÁ, M., PETRUŽELKA, L., PAZDROVÁ, G., HALUZÍK, M., NOVÁK, F., SVOBODNÍK, A. *Změny leptinu, leptinového receptoru a mastných kyselin v průběhu chemoradioterapie u nemocných s karcinomem jícnu*. Cas lek ces 2005, 144(12):811–816

ZATLOUKAL, P., PETRUZELKA, L., ZEMANOVA, M., HAVEL, L., JANKU, F., JUDAS, L., KUBIK, A., KREPELA, E., FIALA, P., PECEN, L. *Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study*. Lung Cancer 2004, 46(1):87-98