

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Onkologická klinika

Autoreferát disertační práce



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

MUDr. Milada Zemanová

Praha 2011

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: biochemie a patobiochemie

Předseda oborové rady: *prof. MUDr. Jiří Kraml, DrSc.*

Školící pracoviště: *4. interní klinika 1. LF UK*

Školitel: *RNDr. Eva Tvrzická, CSc.*

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

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 a profily mastných kyselin (MK) v plasmatickém fosfatidyl-cholinu (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 vícenasycených 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	5
2.	PŘEHLED PROBLEMATIKY	5
2.1	Léčebné postupy u zhoubných nádorů jícnu.....	5
2.2	Paklitaxel v cytostatickém režimu.....	5
2.3	Význam stavu výživy u karcinomu jícnu.....	6
2.4	Cytokiny a mastné kyseliny u karcinomu jícnu.....	6
3.	HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	9
4.	MATERIÁL A METODIKA	10
4.1	Subjekty hodnocení.....	10
4.2	Léčebný protokol.....	10
4.3	Metodika nutričního vyšetření a intervence.....	10
4.4	Sledované ukazatele prognózy.....	11
4.5	Rutinní biochemické analýzy.....	11
4.6	Vyšetření cytokinů a mastných kyselin.....	12
4.7	Statistická analýza.....	12
5.	VÝSLEDKY	13
5.1	Účinnost a tolerance léčebného protokolu	13
5.1.1	Charakteristika souboru pacientů.....	13
5.1.2	Přehled realizace léčebného protokolu.....	13
5.1.3	Efektivita předoperační chemoradioterapie.....	14
5.1.4	Nežádoucí vedlejší účinky chemoradioterapie a operace.....	15
5.1.5	Zhodnocení přežití, doby do progresu a příčin recidiv.....	15
5.1.6	Vliv paklitaxelu na toleranci a účinnost léčby.....	15
5.1.7	Prognostický význam klinických parametrů.....	15
5.2	Vliv nutričního stavu a nutriční podpory na výsledky léčby	17
5.2.1	Hmotnost, její změny a nežádoucí účinky chemoradioterapie.....	17
5.2.2	Změny hmotnosti a komplikace chirurgické léčby.....	17
5.2.3	Změny hmotnosti ve vztahu k přežití a době do progresu.....	17
5.2.4	Hodnocení vlivu nutriční intervence na výsledky léčby.....	18
5.3	Vztah vybraných laboratorních ukazatelů a výsledků léčby	19
5.3.1	Základní laboratorní parametry.....	19
5.3.2	Význam sérových hladin albumin.....	19
5.3.3	Leptin, SLR a profil MK v průběhu chemoradioterapie.....	20
5.3.4	Korelace cytokinů a mastných kyselin s BMI.....	21
5.3.5	Prognostický význam cytokinů a mastných kyselin.....	21
6.	DISKUZE	22
6.1	Úloha paklitaxelu a prognostické ukazatele v léčebné kombinaci.....	22
6.2	Výživové parametry a nutriční podpora.....	23
6.3	Význam sérového albuminu pro výsledky léčby.....	24
6.4	Význam leptinu, SLR, TNF a IGF-1.....	24
6.5	Profily mastných kyselin během chemoradioterapie.....	25
7.	ZÁVĚRY	27
	SEZNAM ZKRATEK	28
	LITERATURA	29
	SEZNAM VLASTNÍCH PUBLIKACÍ	31

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). Úmrtnost je přibližně 90% roční incidence, dlouhodobě přežívá jen 5% nemocných (Coleman 2003). U mužů v ČR je karcinom jícnu na desátém místě v úmrtnosti na zhoubný nádor (Novotvary 2007 ČR).

Tato práce shrnuje výsledky chemoterapie, radioterapie a operace u pacientů s karcinomem jícnu. V práci je sledován význam systematické nutriční podpory. Mezi klinickými ukazateli a vybranými laboratorními parametry jsou hledány faktory schopné předpovědět léčebný výsledek. Většina zde uvedených výsledků byla publikována ve třech přiložených publikacích.

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). Nejvíce prozkoumaným kurativním kombinovaným postupem u operabilních případů, který je dnes preferován, je konkomitantní chemoradioterapie s následnou resekci. 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).

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 odpovědí 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). 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. 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). 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 konkomitanti CHRT v oblasti hrudníku často nastává přechodné zhoršení dysfagie v důsledku poradiační ezofagitidy (Zatloukal 2004). U nemocných s iniciální ztrátou hmotnosti jsou tyto vedlejší účinky výraznější (Andreyev 1998), bývá nižší PS a kontraindikace k operaci. Rovněž operační riziko komplikací může být vyšší u nemocných v malnutrici.

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 úloha leptinu v mechanismech ovlivňujících tělesnou hmotnost. 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 stimulací anorexigenní transkripce pro-opiomelakortinu (Bell-Anderson 2004). 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. 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). 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).

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 (Menendez 2009). Tato zvýšená syntéza MK je spojena s vysokou aktivitou enzymu syntázy mastných kyselin (fatty acid synthase, FASN) a stearoyl-CoA desaturázy 1 (SCD-1). Mastné kyseliny mohou být dále elongovány působením enzymů elongáz a desaturovány za vzniku vícenenasycených MK s delším řetězcem (LC-PUFA) (Žák 2005). 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). Výsledky studií, sledujících účinek PUFA n-3 na regulaci leptinémie u experimentálních zvířat nejsou jednoznačné. 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 rodiny cytokinových receptorů třídy I (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). Nízké hladiny SLR a nízký podíl specificky vázaného leptinu jsou považovány za markery leptinové rezistence, která je asociována s inzulínovou rezistencí (Sandhofer 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 inhibiči apoptózy (Jones 1995).

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.

3 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Hypotézy

Předoperační chemoradioterapie s kombinací obsahující platinový derivát a 5-fluorouracil 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 fosfatidyl-cholinu) k výsledkům léčby

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 chemoradioterapie (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 resekovatelný 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 přísadami, 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 nasajejunální 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 (SLR), 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 plasmatickém fosfatidylcholinu (PF) byl analyzován pomocí kapilární plynové chromatografie. (Tvrzická 2002). Indexy aktivit sledovaných desaturáz byly získány výpočtem jako poměry koncentrací produkt/substrát příslušných mastných kyselin.

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.

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)		

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 nespolutracujícího 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. V 10 případech (6,5%) byla dána přednost podání cisplatinu před karboplatinou. Cisplatinu 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

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. 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).

5.1.3 Efektivita předoperační chemoradioterapie

Účinnost neoadjuvantní léčby lze hodnotit jednak samostatně ve smyslu posouzení klinické léčebné odpovědi (tab. 2), jednak jako histopatologické výsledky pooperační, zejména četnost histopatologicky kompletních remisí a kompletních remisí s mikroskopickým reziduem nádoru. Histologické operační nálezy, které ukazují efektivitu neoadjuvantní léčby, jsou shrnuty přehledně v tab. 3.

Tabulka 2 Léčebná odpověď na chemoradioterapii (N = 107)

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

Tabulka 3 Histologický nález u pacientů s kurativní operací (N = 63)

p-TNM	Histologický operační nález	N	% (N=63)	% (N=107)
pT0pN0	Jícen bez nádoru, uzliny negativní - pCR	22	35	21
pT0mpN0	Jícen mikroskopické reziduum, uzliny negativní	8	13	7
pT+pN0	Nádor přetrvává; uzliny negativní Uzliny negativní	12 42	19 67	11 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
pT0mpN+	Jícen mikroskopické reziduum; uzliny postiženy	4	6	4
pT+pN+	Nádor přetrvává; uzliny postiženy Uzliny pozitivní	6 21	10 33	6 20
pT0-Tm N0-Nm	Bez nádoru nebo mikroskopické residuum v jícnu a/nebo uzlinách	36	57	34
	Celkem	63	100	59

5.1.4 Nežádoucí vedlejší účinky chemoradioterapie a operace

Snášenlivost 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 progresu onemocnění. Průměrná doba chirurgické hospitalizace byla 19,8 dne.

5.1.5 Zhodnocení přežití, doby do progresu a příčin recidiv

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%.

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%.

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.

5.1.6 Vliv paklitaxelu na toleranci a účinnost léčby

Charakteristiky pacientů podle přítomnosti paklitaxelu v léčebné kombinaci 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. Četnost radikálních resekcí se nelišila.

Zastoupení příčin a lokalizace recidiv u pacientů podle toho, zda byl podáván paklitaxel či nikoli, se významně nelišilo

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

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

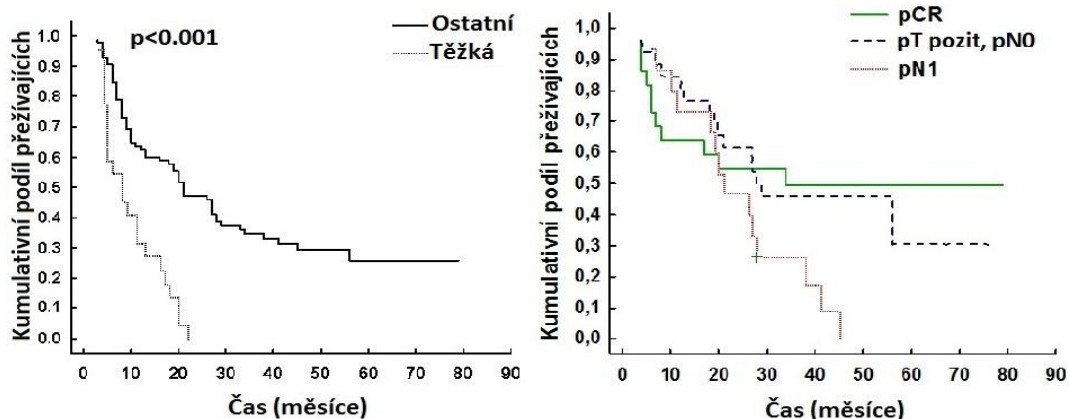
Četnost ostatních komplikací se v obou skupinách nelišila.

5.1.7 Prognostický význam klinických parametrů

Mezi klinickými parametry zjišťovanými před zahájením terapie byl prokázán statisticky významný vliv PS a závažnosti dysfagie (obr.1) na přežití i na dobu do progresu. 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 ($p=0,026$). 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 1 Přežití podle stupně dysfagie a podle operačního histopatologického nálezu



V tabulce 4 je v přehledu uveden statistický význam proměnných spojených s vlastním léčebným postupem. Kombinace s paklitaxelem byla stejně účinná jako kombinace bez paklitaxelu. Jednoznačně příznivý vliv na přežití má provedení kurativní resekce a dosažení pCR. V případě operačně potvrzeného stadia s pozitivitou uzlin (pN plus) bylo zjištěno významně kratší přežití ve srovnání s pN negativními případy ($p = 0,021$) bez ohledu na odpověď primárního nádoru (pT0 nebo pT plus, medián přežití 32,8 nebo 27,9 měsíce, pětileté přežití 50% a 32%, $p = 0,86$) (obr. 1).

Tabulka 4 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

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 $72,1 \pm 14,7$ kg a $24,0 \pm 4,5$ 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%). 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%.

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. U pacientů s relativní ztrátou hmotnosti $>5\%$ v průběhu CHRT 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 žádném hodnoceném období.

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 peroperačním 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.

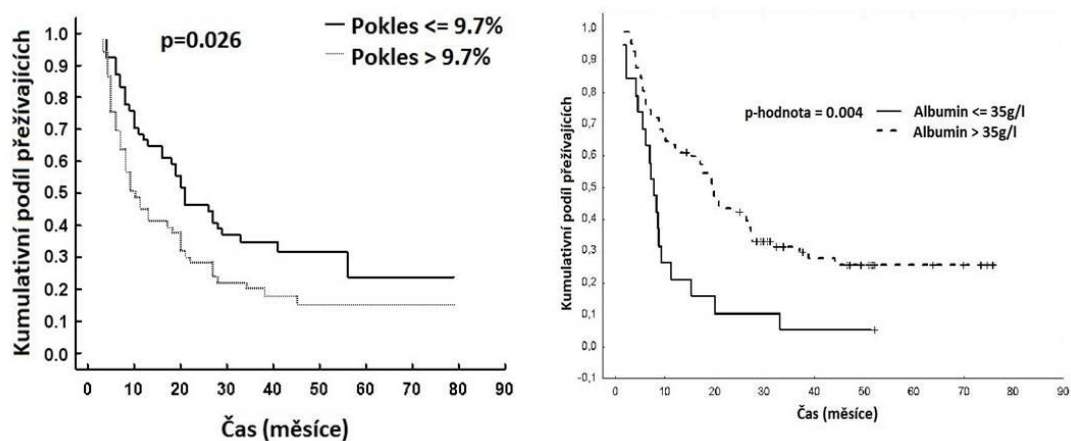
5.2.3 Změny hmotnosti ve vztahu k přežití a době do progresu

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.2)

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 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 dogrese ($p=0,033$). Pro interval A nebyly zjištěny rozdíly v přežití nebo době dogrese 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 resekcí 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%, $p=0,103$).

Obrázek 2 Přežití podle relativní změny hmotnosti před zahájením léčby a podle sérové koncentrace albuminu $>35\text{g/l}$ a $\leq 35\text{g/l}$ na konci 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.

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 dogrese (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 dogrese (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.

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. Hladina cholesterolu v séru klesla významně v měření CHRT1 oproti vstupním hodnotám, ovšem ANOVA test pro trend nebyl statisticky významný. Hodnoty CRP se významně neměnily. Sérový albumin klesal v průběhu terapie (ANOVA test; $p=0,014$), hlavně při druhém měření ($p<0,001$). Změny ostatních hodnocených parametrů v čase nebyly významné. 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 ($N=107$) 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.

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. Byl zjištěn statisticky významně delší medián přežití u nemocných s normálními hodnotami sérového albuminu (>35 g/l) 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 >35g/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 3). Sérové hladiny albuminu negativně korelovaly s hmotnostními úbytky.

5.3.3 Změny koncentrací leptinu, SLR a profilu mastných kyselin v průběhu chemoradioterapie

Laboratorní analýzy leptinémie, solubilního leptinového receptoru, IGF 1, TNF- α , mastných kyselin v PF a aktivity delta-9-desaturáz, delta-5-desaturázy a delta-6-desaturázy 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). Ve všech sledovaných charakteristikách i změnách hmotnosti se tento podsoubor významně nelišil od celého souboru pacientů.

Byly vyhodnoceny výše uvedené parametry 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 CHRT2 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; $p=0,001$), o 15% při měření VSTUP vs CHRT2 (t-test; $p<0,001$). Koncentrace TNF-alfa a IGF-1 se během léčby významně neměnily.

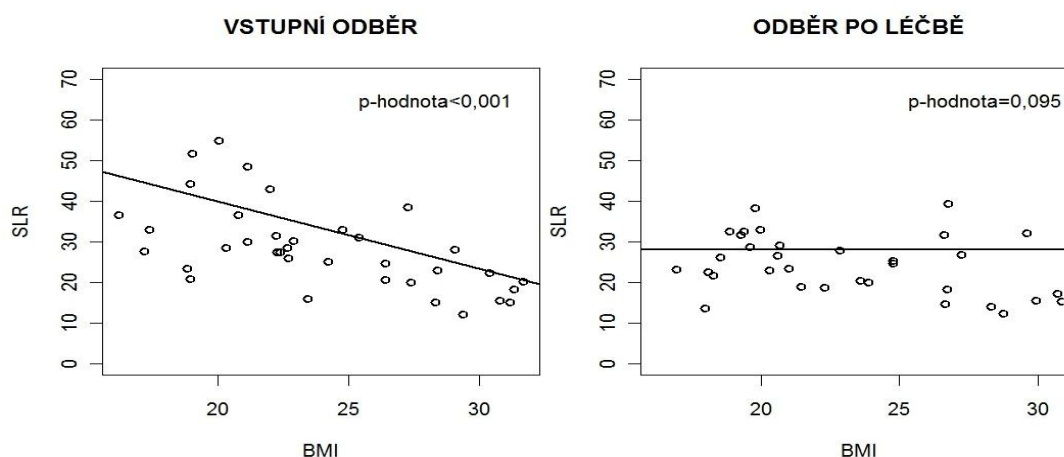
Při hodnocení změn zastoupení mastných kyselin v plasmatickém fosfatidylcholinu celé skupiny nemocných v průběhu léčby jsme zjistili statisticky významný pokles podílu kyseliny palmitové (16:0) po zahájení CHRT ($p=0,022$), dále se podíl 16:0 neměnil. Zastoupení kyseliny stearové (18:0) naopak po zahájení 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 ($p=0,024$). 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 ($p=0,033$). Stejně 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 stoupl 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.

Postupný výrazný vzestup (ANOVA; $p<0,001$) podílu kyseliny dokosaheptaenové (22:6 n-3) 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. 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, při CHRT2 již tato korelace vymizela (obr. 3). Sérová hladina leptinu korelovala pozitivně s BMI 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 MK (suma-SFA) v PF ve všech měřeních, zatímco negativní korelace u 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, $R=-0,449$; $p=0,036$). Suma-SFA 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 ($R=-0,480$, $p<0,05$).

Obr. 3. Korelace koncentrace solubilního leptinového receptoru a BMI při vstupním odběru (VSTUP) a po ukončení CHRT (CHRT2).



5.3.5 Analýza prognostického významu cytokinů a mastných kyselin

Byla provedena jednorozměrná analýza vlivu na přežití a dobu do progresu u 38 subjektů 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 prognostického významu laboratorních parametrů byla prováděna pro hodnoty zjištěné při odběru VSTUP, tzn. před zahájením CHRT. Statistickou významnost pro přežití i pro dobu do progresu (obě $p=0,03$) měla koncentrace TNF- α , s lepší prognózou u nižších hodnot. Významně delší přežití bylo zjištěno u subjektů s nižšími vstupními hodnotami SLR ($p=0,003$) a nevýznamně delší přežití ($p=0,054$) bylo u osob s nadprůměrnou vstupní leptinémií. Rozdílné zastoupení jednotlivých tříd FA nebylo pro přežití ani pro dobu do progresu významné.

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 výsledků 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 (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 (Kelsey 2007).

Pooperační mortalita v našem souboru byla 13%, podobné výsledky (9% - 12,8%) publikovali také jiní autoři (Stahl 1996, Bedenne 2007, Frechette 2004).

Přestože paklitaxel byl použit jako součást CHRT u karcinomu jícnu v několika jiných studiích (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, přikládáné 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 soulase s jinými publikacemi (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 (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 (chí-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. 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.

Nemocní se středně závažnou dysfagií a s nutriční podporou 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. Podpůrná výživa zřejmě může zajistit lepší hodnoty albuminu u středně těžkých dysfagií a zlepšením nutričního stavu přispět k úspěchu léčby. 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. Na druhé straně jsme pozorovali, že nemocní s těžkou dysfagií, u kterých bylo nutno zavést nasajeunální 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). Vztah mezi hladinami sérového albuminu před a po CHRT a přežitím celkovým i do progresu nemoci ukazuje na možný význam podpůrné výživy.

6.4 Význam leptinu, SLR, 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.

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 angiogenezi 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 v plazmatickém fosfatidylcholinu

Chemoterapie vedla u našeho souboru nemocných s karcinomem jícnu ke změnám složení mastných kyselin v plazmatickém fosfatidylcholinu (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. 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 koncentrací kyseliny dihommo-gama-linolenové (DGLA, 20:3 n-6) v plazmatickém PC. Nezjistili 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).

V tomto souboru nemocných byl zjištěn prognostický význam koncentrace TNF α z odběru před léčbou, s kratší dobou přežití i dobou do progresu 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).

7 ZÁVĚRY

1. Studie prokázala prognostickou úlohu negativity spádových uzlin v resektátu 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 resektace.

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	kyseliny 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	dihomo-gamma-linolenová kyselina
DHA	kyselina dokosahexaenová
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)
HDL-cholesterol	high density lipoprotein cholesterol
CHRT	chemoradioterapie
IF	impact factor
IGF-1	insulin-like growth factor 1
IL-1, IL-6	interleukin-1, interleukin-6
LC-PUFA	vícenenasycených MK s delším řetězcem
MFA	mononenasycené mastné kyseliny
MK	mastné kyseliny
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ONS	tekutá perorální výživa (oral nutritional supplements)
PET	pozitronová emisní tomografie
PC	phosphatidyl-cholin
PPC	plasmatický phosphatidyl-cholin
pCR	patologická kompletní remise
PUFA	vícenenasycené mastné kyseliny
R	korelační koeficient
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

LITERATURA

- Adelstein DJ, Rice TW, Rybicky LA et al. *J Clin Oncol* 2000, 18 (10):2032-2039
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C et al. *Nature*, 1996, 382:250-252
- Ajani JA, Iason DH, Daughery K et al. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86, 1086-1091
- Ancona E, Ruol A, Santi S *et al.* *Cancer* 2001; 91: 2165-74
- Andreyev HJN, Norman AR, Oates J et al. *Europ J Cancer* 1998, 34(4): 503-509
- Atkinson M. Diseases of the alimentary systém. Dysphagia. *Br Med J* 1977, 1:91-93.
- Barber MD, Preston T, McMillan DC et al. *Clin Sci(Lond)* 2004, 106:359-364
- Bell-Anderson KS & Bryson JM. *Treat Endocrinol* 2004, 3, 11-18
- Bates SH & Myers MG, Jr. *Trends Endocrinol Metab* 2003, 14, 447-452
- Bedenne L, Michel P, Bouché O *et al.* *J Clin Oncol.* 2007; 25:1160-8
- Berg D, Clamon G, Riggs C Jr. et al. *ProcASCO* 2000, 19, 321a
- Bolukbas FF, Kilic H, Bolukbas C et al. *BMC Cancer* 2004, 4:28-33
- Bozzetti F. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001, 4, 541-546
- Calder PC. *Lipids*, 2003, 38, 342-352
- Carroll KK. *Lipids*. 1988, 33: 1055
- Chow WH, Blot WJ, Vaughan IL et al. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:150-155
- Chan JL, Blüher S, Yiannakouris N et al. *Diabetes* 2002 Jul;51(7):2105-12.
- Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A et al. *Ann Oncol* 2003;14, suppl. 5, 128
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. *N Engl J Med* 1996, 334:292-5
- Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al. *JAMA* 1999, 281, 1623-1627
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al.* *N Engl J Med* 2006;355:11-20
- Deans Ch, Wigmore S. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005, 8, 265-269
- Delbaldo C, Michiels S, Syz N et al. *JAMA* 2004, 292:470-84
- Dieudonne MN et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 293, 622-628
- Di Fiore F, Lacleire S, Pop D et al. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:2557-2563
- Fiorica F, DiBona D, Schepis F et al. *Gut.* 2004, 53(7):925-930
- Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O et al. *Diabetologia.* 2006; 49: 394-397
- Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C et al. *J Clin Oncol* 1993, 11, 1118-1123
- Fréchette E, Buck DA, Kaplan BJ *et al.* *J Surg Oncol.* 2004; 87: 68-74
- Gallus S, LaVecchia C, Levi F et al. *Annals of Oncol* 2001, 12(7), 975-979
- Ge H, Huang L, Pourbahrami T et al. *J Biol Chem.* 2002, 277: 45898– 45903
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM *et al.* *Lancet Oncol* 2007;8:226-34
- Gray JR, Hainsworth JD, Meluch AA et al. *J Clin Oncol.* 2005; 23(suppl. 16S):312s.
- Gupta D, Lis CG. *Nutr J* 2010, 9:69
- Gupta SC, Kim JH, Kannappan R et al. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011 Jun 1;236(6):658-71
- Haluzík M, Haluzíková D, Svobodová J et al. *Diab Met Endokrinol Výživa* 1999.2(1):13-16
- Haluzík M. *Grada Publ.*, 2004, s. 98-105
- Hardman WE. *J Nutr.* 2004, 134, 3427S-3430S
- Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ et al. *Gastroenterology.* 2002, 121, 79-90.
- Hennequin C, Gayet B, Sauvanet A et al. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001, 49(3), 657-664
- Huang XF, Xin X, McLennan P et al. *Diabetes Obes Metab* 2004, 6:35-44
- Hussain SP, Harris CC. *International Journal of Cancer* 2007, 121(11): 2373–2380
- Iigo M, Nakagawa T, Ishikawa C et al. *Br J Cancer* 1997, 75:650-655
- Inui A. *Cancer Res* 1999, 59, 4493-4501
- Iyer R, Wilkinson N, demmy T, et al. *Ann Surg Oncol* 2004, 11:665-673
- Janik JE, Curti BD, Considine RV et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82(9):3084-3086
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998, 40:1061-1066
- Jones JI and Clemmons DR. *Endocr Rev.* 16, 3–34: 1995
- Kaplan EL, Meier P. *J Am Stat Assoc.* 1958, 53:457–481
- Kavallaris M, Kuo DYS, Burkhart CA et al. *J Clin Invest* 1997, 100, 1282-1293

Kelsey CR, Chino JP, Willett CG et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:770-6
 Knyrim K, Wagner H, Bethge N et al. *N Engl J Med* 1993; 78:1302-1307
 Křížová J, Papežová H, Haluzíková D et al. *Endocr Res* 2002, 28:347-351
 Kumar S, Guleria R, Mohan A et al. *Biomarkers* 2010 Aug; 15(5):446-53
 Kunešová M, Phinney S, Hainer V et al. *Ann NY Acad Sci* 2002, 967:311-323
 Latham P, Lund EK, Johnson IT. *Biochem Soc Trans* 1998, 26:S158
 Leichman L, Herskovic A Leichman CG et al. *J Clin Oncol* 1987, 5:365-370
 Li J, Ding SF, Habib NA et al. *Int J Cancer* 1994, 57:348-352
 Liu YC, Leu CM, Wong FH et al. *J Biomed Sci* 2002, 9:665-674
 Lu X, Qian CN, Mu YG et al. *Eur J Cancer* 2011 Feb;47(3):339-46
 Maffei M, Halaas J, Ravussin E et al. *Nat Med* 1995, 1:1155-1161
 Malhaire JP, Labat JP, Lozach P et al. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1996, 34(2):429-437
 Maamra M, Bidlingmaier M, Postel-Vinay MC et al. *Endocrinology* 2001, 142:4389–4393
 Meluch AA, Hainsworth JD, Gray JR et al. *The Cancer J.* 1999 (2):84-91
 Menendez JA, Vasquez-Martin A, Ortega JF et al. *Clin Chem* 2009, 55:425-438
 Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD et al. *J Clin Oncol* 1998, 16:309-316
 Moses AW, Slater C, Preston T et al. *Br J Cancer* 2004, 90:996-1002
 Novotvary 2007 ČR. ÚZIS ČR 2010
 O'Brien M, Bonomi P, Langer C et al. *J Clin Oncol* 2006, 24 Suppl 18S:7113
 Papadopoulou E, Tripsianis G, Anagnostopoulos K et al. *Int J Biol Mar* 2010; 25(3):126-35
 Pazdro A. *Chirurgie jícnu in Pafko et al: Causae mortis v chirurgii II, Grada, 2004:90-95*
 Plata-Salamán CR. *News Physiol Sci* 1998, 13:298-304
 Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC et al. *J Clin Oncol* 2005; 23:1819-1825.
 Raben D, Helfrich B, Chan D et al. *Proc ASCO* 2001, 20:abstract 1026
 Raclot T, Langin D, Lafontan M et al. *Biochem J* 1997 Jun 15;324 (Pt 3):911-5
 Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D et al. *Ann Surg* 2007, 245(5):707-16
 Saltz L, Rubin M, Hochster H et al. *Proc ASCO* 2001, 20:abstract 7
 Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF et al. *Obes Res* 2003 Jun;11(6):760-8
 Scaglia N, Igal RA. *Int J Oncol* 2008 Oct; 33(4):839-50
 Schiller JH, Harrington D, Sandler A et al. *Proc ASCO* 2000, 19, 1a
 Shahidi F, Miraliakbari H. Review. *J Med Food* 2004, 7:347-401
 Simons JP, Schols AM, Campfield LA et al. *Clin Sci (Lond.)* 1997, 93:273-277
 Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, et al. *J Clin Invest* 1996, 98:1277–1282
 Somasundar P, Yu AK, Vona-Davis L, McFadden D. *J Surg Res* 2003, 113:50-55
 Stahl M, Wilke H, Fink U et al. *J Clin Oncol* 1996; 14:829-37
 Stejskal D, Stejskal P, Růžička V et al. *Vnitřní lékařství* 1999, 45:139-147
 Swisher SG, Ajani JA, Komaki R et al. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 120-7
 Tessitore L, Vizio B, Jenkins O et al. *Int J Mol Med* 2000, 2:421-426
 Thomas T, Burguera B, Melton LJ et al. *Metabolism* 2000, 49:1278-1284
 Toomey D, Redmond HP, Bouchier-Hayes DB. *Cancer* 1995, 76:2418-26
 Tsiotra PC, Pappa V, Raptis SA et al. *Metabolism* 2000, 49:1537–1541
 Tvrzická E, Vecka M, Staňková B et al. *Anal Chim Acta* 2002, 465:337-350
 Usuki K, Okazaki R, Iki S et al. *Ann Hematol* 1998, 77:191-192
 Van Dielen FMH, Van 't Veer C, et al. *J Clin Endocr Met* 2002, 87(4):1708–1716
 Wen B, Deutsch E, Opolím P et al. *Br J Cancer* 2003, 89:1102-1107
 Wiwanitkit V. *Rev Esp Enferm Dig* 2007 Apr; 99(4):201-5
 Wright CD, Wain JC, Lynch TJ et al. *J Thor Cardiovasc Surg* 1997, 114:811-816
 Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M et al. *Lung Cancer* 2004, 46(1):87-98
 Zhang HH, Kumar S, Barnett AH et al. *Mol Cell Endocrinol* 2000, 159:79-88
 Zhao L, Shen ZX, Luo HS et al. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7666-70
 Zumbach MS, Boeme MW, Wahl P et al. *J Clin Endocr Met* 1997 Dec, 82(12):4080-4082
 Žák A, Tvrzická E, Zeman M et al. *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., PETRUŽELKA, 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

ZEMANOVA, M., PETRUŽELKA, 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

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*. Čas lék ces 2005, 144(12):811-816.

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.