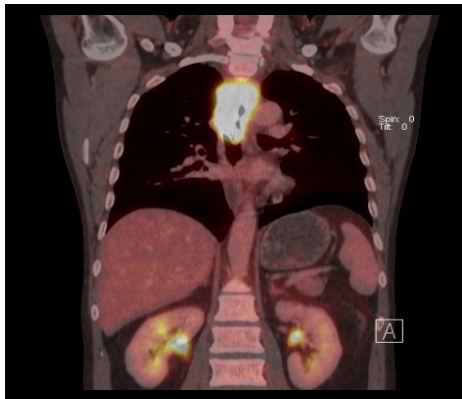


Lékařská fakulta Univerzity Palackého
v Olomouci

Přínos PET/CT v diagnostice a léčbě karcinomu jícnu

Doktorandská disertační práce



MUDr. Katherine Vomáčková

I. chirurgická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Palackého
Olomouc

Školitel: **Prof. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.**
I. chirurgická klinika
Lékařská fakulta Univerzity Palackého
Olomouc

Olomouc 2014

Obsah

Obsah.....	2
Předmluva a poděkování.....	4
1. Cíl práce.....	5
2. Úvod a historický pohled.....	5
3. Karcinom jícnu	
3.1 Klasifikace.....	6
3.2 Epidemiologie, prognóza a etiopatogeneze.....	12
3.3 Klinický obraz, diagnostika, prevence a screening.....	22
3.4 Léčba	
3.4.1 Léčebný plán.....	23
3.4.2 Chirurgická léčba.....	24
3.4.3 Chemoradioterapie.....	25
3.4.4 Výsledky léčby.....	26
4. Pozitronová emisní tomografie PET a PET/CT	
4.1 Historie metody.....	27
4.2 Princip PET.....	28
4.3 Radiofarmaka.....	29
4.4 Princip PET/CT.....	30
4.5 Klinické využití PET a PET/CT.....	31
4.6 Postavení PET a PET/CT v diagnostice karcinomu jícnu.....	32
4.7 Příprava pacienta a očekávaný přínos.....	33
4.7.1 Příprava pacienta.....	33
4.7.2 Primární staging a význam PET/CT ve srovnání s jinými metodami.....	33
4.7.3 Detekce lokoregionálních lymfatických uzlin.....	34
4.7.4 Detekce vzdálených metastáz.....	34
4.7.5 Hodnocení terapeutické odpovědi.....	35
5. Cíl práce, metodika a vlastní sestava nemocných	
5.1 Cíl práce.....	36
5.2 Metodika a vlastní soubor nemocných.....	36
6. Výsledky a jejich hodnocení.....	42
7. PET a CT nálezy pacientů z našeho souboru.....	64

8. Diskuse a závěry.....	69
9. Český a anglický souhrn.....	74
10. Seznam obrázků a tabulek	78
11. Seznam publikací a přednášek.....	81
12. Literatura.....	84

Předmluva a poděkování

Práce vznikla na I. chirurgické klinice¹ Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, přednosta Prof. MUDr. Čestmír Neoral, CSc. ve spolupráci s Klinikou nukleární medicíny² Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, emeritní přednosta Doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, PhD. , současný přednosta Doc. MUDr. Pavel Koranda, Ph.D.

Od svého nástupu na I. chirurgickou kliniku FN a LFUP v Olomouci jsem byla pověřena sledováním pacientů s karcinomem jícnu se zvláštním zřetelem k vyhodnocování přínosu PET/CT vyšetření pro diagnostiku a léčbu těchto nemocných. Tato problematika byla řešena i v rámci grantu MZ České republiky v letech 2008 až 2011, registrační číslo: IgA NS 9622-3 / 2008. Zodpovědným řešitelem byl Prof. MUDr. Čestmír Neoral CSc.¹ a dalšími odbornými spolupracovníky byli: Doc. MUDr. Miroslav Mysliveček CSc.², MUDr. Katherine Vomáčková¹, Doc. MUDr. René Aujeský, CSc.¹, MUDr. Radek Vrba, PhD.¹, MUDr. Radim Formánek².

Mému školiteli a všem dalším zde jmenovaným spolupracovníkům patří můj dík za pomoc při sledování a vyhodnocování souboru zde prezentovaných nemocných.

Za statistické zpracování výsledků děkuji paní Mgr. Janě Zapletalové, PhD. Za grafickou úpravu textu děkuji paní Renatě Musilové.

Děkuji také mé rodině za trpělivost a vytváření podmínek pro mou práci.

¹ I. chirurgická klinika, LF UP a FN Olomouc

² Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc

1. Cíl práce

Cílem práce bylo zařadit novou vyšetřovací metodu PET/CT do diagnostického algoritmu u nemocných s karcinomem jícnu a vyhodnotit její význam pro zdokonalení diagnostiky a předoperačního stagingu, a rovněž restagingu u pacientů po ukončení neoadjuvantní konkomitantní chemo-radioterapie. Na základě vyhodnocení PET/CT, dalších klasických metod a celkového stavu pacienta pak stanovit optimální léčebný postup. Předpokládali jsme, že toto vyšetření přispěje ke zpřesnění operační indikace a smysluplnosti provést u pacienta odstranění jícnu a dále napomůže k vyhodnocení významu neoadjuvance.

PET/CT má nepochybně i velký význam v dispensárním sledování po léčbě k detekci recidiv a generalizace. Tato problematika není předmětem řešení v této práci.

2. Úvod a historický pohled

Radikální resekce jícnu zaujímá v léčbě karcinomu ezofagu rozhodující místo a nic na tom nezměnilo časté užívání neoadjuvantní a adjuvantní léčby v posledních letech. Pouze ezofagektomie u méně pokročilých stadií onemocnění může vést k vyléčení či podstatnému prodloužení života. Včasná diagnostika a přesné určení stadia onemocnění má tedy rozhodující význam pro rozhodování o léčbě. Chirurgové se proto v minulosti i v současnosti vždy zabývají nejen léčbou, ale i diagnostikou tohoto závažného onemocnění. Péče o nemocné s jícnovými chorobami má na I. chirurgické klinice v Olomouci velkou a dlouholetou tradici, založenou prvním přednostou I. chirurgické kliniky prof. MUDr. Vladislavem Rapantem, DrSc. Dle zpracované bibliografie prací olomouckých chirurgů bylo v letech 1948-2012 publikováno 305 prací s tematikou jícnových chorob a 72 (24%) bylo o jícnových nádorech [1]. První práce, která se týkala karcinomu jícnu byla z roku 1948: Rapant V, Kučera J. Oesophagojejunostomie a oesophagogastrostomie u neoperovatelných nádorů jícnu a kardie. *Lék Listy*. 1948;3(16–17): 397–402.

Do poloviny minulého století bylo kontrastní rentgenové vyšetření pasáže jícnem jedinou možností, jak stanovit délku a rozsah zúžení. O pokročilosti nádoru a jeho vztahu k okolí se bylo možno orientovat jen nepřímou, vodítkem bylo zobrazení osy jícnu při kontrastní pasáži a osová úchylka a oddálení lumen jícnu od páteře svědčilo pro pokročilý nádor. V 60. letech minulého století bylo proto velkým pokrokem

zavedení pneumomediastina, které umožňovalo daleko přesnější stanovení stadia onemocnění, než tomu bylo u pouhé kontrastní pasáže jícnem. Publikace olomouckých pracovníků na toto téma (Holub, Šimeček 1968) vyvolala značný mezinárodní ohlas [2]. Vpichem v jugulu směrem pod sternum byl do mediastina aplikován plyn a na zhotoveném rentgenového snímku bylo možno posuzovat zevní obrysy jícnu a velikost nádoru a jeho vztah k okolí. Toto vyšetření bylo později zcela nahrazeno daleko dokonalejší výpočetní tomografií (CT). Po zavedení CT vyšetření patřili olomoučtí chirurgové opět k průkopníkům využití této metody u karcinomu jícnu a první zkušenosti publikovali prof. Duda a spol. v roce 1989 [3], stejně tomu bylo u endoskopické sonografie [4]. V posledních letech pak ke zdokonalení diagnostiky přispívá zavedení PET/CT vyšetření, jehož význam u karcinomu jícnu vyhodnocujeme v současnosti a navazujeme tak na tradice a reflektujeme možnosti nových zobrazovacích metod [5, 6].

3. Karcinom jícnu

3.1 Klasifikace

Nádory jícnu lze klasifikovat z hlediska histologického. WHO klasifikace [7] uvádí celou řadu mikroskopicky charakterizovaných podskupin, které jsou uvedeny v tab. 1. Stále nejčastějším typem je spinocelulární karcinom (obr. 1), jehož počet však v posledních desetiletích stagnuje a přibývá adenokarcinomu, zvláště v oblasti distálního ezofagu, který vzniká na podkladě Barrettova jícnu (obr. 2). Z hlediska klinické potřeby je důležitá klasifikace dle topografického umístění nádoru na jícnu. Poloha je definována vzdáleností od řezáků k hornímu okraji tumoru při endoskopickém vyšetření. Rozlišují se tyto topografické oblasti: krční jícn od hypofaryngu po horní hrudní aperturu, hrudní jícn se dělí na horní třetinu do úrovně v. azygos, střední třetinu do úrovně dolní plicní vény a dolní třetinu do vstupu jícnu do dutiny břišní v úrovni hiátu a zbylou částí ezofagu do ezofagogastrické junkce je označována jako břišní část jícnu. Klasifikace nádorů v dolní v dolní třetině jícnu může být někdy obtížná při odlišení adenokarcinomu distálního jícnu od karcinomu kardie. Nejčastěji se užívá klasifikace dle Siewerta [8]. Za adenokarcinom jícnu se obvykle považuje ten tumor, kdy se více než 80 % nádoru nachází v tubulárním jícnu.

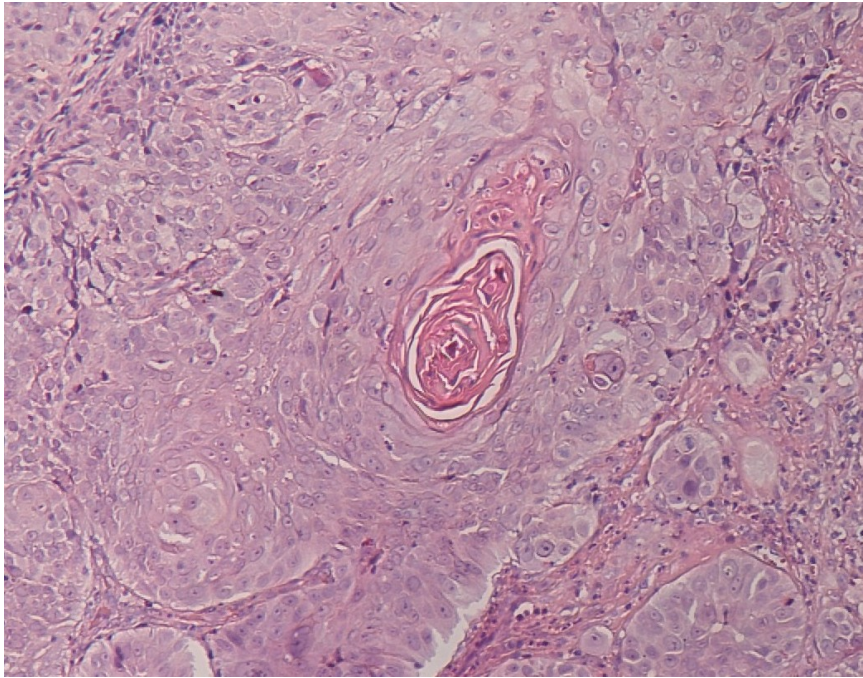
Většina adenokarcinomů jícnu se vyvíjí na podkladě Barrettova jícnu. Dalším kritériem přesné klasifikace adenokarcinomu gastroezofageálního přechodu je určení centra tumoru, a tedy předpokládaného počátku zhoubného bujení (obr. 3).

Vedle histologické klasifikace (typing) a umístění nádoru na jícnu, hraje při posouzení pokročilosti onemocnění především stanovení hloubky nádorové infiltrace ve stěně jícnu, postižení uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Z toho vycházejí všechna užívaná klasifikační schémata – Union Internationale Contre le Cancer (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC), TMN classification a Japanese Classification of Esophageal Cancer. U nás je užívaná TMN klasifikace a zařazení nádorů do jednotlivých klinických stadií I–IV. V současnosti je k dispozici 7. vydání klasifikace nádorů AJCC [9] (tab. 2 a 3).

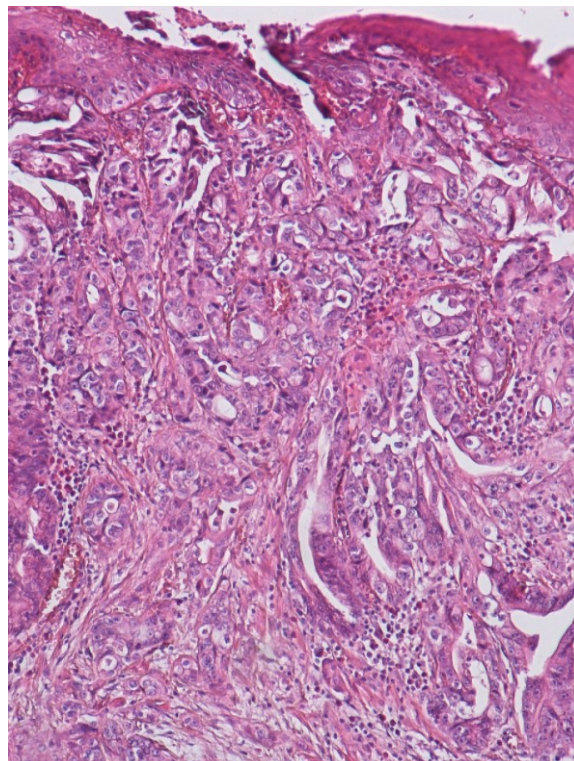
Tab.1. Histologické typy nádorů jícnu – zkráceně upraveno dle klasifikace WHO

Epitelové nádory		
<i>Premaligní léze</i>	Dlaždicové	Intraepiteliální neoplazie (dysplazie) nízkého stupně Intraepiteliální neoplazie (dysplazie) vysokého stupně
	Žlázové	Dysplazie (intraepiteliální neoplazie) nízkého stupně Dysplazie (intraepiteliální neoplazie) vysokého stupně
<i>Benigní</i>	Dlaždicový papilom	
<i>Karcinom</i>	Dlaždicový karcinom Adenokarcinom Adenoidně cystický karcinom Adenoskvamózní karcinom Bazaloidní dlaždicový karcinom Mukoepidermoidní karcinom Vřetenobuněčný (dlaždicový) karcinom Verukózní (dlaždicový) karcinom Nediferencovaný karcinom	
<i>Neuroendokrinní nádory</i>	Neuroendokrinní tumor (NET)	NET G1 (karcinoid) NET G2
	Neuroendokrinní karcinom (NEC)	Velkobuněčný NEC Malobuněčný NEC
	Smíšený adenoneuroendokrinní karcinom (MANEC)	
Mezenchymální nádory		
<i>Benigní</i>	Hemangiom Leiomyom Lipom	
<i>Maligní</i>	Gastrointestinální stromální tumor Kaposiho sarkom Leiomyosarkom Rhabdomyosarkom Synoviální sarkom	
Neuroektodermové nádory		
	Nádor z granulárních buněk Melanom	
Lymfomy		
Sekundární nádory		

Obr. 1 Spinocelulární karcinom rohovějící G2

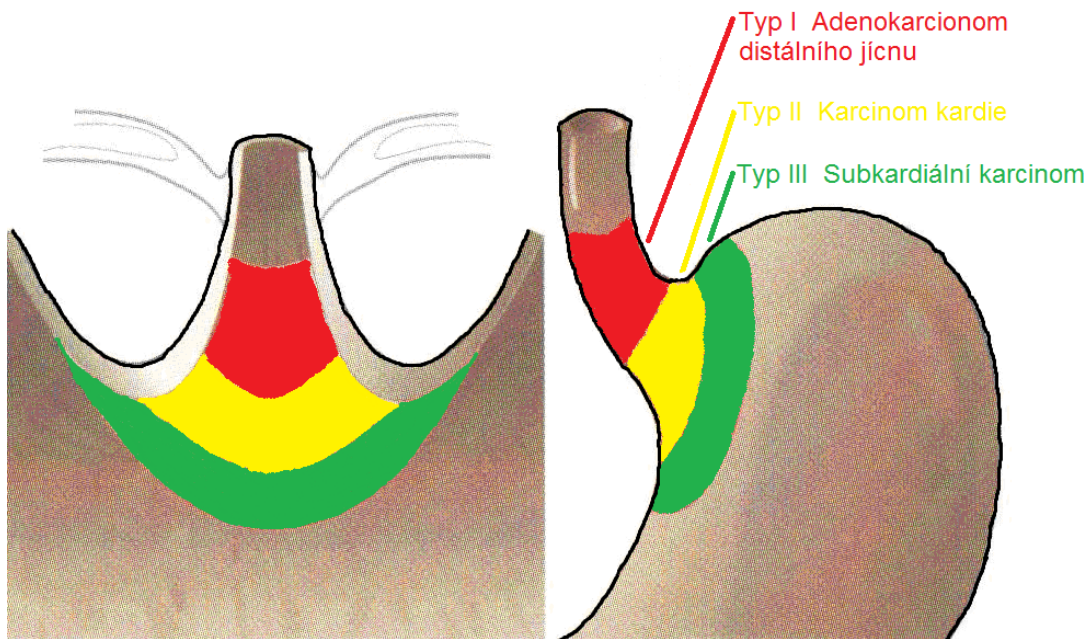


Obr. 2 Adenokarcinom G2



Obr. 3 Klasifikace karcinomu v oblasti gastroezofageálního přechodu dle Siewerta

- I – karcinom v Barrettově (distálním) jícnu**
- II – karcinom kardie**
- III – subkardiální (fundální) karcinom**



Tab. 2 TNM klasifikace nádorů jícnu

T – Primární nádor	<p>TX – primární nádor nelze hodnotit T0 – bez známek primárního nádoru Tis – karcinom <i>in situ</i></p> <p>T1 – nádor postihuje lamina propria mucosae (T1a) nebo submukózu (T1b) T2 – nádor postihuje muscularis propria T3 – nádor postihuje adventicii T4 a – nádor postihuje pleuru, perikard a bránici T4 b - nádor postihuje aortu, obratle a tracheu</p>
N - Regionální lymfatické uzliny *	<p>NX – regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit N0 – v regionálních lymfatických uzlinách nejsou metastázy N1 – metastázy v 1–2 regionálních lymfatických uzlinách N2 – metastázy v 3–6 regionálních uzlinách N3 – metastázy v 7 a více regionálních uzlinách</p>
M - Vzdálené metastázy	<p>MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit M0 – nejsou vzdálené metastázy M1 – vzdálené metastázy</p>
<i>Pro nádory dolního hrudního jícnu platí:</i>	<p>M1a – metastáza(y) v celiakálních lymfatických uzlinách M1b – jiné vzdálené metastázy</p>
<i>Pro nádory horního hrudního jícnu platí:</i>	<p>M1a – metastáza(y) v krčních lymfatických uzlinách M1b – jiné vzdálené metastázy</p>
<i>Pro nádory středního horního jícnu platí:</i>	<p>M1a – nepoužitelná M1b – metastázy v mízních uzlinách jiných než regionálních nebo jiné vzdálené metastázy</p>

*** Regionální lymfatické uzliny**

krční jícen	krční uzliny, včetně supraklavikulárních
hrudní jícen	mediastinální a perigastrické lymfatické uzliny (ne celiakální lymfatické uzliny)

Tab. 3 Klasifikace karcinomu jícnu podle klinických stadií dle 7. vydání AJCC 2010

Stadium	T	N	M	Grading	Lokalizace na jícnu
0	Tis	0	0	1	všechny
IA	1	0	0	1	všechny
IB	1	0	0	2-3	všechny
	2-3	0	0	1	dolní
IIA	2-3	0	0	1	horní, střední
	2-3	0	0	2-3	dolní
IIB	2-3	0	0	2-3	horní střední
	1-2	1	0	všechny	všechny
IIIA	4a*	0	0	všechny	všechny
	3	1	0	všechny	všechny
	1-2	2	0	všechny	všechny
IIIB	3	2	0	všechny	všechny
IIIC	4a*	1-2	0	všechny	všechny
	4b*	všechna	0	všechny	všechny
	všechna	N3	0	všechny	všechny
IV	všechna	všechna	1	všechny	všechny

Vysvětlivky:

Tis – high grade dysplázie

T4a* - prorůstání tumoru do pleury, perikardu nebo bránice

T4b* - invaze nádoru do vitálních struktur, jako jsou velké cévy, trachea a podobně

3.2 Epidemiologie, prognóza a etiopatogeneze

Výskyt karcinomu jícnu je v jednotlivých zemích světa značně rozdílný. V průměru zaujímá ve světě 8. místo v četnosti mezi všemi maligními nádory. Údaje o výskytu a přežívání nemocných s karcinomem jícnu v ČR je možno čerpat z Národního onkologického registru (NOR) [10] a byly podrobněji komentovány v nedávných publikacích [11, 12]. Zhoubné nádory (ZN) jícnu představují v ČR jen něco kolem 1% ze všech solidních maligních nádorů a incidencí 5,3 onemocnění na 100 000 obyvatel patříme mezi země se středním výskytem tohoto onemocnění. Zatím co u mužů je incidence 8,4 na 100 000 obyvatel, u žen je podstatně nižší, jen 1,7. Srovnání výskytu u nás a ve světě a některé důležité epidemiologické údaje z uvedených zdrojů jsou na obrázku 4 až 11 a v tabulce 4.

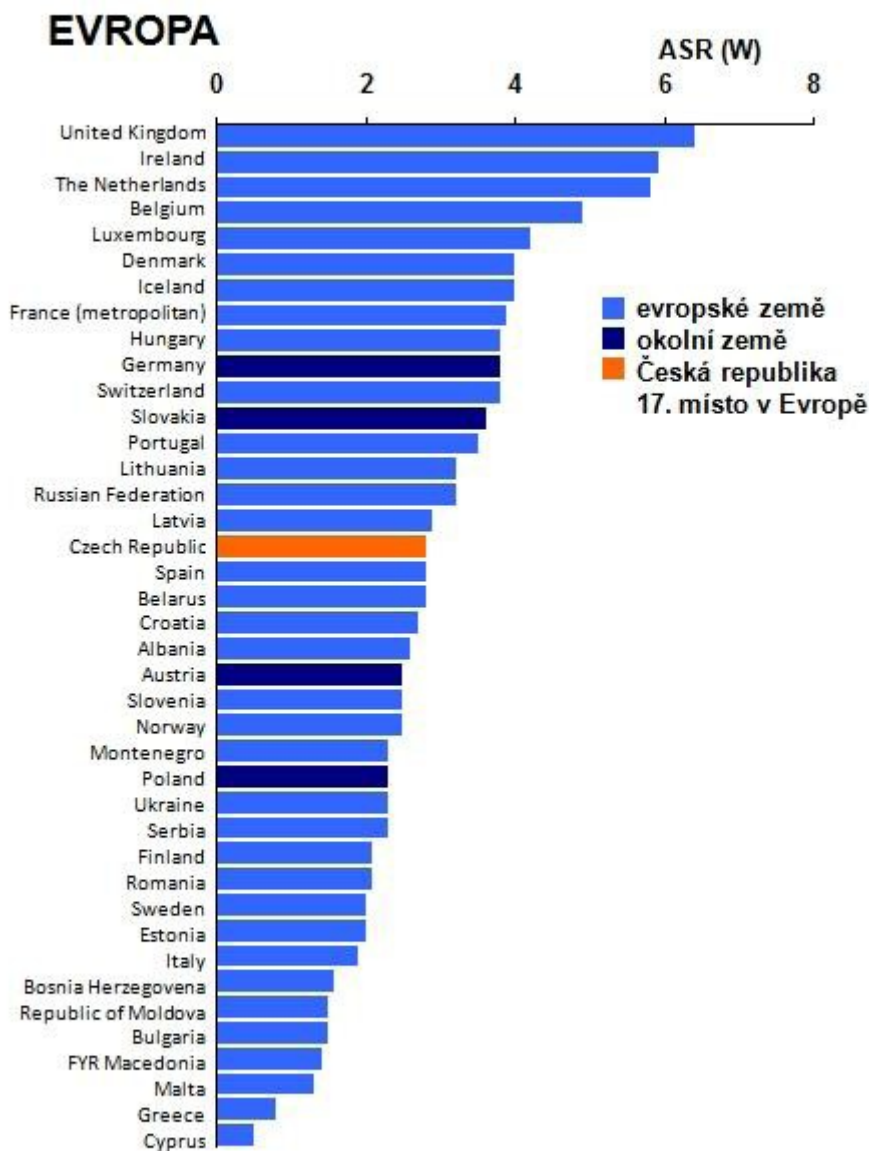
Z uvedeného epidemiologického rozboru vyplývá, že většina nádorů jícnu je u nás zachycena v pozdním stadiu onemocnění (obr. 9) a z toho vyplývá i špatná prognóza

(obr. 11). Lepších léčebných výsledků lze dosáhnout jen u časnějších stadii onemocnění (obr. 11).

Jak již bylo uvedeno u klasifikace nádorů jícnu, je důležité i z pohledu epidemiologie, etiopatogeneze a lokalizace nádorů rozlišovat mezi spinocelulárním karcinomem a adenokarcinomem jícnu. Oficiální statistická data však zpravidla uvádějí jen celkový výskyt a mortalitu karcinomu jícnu a nerozlišují histologické typy. Zatímco výskyt spinocelulárního karcinomu v posledních desetiletích stagnuje, narůstá počet adenokarcinomů, zejména u bělošské populace ve vyspělých západních zemích Evropy a v Americe. Je zřetelná souvislost s výskytem Barrettova jícnu [13, 14, 15]. I když přesná etiopatogeneze vzniku nádorů jícnu není známa, z řady epidemiologických studií byly prokázány rizikové faktory, které se na vzniku onemocnění podílejí. Mezi ně se počítají: kouření a požívání alkoholu [16, 17]. K dalším stavům se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu jícnu patří achalazie, striktury po poleptání jícnu, infekce *Helicobacter pylori* a papilomatosním virem stejně jako příslušnost k nižším sociálně ekonomickým vrstvám [18, 19]. Jak bylo již uvedeno, významným rizikovým faktorem pro vznik adenokarcinomu dolního jícnu je pak gastroezofageální reflux s následným Barrettovým jícnem a za rizikový faktor adenokarcinomu je považována i obezita [14]. Typickou lokalizaci pro spinocelulární karcinom je hrudní jícen, zatímco adenokarcinom se až na výjimky vyskytuje v dolní třetině jícnu, zpravidla právě v souvislosti s Barrettovým jícnem. Nakolik se tyto faktory podílejí na rozdílné incidenci karcinomu jícnu v různých regionech ČR (obr. 7), lze jen spekulovat, význam mohou mít i genetické, dosud ne přesně prozkoumané vlivy.

Obr. 4 a,b. Incidence zhoubných nádorů jícnu v ČR a v mezinárodním srovnání (a- Evropa, b- svět)

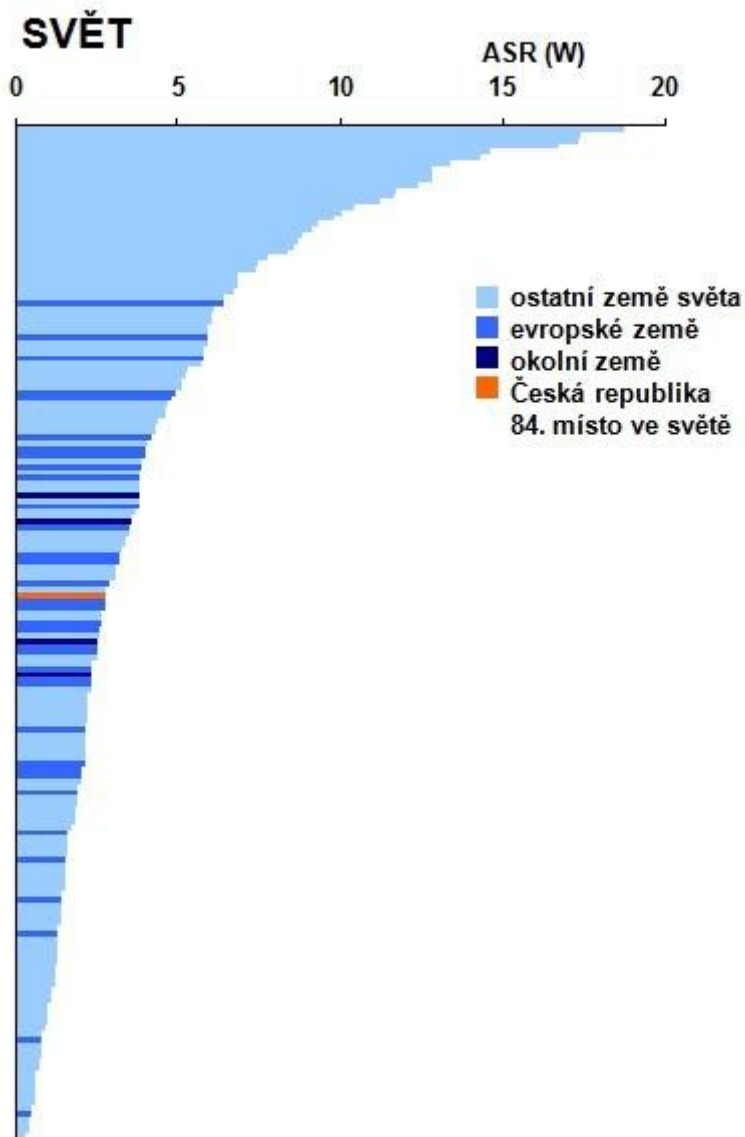
Incidence zhoubného novotvaru jícnu (C15) v mezinárodním srovnání



Zdroj: J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers and D.M. Parkin: GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>

b)

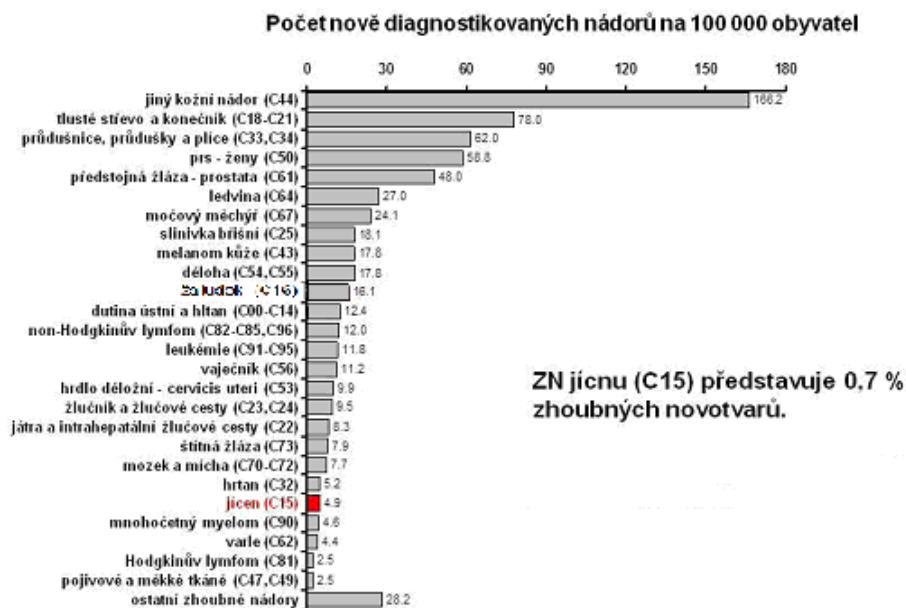
Incidence zhubného novotvaru jíčnu (C15) v mezinárodním srovnání



Zdroj: J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers and D.M. Parkin: GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>

Obr. 5 Incidence zhoubných novotvarů (ZN) v ČR v období 2004-2008

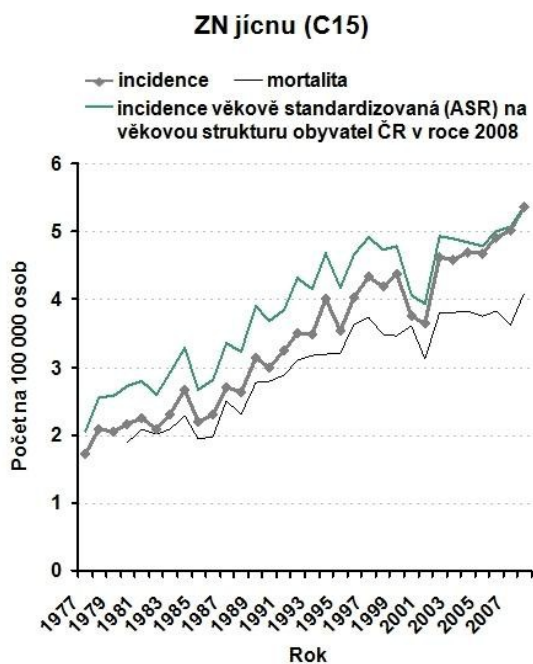
Incidence zhoubných novotvarů v ČR v období 2004-2008



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Obr. 6 Vývoj incidence, mortality ZN jícnu jícnu (C15) v letech 1977-2007

Vývoj incidence a mortality ZN jícnu (C15)



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Tab. 4 Epidemiologická situace ZN jícnu (C15) v ČR v roce 2008

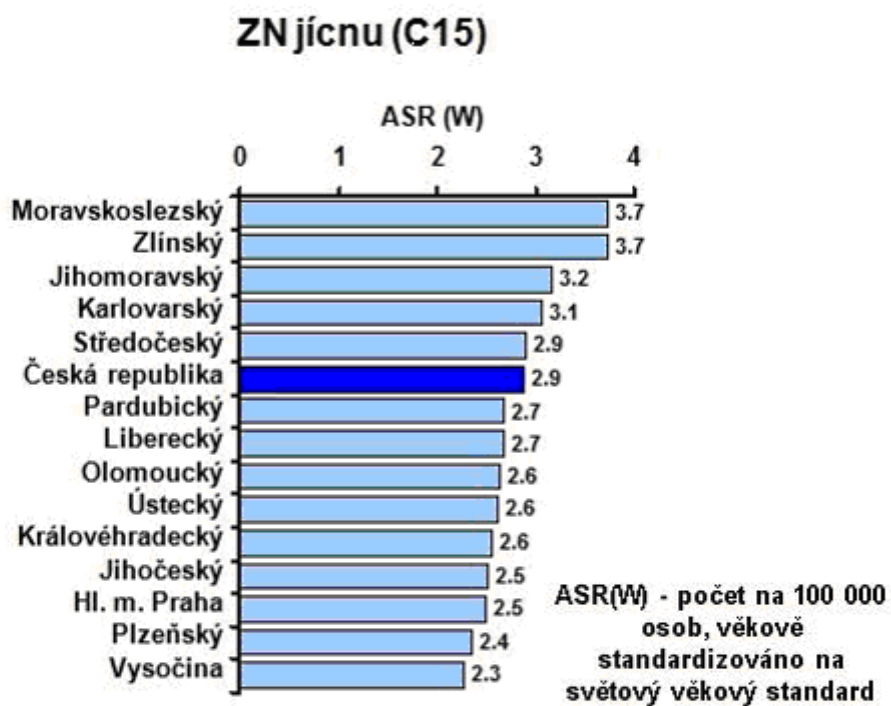
**Epidemiologická situace ZN jícnu (C15)
v ČR v roce 2008**

	ZN jícnu (C15)		
	Muži	Ženy	Celkem
Incidence (rok 2008)			
absolutní počet	468	93	561
počet na 100 000 osob	9,1	1,7	5,4
Mortalita (rok 2008)			
absolutní počet	368	84	452
počet na 100 000 osob	7,2	1,6	4,3
Prevalence (k 31. 12. 2008)			
absolutní počet	657	134	791
počet na 100 000 osob	12,8	2,5	7,6

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Obr. 7 Věkově standardizovaná incidence ZN jícnu (C15) v krajích ČR v období 2004-2008

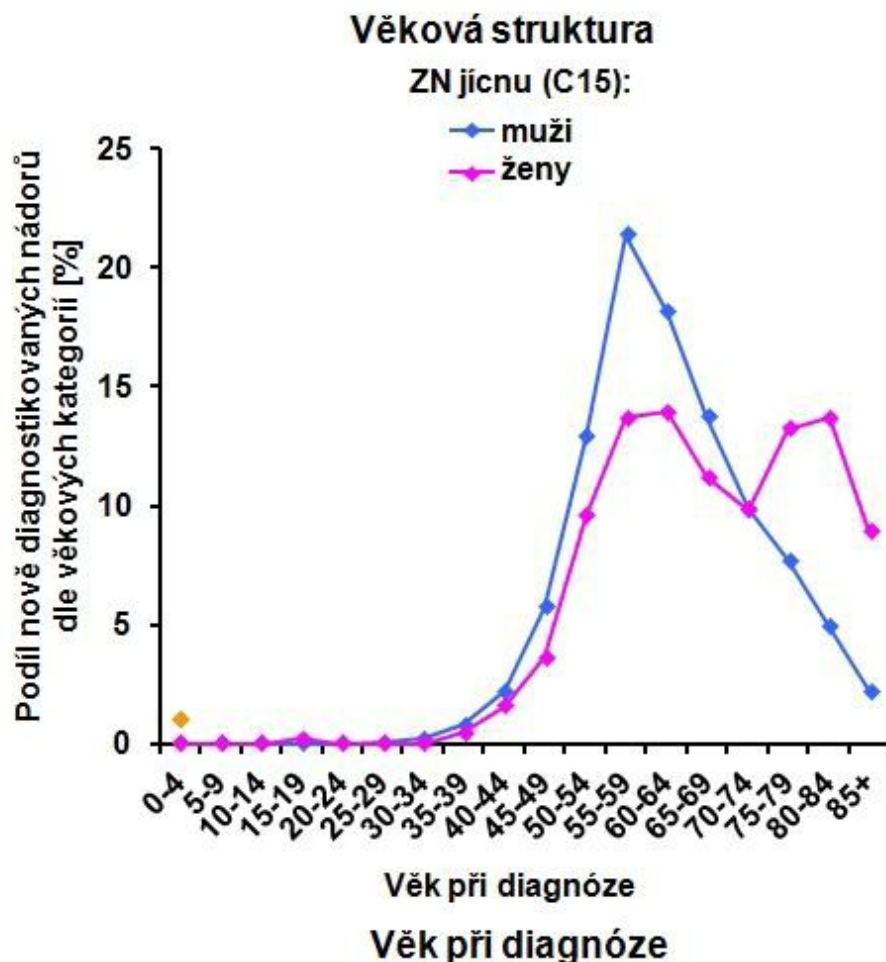
Věkově standardizovaná incidence ZN jícnu (C15) v krajích ČR v období 2004-2008



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Obr. 8 Věk pacientů se ZN jícnu (C15) v období 2004-2008

Věk pacientů se ZN jícnu (C15) v období 2004-2008



Věk při diagnóze

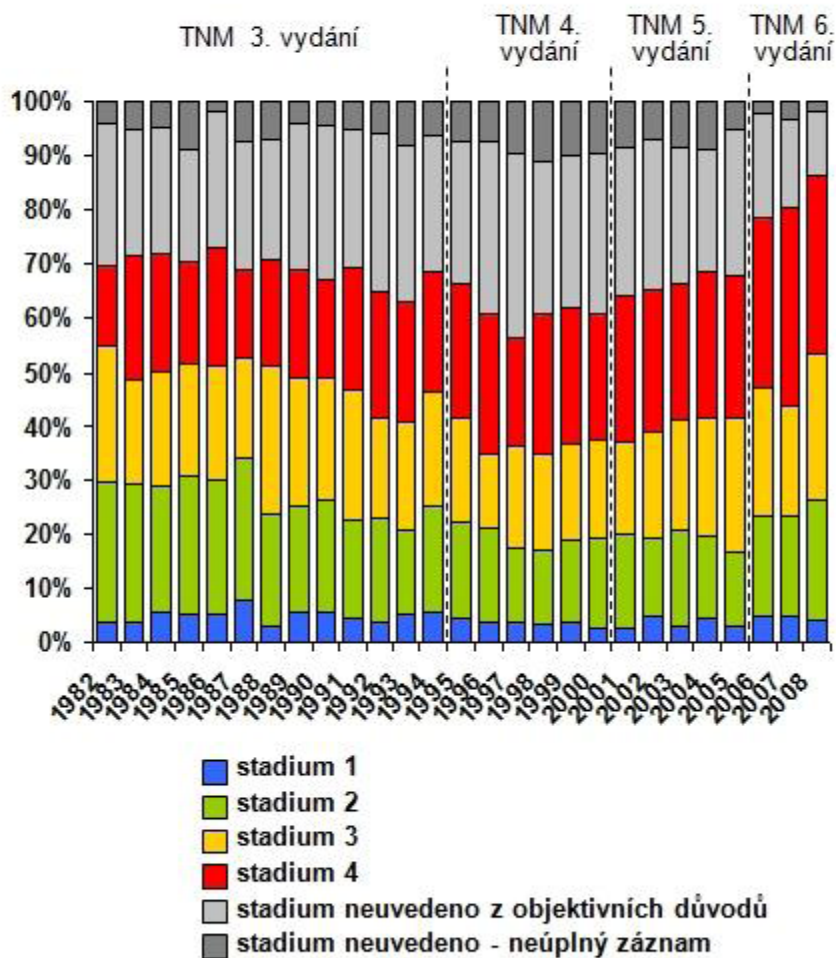
	ZN jícnu (C15)	
	muži	ženy
Průměr	62 let	68 let
Medián	61 let	68 let
25% - 75% kvantil	55 - 69 let	58 - 79 let

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Obr. 9 Stadium onemocnění při stanovení diagnózy u ZN jícnu (C15), vývoj incidence stadií v letech 1982-2008

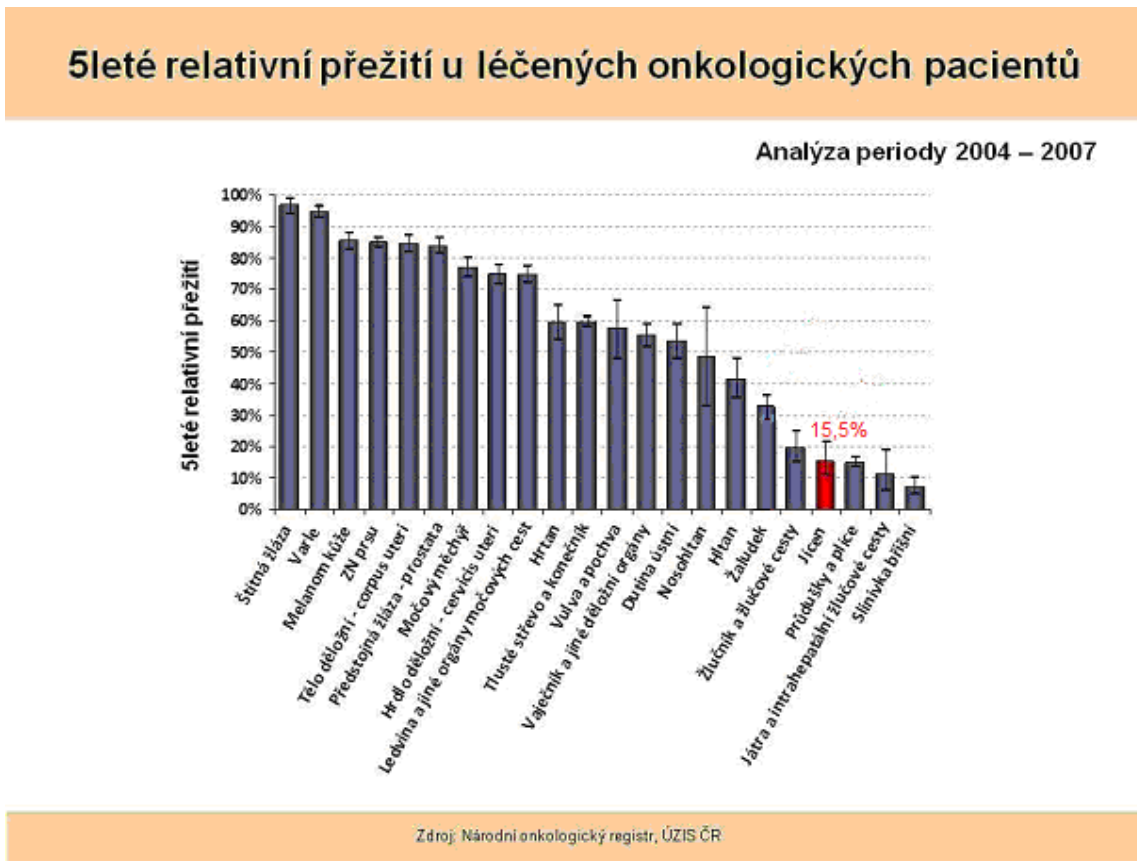
Stadium onemocnění při stanovení diagnózy u ZN jícnu (C15)

Vývoj zastoupení stadií

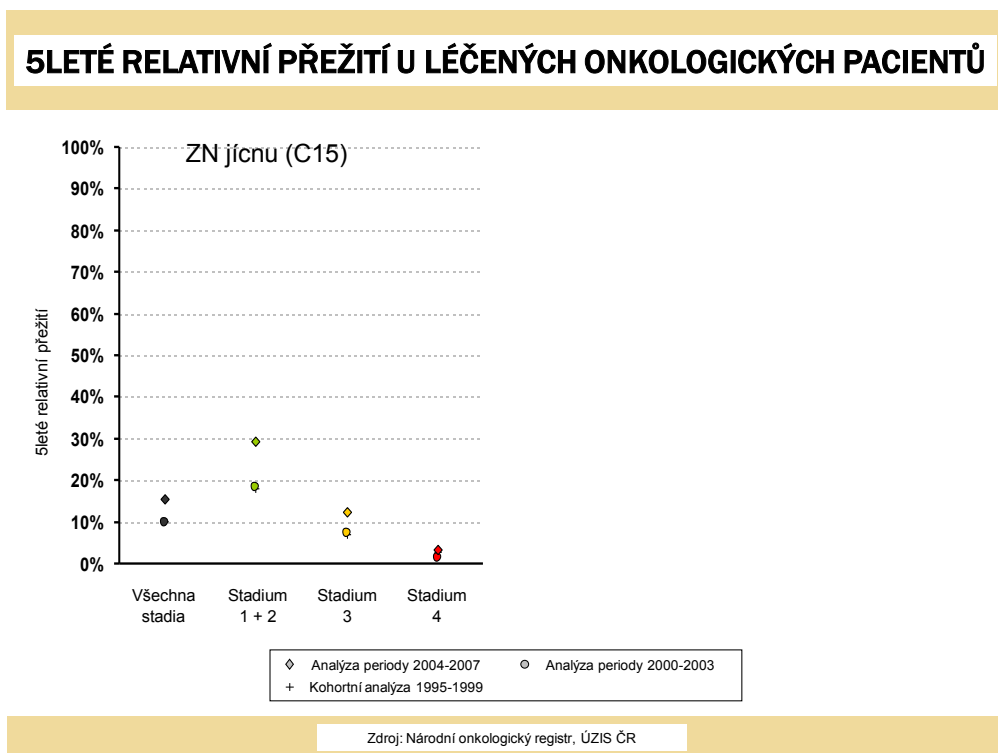


Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Obr. 10 Pětileté relativní přežití u léčených onkologických pacientů



Obr.11 Pětileté relativní přežití u léčených onkologických pacientů se ZN jícnu



3.3 Klinický obraz, diagnostika, prevence a screening

Nádory jícnu bývají delší dobu asymptomatické a při klinických příznacích, jako jsou dysfagické potíže, úbytek na váze, a jiné, je již onemocnění v pokročilejším stadiu. Diagnóza časnějších stadií je tak obvykle náhodným nálezem při endoskopickém vyšetření horní části zažívacího traktu.

V diagnostice karcinomu jícnu, zejména jeho časných stadií, má rozhodující a nezastupitelný význam endoskopické vyšetření, které jediné může odhalit časná stadia karcinomu a stanovit přesnou kvalitativní diagnózu. Pro staging nádoru jícnu jsou však nezbytné zobrazovací metody a dále je o tom pojednáno v kapitole 4.1.

Při úvahách o prevenci je třeba brát v úvahu fakt, že na etiologii spinocelulárního karcinomu jícnu se více podílejí exogenní faktory životního prostředí a strava, zatímco endogenní faktory zejména gastroezofageální reflux a následná intestinální metaplazie (Barrettův jícen) hrají důležitou roli v patogenezi adenokarcinomu jícnu [13, 14, 15, 20]. Z hlediska možné diagnostiky a screeningu je důležitý fakt, že časná diagnostika je možná jen endoskopicky. Další možností screeningu je použití speciálního balonku, či speciální kapsle k odběru cytologického materiálu. „Cytosponge“ je kapsle upevněná na vlákne, která se polkne do žaludku a po vytažení jsou buňky na jejím povrchu cytologicky analyzovány [21]. Screening spinocelulárního karcinomu předpokládá vytipování a vyšetřování rizikových skupin, (např. mužů, kuřáků, alkoholiků nad 50 let), což je v praxi obtížně uskutečnitelné. Pouze v Číně byl v oblastech s mimořádně vysokou incidencí spinocelulárního karcinomu jícnu tamní vládou organizován screeningový program užívající cytologický odběr z jícnu balonkovým katetrem. Byla odhalena časná asymptomatická stadia tumoru, ale nebyl však prokázán vliv screeningového programu na snížení mortality [22]. U adenokarcinomu jícnu by takovou vysoce rizikovou skupinou mohli být muži s těžkým refluxem a obezitou, zejména při průkazu Barrettova jícnu. Endoskopické sledování u této rizikové skupiny je považováno za nutné [23] a vedlo k podstatnému zvýšení podílu operovaných pro časný adenokarcinom v sestavě operovaných v průběhu let 1982 až 2003 z 13,2 % na 49,2 % ze všech operovaných pro karcinom jícnu v centru jícnové chirurgie [24]. Ani při endoskopickém sledování však zatím nebyl prokázán vliv na snížení mortality [25]. Všechny tyto skutečnosti vedou k tomu, že zatím masový screening v Evropě ani Americe nebyl jak u spinocelulárního, tak adenokarcinomu jícnu realizován [26].

Všeobecně se však doporučuje pravidelné endoskopické sledování nemocných s Barrettovým jícnem.

3.4 Léčba

3.4.1 Léčebný plán

Pro stanovení léčebného plánu v interdisciplinární indikační komisi odborníků je rozhodující přesné určení stadia a tedy pokročilosti onemocnění a dále je nutno přihlídnout i k celkovému stavu nemocného, věku a dalším doprovodným onemocněním. Právě PET/CT vyšetření může rozhodujícím způsobem přispět k tomuto stagingu. Rozhodujeme se mezi radikální operací, paliativními výkony a radio- a chemoterapií. Chirurgická léčba se stále častěji začleňuje do multimodálního léčebného postupu. Podle údajů z NOR z let 2001 – 2005 byla v ČR u karcinomu jícnu primární operace kombinována s multimodální léčbou u 50 % operovaných, což odpovídá necelým 20 % všech diagnostikovaných pacientů. Z nemocných, u kterých byl zjištěn nádor jícnu, lze operovat jen menší část. Jak vyplývá z údajů v NOR, z celkového počtu diagnostikovaných nádorů jícnu byla možná operace jen asi ve 40 % a radikálně bylo operováno jen necelých 20 % [11] (tab. 5).

Tab. 5 Primární operační léčba v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami u nově diagnostikovaných zhoubných nádorů jícnu v ČR za rok, průměr z období let 2001-2005 (z údajů NOR)

Lokalizace	Počet pacientů nově diagnostikovaných ročně - celkem	Všichni operovaní	Pouze operace	Operace v kombinaci s jinou léčbou
Jícen (C15)	454 (100%)	181 (39,9 %) 181 (100%)	92 (20,3%) 50,8% ze všech operovaných	89 (19,6 %) 49,2% ze všech operovaných

3.4.2 Chirurgická léčba

Základem chirurgické léčby je snaha o provedení R0 resekce, tj. kompletní odstranění nádoru ve zdravé tkáni. To je nezbytným předpokladem pro dosažení dlouhodobějšího či trvalého léčebného efektu. Nejčasnější nádorová stadia (časný karcinom jícnu T1), kdy nádor neprorůstá do submukózy, lze léčit endoskopickou mukosektomií. Dlouhodobé uspokojivé výsledky byly s touto metodou získány především v Japonsku. U nás se tato časná stadia diagnostikují velmi vzácně. Léčba pokročilého karcinomu jícnu (stadium T2–T3) spočívá buď v samostatném chirurgickém léčení, nebo ve spojení s multimodální léčbou. Ta má dvě varianty: neoadjuvantní terapii předcházející chirurgickou resekci či léčbu adjuvantní po provedené operaci. U většiny nemocných ve stadiu T4 je indikována definitivní radiochemoterapie pro nemožnost provedení resekce pro lokální inoperabilitu či vzhledem k celkovému stavu nemocného. Chirurgická terapie se jeví i v tomto stadiu jako zdůvodnitelná, je-li možné provedení R0 resekce, zejména u mladších nemocných v dobré tělesné kondici. Ve stadiu T4a při prorůstání tumoru do pleury, perikardu nebo bránice je možné se pokusit o zlepšení operability (downstaging) neoadjuvantní chemoradioterapií. Při invazi nádoru do vitálních struktur (T4b), jako jsou velké cévy, trachea a podobně, je obvykle indikována definitivní chemoradioterapie, po jejímž ukončení lze provést restaging a při výrazném lokálním ústupu nádoru je někdy možno ještě při dobrém stavu pacienta přistoupit k operaci, označované v odborné literatuře jako „salvage surgery“. Přínos tohoto postupu není zatím ověřen. V paliativním řešení nádorových striktur jícnu byly bypassové operace a stomie nahrazeny zaváděním stentů, či rekanalizací jícnu např. laserem.

Resekce a náhrada jícnu je velmi náročnou operací a je třeba vždy zvážit její únosnost dle celkového stavu pacienta. V chirurgické onkologii platí nepochybně zásada, že rozhodující význam pro další osud nemocného má biologie nádoru a důležitý je správný staging. Teprve na třetím místě má význam volba operační techniky, kde při dokonalém technicko-taktickém zvládnutí různých alternativních metod je dosahováno srovnatelných výsledků. Při užití miniinvazivních technik je možno hlavní přínos spatřovat především ve zmenšení operační zátěže, např. tím, že se vyhneme torakotomii, a máme možnost dokonalé vizuální kontroly při exstirpaci jícnu a lymfadenektomii ve srovnání s exstirpací jícnu naslepo. Aby tyto výhody nebyly eliminovány neúměrnou, organizmus zatěžující délkou operace, je

kompromisním řešením provádět miniinvazivně jen exstirpační fázi operace. Problematice chirurgické techniky a taktiky ezofagektomie a s tím souvisejícím otázkám je věnována rozsáhlá odborná literatura, a jak bylo uvedeno již v úvodu k této disertaci, jen z Olomouckých pracovišť bylo k této tématice v letech 1948- 2012 z 305 publikací s tematikou jícnových chorob věnováno 72 prací o jícnových nádorech. Předmětem této dizertace proto nebylo blíže tuto problematiku rozvíjet, ani citovat příslušnou odbornou literaturu.

3.4.3 Chemoradioterapie

Dalšími léčebnými možnostmi jsou chemoterapie a radioterapie. Spinocelulární karcinom je chemo- a radiosensitivnější než adenokarcinom, ale v dlouhodobějším sledování nejsou mezi oběma histologickými typy výraznější rozdíly v léčebných výsledcích. Ke standardně podávaným cytostatikům patří 5-fluorouracil a cisplatina.

Ozáření se provádí megavoltážními zdroji frakcionovaně do celkové dávky 50–60 Gy. Před samostatnou chemo- a radioterapií se dnes dává přednost kombinaci obou postupů, který se označuje jako konkomitantní chemoradioterapie. Rozšíření této metody umožnilo zavedení méně toxických cytostatik, které navíc zvyšují sensitivitu na ozáření. Přesto je stále nutno počítat s možností vedlejších toxických účinků, ke kterým patří zvracení, průjemy, vznik enteritidy apod. V léčebné strategii u spinocelulárního karcinomu v horní a střední třetině jícnu je konkomitantní chemoradioterapie považována některými onkology za alternativu ezofagektomie se srovnatelnými výsledky léčby a u krčního jícnu se užívá takřka výhradně [27, 28].

Předoperační aktinoterapie (neoadjuvantní) má za cíl především zlepšení operability spinocelulárního karcinomu (obvykle krátkodobé ozáření během 1–2 týdnů do dávky 15 až 30 Gy). Operační výkon pak následuje po 4–6 týdnech. Přínos a rizika neoadjuvantní chemoradioterapie byly v posledních desetiletích hodnoceny ve velké řadě retrospektivních i randomizovaných klinických studií. Například metaanalýza z roku 2009 [29] hodnotí 1308 nemocných z 11 randomizovaných klinických studií z let 1980–2008. Souborná práce italských autorů z roku 2012 [30] analyzuje výsledky dalších několika desítek studií o neoadjuvanci karcinomu jícnu. Zejména u pokročilejších nádorů vede neoadjuvance ke zlepšení operability (downstaging) a zvětšuje počet možných R0 resekcí, a je tedy cestou ke zlepšení výsledků léčby. U primárně R0 resekovatelného nádoru jsou názory na význam neoadjuvance pro snížení

rekurence a zlepšení dlouhodobých výsledků stále nejednotné [31, 32, 33]. Nezanedbatelnou skutečností je rovněž to, že neoadjuvantní chemoradioterapie negativně ovlivňuje operační morbiditu a mortalitu.

Pooperační (adjuvantní) chemoradioterapie má za cíl likvidaci reziduálních nádorových buněk, především u resekcí R1 a u postižení uzlin. Po ezofagektomii lze předpokládat její přínos a je možné se takto snažit ovlivnit lokoregionální progresi [27]. Po R0 resekcí u spinocelulárního karcinomu pravděpodobně snižuje podle některých studií lokoregionální recidivu, ale nezlepšuje dobu přežití. Obdobně jako u neadjuvantní léčby není význam pooperační adjuvantní léčby jednoznačný.

U inoperabilních nádorů vede aktinoterapie ke zmenšení tumorózní masy a zlepšení dysfagie. Plná terapeutická dávka (40–60 Gy) se obvykle aplikuje během 4–6 týdnů. Metoda intraluminální ozáření – after loading – je vhodná zvláště pro exofyticky, do lumen rostoucí nádory. Výhodou je přímá lokální aplikace vysoké dávky záření bez škodlivého působení na okolní zdravé tkáně (3–6 aplikací 7 Gy ze vzdálenosti 1 cm).

3.4.4 Výsledky léčby

Výsledky léčby karcinomu jícnu jsou závislé především na pokročilosti onemocnění v době stanovení diagnózy. Údaje z národního onkologického registru České republiky ukazují významně delší pětileté přežívání méně pokročilého nádoru v 1. a 2. stadiu onemocnění, kde v analyzovaném období 2004–2007 bylo 30% a proti analýze periody let 2000–2003 došlo ke zlepšení o 10 % (obr. 11).

Dalším faktorem, který ovlivňuje především operační mortalitu a morbiditu je koncentrace operací do specializovaných center a uplatnění tzv. principu high-volume centers (HVC – centra s vysokým počtem operací). Celá řada studií potvrzuje, že při vyšším počtu prováděných operací se zmenšuje pooperační mortalita a morbidita a dle některých studií je prokazován i příznivý vliv počtu operovaných na dlouhodobé 3- a 5leté přežívání [34, 35, 36, 37, 38]. Potřebné počty operací jsou však v odborné literatuře uváděny ve velkém rozmezí (minimálně 5 – 20 ezofagektomií/rok) [36, 37, 39, 40].

4. Pozitronová emisní tomografie PET a PET/CT

4.1 Historie metody

Jako první s konceptem pozitronové emisní tomografie přišli koncem 50. let 20. století David Kuhl a Roy Edwards a první experimentální PET přístroj byly vyroben v USA, University of Pennsylvania. K dalšímu rozvoji tomografických metod přispěli Michel Ter-Pogossian, Michael E. Phelps a další pracovníci Washington University School of Medicine. V 70. letech 20. století popsal syntézu ^{18}F -FDG (18-fluorodeoxyglukóza), která je dodnes nejčastěji používaným radioizotopem v PET Tatsuo Ido v Brookhaven National Laboratory. Tato sloučenina byla v srpnu 1976 podána dvěma dobrovolníkům a obraz mozku pořízený klasickou metodikou (nikoliv PET scanner) ukázal kumulaci FDG v mozku. K širšímu zavedení PET do praxe došlo v devadesátých letech minulého století po zdokonalení výpočetní techniky. Vývoj CT přístrojů umožnil obě metody kombinovat a první PET/CT skener vyvinul D. Townsend v Betesdě v Marylandu v roce 1998 a od roku 2001 začal být přístroj využíván v širší klinické praxi.

Historie využití této metody se v České republice datuje od roku 1999. Dne 25. 8. 1999 bylo v pražské nemocnici Na Homolce provedeno první PET vyšetření a 3. 6. 2003 bylo provedeno v téže nemocnici první hybridní (kombinované) vyšetření PET a CT současně [42, 43, 44, 45]. Postupně byly další přístroje instalovány v Praze (VFN), FN Plzni, Masarykově Onkologickém ústavu v Brně, FN Hradec Králové, FN Olomouci (obr. 12) a poslední v roce 2013 v Komplexním onkologickém centru Nový Jičín.

Obr. 12 Pracoviště PET/CT ve FN Olomouc



4.2 Princip PET

Princip pozitronové emisní tomografie využívá radionuklidů s velmi krátkým poločasem rozpadu, navázaných na látku vstupující do různých metabolických procesů zejména u nádorů a zánětů. Jde o molekulární způsob zobrazování uplatňující metabolický pohled na chování tkání.

Stručně lze princip PET popsat takto: podobně jako při scintigrafii je intravenózně podáno radiofarmakum, tj. radionuklidem označená molekula, jejíž biodistribuce je následně zobrazována prostřednictvím snímací kamery na obrazovku počítače. U scintigrafie je k detekci používán pouze jeden foton záření gama vznikající při rozpadu nestabilního jádra. Naopak u PET jsou používána radiofarmaka značená radionuklidy rozpadajícími se za vzniku pozitronu. Pozitron je částice podobná elektronu, má však opačný – kladný náboj. Zajímavá je interakce pozitronu s okolní hmotou. Když totiž přijde do styku s běžným elektronem, společně anihilují, tedy zmizí z povrchu zemského. K anihilaci dochází řádově v nanosekundách, během kterých stihne od místa vzniku urazit nejvýše několik málo milimetrů. Pozůstatkem je

tzv. anihilační záření, čili 2 fotony o shodné energii 511 keV pohybující se po přímce opačným směrem od místa anihilace. Detektory jsou v tzv. koincidenčním zapojení. To znamená, že jako detekce je zaznamenán pouze současný záchyt dvou fotonů vylétajících z těla pacienta. Toto opatření na jedné straně snižuje šum a na straně druhé umožňuje vést rovinou detekčního prstence přímku, na které došlo k rozpadu radiofarmaka. Detektory jsou umístěny na prstenci kolem pacienta a detekují takto vzniklé fotony. Nachází-li se radionuklid uvnitř prstence vhodných detektorů, lze při současném zaznamenání dvou dopadů fotonu na povrch prstence určit tzv. koincidenční přímku. Takových přímek jsou při PET stanovovány statisíce za sekundu. Výkonný počítač z nich poté zrekonstruuje transaxiální řezy a získáváme tedy tomografický řez tělem pacienta [42, 43, 44, 45].

4.3 Radiofarmaka

Radionuklidy užívané při PET vyšetření jsou uhlík-11 (poločas rozpadu ~20 min), dusík-13 (poločas rozpadu ~10 min), kyslík-15 (poločas rozpadu ~2 min), a fluor-18 (poločas rozpadu ~110 min). Z těchto radionuklidů je syntetizují látky tělu vlastní, např. glukóza nebo voda, a podávají se pacientovi. V principu lze syntetizovat i molekuly složitější, například molekuly léků, a po jejich podání sledovat jejich osud v těle (tzv. *drug tracking*), ovšem tato metoda má význam spíše ve výzkumu.

Nejčastěji používaným radiofarmakem je 18-fluordeoxyglukóza (^{18}F -FDG, FDG), tedy molekula, která se od normální glukózy liší tím, že je kyslík na pozici 2' nahrazen izotopem 18 fluoru. Molekula se chová téměř stejně jako molekula glukózy, takže je z velké části vychytávána buňkami tím více, čím vyšší je jejich metabolismus. V těchto buňkách se akumuluje radioizotop fluoru a rozpadá se. Rozpadem vzniká glukóza, kterou tělo zpracuje obvyklým způsobem, i když obsahuje těžší izotop kyslíku.

PET kamera umožňuje snímat anihilační záření z různých radionuklidů. Jak již uvedeno, nejčastěji se používá ^{18}F a biogenních prvků ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O . Tyto radionuklidy jsou po výrobě v cyklotronu zabudovávány do rozličných molekul radiofarmak. V klinické praxi je na celém světě zdaleka nejvíce rozšířena 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG). Není bez zajímavosti, že tuto molekulu v neaktivní formě poprvé syntetizovali v roce 1968 pracovníci Univerzity Karlovy v Praze. V omezené míře se klinicky také využívají i další radiofarmaka: ^{18}F -fluoro-

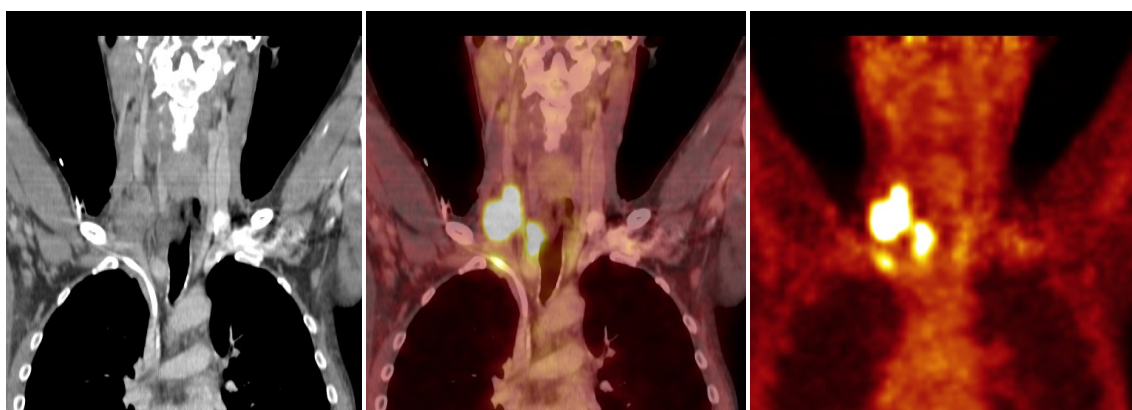
ethyl-tyrosin (FET), ^{18}F -fluorid sodný (NaF), ^{18}F -DOPA, ^{18}F -fluorothymidin (FLT), ^{11}C -methionin (MET), výzkumně pak např. ^{15}O -voda, ^{13}N -amoniak a stovky dalších druhů biologicky aktivních molekul [45, 46].

4.4 Princip PET/CT

Metabolická informace PET má poměrně nízké prostorové rozlišení. Z tohoto důvodu byla vypracována metodika spojující toto vyšetření s CT vyšetřením, které přesně zobrazuje morfologické struktury, neposkytuje však takovou kvalitativní informaci jako PET/CT. Při kombinaci obou metod (PET/CT) se tak podstatně zvyšuje vypovídající hodnota CT vyšetření. Tato kombinovaná metoda se tak velice dobře uplatňuje při stagingu a restagingu nádorů.

Hybridní PET/CT, jakožto nástupce PET, umožňuje tak kromě metabolického pohledu zprostředkovaného PET analýzou, provést současně i klasické CT vyšetření. Výstupem obou vyšetření je kombinovaná informace o funkci i anatomii tkání a orgánů, což toto vyšetření řadí mezi jednu z nejvýběžnějších metod současné medicíny [47] (obr. 13).

Obr. 13 Shodné řezy, kde vlevo je CT obraz ložiska na pravé straně krku, vpravo jednoznačný nález metastázy do supraklavikulárních uzlin při prokázaném karcinomu jícnu, uprostřed fúze obou vyšetření- PET/CT



4.5 Klinické využití PET a PET/CT

PET se v průběhu uplynulých desetiletí osvědčila jako výborná výzkumná metoda k pochopení řady patofyziologických procesů a mimo to je stále více využívána v různých oblastech klinické praxe. Přes velké množství použitelných radiofarmak je v klinické medicíně nejvíce využívána FDG (2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza). FDG je z krve transportována do tkání shodnými mechanizmy jako glukóza a je analogicky fosforylována na FDG-6-fosfát. Nepodléhá však následné defosforylaci, a je proto v tkáních progresivně vychytávána. Lze tedy indukovat, že obraz představuje konzumpci glukózy ve tkáních. FDG je fyziologicky akumulována mozkem, částečně je vylučována do moči, takže se obvykle zobrazuje dutý systém ledvin a močový měchýř, občas lze FDG nalézt ve střevech. Akumulace FDG v myokardu je nepravidelná a závisí na momentálních metabolických poměrech. V neurologii lze FDG-PET využít pro lokalizaci epileptického ložiska u pacientů před neurochirurgickým zákrokem. Epileptické ložisko má mezi záchvaty snížený metabolismus, při záchvatu naopak zvýšený. V kardiologii je FDG-PET považována za zlatý standard pro posouzení viability infarzovaného myokardu před revaskularizačním výkonem. Vzhledem k tomu, že maligní tumory mají obvykle výrazně zvýšenou konzumpci glukózy, našla FDG-PET největší uplatnění v řadě onkologických aplikací: při posouzení malignity tumoru neznámé povahy, při určení rozsahu onemocnění (staging uzlin a vzdálených metastáz), při monitorování efektu terapie a při včasné odhalení recidivy nádorového onemocnění.

Podle údajů prvního pracoviště v ČR, kde byla tato metoda zavedena, v nemocnici na Homolce, bylo za prvních 10 let provozu provedeno přes 40.000 PET vyšetření. Jedno procento tvořila vyšetření srdce pro průkaz viabilního myokardu, 7 % vyšetření mozku pro lokalizaci epileptogenní zóny nebo recidivu mozkového nádoru a zbylých 92 % tvořila vyšetření trupu v rozličných onkologických indikacích nebo při diagnostice zánětu [45].

Skutečnost, že většina nádorových buněk má zvýšenou metabolickou aktivitu a kombinace PET a CT (=PET/CT) podstatně zvyšuje vypovídající hodnotu CT vyšetření vedla k tomu, že tato kombinovaná metoda se stala od přelomu minulého a současného století ve světě i u nás nejčastější indikací k tomuto vyšetření. Onkologičtí pacienti činí 90 % všech vyšetření [44].

4.6 Postavení PET a PET/CT v diagnostice karcinomu jícnu

Vedle endoskopického vyšetření, které má v diagnostice nádorů jícnu rozhodující význam, jsou pro staging nádoru nezbytné zobrazovací metody, které umožňují posoudit velikost a lokalizaci nádoru a zejména jeho šíření do okolí, postižení uzlin a vzdálené metastázy. Klasická rentgenová pasáž jícnem, jak jsme již uvedli, může posoudit jen v omezeném rozsahu pokročilost nádoru. Rozvoj a zdokonalení výpočetní tomografie, magnetické rezonance a endoskopické ultrasonografie vedly od konce minulého tisíciletí opět ke zvýšenému využívání radiodiagnostických zobrazovacích metod k diagnostice jícnu a u všech chorob zažívacího traktu [41].

Standardně se dnes pro staging karcinomu jícnu využívá CT vyšetření a endoskopická sonografie a na některých pracovištích i magnetická rezonance, jejíž provedení však není přínosem proti standardnímu CT vyšetření a většinou proto nebývá zařazována do diagnostiky.

Stále více se však do diagnostického schématu zařazuje pozitronová emisní tomografie (PET), většinou současně kombinovaná s CT vyšetřením (PET/CT) [48, 42, 43, 44, 49, 50, 51, 52, 47, 53, 54, 55, 56, 57].

V předoperačním vyšetření u karcinomu jícnu je předností této metody především detekce generalizace, a to jak postižení uzlin, tak vzdálených metastáz, a významné je i posouzení efektu neadjuvantní léčby. Zcela nezastupitelný význam má PET/CT při dispenzarizaci nemocných, v časně registraci recidivy a generalizaci nádorů v pooperačním sledování.

Byla již provedena celá řada srovnávacích studií PET/CT s dalšími zobrazujícími metodami, zejména s CT a endoskopickou sonografií. Nebylo však dosaženo jednoznačné shody, která z metod je ve stagingu výhodnější, a k dosažení co nejpřesnějšího posouzení nádoru je doporučována kombinace více zobrazovacích metod [58, 59].

4.7 Příprava pacienta a očekávaný přínos

4.7.1 Příprava pacienta

Pro získání validních výsledků je před ^{18}F -FDG PET/ CT vyšetřením nezbytná adekvátní příprava pacienta. Vzhledem ke kompetici FDG a endogenní glykémie je nezbytné, aby pacient před vyšetřením minimálně 6 hodin lačnil a hladina glykémie by neměla přesahovat 8 mmol/l. Před vyšetřením by měl být pacient dostatečně hydratován, měl by se vyhnout zvýšené tělesné aktivitě a být v teplém prostředí. Porušení tohoto režimu by mohlo být zdrojem arteficiálních nálezů zhoršujících interpretaci výsledků.

Vyšetření se nejčastěji provádí v rozsahu od baze lební po rozhraní horní a střední třetiny femurů. Je-li to nezbytné, lze provést vyšetření celotělové.

4.7.2 Primární staging a význam PET/CT ve srovnání s jinými metodami

V diagnostice ezofageálního karcinomu, jak již bylo uvedeno, je nejdůležitější endoskopie. Ze zobrazovacích metod především endosonografie, lépe než ^{18}F -FDG PET/CT, zhodnotí velikost primárního tumoru, hloubku invaze a s vysokou diagnostickou přesností (okolo 91%) rozpozná stadia T1 a T2 a odliší je od stadií T3 a T4. PET/CT má v tomto ohledu omezené možnosti. Může detekovat primární tumor s hloubkou invaze T1b nebo větší, ale tumory in situ a T1a detekovatelné nejsou. Možnost diagnostikovat karcinom jícnu pomocí PET/CT je sice udávána okolo 80%, ale výrazně závisí na T stadiu. Tumory ve stadiu T3 a T4 mohou být detekovány téměř ve 100%, ale detekce tumorů ve stadiu T1 je pouze okolo 43% [51].

PET/CT vyšetření má limitované prostorové rozlišení, přibližně 5 – 8 mm, v závislosti na použitém typu PET skeneru a léze malých objemů jsou tak pod rozlišovací možnosti tohoto vyšetření. Rovněž některé zánětlivé procesy v terminálním jícnu mohou vykazovat mírně zvýšenou akumulaci FDG a nelze je od malignity spolehlivě odlišit.

Některé adenokarcinomy žaludeční kardie mají pouze nízkou akumulaci ^{18}F -FDG a mohou být na PET/CT falešně negativní a to dokonce i při vyšších T stadiích. Je to pravděpodobně způsobeno jejich typem růstu a produkcí mucinu [60].

4.7.3 Detekce lokoregionálních lymfatických uzlin

V diagnostice metastáz karcinomu jícnu do lokoregionálních lymfatických uzlin není PET/CT příliš senzitivní metodou. Uváděná senzitivita se pohybuje pouze okolo 51% a závisí zejména na objemu nádorové tkáně a úrovni akumulace ^{18}F -FDG v uzlině, ale na druhé straně se specificita vyšetření ^{18}F -FDG PET/CT pohybuje až okolo 94% [61]. Podstatným přínosem hybridního PET/CT v lokálním stagingu karcinomu jícnu je možnost odlišení i drobných periezofageálních lymfatických uzlin od primárního tumoru, kde samotné PET vyšetření vykazuje obraz jednoho splývajícího polycyklického ložiska a dle samotného CT vyšetření neschází průměr lymfatické uzliny pro nádorovou infiltraci (jednotlivé lymfatické uzliny nepřesahují rozměr 10 mm). Při ^{18}F -FDG PET/CT je možno v tomto případě oddělit samostatné lymfatické uzliny od nádorové hmoty a stadium N0 se tak mění na N1. PET/CT se tedy v lokoregionálním stagingu vhodně doplňuje s endosonografií, která ve srovnání s PET/CT má významně vyšší senzitivitu (83%), ale specificita se naopak pohybuje pouze okolo 50% [62].

4.7.4 Detekce vzdálených metastáz

V detekci orgánových vzdálených metastáz, metastáz ve skeletu a v neregionálních lymfatických uzlinách je PET/CT v současnosti nejpřesnější vyšetřovací metodou. Metastázy v neregionálních lymfatických uzlinách jsou u karcinomu jícnu považovány za stadium choroby M1. Senzitivita ^{18}F -FDG PET/CT v detekci těchto metastáz je uváděna až 67%, specificita pak 97% [61] (tab.6). Výjimkou jsou metastázy karcinomu jícnu do mozku, kde je spíše indikována magnetická rezonance.

Tab 6 Sensitivita, specificita a přesnost (accuracy) PET/CT v diagnostice karcinomu jícnu, podle různých publikací

Karcinom jícnu	Sensitivita % Přesnost s jakou je potvrzena dg. Rozdíl do 100% jsou falešně neg. výsledky	Specificita % Přesnost s jakou není potvrzena dg. Rozdíl do 100% jsou falešně pozitivní výsledky	Přesnost (Accuracy) % Míra s jakou výsledek souhlasí se skutečností, zahrnuje sensitivitu i specificitu	Citace
Metastáza (M staging)	43-78	93-99	62-86	[51, 63, 64, 65, 66]
Recidiva (lokální a vzdálená)	94	82	87	[67]

4.7.5 Hodnocení terapeutické odpovědi

Pro stanovení léčebného plánu a efektivitu léčby karcinomu jícnu je zásadní odlišit pouze lokoregionální postižení od generalizovaného onemocnění, kde je možná jen paliativní léčba [68].

I když u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem, ale beze známek vzdálených metastáz je stále hlavní léčbou operace, stále častěji je v současnosti indikována předoperační neadjuvantní léčba. Přibývá studií, které prokazují, že předoperační chemoterapie (CHT) nebo chemoradioterapie (CRT), může u pacientů s karcinomem jícnu významně prodloužit dobu přežívání [69, 70, 71, 72, 73]. U poměrně významné skupiny pacientů [68] však nemá neoadjuvantní terapie efekt a neoadjuvance může spíše uškodit možnými vedlejšími toxickými účinky. Vznikla proto potřeba diagnostického testu, který by umožnil neinvazivním způsobem efekt neadjuvantní léčby zhodnotit.

Jako takový vhodný test se jeví PET/CT, tedy funkční vyšetření, které umožní na podkladě změn v metabolické aktivitě nádoru při nezměněném morfologickém obraze vyčlenit skupinu respondentů od pacientů, kteří na neadjuvantní léčbu neodpovídají. U respondentů velmi často metabolická odpověď na terapii koreluje s odpovědí histopatologickou a s délkou jejich přežívání [74, 75].

Při hodnocení efektu neoadjuvantní CHT nebo CRT se ¹⁸F-FDG PET/CT provádí před jejich zahájením a poté buď časně za 14 dnů po zahájení, nebo až 3-6 týdnů po jejich ukončení. Hodnotí se signifikantní pokles metabolické aktivity tumoru (tedy

procento snížení akumulace ^{18}F -FDG). Při časném vyšetření a signifikantním poklesu metabolické aktivity se v neoadjuvantní terapii pokračuje až do jejího dokončení a poté následuje léčba chirurgická obvykle za 3-6 týdnů po ukončení neoadjuvance. Za signifikantní se nejčastěji považuje pokles akumulace FDG o 35% a více ve srovnání s vyšetřením před zahájením neoadjuvance. Při provádění PET/CT až za 3-6 týdnů po ukončení neoadjuvance je hlavní nevýhodou skutečnost, že rozpoznání respondentů je známo za podstatně delší dobu a možnost modifikace terapeutického postupu se významně opozdí. V období neúčinné neoadjuvantní terapie pak může dojít ke generalizaci onemocnění. Optimální časování neoadjuvantní terapie a provádění kontrolního PET/CT je stále předmětem dalšího zkoumání.

5. Cíl práce, metodika a vlastní sestava nemocných

5.1 Cíl práce

Lze shrnout, že v současnosti je k dispozici velký počet zobrazovacích metod k posouzení stadia karcinomu jícnu. Obecně je doporučován multimodální přístup s využitím CT, endoskopické ultrasonografie a PET/CT vyšetření, což vede k maximálnímu zpřesnění stagingu. Naproti tomu konvenční radiologie, perkutánní ultrasonografie (s výjimkou karcinomu krčního jícnu) a MRI nejsou v současnosti rutinně zařazovány do diagnostického schématu. V předložené studii hodnotíme význam a přínos PET/CT vyšetření v předoperační diagnostice a v hodnocení efektivity neoadjuvantní léčby u karcinomu jícnu s cílem zpřesnit význam a zařazení této vyšetřovací metody v diagnostickém předoperačním algoritmu a v indikacích neoadjuvantní léčby.

5.2 Metodika a vlastní soubor nemocných

Na I. chirurgické klinice v Olomouci má léčba karcinomu jícnu dlouholetou tradici. Záslouhou prof. Rapanta se začala rozvíjet již od roku 1947. Průměrná frekvence nemocných se pohybovala okolo 20 za rok, za 60 leté období do konce roku 2007 tak bylo radikálně odoperováno celkem 1169 nemocných. Z toho 544 s karcinomem terminálního jícnu a kardie a 625 s karcinomem v ostatních částech jícnu. V sestavě

vysoce převládají muži (79% v první skupině a 81% u druhé skupiny). Operační letalita v posledních deseti letech významně poklesla. Dlouhodobé výsledky v naší sestavě radikálně resekovaných jícnu pro karcinom však považujeme za špatné. Vyhodnotili jsme sestavu 152 nemocných operovaných od roku 1990 do roku 1996. Pět let od operace nepřežívá ani 7 % nemocných [76, 77, 78, 79, 80]. Hledali jsme tedy možnosti, jak ovlivnit prognózu nemocných komplexní terapií. Naděje vkládané do pooperační adjuvantní léčby se nesplnily a tyto postupy nepřinesly výrazné zlepšení v tomto směru. Proto jsme v posledních letech obrátili pozornost k možnostem neoadjuvantní terapie kde i zahraniční zkušenosti ukazují výsledky nadějnější.

V letech 1998 až 2002 proběhla pilotní studie zaměřená na neoadjuvantní terapii. Realizována byla ve třech větvích. Stadia onemocnění u těchto pacientů byla v rozmezích od T2 N0 M0 po T3 N1 M0. Pro pacienty byl kromě stadia onemocnění limitující jen věk pod 18 a nad 70 roků. Nebyl zohledněn histologický typ tumoru. Nemocným byla poskytnuta konkomitantní radioterapie a chemoterapie s různou kombinací cytostatik v jednotlivých větvích. První dosažené výsledky tohoto typu terapie se zdály překvapivě dobré a tato metoda se nadále ukazuje jako povzbudivá. Ve většině případů došlo k redukci velikosti tumoru a většinou i down stagingu. Dokonce jsme několikrát zaznamenali i celkovou remisi histologického nálezu při důkladném vyšetření odstraněného jícnu. Na straně druhé, u menšího množství pacientů nebyla odezva na léčbu žádná a někdy dokonce došlo i k progresi nálezu [81, 82, 83, 84, 85].

Objektivizace přesného stadia tumoru je nesmírně důležitá nejen v rámci vstupního vyšetření před neoadjuvantní terapií, ale i při zhodnocení úspěchu po ukončení této části léčby. Vymezuje totiž skupinu nemocných, kterým by, vzhledem ke generalizaci procesu, chirurgická léčba nejen nepomohla, ale navíc mohla jejich stav i zhoršit. Dosud prováděná konvenční vyšetření (CT, endosonografie) nebyla v diagnostice generalizovaných stadií choroby zcela úspěšná. Standardně prováděné CT po neoadjuvantní terapii téměř vždy signalizovalo stejný lokální nález jako před léčbou, přičemž nebylo lze odlišit, zda jde stále o tumorozní proces anebo už pouze jeho fibrozní přestavbu. Tento problém do značné míry vyřešilo PET/CT. Je to zobrazovací metoda, která integruje vyšetření PET/CT a vyšetření CT do jediného přístroje. Tím umožňuje precizní vyhodnocení ložiska se zvýšenou metabolickou aktivitou. Díky tomuto vyšetření byli z indikace k operaci vyloučeni nemocní se

vzácnou lokalizací metastáz (gluteální krajina, kyčel atd.), kteří by jinak naprosto zbytečně podstoupili chirurgickou terapii. PET/CT přehledně zobrazuje i solitární metastázy do uzlin, které by při klasickém CT unikly pozornosti. PET/CT hraje významnou roli v managementu pacientů s karcinomem jícnu nejen při výběru vhodných pacientů k neoadjuvantní terapii a následnému chirurgickému výkonu, ale také ve vyhodnocování efektu neoadjuvantní léčby, přičemž je známo, že ne všichni pacienti vykazují pozitivní odpověď na tuto terapii. Tímto je možno vyloučit pacienty, u kterých by velice náročný chirurgický výkon nebyl přínosem a tím je ušetřit od zbytečné operace. U těchto nemocných by totiž další léčení, zejména chirurgická terapie spočívající v odstranění jícnu, postrádala smysluplnosti.

S vyšetřením PET/CT se začalo v Olomouci od roku 2006 a pravidelně je využíváno u nemocných se zhoubnými nádory jícnu od roku 2007. V diagnostickém algoritmu bylo v rámci stagingu prováděno vstupní celotělové (od baze lební po proximální třetinu femurů) ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření a pak kontrolní vyšetření po neoadjuvantní léčbě. Pacienti jsou vyšetřováni na Klinice nukleární medicíny FNOL na přístroji PET/CT scanner Biograph Sensation 16, Siemens. Byla použita interaktivní rekonstrukce dat s transmisní korekcí na zeslabení záření gamma pomocí CT. Jeden litr orální kontrastní látky byl podán hodinu před vyšetřením, po kterém následovala i.v. aplikace ¹⁸F-FDG. Při vyšetření jsou pacienti v poloze vleže. Nejprve bylo provedeno iniciální kontrastní spirální CT, poté byla provedena PET fáze, také vleže. Byla hodnocena intenzita a akumulace ¹⁸F-FDG, jak vizuálně, tak semikvantitativně se stanovením SUV (standardized uptake value).

V letech 2006 až 2012 bylo na I. chirurgické klinice FN a LF UP v Olomouci vyšetřeno 354 pacientů s diagnózou karcinom jícnu. Jednalo se o 303 mužů (85,6 %) a 51 žen (14,4 %) (tab. 7). Průměrný věk byl 61,2 roků (rozmezí od 33 do 93 let) (tab. 8). Rozdělení souboru podle histologického typu nádoru ukazuje tabulka 9. Převažoval spinocelulární karcinom u 198 nemocných (55,9%), na druhém místě byl adenokarcinom u 138 pacientů (39,0%). U zbylých nemocných se jednalo o vzácnější histologický typ nádoru, respektive se přesnou histologickou klasifikaci nepodařilo zjistit.

Tab. 7 Soubor nemocných se zhoubnými nádory jícnu vyšetřených na I. chirurgické klinice FN a LFUP v Olomouci v letech 2006-2012, rozdělení dle pohlaví

Rok	Pohlaví		
	Muži (%)	Ženy (%)	Celkem
2006	7 (100%)	0 (0%)	7
2007	58 (85.3%)	10 (14.7%)	68
2008	45 (86.5%)	7 (13.5%)	52
2009	44 (84.6%)	8 (15.4%)	52
2010	49 (87.5%)	7 (12.5%)	56
2011	48 (84.2%)	9 (15.8%)	57
2012	52 (83.9%)	10 (16.1%)	62
Celkem	303 (85.6%)	51 (14.4%)	354

Tab. 8 Charakteristika souboru dle věku

Rok	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Deviation
2006	7	50,6	87,1	58,8	68,3	14,6
2007	68	35,7	93,9	60,4	61,2	10,4
2008	52	35,6	84,2	59,3	59,5	10,1
2009	52	33,9	83,6	59,7	60,9	10,6
2010	56	38,8	84,2	59,0	60,4	9,5
2011	57	39,4	83,5	61,8	62,1	10,3
2012	62	36,3	76,4	62,4	62,5	8,6
Celkem	354	33,9	93,9	60,6	61,2	9,9

Tab. 9 Členění souboru dle histologického vyšetření

Histologie								
	rok							Celkem
	2006 N (%)	2007 N (%)	2008 N (%)	2009 N (%)	2010 N (%)	2011 N (%)	2012 N (%)	
Spinocel. ca	6 (86%)	46 (68%)	27 (52%)	32 (61.5%)	22 (39%)	27 (47%)	38 (61%)	198 (56%)
Adenoca	0	20 (29%)	21 (40%)	19 (36.5%)	30 (54%)	25 (44%)	23 (37%)	138 (39%)
Jiné	1 (14%)	1 (1.5%)	3 (6%)	0	3 (5%)	3 (5%)	1 (2%)	12 (3%)
Nezjištěno	0	1 (1.5%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)	0	6 (2%)
Celkem	7 (100%)	68 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	56 (100%)	57 (100%)	62 (100%)	354 (100%)

V celém souboru nemocných z let 2006-2012, bez ohledu na stadium onemocnění a na zvolený způsob léčby byla vyhodnocena délka přežití a výsledky jsou uvedeny v tabulkách 10a, 10b a obr. 14. U 2 pacientů nebylo možno délku přežití zjistit. Průměrné přežívání pacientů s karcinomem jícnu bylo 19,7 měsíců (95%CI:17,1 – 22, 4 měsíců). Medián přežívání byl 9,3 měsíců (95 % CI: 8,2 – 10, 3 měsíců).

Tab. 10 a,b Délka přežití celého souboru vyšetřených z let 2006-2012

Tab 10a Počet úmrtí celého souboru vyšetřených z let 2006-2012

Celkem	Počet úmrtí	Cenzorované údaje	
		N	%
352	301	51	14,5%

Celkový počet vyhodnocených pacientů n=352, z toho 301 pacientů zemřelo a u 51 pacientů (14,5%) jsou k dispozici jen cenzorované údaje (dosud žijící pacienti) o délce přežívání.

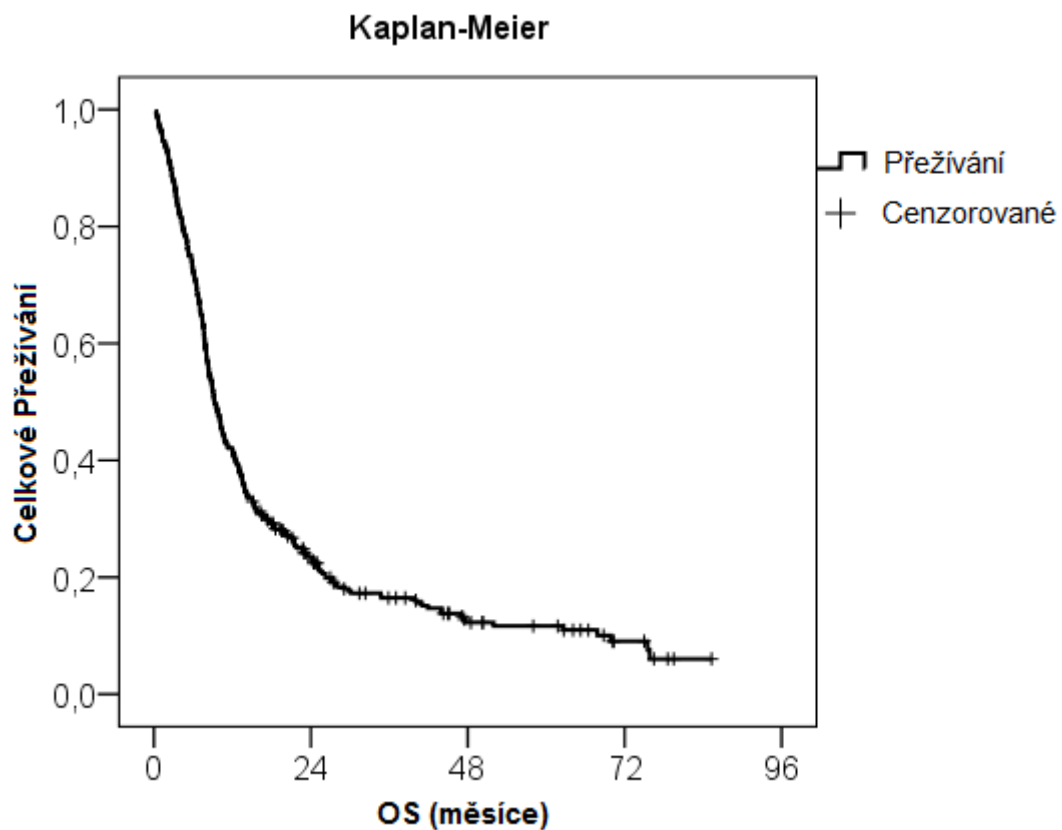
10b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání (v měsících)

Průměr ^a				Medián			
Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti		Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti	
		Dolní hranice	Horní hranice			Dolní hranice	Horní hranice
19,7	1,4	17,1	22,4	9,3	0,5	8,2	10,3

^a. Odhad je omezený na nejdelší dobu přežívání pokud je cenzorován.

Průměrné přežívání pacientů s ca jícnu bylo 19,7 měsíců (95%CI: 17,1 - 22,4 měsíců). Medián přežívání byl 9,3 měsíců (95%CI: 8,2 - 10,3 měsíců).

Obr.14 Kaplan-Meierova křivka přežívání celého souboru vyšetřených z let 2006-2012



Veškerá data o nemocných z let 2006 - 2007 byla vyhodnocena retrospektivně. Od roku 2008 jsem byla pověřena sledováním této problematiky a veškerá data o pacientech jsem zaznamenávala a vyhodnocovala formou prospektivní studie.

Shromážděná data o nemocných se zhoubnými nádory jícnu z let 2006 až 2012 byla statisticky vyhodnocena Mgr. Janou Zapletalovou, Ph.D., Ústav lékařské biofyziky, Institut molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého. Při hodnocení přežívání byla konstruována Kaplan-Meierova křivka přežívání a k porovnání přežívání hodnocených skupin byl užit Log Rank test (Mantel-Cox).

6. Výsledky a jejich hodnocení

Jak bylo již uvedeno, hlavním cílem této práce je pokusit se zhodnotit význam a přínos PET/CT vyšetření v předoperační diagnostice a v hodnocení efektivity neodjuvantní léčby u karcinomu jícnu.

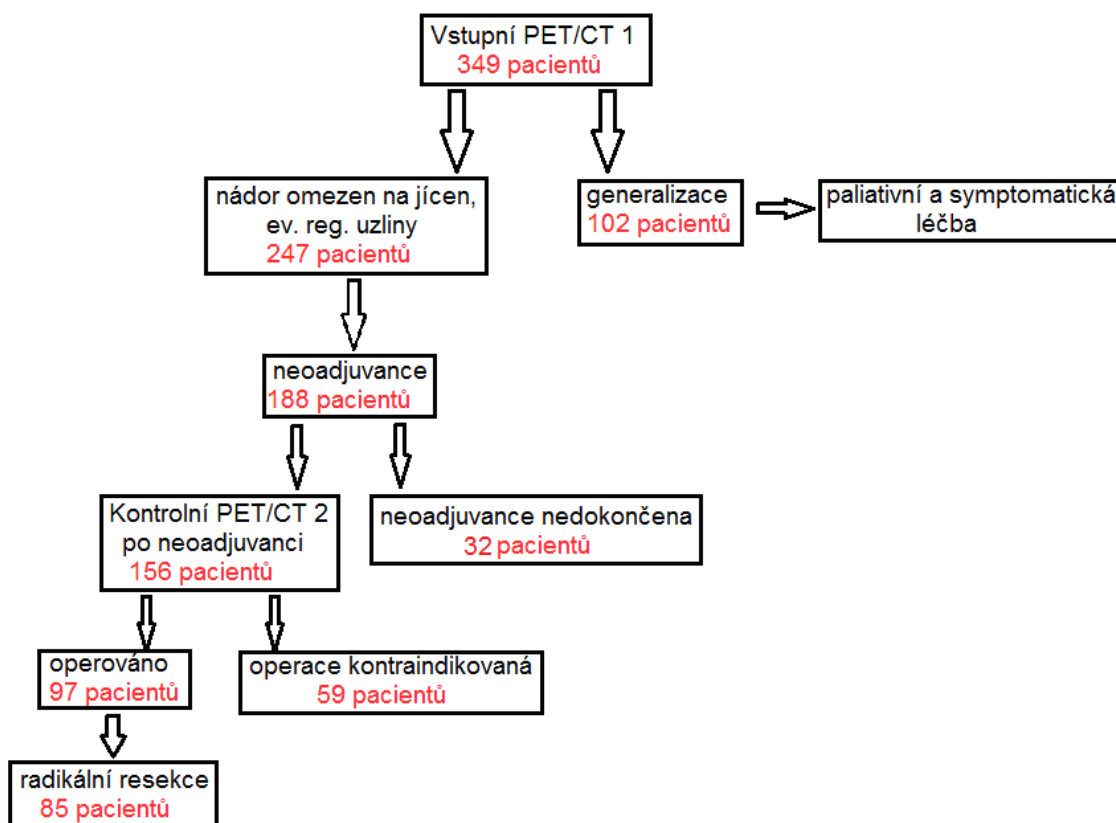
V období let 2006 až 2012 bylo ve Fakultní nemocnici Olomouc z 354 vyšetřených nemocných s karcinomem jícnu provedeno vstupní vyšetření PET/CT u 349 pacientů. Z této sestavy bylo zjištěno nádorové bujení omezené jen na jícen u 109 nemocných (31,2%) a nádor jícnu s postižením lokoregionálních uzlin u 133 pacientů (38,1%) a u 5 nemocných (1,4%) s histologicky potvrzeným karcinomem jícnu byl PET/CT nález negativní. U zbylých 102 vyšetřených (29,2%) byl zjištěn různý rozsah generalizace.

Tab. 11 Vstupní PET/CT vyšetření u souboru 349 pacientů

Lokalizace hypermetab. glukózy	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	Celkem (%)
Jícen	3 (43%)	24 (37%)	19 (37%)	14 (27%)	20 (36%)	11 (20%)	18 (29%)	109 (31%)
Jícen + lokoreg. uzliny	4 (57%)	14 (21%)	23 (44%)	25 (48%)	22 (40%)	17 (30%)	28 (45%)	133 (38%)
Generaliz.	0	24 (37%)	10 (19%)	13 (25%)	13 (23.6%)	27 (48%)	15 (24%)	102 (29%)
Negativní nález	0	3 (5%)	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)	5 (2%)
Celkem	7 (100%)	65 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	55 (100%)	56 (100%)	62 (100%)	349 (100%)

Z 247 nemocných (109+133+5), kde byl nádor omezen jen na jícen, případně byly současně postiženy regionální uzliny nebo byl dle PET/CT negativní nález, podstoupilo neoadjuvantní onkologickou léčbu 188 nemocných, u zbylých 59 pacientů byla neoadjuvantní léčba a následný chirurgický výkon kontraindikován pro celkový špatný zdravotní stav, či zamítavý postoj nemocného. Těmto pacientům byla poskytnutá paliativní léčba. Z celkového počtu 349 nemocných s karcinomem jícnu, kde bylo provedeno vstupní PET/CT vyšetření, mohla být neoadjuvantní terapie indikována jen u 188 (53.9%) nemocných. Přehledně zachycuje diagnosticko-léčebný postup u našich nemocných s karcinomem jícnu obrázek 15.

Obr. 15 Diagnosticko-léčebný postup u našich 349 nemocných s karcinomem jícnu vyšetřených v letech 2006-2012



Neoadjuvantní CRT se sestávala z ozáření brzdným zářením lineárního urychlovače na oblast primárního tumoru a spádových uzlin. Celková dávka záření činila 50 Gy a byla aplikována v 25 frakcích po 2 Gy během 5 týdnů. Současně s radioterapií byly aplikovány 2 cykly chemoterapie ve složení cisplatina a fluorouracil, třetí cyklus téže chemoterapie byl aplikován tři týdny po ukončení radioterapie. U několika pacientů v

horším celkovém stavu a nemocných se spinocelulárním karcinomem byla po dobu radioterapie aplikována 1x týdně cisplatina.

U zbylých 102 pacientů byl při vstupním PET/CT zjištěn různý stupeň generalizace onemocnění a byla u nich indikována paliativní, případně symptomatická léčba. U některých nemocných, kde byla indikována neadjuvantní léčba, bylo nutné pro těžkou dysfagii, až afagii zajistit výživu založením jejunostomie (53x), či gastrostomie (4x).

Po ukončení neadjuvantní onkologické léčby bylo u 156 nemocných provedeno kontrolní PET/CT, od kterého jsme očekávali zhodnocení efektu neoadjuvance srovnáním výsledku se vstupním PET/CT. U 38 pacientů ukázalo kontrolní PET/CT kompletní remisi (CR- complete response), u 89 nemocných byla prokázána regrese nádoru, u 10 byl nález stacionární a u 19 pacientů došlo k progresi nálezu či generalizaci (tab. 12a). Byla vyhodnocena délka přežívání u těchto čtyř skupin pacientů, podle rozdílného nálezu na kontrolním PET/CT po neoadjuvanci (CR, progrese, regrese, stacionární nález) bez ohledu na další následující léčbu (tab. 12 b,c a obr. 16).

Tab.12 a,b,c Vyhodnocení druhého, kontrolního PET/CT po neadjuvantní léčbě u 156 pacientů

Tab. 12a Shrnutí výsledků

PET/CT 2	Celkem	Úmrtí	Cenzorované	
			N	%
CR	38	27	11	28,9%
Regrese	89	64	25	28,1%
Stac. nález	10	7	3	30,0%
Progrese	19	19	0	0%
Celkem	156	117	39	25,0%

Tab 12b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání ve skupinách pacientů podle nálezu PET/CT2 (v měsících)

PET/CT 2	Průměr ^a				Medián			
	Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti		Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti	
			Dolní Hranice	Horní Hranice			Dolní Hranice	Horní Hranice
CR	35,4	4,5	26,6	44,1	26,3	2,3	21,8	30,7
Regrese	28,2	2,9	22,5	34,0	15,4	2,2	11,1	19,8
Stac. nález	33,1	9,6	14,3	52,0	12,0	11,5	0,0	34,7
Progrese	15,1	3,1	9,0	21,2	10,3	0,4	9,5	11,0
Celkem	29,2	2,3	24,7	33,8	16,4	2,2	12,1	20,7

^a Odhad je omezený na nejdelší dobu přežívání pokud je cenzorován.

Průměrné přežívání ve skupině s CR bylo 35,4 měsíců (95%CI: 26,6 – 44,1 měsíců). Medián přežívání byl 26,3 měsíců (95%CI: 21,8 - 30,7 měsíců).

Průměrné přežívání ve skupině s progresí bylo 15,1 měsíců (95%CI: 9,0 - 21,2 měsíců). Medián přežívání byl 10,3 měsíců (95%CI: 9,5 - 11,0 měsíců).

Průměrné přežívání ve skupině s regresí bylo 28,2 měsíců (95%CI: 22,5 – 34,0 měsíců). Medián přežívání byl 15,4 měsíců (95%CI: 11,1 - 19,8 měsíců).

Průměrné přežívání ve skupině se stacionárním nálezem bylo 33,1 měsíců (95%CI: 14,3 - 52,0 měsíců). Medián přežívání byl 12,0 měsíců (95%CI: 0,0 – 34,7 měsíců). (Pacientů se stacionárním nálezem je jen 10, proto jsou odhady nepřesné).

Tab. 12 c Porovnání skupin v přežívání (Log rank test)

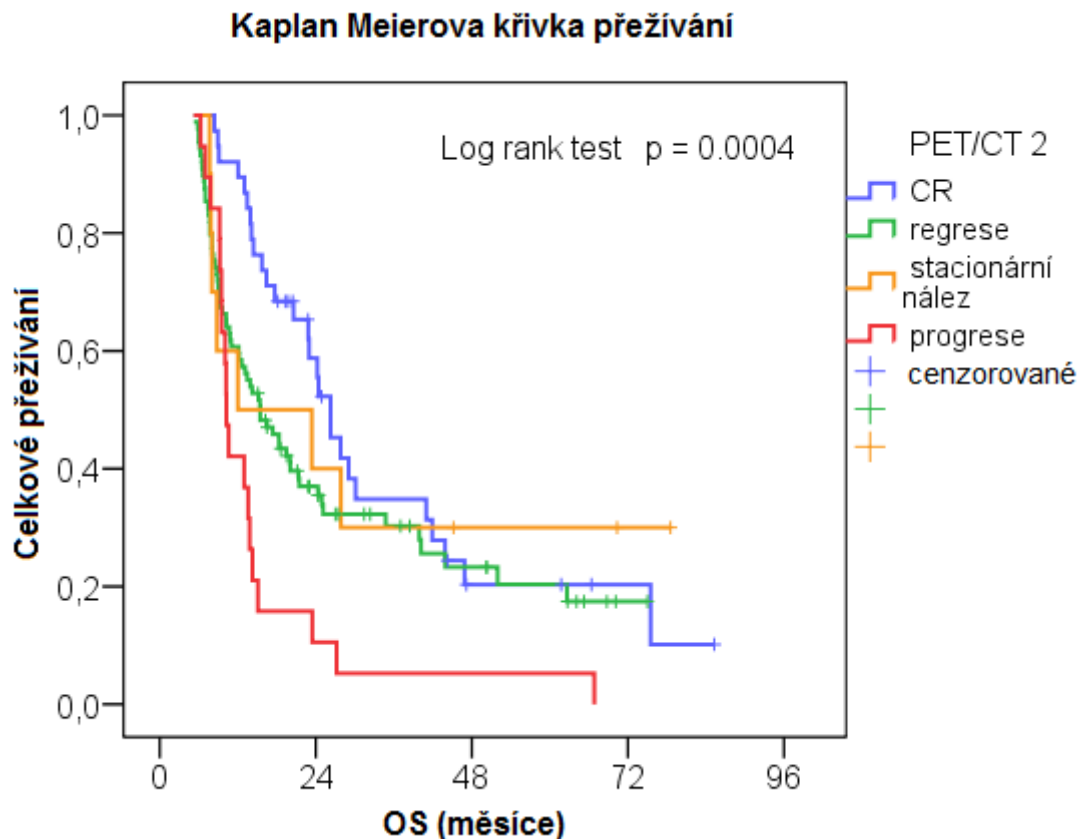
Celkové porovnání

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13,223	3	,004

Test rovnoměrnosti distribuce přežívání sledovaných skupin pacientů.

Log rank test prokázal signifikantní rozdíl v přežívání pacientů s ca jícnu v závislosti na výsledku PET/CT 2 (signifikance Log rank test p = 0,0004).

Obr. 16 Kaplan-Meierova křivka přežívání ve skupinách pacientů podle nálezu PET/CT2 (v měsících)



Jak vyplívá z přehledného obr. 15, ze 156 pacientů, kteří dokončili neoadjuvanci bylo operováno jen 97. Z 38 nemocných u nichž druhé PET/CT zaznamenalo CR, bylo operováno jen 19 pacientů, z 89 pacientů se zaznamenanou regresí bylo operováno 68, z 10 vyšetřených se stacionárním nálezem bylo operováno 9 a ze skupiny 19 pacientů se zaznamenanou progresí byl operovaný 1 nemocný. Indikace k operaci byla stanovena nejen na základě odpovědi zaznamenané na PET/CT na neoadjuvantní léčbu, ale především podle celkového stavu a přání nemocných. Ze 156 pacientů, kteří tak dokončili neoadjuvantní léčbu bylo tedy operováno jen 97 nemocných (62.2% z pacientů, kteří dokončili neoadjuvanci). Z těchto 97 operovaných však u 12 operovaných byla provedena jen pouhá explorace, u 11 byl zjištěn inoperabilní stav a u 1 s CR kde byl nález na jícnu normální, nebyl jícen exstirpován, ale byla provedena adenektomie pro metastázu, která byla prokázána na kontrolním PET/CT. U zbylých 85 nemocných byla provedena ezofagektomie s náhradou jícnu (87.6% z pacientů, kteří dokončili neoadjuvanci).

Dále uvádíme podrobnou charakteristiku souboru operovaných v následujících tabulkách.

Tab. 13 a,b Soubor 85 operovaných v jednotlivých letech, pohlaví (a) a věk (b)

Rok	Pohlaví		Celkem
	M (%)	Ž (%)	
2006	1 (100%)	0 (0%)	1
2007	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8
2008	15 (78.9%)	4 (21.1%)	19
2009	10 (90.9%)	1 (9.1%)	11
2010	10 (76.9%)	3 (23.1%)	13
2011	12 (85.7%)	2 (14.3%)	14
2012	17 (89.5%)	2 (10.5%)	19
Celkem	72 (84.7%)	13 (15.3%)	85

Věk operovaných pacientů					
Roky	N	Průměr	Minimum	Maximum	Medián
2006-2012	85	57,8	33,9	75,8	58,0

Tab. 14 Histologický typ nádoru

Histologický typ	Počet	%
Adenokarcinom	44	51.8
Spinocelulární karcinom	37	43.5
Jiné	4	4.7
Celkem	85	100%

Tab. 15a Vstupní předoperační TNM klasifikace

T1	10
T2	24
T3	49
T4	2

N0	43
N1	37
N2	5

M0	80
M1	5

Tab. 15b TMN klasifikace operovaných stanovena na základě vyšetření resekátu

	Počet	%
ypT0	27	31.8
ypT1	14	16.5
ypT2	17	20
ypT3	25	29.4
ypT4	2	2.4
Celkem	85	100

	Počet	%
ypN0	68	80
ypN1	9	10.6
ypN2	2	2.4
ypN3	1	1.2
ypNx	5	5.9
Celkem	85	100

	Počet	%
ypM0	81	95.3
ypM1	4	4.7
Celkem	85	100

Tab. 16 Vyhodnocení operovaných dle klinických stadií

Stadium onemocnění	Počet	%
I.	8	9%
II.	44	52%
III.	27	32%
IV.	6	7%
Celkem	85	100%

Tab. 17a Vyhodnocení operovaných dle gradingu podle vstupního vyšetření

Grading	Počet	%
G1	9	11%
G2	41	48%
G3	35	41%
Celkem	85	100%

Tab 17b Grading dle vyšetření resekovaného tumoru

Grading	Počet	%
G0	27	32%
G1	8	9%
G2	26	31%
G3	24	28%
Celkem	85	100%

Topografické lokalizace je důležitá pro rozhodování o terapeutickém postupu. Nádory dělíme na:

1. *Nádory krčního jícnu* (15-18cm od řezáků, riziko přímého šíření do laryngu, trachey a prevertebrální fascie)
2. *Nádory horního hrudního jícnu* (18-24cm od řezáků, od suprasternální linie v úrovni Th4,5 ke karině, riziko přímého šíření do aorty, trachey, prevertebrální fascie)
3. *Nádory středního hrudního jícnu* (24-32cm od řezáků, od bifurkace k G-E junkci, riziko přímého šíření do aorty, perikardu, levého hlavního bronchu, prevertebrální fascie)
4. *Nádory dolního hrudní a abdominálního jícnu* (32-40 cm od řezáků, riziko přímého šíření do aorty, perikardu, bránice a prevertebrální fascie)

Tab. 18 Anatomická lokalizace nádoru u souboru operovaných pacientů

Lokalizace	Počet	%
Krční jícen	0	0%
Horní hrudní jícen	2	2%
Střední hrudní jícen	33	39%
Dolní hrudní a abdominální jícen	50	59%
Celkem	85	100%

Tab. 19 Pooperační úmrtnost v souboru 85 radikálně operovaných

	Počet	%
	Hospitalizační mortalita	≤30dnů: 7
	≥30dnů: 8	9.4
Celkem	15	17,6

V předchozí tabulce 12 byly vyhodnoceny rozdíly přežívání ve skupinách nemocných, které různě reagovaly na neoadjuvantní léčbu a hodnocení bylo provedeno bez ohledu na další léčebný postup u těchto nemocných.

V následujících tabulkách a obrázcích je vyhodnocena délka přežívání u souboru radikálně operovaných. Nejprve je statisticky vyhodnoceno přežívání celé skupiny operovaných. Výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách a obrázku.

Tab. 20a Vyhodnocení souboru radikálně operovaných z let 2006-2012

Celkem	Počet úmrtí	Cenzorované údaje	
		N	%
85	53	32	37,6%

Celkem 85 operovaných pacientů, z toho 53 zemřelo a 32 žije (u žijících pacientů jsou k dispozici pouze cenzorované údaje o délce přežívání k datu hodnocení).

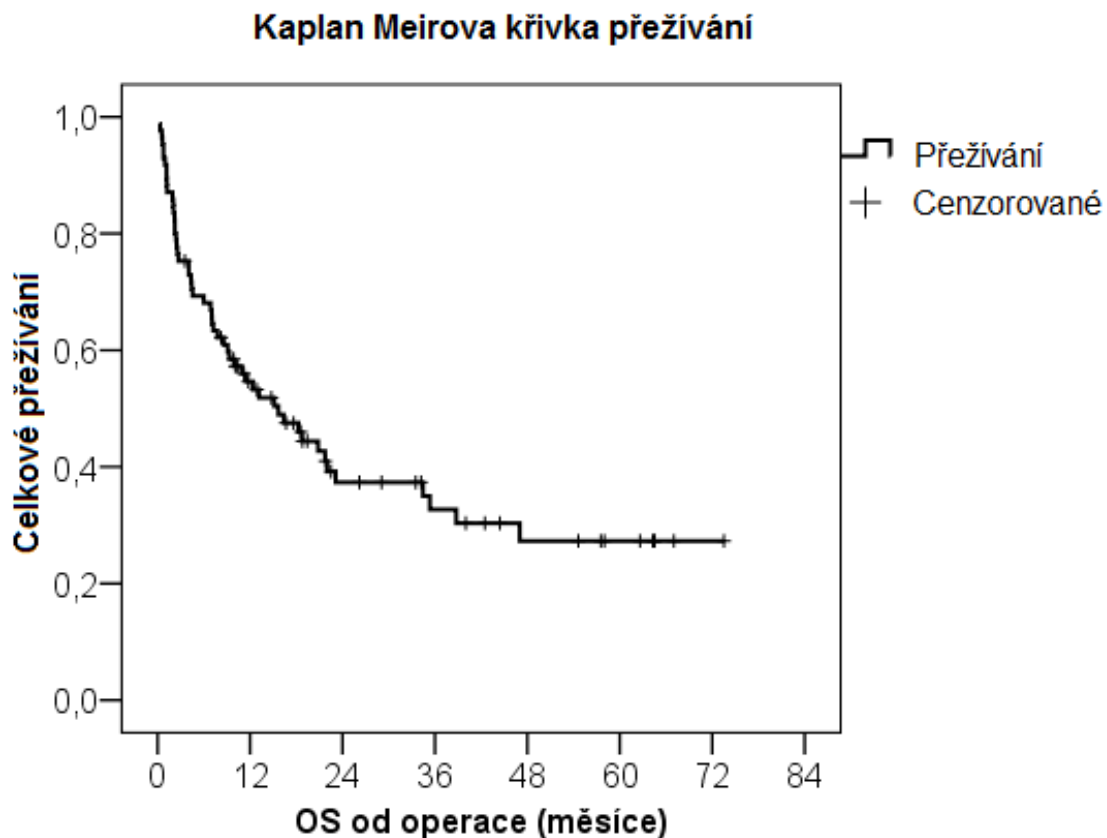
Tab. 20b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání (v měsících) u radikálně operovaných pacientů z let 2006-2012

Průměr ^a				Medián			
Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti		Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti	
		Dolní hranice	Horní hranice			Dolní hranice	Horní hranice
29,1	3,5	22,2	36,0	15,7	3,8	8,3	23,1

^a. Odhad je omezený na nejdelší dobu přežívání pokud je cenzorován.

Průměrné přežívání od operace u pacientů s ca jícnu bylo 29,1 měsíců (95%CI: 22,2 - 36,0 měsíců). Medián přežívání byl 15,7 měsíců (95%CI: 8,3 - 23,1 měsíců).

Obr. 17 Kaplan-Meierova křivka přežívání od operace u radikálně operovaných pacientů z let 2006-2012



V dalším hodnocení jsme srovnali rozdíly v přežívání operovaných mezi skupinami, podle toho jak reagovali na neoadjuvantní léčbu. Jednalo se o skupinu s CR, regresí a stacionárním nálezem. Jeden operovaný ze skupiny s progresí nemohl být do statistického hodnocení zařazen. Výsledky hodnocení jsou v následujících tabulkách a obrázcích.

Tab. 21a Srovnání přežívání skupin operovaných z let 2006-2012 podle reakce na neoadjuvantní léčbu

PET/CT 2	Celkem	Úmrtí	Cenzorované	
			N	%
CR	16	9	7	43,8%
Regrese	60	38	22	36,7%
Stac. nález	9	6	3	33,3%
Celkem	85	53	32	37,6%

Tab. 21b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání ve skupinách pacientů podle PET/CT2

PET/CT 2	Průměr ^a				Medián			
	Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti		Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti	
			Dolní Hranice	Horní Hranice			Dolní Hranice	Horní Hranice
CR	38,6	5,7	27,5	49,7	29,0	11,5	6,6	51,5
Regrese	36,4	4,2	28,2	44,5	18,3	4,9	8,8	27,9
Stac. nález	35,4	11,5	13,0	57,9	8,8	0,6	7,7	9,9
Celkem	38,1	3,7	30,9	45,2	24,9	4,6	15,8	34,0

^a. Odhad je omezený na nejdelší dobu přežívání pokud je cenzorován.

Průměrné přežívání ve skupině pacientů s CR bylo 38,6 měsíců (95%CI: 27,5 - 49,7 měsíců). Medián přežívání byl 29,0 měsíců (95%CI: 6,6 – 51,5 měsíců).

Průměrné přežívání ve skupině pacientů s regresí bylo 36,4 měsíců (95%CI: 28,2 – 44,5 měsíců). Medián přežívání byl 18,3 měsíců (95%CI: 8,8 – 27,9 měsíců).

Průměrné přežívání ve skupině pacientů se stacionárním nálezem bylo 35,4 měsíců (95%CI: 13,0 – 57,9 měsíců). Medián přežívání byl 8,8 měsíců (95%CI: 7,7 – 9,9 měsíců).

Tab. 21c Porovnání skupin v přežívání (Log rank test)

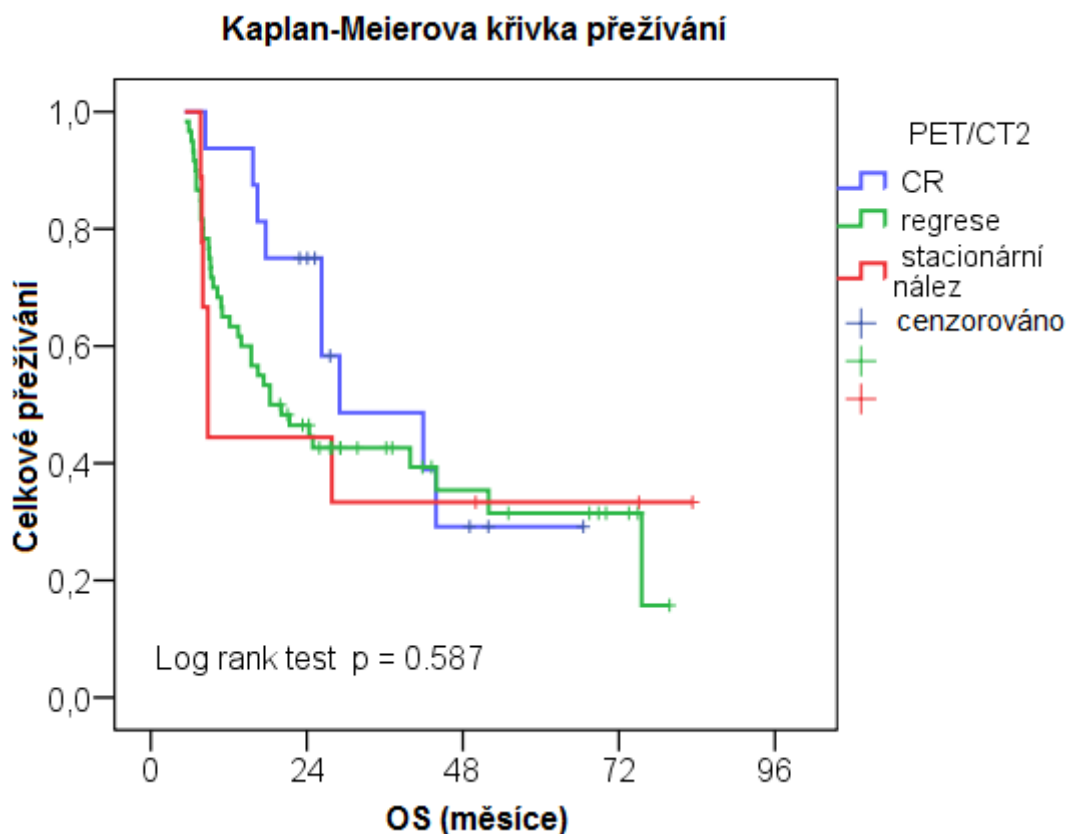
Celkové porovnání

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,064	2	0,587

Test rovnoměrnosti distribuce přežívání sledovaných skupin pacientů.

Log rank test neprokázal signifikantní rozdíl v přežívání pacientů v závislosti na nález PET/CT2 (signifikance Log rank testu $p = 0,587$).

Obr. 18 Kaplan-Meierova křivka přežívání od operace. Srovnání přežívání skupin operovaných z let 2006-2012 podle reakce na neoadjuvantní léčbu.



Jako poslední provedeno srovnání přežívání mezi skupinou radikálně operovaných a skupinou neoperovaných pacientů, kteří ukončili neoadjuvanci.

Tab.22a Srovnání přežívání skupiny radikálně operovaných a neoperovaných z let 2006-2012 po neoadjuvanci

Operace	Celkem	Úmrtí	Cenzorované	
			N	%
neoperovaní	59	53	6	10,2%
operovaní radikálně	85	54	31	36,5%
Celkem	144	107	37	25,7%

Tab. 22b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání ve skupině radikálně operovaných a neoperovaných pacientů

Operace	Průměr ^a				Medián			
	Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti		Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti	
			Dolní Hranice	Horní Hranice			Dolní Hranice	Horní Hranice
neoperovaní	23,3	2,9	17,5	29,0	13,9	0,6	12,7	15,2
oper. radikálně	37,4	3,6	30,3	44,4	24,9	4,6	15,8	34,0
Celkem	32,1	2,7	26,9	37,4	17,4	2,6	12,2	22,5

^a. Odhad je omezený na nejdelší dobu přežívání pokud je cenzorován.

Průměrné přežívání ve skupině neoperovaných pacientů bylo 23,3 měsíců (95%CI: 17,5 – 29,0 měsíců). Medián přežívání byl 13,9 měsíců (95%CI: 12,7 - 15,2 měsíců).

Průměrné přežívání ve skupině radikálně operovaných pacientů bylo 37,4 měsíců (95%CI: 30,3 – 44,4 měsíců). Medián přežívání byl 24,9 měsíců (95%CI: 15,8 – 34,0 měsíců).

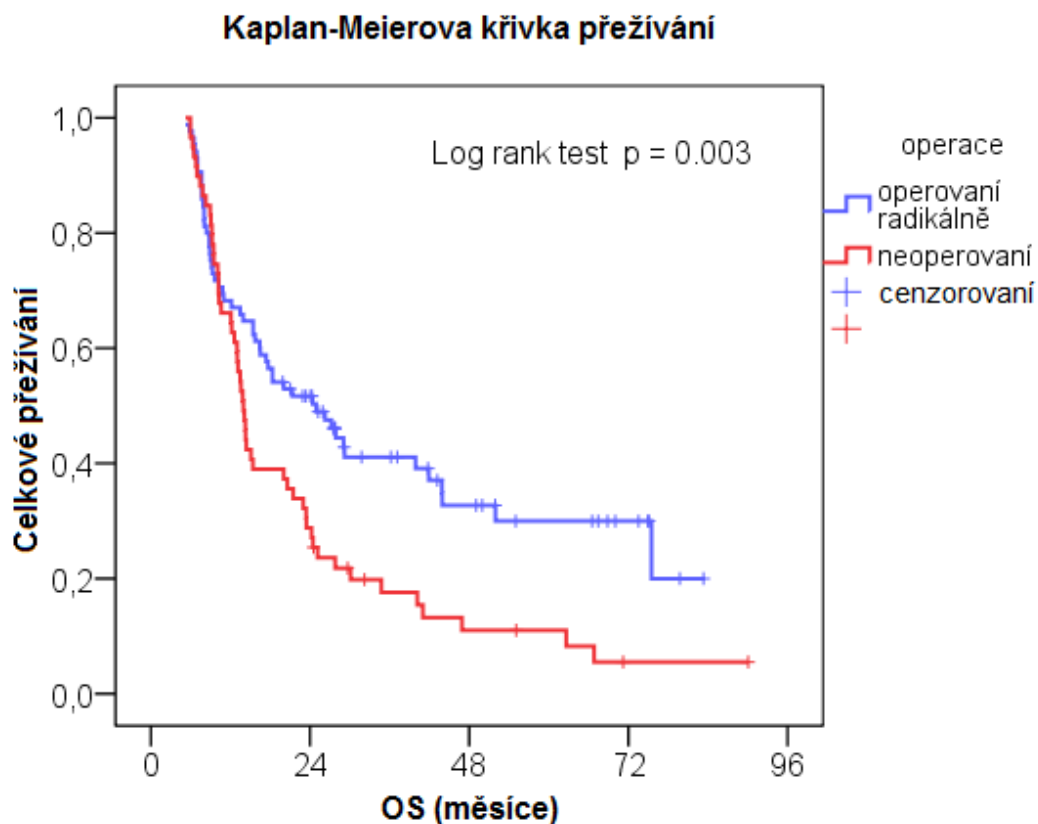
Tab. 22c Porovnání skupin v přežívání (Log rank test)

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,655	1	0,003

Test rovnoměrnosti distribuce přežívání sledovaných skupin pacientů

Log rank test prokázal signifikantně lepší přežívání u radikálně operovaných pacientů (p = 0,003).

Obr. 19 Kaplan-Meierova křivka přežívání skupiny radikálně operovaných a neoperovaných z let 2006-2012 po neoadjuvantní léčbě



Dále bylo provedeno vyhodnocení přežívání v závislosti na klinických stadii operovaných.

Tab. 23a Srovnání přežívání radikálně operovaných dle klinických stadií (staging)

Staging	Celkem	Úmrtí	Cenzorované	
			N	%
I	8	5	3	37,5%
II	44	24	20	45,5%
III	27	21	6	22,2%
IV	6	3	3	50,0%
Celkem	85	53	32	37,6%

Tab. 23b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání v závislosti na stadiu

STAGING	Průměr ^a				Medián			
	Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti		Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti	
			Dolní Hranice	Horní Hranice			Dolní Hranice	Horní Hranice
I	30,09	6,21	17,92	42,26	39,90	17,74	5,12	74,68
II	40,48	5,04	30,61	50,35	27,87	2,19	23,57	32,16
III	21,01	3,89	13,37	28,64	15,43	2,84	9,87	21,00
IV	44,08	12,70	19,19	68,96	17,67	0,00	0,00	0,00
Celkem	35,09	3,49	28,25	41,94	20,07	4,06	12,12	28,02

^a Odhad je omezený na nejdelší dobu přežívání pokud je cenzorován.

Průměrné přežívání pacientů ve stadiu I bylo 30,1 měsíců (95%CI: 17,9 - 42,3 měsíců). Medián přežívání byl 39,9 měsíců (95%CI: 5,1 – 74,7 měsíců). Ve skupině bylo jen 8 pacientů!

Průměrné přežívání pacientů ve stadiu II bylo 40,5 měsíců (95%CI: 30,6 – 50,4 měsíců). Medián přežívání byl 27,9 měsíců (95%CI: 23,6 – 32,2 měsíců).

Průměrné přežívání pacientů ve stadiu III bylo 21,0 měsíců (95%CI: 13,4 – 28,6 měsíců). Medián přežívání byl 15,4 měsíců (95%CI: 9,9 – 21,0 měsíců).

Průměrné přežívání pacientů ve stadiu IV bylo 44,1 měsíců (95%CI: 19,2 – 68,9 měsíců). Medián přežívání byl 17,7 měsíců. Ve skupině ale bylo jen 6 pacientů!

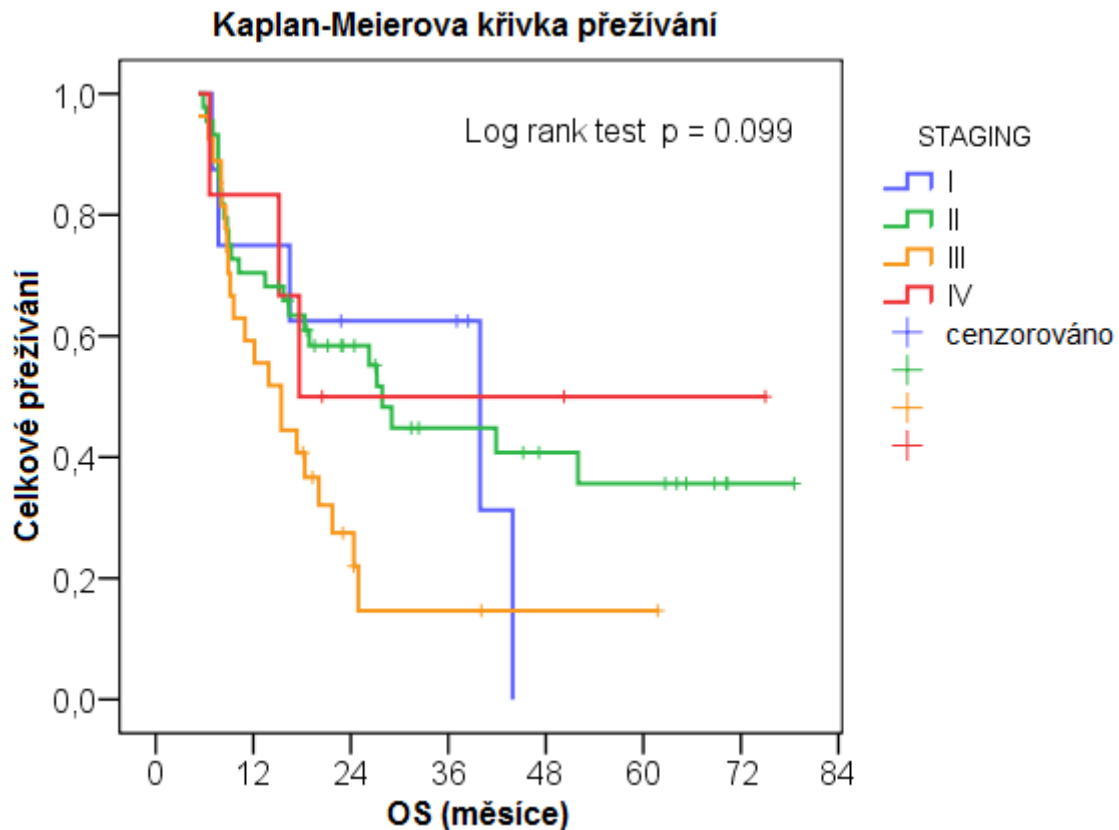
Tab. 23 c Výsledky Log rank testu

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,274	3	0,099

Test rovnoměrnosti distribuce přežívání sledovaných skupin pacientů

Log rank test neprokázal za této shora vysvětlené situace signifikantní závislost přežívání na stadiu ($p = 0,099$).

Obr. 20 Kaplan-Meierova křivka přežívání radikálně operovaných podle stadia onemocnění



Tento výsledek neodpovídá opakovaně prokázané závislosti výsledku léčby na stadiu onemocnění. Tato závislost byla potvrzena i při zhodnocení rozsáhlého souboru nemocných z NOR České republiky jak je to prezentováno v úvodní kapitole 3.2 této práce na obrázku 11. Důvody tohoto rozdílného výsledku spatřujeme v následujícím:

U pacientů ve IV. stadiu onemocnění se operační léčba obvykle neindikuje. U těchto 6 pacientů v našem souboru byla učiněna výjimka, protože se jednalo o mladší nemocné s lokálně operabilním nádorem, kteří byli v celkově velmi dobrém stavu (tab. 24) a proto byl výkon indikován a v některých případech byla provedena i exstirpace vzdálené metastázy.

Tab. 24 Charakteristika šesti operovaných mužů ve IV. klinickém stadiu

Věk	Histolog.	TNM	Lokalizace	PET/CT1	PET/CT2	Operace
34	spinoca	T3N1M1a	Dol.hrud.	J+U	Regese	ezofagektomie
57	adenoca	T2N2M1	Střed.hrud.	J+N	CR	adrenalektomie před neoadj. ezofagektomie
62	spinoca	T3N1M1a	Dol.hrud.	J+U	CR	ezofagektomie
66	spinoca	T3N0M1	Dol.hrud.	J+P	Regrese	exstirpace plic. meta před neoadj. ezofagektomie
54	adenoca	T2N0M1	Dol.hrud.	J	R.až-CR	exstirpace meta mozku před PET/CT1 ezofagektomie
60	adenoca	T2N0M1	Distální	J	R+2 ložiska v játrech	levostr. hemihepatektomie + ezofagektomie

Vysvětlivky: J-jícen, U-uzliny, N-nadledvina, P-plíce
R-regrese nádoru, CR-complete response
M1a- metastasy do celiakálních uzlin u primárního tumoru dolního
hrudního jícnu

Z uvedených důvodů nelze proto považovat toto statistické srovnání za reprezentativní, protože jde o chybu malých čísel. Na druhé straně však výsledky u těchto pacientů ukazují, že operace může být ve vybraných případech přínosem i pro nemocné ve IV. stadiu onemocnění.

Problém při statistickém hodnocení je fakt, že ve stadiu I a ve stadiu IV bylo velmi málo pacientů (n=8, resp. n=6). Kaplan-Meierova metoda je schopna v tomto případě poskytnout pouze velmi nepřesné odhady průměrného přežívání nebo mediánu přežití a totéž platí o Log rank testu. Proto tedy výsledky pro malé soubory mohou dopadnout i opačně než je očekáváno. Z toho důvodů jsme provedli ještě porovnání stadií I+II vs. III, což je pro statistické vyhodnocení daleko vhodnější, v obou skupinách je více než 25 pacientů. Obecně není dáno nějaké pravidlo pro nutný počet případů ve skupině. Pro použití statistických metod však platí, že čím větší soubory, tím lépe (tzn. tím přesnější jsou výsledky).

Při takto provedeném vyhodnocení odpovídají výsledky opakovaně prokázanému pozitivnímu významu nižšího klinického stadia na délku přežívání (tab. 25a,b,c a obr. 21).

Tab. 25a Srovnání přežívání radikálně operovaných stadií I+II a stadia III, Kaplan-Meier

STAGING	Počet pacientů	Úmrtí	Cenzorované	
			Počet	%
I+II	52	29	23	44,2%
III	27	21	6	22,2%
Celkem	79	50	29	36,7%

Tab. 25b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání v závislosti na stadiu (I+II a III stadium) u radikálně operovaných pacientů

STAGING	Průměr ^a				Medián			
	Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti		Odhad	Std. Error	95% Interval Spolehlivosti	
			Dolní Hranice	Horní Hranice			Dolní Hranice	Horní Hranice
I+II	42,4	4,9	32,9	51,9	29,0	7,9	13,6	44,5
III	23,9	4,4	15,4	32,5	15,4	2,8	9,9	21,0
Celkem	37,0	3,9	29,4	44,6	21,7	4,6	12,8	30,7

^a Odhad je omezený na nejdelší dobu přežívání pokud je cenzorován.

Tab. 25c Výsledky Log rank testu

Celkové porovnání

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,348	1	0,021

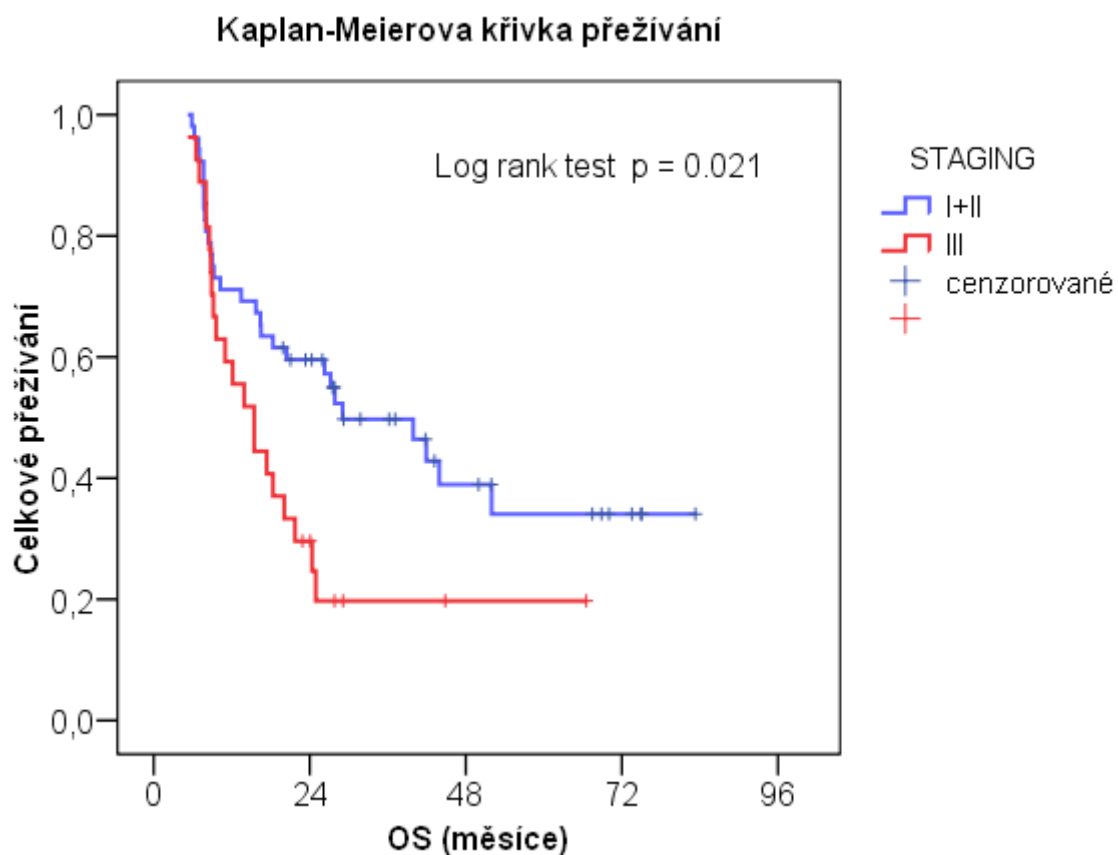
Test rovnoměrnosti distribuce přežívání sledovaných skupin pacientů.

Průměrné přežívání ve skupině pacientů ve stadiu I+II bylo 42,4 měsíců (95%CI: 32,9 – 51,9 měsíců). Medián přežívání byl 29,0 měsíců (95%CI: 13,6 – 45,6 měsíců).

Průměrné přežívání ve skupině pacientů ve stadiu III bylo 23,9 měsíců (95%CI: 15,4 – 32,5 měsíců). Medián přežívání byl 15,4 měsíců (95%CI: 9,9 – 21,0 měsíců).

Kaplan-Meierova analýza s Log rank testem prokázaly signifikantně lepší přežívání ve skupině pacientů ve stadiu I nebo II ve srovnání se stadiem III (medián přežití 29 měsíců vs. 15 měsíců, $p = 0.021$).

Obr. 21 Kaplan-Meierova křivka přežívání radikálně operovaných podle stadia onemocnění (I+II a III stadium)



V souboru operovaných byly vyhodnoceny **časové intervaly mezi neoadjuvancí, kontrolním PET/CT2 a operací**. Tyto údaje jsou zpracovány v tabulce 26. Vyplývá z ní, že interval mezi ukončením neoadjuvance a operací (první sloupec tabulky) byl v průměru 3,4 měsíce, interval mezi ukončením neoadjuvance a kontrolním druhým PET/CT2 byl v průměru 8,4 týdne (třetí sloupec) a interval mezi kontrolním PET/CT2 a operací byl průměrně 6,6 týdne (druhý sloupec).

Tab. 26 Interval mezi ukončením neoadjuvance a operací (první sloupec), interval mezi kontrolním PET/CT2 a operací (druhý sloupec) a interval mezi ukončením neoadjuvance a kontrolním PET/CT2

rok		Interval ukončení NEO-operace (měsíce)	Interval PET/CT2-operace (týdny)	Interval NEO-PET/CT2 (týdny)
2007	N	8	8	8
	Minimum	1,9	2,3	3,3
	Maximum	4,4	6,9	13,7
	Median	2,367	5,357	5,357
	Mean	2,613	4,946	6,250
	Std. Deviation	,7740	1,7512	3,3544
2008	N	19	19	19
	Minimum	1,7	,3	1,1
	Maximum	14,4	53,6	54,6
	Median	2,667	5,000	6,429
	Mean	4,386	7,414	11,383
	Std. Deviation	4,2047	11,4266	14,7805
2009	N	11	11	11
	Minimum	1,7	2,1	2,6
	Maximum	5,2	12,1	11,9
	Median	2,767	5,143	6,286
	Mean	2,873	5,831	6,481
	Std. Deviation	1,0009	2,8534	2,6429
2010	N	13	13	13
	Minimum	1,8	1,6	2,7
	Maximum	5,0	13,3	8,7
	Median	2,433	5,571	6,286
	Mean	2,844	6,275	5,912
	Std. Deviation	1,0104	3,5968	1,8876
2011	N	14	14	14
	Minimum	1,8	1,9	3,1
	Maximum	7,9	10,0	30,9
	Median	3,033	4,929	7,214
	Mean	3,302	5,224	8,929
	Std. Deviation	1,4324	2,6953	6,8585
2012	N	19	18	18
	Minimum	,7	1,6	5,0
	Maximum	14,7	57,1	22,4
	Median	2,967	4,357	8,000
	Mean	3,916	8,595	8,944
	Std. Deviation	3,0857	13,0903	3,9228
Celkem	N	84	83	83
	Minimum	,7	,3	1,1
	Maximum	14,7	57,1	54,6
	Median	2,733	5,000	6,714
	Mean	3,493	6,675	8,439
	Std. Deviation	2,6383	8,3781	8,0645

Shrnutí výsledků

Z podrobné statistické analýzy našeho souboru nemocných s karcinomem jícnu, kde bylo prováděno PET/CT vyšetření je možno poukázat na tyto výsledky.

Vyšetření PET/CT je významným přínosem při vstupním vyšetření při stanovení stadiu karcinomu jícnu a při stanovení operační indikace. V období let 2006 až 2012 bylo ve Fakultní nemocnici Olomouc z 354 vyšetřených nemocných provedeno vstupní vyšetření PET/CT u 349 pacientů s karcinomem jícnu. Nádorové bujení omezené jen na jícen bylo zjištěno u 109 nemocných (31,2 %) a nádor jícnu s postižením lokoregionálních uzlin u 133 pacientů (38,1%) a jen u 5 nemocných (1,43%) s histologicky potvrzeným karcinomem jícnu byl PET/CT nálezný negativní. U zbylých 102 vyšetřených byl zjištěn různý rozsah generalizace a u zbylých 10 nemocných nebylo možno při hodnocení souboru výsledek zjistit. Kombinací morfologického a funkčního pohledu tak PET/CT vykazuje vysokou spolehlivost při stanovení rozsahu onemocnění.

Dále jsme sledovali možnosti a význam PET/CT vyšetření v hodnocení efektivity neadjuvantní léčby. Předložené výsledky považujeme za základ pro budoucí spolehlivější posouzení nakolik a ve kterých případech je neoadjuvantní léčba skutečným přínosem pro nemocné. Z toho důvodu jsme prováděli statistické hodnocení přežívání našich nemocných z různých pohledů, jak je to shrnuto v tab. 27. Z přehledu v tabulce vyplývá, že nejdelšího průměrného přežívání 38,6 měsíců (medián 29,0 měsíců) bylo dosaženo ve skupině operovaných po neoadjuvanci, kde PET/CT2 vyšetření po neadjuvantní léčbě ukázalo CR (complete response), tj. úplné vymizení nádorové aktivity. Nebyl však prokázán signifikantní rozdíl ve výsledcích hodnocení proti skupinám s rozdílnou reakcí na neadjuvantní léčbu (regrese, stacionární nálezný). Bohužel zatím počet případů v jednotlivých hodnocených skupinách není natolik velký, abychom získané výsledky mohli považovat za jednoznačně průkazné. Do naší sestavy nemocných proto budeme zařazovat další nemocné a ve vyhodnocování budeme pokračovat, abychom získali průkaznější výsledky. Již nyní je však možno jednoznačně konstatovat, že PET/CT vyšetření se jeví jako zatím nejvhodnější objektivní metoda k vyhodnocení výsledků neadjuvantní léčby u karcinomu jícnu.

Tab. 27 Přežívání nemocných s karcinomem jícnu, hodnocení dle různých kritérií.

Skupiny pacientů a jejich počet	Průměrné přežívání (měsíce)	Medián přežívání (měsíce)	Statistická významnost rozdílů (log rank test)
Všichni vyšetřeni bez ohledu na léčbu 2006-2012 (n=352)	19,7	9,3	nehodnoceno
Skupiny po neoadjuvanci dle PET/CT 2 bez ohledu na další léčbu (n=156)			
CR (n=38)	35,4	25,3	Signifikantní rozdíl v přežívání mezi skupinami p=0,0004
Regrese (n=89)	28,2	15,4	
Stacionární nález (n=10)	33,1	12,0	
Progrese (n=19)	15,1	10,3	
Operování po neoadjuvanci (celkem n=85)			
CR (n=16)	38,6	29,0	Signifikantní rozdíl v přežívání neprokázán p=0,587
Regrese (n=60)	36,4	18,3	
Stac. nález (n=9)	35,4	8,8	
Progrese (n=1)	nehodnoceno		
Pacienti po neoadjuvanci (n=156)			
Neoperování (n=59)	23,3	13,9	Signifikantně lepší přežívání operovaných p=0,003
Radikálně operování (n=85)	37,4	24,9	
Explorace (n=12)	nehodnoceno		

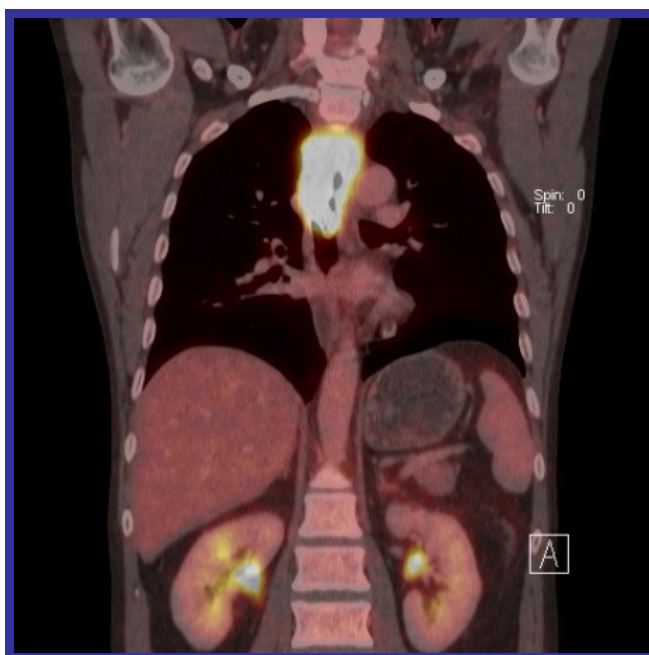
7. PET a CT nálezy pacientů z našeho souboru

Následující obrázky znázorňují různé nálezy při PET/CT vyšetření u našich pacientů.

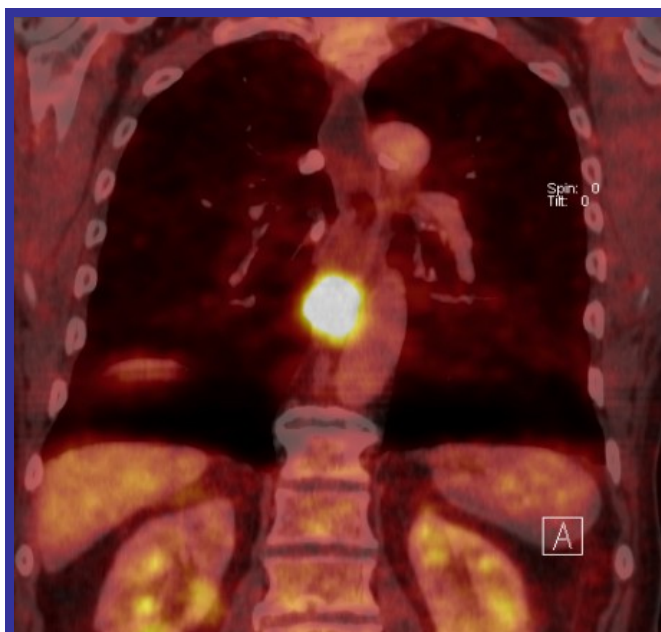
Obr. 22a Karcinom jícnu v CT obraze



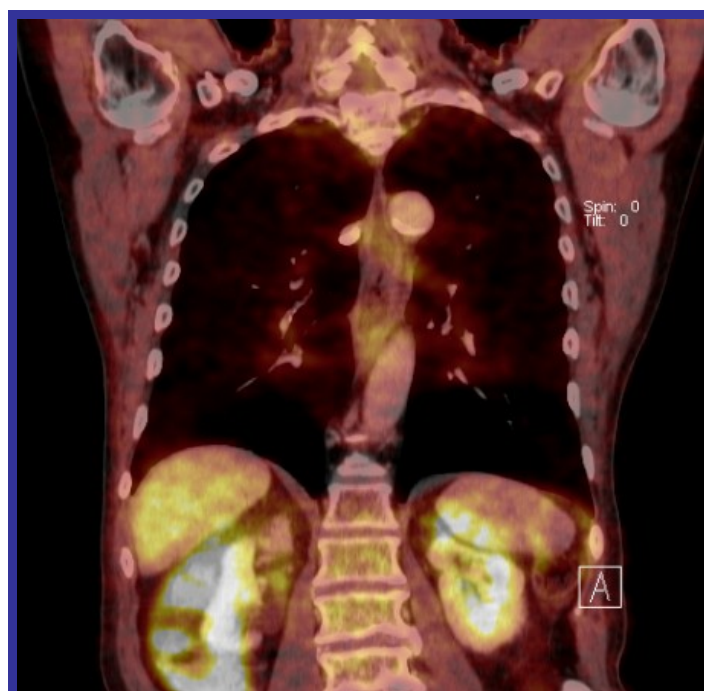
Obr. 22b PET zobrazení karcinomu jícnu



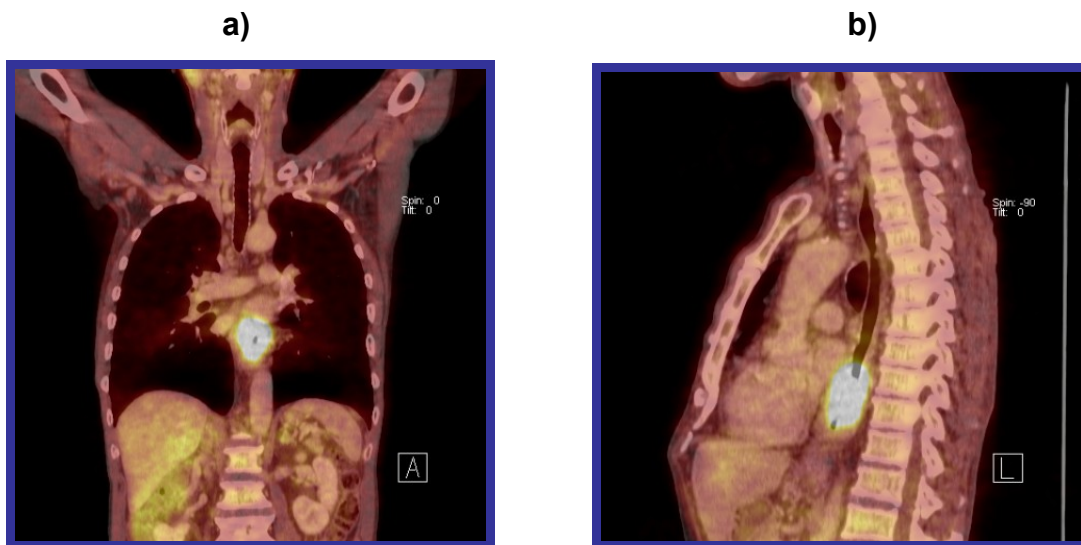
Obr. 23a Vstupní PET/CT u pacienta s akumulujícím tumorem jícnu



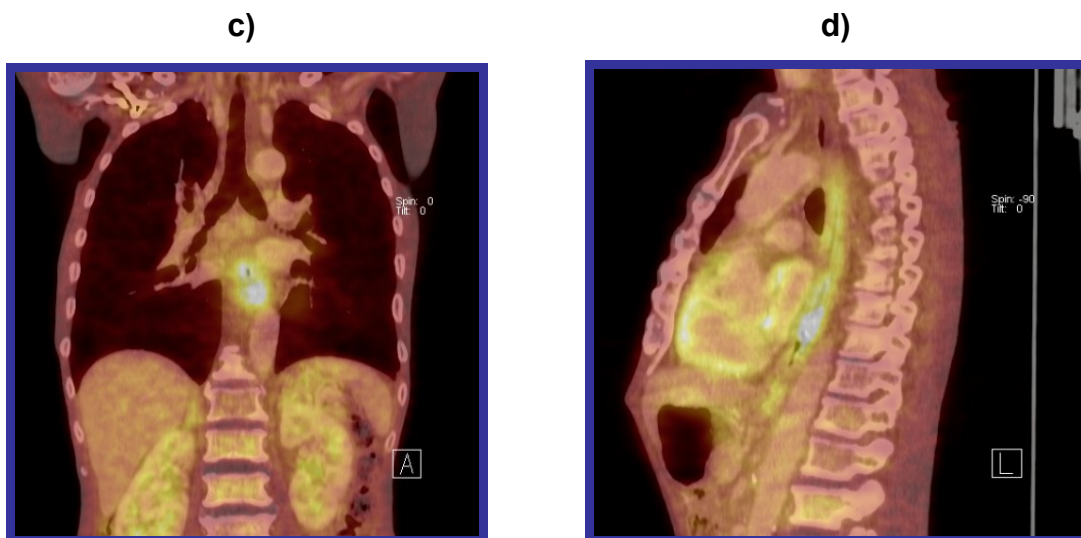
Obr. 23b Vymizení nálezu po neoadjuvanci (complete response)



Obr. 24 a,b Vstupní PET/CT u pacienta s akumulujícím tumorem jícnu

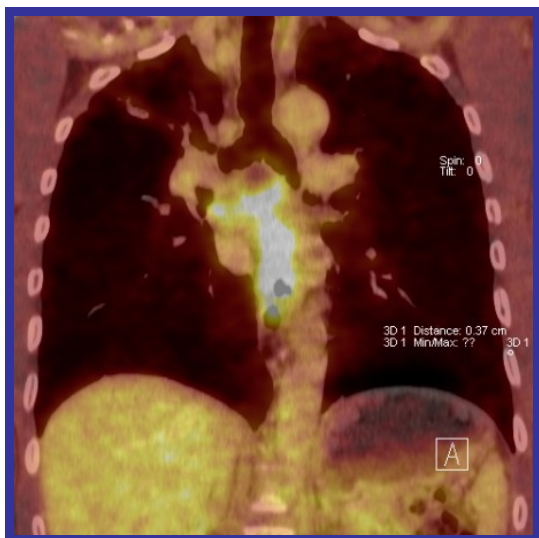


Obr. 24 c,d Stacionární nález (c), regrese (d) po neoadjuvanci

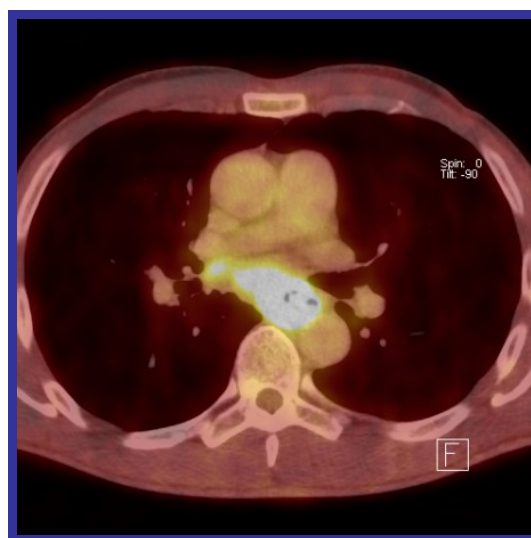


Obr. 25 a,b Vstupní PET/CT u pacienta s akumulujícím tumorem jícnu,

a)



b)

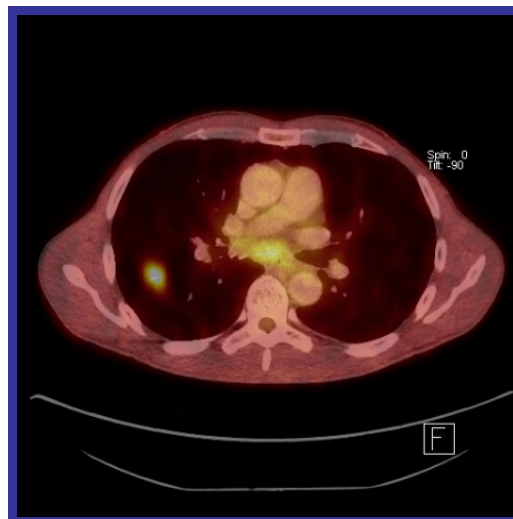


Obr. 25 c,d po neoadjuvanci progresi, vznik plicní metastázy

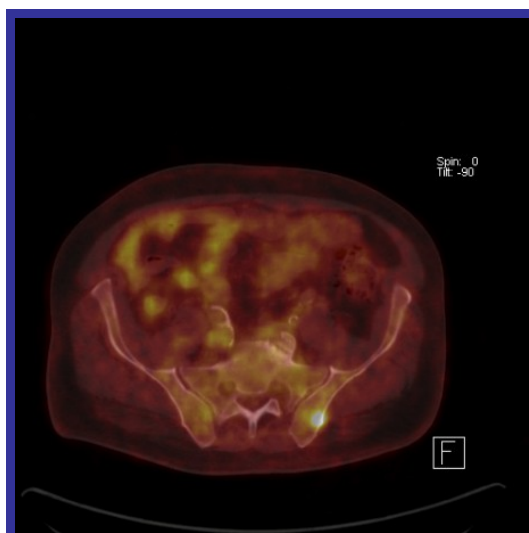
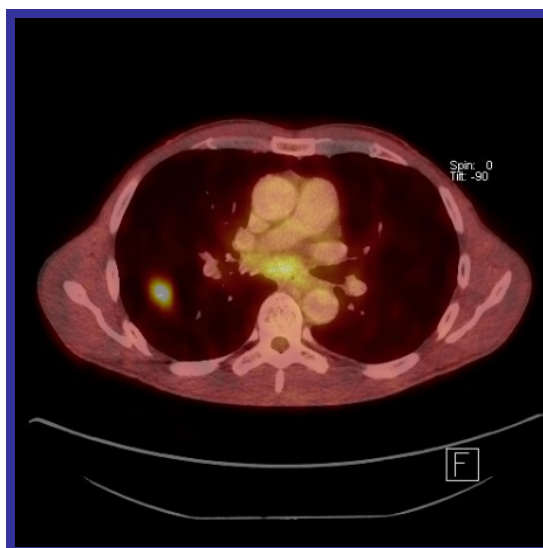
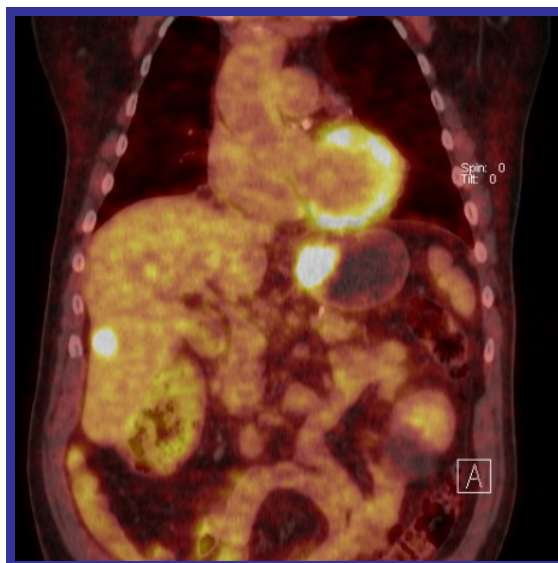
c)



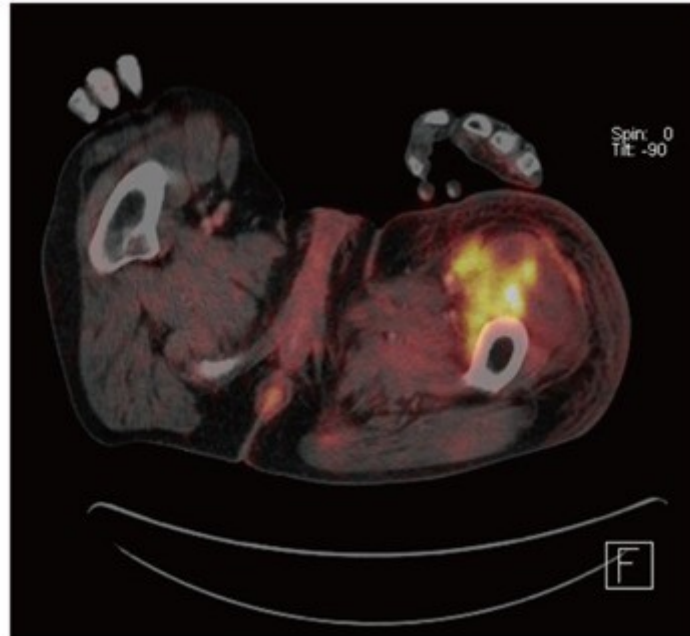
d)



Obr. 26 a,b,c- Generalizace karcinomu jícnu v PET obraze



Obr. 27 PET/CT nález vzácné metastázy karcinomu jícnu do levého čtyřhlavého stehenního svalu (z publikace Cincibuch J et al.2012)



8. Diskuse a závěry

Již v předchozích kapitolách bylo podrobně popsáno postavení PET a PET/CT v diagnostice karcinomu jícnu (kap. 4.6) a očekávaný přínos tohoto vyšetření (kap.4.7), zejména jeho úloha v primárním stagingu a význam ve srovnání s jinými diagnostickými metodami. Zvláštní pozornost byla věnována i detekci lokoregionálních lymfatických uzlin (kap. 4.7.3) a vzdálených metastáz (kap. 4.7.4) a hodnocení významu PET/CT v terapeutické odpovědi.

Všechny tyto položené otázky lze stručně shrnout:

V **průkazu metastatického onemocnění** a to jak v průkazu postižení uzlin, tak v průkazu vzdálených metastáz je PET vyšetření zobrazovací metodou s vyšší sensitivitou ve srovnání s CT nebo EUS. Prokazuje to řada publikovaných studií [86, 87, 88, 89, 90, 91, 92]. Mimo již blíže komentované studie v kap. 4.7 uvádíme

podrobněji ještě údaje z dalších zajímavých publikací. V meta-analýze van Vlieta et al. z roku 2008 porovnali senzitivitu a specificku PET a CT vyšetření pro vzdálené metastázy [92]. Zjistili, že PET mělo senzitivitu 71% a specificku 93% a CT jen 52% resp. 91%. Ve studii Webra et al. se uvádí, že vyšetření PET prokázalo vzdálené metastázy u 20% pacientů s karcinomem jícnu, kteří na základě dalších standardně prováděných vyšetření byli považováni za chirurgicky resekovatelní [93]. Je možno takto identifikovat i různé vzácnější typy metastáz během jednoho vyšetření, např. do svalů končetin, jak to ukazují data z našeho souboru [94].

PET/CT vyšetření, kombinující metabolický a morfologický pohled na nádor se tak stává významnou vyšetřovací metodou **v iničiálním stágingu karcinomu jícnu**. Podle některých výše uvedených studií se ukázalo, že zavedení tohoto vyšetření má velký vliv na chirurgický management pacientů a ovlivňuje ho až ve 20%. V naší sestavě nemocných bylo vstupní PET/CT provedeno u 349 pacientů. Souhlas s histologicky ověřenou diagnózou a správné posouzení rozsahu onemocnění bylo u naprosté většiny vyšetřených. Falešně negativní výsledek byl jen u 5 nemocných (1,43 %). Senzitivita PET/CT pro záchyt karcinomu byla 95,5% (95% interval spolehlivosti pro senzitivitu= 96,6%-99,5%). Specificku nelze hodnotit vzhledem k faktu, že všichni pacienti měli histologicky ověřený karcinom v době vstupního PET/CT a tudíž nebyl možný falešně pozitivní výsledek.

PET měří metabolickou aktivitu tumoru v **jednotkách SUV** (standard uptake value) a v řadě prací je hodnocen rovněž význam stanovení této metabolické aktivity tumoru v určení prognózy přežívání. Vyšší počáteční hodnota SUV je považována za faktor svědčícího pro horší prognózu. Metaanalýzu shrnující výsledky sedmi studií potvrzující tento závěr zveřejnil Pan L et al [95]. Jiná práce však tuto závislost nepotvrdila. Naopak Rizk et al. ukázali, že není žádná korelace mezi SUV a přežíváním a poukázali, že vysoké SUV korelovalo s lepší odpovědí na neadjuvantní terapii [96]. Hodnocení významu SUV bylo v naší sestavě provedeno u 82 pacientů léčených v letech 2006-2010 a nepřineslo zatím jednoznačný závěr [97].

Mimořádný význam se přičítá **významu PET/CT vyšetření při hodnocení efektu neadjuvantní léčby**. Význam neadjuvantní léčby v léčbě karcinomu jícnu je předmětem kontraverzních debat a hodnocení v průběhu několika posledních desetiletí. V posledních letech přece jen přibývá kvalitnějších a rozsáhlejších studií,

jež svědčí pro význam neadjuvantní léčby na prodloužení přežívání a to i u primárně resekabilních nádorů jícnu [71, 73], i když tuto otázku nemůžeme ještě zdaleka považovat za uzavřenou. Kontrolní PET/CT po neoadjuvanci může detekovat nově vzniklé metastázy. Až u 8% pacientů to ve své studii zjistil Bruzzi et al [98]. Klíčovou roli sehrává toto vyšetření při monitorování efektu neadjuvantní léčby [99, 100, 101] a mělo by také být nápomocné při zodpovězení otázky, kteří pacienti budou profitovat z následné chirurgické léčby [102, 103, 104]. Studie z Moffit Cancer Center na 81 pacientech, kteří měli PET/CT před a po neoadjuvantní chemoterapii s následnou chirurgickou resekci analyzovala, zda negativní PET/CT po chemoterapii bylo prediktorem kompletní patologické remise (complete response - CR) [103]. Pozitivní prediktivní hodnoty v predikci patologické CR a reziduální choroby byly zjištěny při kontrolním negativním PET/CT v 35% a při pozitivním nálezu v 70%. Z této studie tedy vyplynulo, že negativní PET/CT mělo nízkou pravděpodobnost v predikci patologické CR. Význam chirurgického výkonu u PET/CT negativních pacientů po CRT byl dále zkoumán Monjazebeem et al [102]. V jejich analýze 163 pacientů s neadjuvantní CRT, 88 (54%) podstoupilo chirurgickou resekci. Pacienti s negativním nálezem na PET (definováno jako SUV méně než 3) měli lepší 2-leté přežívání (71% oproti 11%, $p < 0,01$). Docházejí k závěru, že pacienti s negativním nálezem na PET nemají benefit z následné chirurgické resekce. Lomas et al analyzovali 77 pacientů s karcinomem jícnu, kteří měli PET vyšetření před a po CRT [104]. Univariátní statistická analýza ukázala, že hodnota SUV po neoadjuvanci a procento změny SUV byly prognosticky významné pro celkové přežívání (OS), naproti tomu hodnota SUV před CRT neměla prognostický význam. V souboru nemocných neměli žádné úmrtí u pacientů s hodnotou SUV méně než 3 po CRT. Analýza ukázala, že jen hodnoty SUV po CRT (HR 1.401; 95 % CI, 1.061–1.850) měly prognostický význam pro přežívání (OS); naopak věk, pohlaví, chirurgický výkon, histologie, délka tumoru a stadium neměly žádný význam.

To, že chirurgický výkon v předchozích studiích není přínosem pro délku přežívání si vysvětluje Shridhar R et al biologickou charakteristikou nádoru u pacientů, kteří při PET vyšetření nemají kompletní odpověď [73]. Tyto tumory jsou pravděpodobně hypoxické a proto mají vyšší radiorezistenci a zůstávají PET-negativní, protože mají nízkou metabolickou aktivitu nebo mají malou velikost. To může vysvětlovat, proč chirurgický výkon u této skupiny pacientů neměl vliv na OS, protože tyto nádory mohou být ve stadiu dormance (přechodné zastavení růstu, „spánku“).

Několik prací se přiklání k názoru, že odpověď na chemoterapii koreluje s přežíváním a zvyšuje pravděpodobnost R0 resekce. Výsledek vyšetření PET je tak možné využít k monitoraci odpovědi na léčbu [99, 100, 101, 105]. Ze studií vyplynulo, že výsledek PET měl prediktivní význam pro délku přežívání, došlo-li k poklesu hodnoty SUV o 36 % ($p=0,04$). Tato data vedla ke studii MUNICON [100]. Do studie byli zařazeni pacienti s karcinomem distálního jícnu nebo gastroezofageálního spojení. Po 1. cyklu indukční chemoterapie bylo provedeno PET vyšetření. Pacienti s příznivou odezvou na léčbu (respondeři), definováno poklesem SUV o 35%, pokračovali v chemoterapii před resekčním výkonem a non-respondéři podstoupili hned resekční výkon. Medián sledování byl 2,3 roky, a za tuto dobu u respondérů nebyl dosažen medián přežívání, non-respondéři měli medián přežívání 26 měsíců ($p=0,015$). V následné studii, MUNICON II, byla zkoumaná role salvage chemoradioterapie („záchranná léčba“ jako poslední možnost záchrany) u PET non-respondérů u pacientů s gastroezofageálním karcinomem [106]. Dvouleté přežívání (OS) u respondérů byl 71% oproti 42% u non-respondérů ($p=0,1$).

Všechny tyto studie ukazují na význam PET a PET/CT vyšetření při hodnocení efektu neadjuvantní léčby u karcinomu jícnu a hledání optimální indikace k resekčnímu výkonu. Jedině zavedení tohoto vyšetření umožňuje přesně objektivně hodnotit získané výsledky a přiblížit se optimálnímu určení nejlepšího léčebného postupu, podloženému přesným statistickým vyhodnocením, které odpovídá požadavkům medicíny založené na důkazech.

I když byla již v posledních letech publikována řada zajímavých a dobře zpracovaných studií, hodnotících kladně význam neadjuvantní léčby u karcinomu jícnu, je třeba k definitivnímu zodpovězení této otázky ještě dalších šetření na větších souborech nemocných s přesným statistickým vyhodnocením.

I naše výsledky ukazují zajímavé souvislosti při hodnocení přežívání v jednotlivých skupinách, tak jak je to v přehledu uvedeno v tabulce 25. Hodnocení významu neadjuvantní léčby, jak již bylo v počátku této dizertace uvedeno, nebylo zatím cílem naší práce, ale ověřovali jsme pouze význam a možnosti PET/CT při tomto hodnocení. Tato studie se tak stává základem pro možnost budoucího spolehlivějšího vyhodnocení výsledků neadjuvantní léčby, u většího souboru našich nemocných a vyhodnocení přežívání v jednotlivých skupinách v delším časovém odstupu. Ve sledování a zařazování dalších nemocných do studie budeme dále pokračovat.

Již dosavadní výsledky (viz tab. 25) svědčí pro signifikantní rozdíl ($p=0,0004$) v přežívání mezi skupinami s rozdílnou reakcí na neadjuvantní léčbu (CR ($n=38$), Regrese ($n=89$), Stacionární nález ($n=10$), Progrese ($n=19$)) bez ohledu na další léčbu po neoadjuvanci ve prospěch pacientů s lepší reakcí na neoadjuvantní léčbu. Signifikantní rozdíl v přežívání byl zaznamenán i mezi skupinou pacientů po neoadjuvanci radikálně operovanými ($n=85$) a neoperovanými ($n=59$) ve prospěch operovaných ($p=0,003$). Nejdelšího průměrného přežívání 38,6 měsíců (medián 29,0 měsíců) bylo dosaženo ve skupině operovaných po neoadjuvanci, kde kontrolní 2. PET/CT ukázalo CR. Nebyl však prokázán signifikantní rozdíl ($p=0,587$) ve výsledcích operovaných proti skupinám s rozdílnou reakcí na neadjuvantní léčbu (regrese, stacionární nález). Zajímavým zjištěním je i srovnání vyšetření Gradingu při vstupním vyšetření a pak v resekátu nemocných, kde proběhla neoadjuvantní léčba. Výsledky v tab. 17a, b ukazují, že došlo k významnému poklesu stadii Gradingu v jednotlivých skupinách ve prospěch nižších stadii. Tento výsledek by ukazoval na to, že neadjuvantní léčba vede ke snížení Gradingu u jednotlivých nemocných. Tomuto zjištění budeme věnovat dále pozornost ve spolupráci s patologií.

Závěr:

Byl popsán a zdokumentován na základě odborné literatury i rozboru našich vlastních výsledků:

1. Přínos PET/CT v iniciálním stagingu karcinomu jícnu a v průkazu metastatického onemocnění a to jak v průkazu postižení uzlin, tak vzdálených metastáz.
2. Význam PET/CT vyšetření při hodnocení efektu neadjuvantní léčby s uvedením prvních výsledků při nynějším hodnocení.

9. Český a anglický souhrn

Souhrn

Cíl studie: Posouzení významu PET/CT pro iniciační staging karcinomu jícnu s důrazem na metastatické postižení uzlin a průkaz vzdálených metastáz. Dále bylo cílem práce ověření významu PET/CT vyšetření při hodnocení efektu neoadjuvantní léčby.

Metodika a soubor: V prospektivní studii byl sledován soubor 354 nemocných s karcinomem jícnu, kteří byli vyšetřeni na I. chirurgické klinice LF UP a FN Olomouc v letech 2006 – 2012. Vstupní PET/CT vyšetření bylo provedeno u 349 nemocných. Analyzovali jsme přínos vyšetření ke stanovení stagingu onemocnění a v závislosti na něm jsme stanovovali strategii léčby. Na základě vstupního PET/CT byl u 102 nemocných zjištěn různý stupeň generalizace a byli indikováni k paliativní či symptomatické terapii. U 247 pacientů bylo zjištěno omezení nádoru na jícen ev. regionální uzliny. Po posouzení celkového stavu a dle přání pacienta byla dále u 188 nemocných indikována neoadjuvantní radiochemoterapie (RCHT), léčbu nedokončilo 32 nemocných. U 156 pak bylo v průměrném odstupu 8,4 týdnů od ukončené neoadjuvantní terapie provedeno kontrolní vyšetření PET/CT. Na základě tohoto vyšetření bylo kompletní vymizení známek nádoru (Complete response- CR) zjištěno u 38 vyšetřených (24,4%), regrese u 89 (57,0%), stacionární nález u 10 (6,4%) a progresse u 19 (12,2%). K chirurgické léčbě bylo indikováno 97 pacientů, z toho resekce jícnu bylo možné provést u 85 a u 12 byl výkon pouze paliativní resp. se jednalo o exploraci.

Výsledky: Vstupní PET/CT vyšetření u 349 pacientů u naprosté většiny správně posoudilo rozsah onemocnění v soulase s histologicky ověřenou diagnózou. Falešně negativní výsledek byl jen u 5 nemocných (1,43%).

Při hodnocení efektu neoadjuvantní léčby byli pacienti rozděleni do skupin dle nálezu při kontrolním PET/CT po neoadjuvanci a bylo vyhodnocováno jejich přežívání. Byl zjištěn signifikantní rozdíl ($p=0,0004$) v přežívání mezi skupinami s rozdílnou reakcí na neoadjuvantní léčbu (CR ($n=38$), Regrese ($n=89$), Stacionární nález ($n=10$), Progrese ($n=19$)) bez ohledu na další léčbu po neoadjuvanci, ve prospěch pacientů s lepší reakcí na neoadjuvantní léčbu. Signifikantní rozdíl v přežívání byl zaznamenán

i mezi skupinou pacientů po neoadjuvanci radikálně operovanými (n=85) a neoperovanými (n=59) ve prospěch operovaných (p=0,003). Nejdelšího průměrného přežívání 38,6 měsíců (medián 29,0 měsíců) bylo dosaženo ve skupině operovaných po neoadjuvanci, kde kontrolní 2. PET/CT ukázalo CR. Nebyl však prokázán signifikantní rozdíl (p=0,587) ve výsledcích mezi skupinami operovaných s rozdílnou reakcí na neadjuvantní léčbu (regrese, stacionární nález). Počet případů v jednotlivých hodnocených skupinách není zatím natolik velký, abychom získané výsledky mohli považovat za jednoznačně průkazné a ve sledování a zařazování dalších nemocných do studie budeme dále pokračovat.

Závěr: V práci je dokumentován význam a přínos PET/CT v iniciálním stagingu karcinomu jícnu, zejména v průkazu metastatického onemocnění a to jak v postižení uzlin, tak v odhalení vzdálených metastáz. PET/CT má velký význam pro stanovení léčebné strategie. Dále byl ověřen významu PET/CT vyšetření při hodnocení efektu neadjuvantní léčby.

Klíčová slova: karcinom jícnu- PET/CT- neoadjuvantní terapie- ezofagektomie

Summary

Study aim: To evaluate the significance of PET/CT for the initial staging of esophageal cancer with emphasis on metastatic lymph node affection and detection of distant metastases. Furthermore, the aim of the work was to analyze the significance of PET/CT examination when evaluating the effect of neoadjuvant therapy.

Methods: A set of 354 patients with esophageal cancer treated at the 1st Department of Surgery, University Hospital Olomouc and Medical Faculty at Palacky University in Olomouc between the years 2006-2012 were analyzed in a prospective study. The initial PET/CT examination was performed in 349 patients. We analyzed the benefit of this examination in regard to disease staging and based on the result, therapeutic strategy was determined. The initial PET/CT showed varying degrees of disease generalization in 102 patients, these patients were indicated for palliative or symptomatic therapy. In 247 patients, the disease was limited only to the esophagus and /or regional lymph nodes. After considering the patient's overall condition and

taking into account the wishes of the patient, 188 patients were indicated for neoadjuvant radiochemotherapy (RCHT); 32 patients did not complete this treatment. In 156 patients a follow-up PET/CT scan was performed after an average of 8,4 weeks after completing neoadjuvant therapy. Based on this examination, a complete response- CR, was observed in 38 patients (24,4%), regression of the tumor in 89 (57,0%), stationary findings were seen in 10 (6,4%), and progression in 19 (12,2%). Ninety-seven patients were indicated for surgical resection; however, esophagectomy was only possible in 85 patients, in the remaining 12 patients only an explorative laparotomy was performed due to disease progression.

Results: The initial PET/CT examination performed in 349 patients correctly described the extent of the disease in accordance with the histologically confirmed diagnosis in virtually all patients. A false positive result was seen in only 5 patients (1,43%).

When evaluating the effect of neoadjuvant therapy, the patients were divided into groups based on the findings of the follow-up PET/CT after neoadjuvant therapy and their overall survival was evaluated. A significant difference ($p=0,0004$) in survival was observed between the groups based on the different reactions to neoadjuvant therapy (CR ($n=38$), Regression ($n=89$), Stationary findings ($n=10$), Progression ($n=19$)) without taking into account the following treatment the patient received after neoadjuvant therapy. Patients who had a better response to the neoadjuvant therapy had better survival results. There was also a significant difference in survival between the group of patients who completed neoadjuvant therapy and underwent radical surgical resection ($n=85$) versus those patients who completed neoadjuvant therapy but did not undergo subsequent surgery ($n=59$). The operated group had a significantly higher overall survival ($p=0,003$). The longest mean survival, 38,6 months (median 29,0 months), was achieved by the group of patients who completed neoadjuvant therapy, showed a complete response on the follow-up PET/CT, and underwent surgical resection. However, a significant difference was not observed ($p=0,587$) between the groups who underwent surgical resection and whose follow-up PET/CT results differed (regression or stationary findings). To date, the number of cases in the individual groups is not great enough to consider the obtained results as unanimously conclusive, and we will continue to include more patients into the study and continue with the analysis.

Conclusion: The work documents the significance and benefit of PET/CT in the initial staging of esophageal cancer, especially in detecting metastatic disease, both positive lymph nodes as well as distant metastases. PET/CT has a great significance in determining therapeutic strategy. Furthermore, the significance of PET/CT in evaluating the effect of neoadjuvant therapy was also studied.

Key words: esophageal cancer- PET/CT- neoadjuvant therapy- esophagectomy

10. Seznam tabulek a obrázků

Tabulky:	strana
Tab.1 Histologické typy nádorů jícnu – zkráceně upraveno dle klasifikace WHO	8
Tab.2 TNM klasifikace nádorů jícnu	11
Tab.3 Klasifikace karcinomu jícnu podle klinických stadií dle 7. vydání AJCC 2010	12
Tab.4 Epidemiologická situace ZN jícnu (C15) v ČR v roce 2008	17
Tab.5 Primární operační léčba v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami u nově diagnostikovaných zhoubných nádorů jícnu v ČR za rok, průměr z období let 2001-2005	23
Tab.6 Sensitivita, specifita a přesnost (Accuracy) PET/CT v diagnostice karcinomu jícnu podle různých publikací	35
Tab.7 Soubor nemocných se zhoubnými nádory jícnu vyšetřených na I. chirurgické klinice FN a LFUP v Olomouci v letech 2006-2012, rozdělení dle pohlaví	39
Tab.8 Charakteristika souboru dle věku	39
Tab.9 Členění souboru dle histologického vyšetření	40
Tab.10^a Počet úmrtí celého souboru vyšetřených z let 2006-2012	40
Tab.10^b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání (v měsících)	41
Tab.11 Vstupní PET/CT vyšetření u souboru 349 pacientů	42
Tab.12 Vyhodnocení druhého, kontrolního PET/CT po neadjuvantní léčbě u 151 pacientů	44
Tab.13 Soubor 85 operovaných v jednotlivých letech, pohlaví (a) a věk (b)	47
Tab.14 Histologický typ nádoru	47
Tab.15^a Vstupní předoperační TNM klasifikace	47
Tab.15^b TMN klasifikace operovaných stanovena na základě vyšetření resektátu	48
Tab.16 Vyhodnocení operovaných dle klinických stadií	48
Tab.17^a Vyhodnocení operovaných dle gradingu podle vstupního vyšetření	48
Tab.17^b Grading dle vyšetření resektovaného tumoru	49
Tab.18 Anatomická lokalizace nádoru u souboru operovaných pacientů	49
Tab.19 Pooperační úmrtnost v souboru 85 radikálně operovaných	50
Tab.20^a Vyhodnocení souboru radikálně operovaných z let 2006-2012	50
Tab.20^b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání (v měsících) u radikálně operovaných pacientů z let 2006-2012	50
Tab.21^a Srovnání přežívání skupin operovaných z let 2006-2012 podle reakce na neadjuvantní léčbu	52

Tab.21^b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání ve skupinách pacientů podle PET/CT2	52
Tab.21^c Porovnání skupin v přežívání (Log rank test)	53
Tab.22^a Srovnání přežívání skupiny radikálně operovaných a neoperovaných z let 2006-2012 po neoadjuvanci	54
Tab.22^b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání ve skupině radikálně operovaných a neoperovaných pacientů	54
Tab.22^c Porovnání skupin v přežívání (Log rank test)	54
Tab.23^a Srovnání přežívání radikálně operovaných dle klinických stadií (staging)	55
Tab.23^b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání v závislosti na stadiu	55
Tab.23^c Výsledky Log rank testu	58
Tab.24 Charakteristika šesti operovaných mužů ve IV. klinickém stadiu	59
Tab.25^a Srovnání přežívání radikálně operovaných stadií I+II a stadia III, Kaplan-Meier	59
Tab.25^b Odhad průměrného přežívání a mediánu přežívání v závislosti na stadiu (I+II a III stadium) u radikálně operovaných pacientů	59
Tab.26 Interval mezi ukončením neoadjuvance a operací (první sloupec), interval mezi kontrolním PET/CT2 a operací (druhý sloupec) a interval mezi ukončením neoadjuvance a kontrolním PET/CT2	61
Tab.27 Přežívání nemocných s karcinomem jícnu, hodnocení dle různých kritérií	63
 Obrázky:	
Obr.1 Spinocelulární karcinom rohovější G2	9
Obr.2 Adenokarcinom G2	9
Obr.3 Klasifikace karcinomu v oblasti gastroezofageálního přechodu dle Siewerta	10
Obr.4 Incidence zhoubných nádorů jícnu v ČR a v mezinárodním srovnání	14
Obr.5 Incidence zhoubných novotvarů (ZN) v ČR v období 2004-2008	16
Obr.6 Vývoj incidence, mortality ZN jícnu jícnu (C15) v letech 1977-2007, incidence věkově standardizována	16
Obr.7 Věkově standardizovaná incidence ZN jícnu (C15) v krajích ČR v období 2004-2008	18
Obr.8 Věk pacientů se ZN jícnu (C15) v období 2004-2008	19
Obr.9 Stadium onemocnění při stanovení diagnózy u ZN jícnu (C15), vývoj incidence stadií v letech 1982-2008	20
Obr.10 Pětileté relativní přežití u léčených onkologických pacientů	21
Obr.11 Pětileté relativní přežití u léčených onkologických pacientů se ZN jícnu	21
Obr.12 Pracoviště PET/CT ve FN Olomouc	28

Obr.13	Shodné řezy, kde vlevo je CT obraz ložiska na pravé straně krku, vpravo jednoznačný nález metastázy do supraklavikulárních uzlin při prokázaném karcinomu jícnu, uprostřed fúze obou vyšetření- PET/CT	30
Obr.14	Kaplan- Meierova křivka přežívání celého souboru vyšetřených z let 2006-2012	41
Obr.15	Diagnosticko-léčebný postup u našich 349 nemocných s karcinomem jícnu vyšetřených v letech 2006-2012	43
Obr.16	Kaplan-Meierova křivka přežívání ve skupinách pacientů podle nálezu PET/CT2 (v měsících)	46
Obr.17	Kaplan-Meierova křivka přežívání od operace u radikálně operovaných pacientů z let 2006-2012	51
Obr.18	Kaplan-Meierova křivka přežívání od operace. Srovnání přežívání skupin operovaných z let 2006-2012 podle reakce na neoadjuvantní léčbu	53
Obr.19	Kaplan-Meierova křivka přežívání skupiny radikálně operovaných a neoperovaných z let 2006-2012 po neoadjuvantní léčbě	55
Obr.20	Kaplan-Meierova křivka přežívání radikálně operovaných podle stadia onemocnění	57
Obr.21	Kaplan-Meierova křivka přežívání radikálně operovaných podle stadia onemocnění (I+II a III stadium)	60
Obr.22^a	Karcinom jícnu v CT obraze	64
Obr.22^b	PET zobrazení karcinomu jícnu	64
Obr.23^a	Vstupní PET/CT u pacienta s akumulujícím tumorem jícnu	65
Obr.23^b	Vymizení nálezu po neoadjuvanci (complete response)	65
Obr.24^{a,b}	Vstupní PET/CT u pacienta s akumulujícím tumorem jícnu	66
Obr.24^{c,d}	Stacionární nález (c), regrese (d) po neoadjuvanci	66
Obr.25^{a,b}	Vstupní PET/CT u pacienta s akumulujícím tumorem jícnu,	67
Obr.25^{c,d}	po neoadjuvanci progrese, vznik plicní metastázy	67
Obr.26	Generalizace karcinomu jícnu v PET obraze	68
Obr.27	PET/CT nález vzácné metastázy karcinomu jícnu do levého čtyřhlavého stehenního svalu (z publikace Cincibuch J et al.2012)	69

11. Seznam publikací a přednášek

Publikace:

- 1) Lubusky M, Prochazka M, Langova M, **Vomackova K**, Cizek L. Discrepancy in ultrasound biometric parameters of the head (HC - head circumference, BPD - biparietal diameter) in breech presented fetuses. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2007 Dec;151(2):323-6.
- 2) Aujesky R, Neoral C, Kral V, Bohanes T, Vrba R, **Vomackova K**. Video-assisted laparoscopic resection of the esophagus for carcinoma after neoadjuvant therapy. Hepatogastroenterology. 2009 Jul-Aug; 56(93): 1035-3.
- 3) **Vomáčková K**, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R, Kysučan J, Mysliveček M, Formánek R. Využití PET-CT v plánování léčby karcinomu jícnu. Miniinvazivna chirurgia a endoskopia 2010; (IV): 24-7.
- 4) Klementa I, Skalický P, Vysloužil K, Starý L, Zbořil P, **Vomáčková K**, Klementa B, Konečný M. Riziko kolorektálního karcinomu u pacienta s ulcerózní kolitidou. Rozhl Chir. 2010 Dec;89(12): 754-9.
- 5) Aujeský R, Neoral Č, Král V, Vrba R, **Vomáčková K**. Video-asistovaná resekce jícnu pro karcinom- desetileté zkušenosti. Rozh Chir. 2010 Dec;89(12): 746-9.
- 6) Stašek M, Malý T, Kysučan J, **Vomáčková K**, Chudáček J, Stašková L. Průjem a náhlá příhoda břišní u dětského pacienta. Pediatr. Praxi 2011; 12(3): 107-10.
- 7) Lubusky M, Studnickova M, Skrivanek A, **Vomackova K**, Prochazka M. Ultrasound evaluation of fetal gender at 12-14 weeks. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Apr 19. IF 0.702
- 8) Vrba R, Aujesky R, Hrabalova M, **Vomackova K**, Cincibuch J, Neoral C. Esophagectomy for esophageal carcinoma - surgical complications and treatment. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Apr 19. IF 0.702
- 9) Myslivecek M, Neoral C, Vrba R, **Vomackova K**, Cincibuch J, Formanek R, Koranda P, Zapletalova J. The value of (18)F-FDG PET/CT in assessment of metabolic response in esophageal cancer for prediction of histopathological response and survival after preoperative chemoradiotherapy. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Jun;156(2):171-9. IF 0.702
- 10) Lubusky M, Simetka O, Studnickova M, Prochazka M, Ordeltova M, **Vomackova K**. Fetomaternal hemorrhage in normal vaginal delivery and in delivery by cesarean section. Transfusion. 2012 Sep;52(9):1977-82. IF 3.217
- 11) Zboril P, Vyslouzil K, Klementa I, Skalicky P, **Vomackova K**, Cerna M, Cwiertka K. The significance of portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. Neoplasma. 2012;59(2):175-82. IF 1.44

- 12) Studnickova M, Lubusky M, Simetka O, Petros M, Ordeltova M, Prochazka M, **Vomackova K**, Langova K. The influence of maternal age, parity, gestational age and birth weight on fetomaternal haemorrhage during spontaneous delivery. Ceska Gynekol. 2012 Jun;77(3):256-61.
- 13) Neoral C, Aujesky R, Skarda J, Vrba R, Chudacek J, Bohanes T, **Vomackova K**. Thoracoscopic treatment of benign esophageal tumors. Videosurgery Miniinv 2012; 7 (4): 294-8. IF 0.757
- 14) Stasek M, Tozzi di Angelo I, Aujesky R, **Vomackova K**, Vrba R, Neoral C. Endosonography of the oesophagus in the diagnosis and treatment of oesophageal tumours. Rozhl Chir. 2012 Jul;91(7):357-61.
- 15) Vyslouzil K, Brychtova S, Zboril P, Skalicky P, **Vomackova K**, Bezdekova M, Brychta T. Unusual recurrent rectal carcinoma: A cancer field theory viewpoint. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012; 156: XX. IF 0.990
- 16) Fialova J, Utikal P, Bachleda P, Kocher M, Cerna M, **Vomackova K**. Current treatment methods for long occlusions of the femoropopliteal segment in patients with intermittent claudication. Minireview. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157: XX. IF 0.990
- 17) Bohanes T, Szkorupa M, Klein J, Neoral C, Zapletalova J, Chudacek J, **Vomackova K**, Vrba R. Videothoracoscopic identification of chondromatous hamartoma of the lung. Videosurgery Miniinv 2013; 8 (2): 152-157 IF 0.757
- 18) **Vomáčková K**, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R, Stašek M, Mysliveček M, Formánek R. Přínos PET/CT v diagnostice a léčbě karcinomu jícnu. Rozhl Chir. 2014; v tisku.

Přednášky jako hlavní autor:

- 1) **Vomáčková K**, Skalický P, Vysloužil K, Duda M, Klementa I, Hajdúch M, Srovnal J, Neoral Č. Minimální reziduální choroba u kolorektálního karcinomu. VIII. Dny mladých chirurgů, Seč u Chrudimi, 12.-13.6.2008
- 2) **Vomáčková K**, Neoral Č, Vrba R, Formánek R. Význam PET-CT při strategii léčby karcinomu jícnu. XVI. Pražské chirurgické dny, Praha, 14.-15. 5. 2009
- 3) **Vomáčková K**, Neoral Č, Vrba R, Aujeský R, Formánek R. Přínos Pet-Ct v algoritmu léčby karcinomu jícnu- naše zkušenosti od roku 2006. XII. Bedrnův den, Hradec Králové, 23.-24. 4. 2009
- 4) **Vomáčková K**. Význam PET-CT při strategii léčby karcinomu jícnu. Konference vědeckých prací studentů DSP na LF UP v Olomouci, Olomouc, 8.-9. 9. 2009
- 5) **Vomáčková K**, Vrba R, Neoral Č. Význam PET/CT u karcinomu jícnu. X. dny mladých chirurgů, Seč u Chrudimi, 10.-11. 6. 2010

- 6) **Vomáčková K**, Neoral Č, Mysliveček M, Aujeský R, Vrba R, Formánek R. Využití PET-CT v plánování léčby karcinomu jícnu. VI. Žilinský chirurgický deň. Žilina, Slovenská rep., 16.-18. 9. 2009
- 7) **Vomáčková K**, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R, Formánek R. Strategie terapie karcinomu jícnu na základě PET/CT vyšetření. XXIII. Petřivalského-Rapantův den, Olomouc, 29.-30.4.2010
- 8) **Vomáčková K**, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R, Mysliveček M, Formánek R. Využití PET/CT v plánování léčby karcinomu jícnu. VI. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie, Olomouc, 1.-3.12.2010
- 9) **Vomáčková K**, Neoral Č, Vrba R, Aujeský R, Formánek R. The benefit of PET-CT in the therapeutic algorithm of esophageal cancer. 4th Central European Congress of Surgery, Budapešť, Maďarsko, 28.-30. dubna, 2011
- 10) **Vomáčková K**, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R, Kysučan J, Mysliveček M, Formánek R. Indikace neoadjuvantní léčby a hodnocení odpovědi na léčbu u pacientů s karcinomem jícnu na základě vyšetření PET/CT. XXXV. Brněnské onkologické dny, Brno, 21.-23. dubna, 2011
- 11) **Vomáčková K**, Neoral Č, Aujeský R, Mysliveček M, Formánek R. Využití PET/CT v plánování léčby karcinomu jícnu. VII. Žilinský chirurgický deň, Žilina, 8.-10.12.2010
- 12) **Vomáčková K**, Malý T., Kysučan J., Jurečková L. Záludnosti dětské skluzavky 58. kongres českých a slovenských dětských chirurgů, Ústí nad Labem, 17.-18. května, 2012
- 13) **Vomáčková K**, Neoral Č, Vrba R, Aujeský R, Formánek R. Význam PET/CT při strategii léčby karcinomu jícnu. XII. Dny mladých chirurgů, Seč u Chrudimi, 7.-8. června, 2012
- 14) **Vomáčková K**, Malý T., Kysučan J. Poranění rekta u dítěte. Pracovní den sekce mladých chirurgů ČCHS- Naše chyby a omyly VI., Olomouc, 22. listopadu, 2012
- 15) **Vomackova K**, Maly T, Kysucan J. Traumatic anorectal injuries in children 42. International Symposium of Pediatric Surgery, Oberurgl, Rakousko. 7. -10. dubna, 2013

12. Literatura

1. Duda M, a kol. Jícen: pohled z mnoha úhlů v zrcadle zkušeností olomoucké jícnové školy. 2.vyd. Olomouc: Univerzita Palackého Olomouc; 2012.
2. Holub E, Šimeček C. Pneumomediastinography in carcinoma of the oesophagus. Thorax. 1968;23(1):77–82.
3. Duda M, Janda P, Häringová K., Roček V, Dlouhý M. Příklad výpočetní tomografie (CT) v předoperační rozvaze chirurga u karcinomu jícnu. Čs Gastroent Výž. 1989;43(6):312–318.
4. Dlouhý M, Šimek I, Duda M, Janda P. Endokavitární sonografie jícnu. In: Válek V, editor. Zobrazovací a výpočetní technika v gastroenterologii. Učební texty. Brno: IDVPZ; 1994: p. 49–53.
5. Neoral C, Vomackova K, Vrba R, Aujesky R, Cincibuch J, Buriankova E. The benefit of PET-CT in the therapeutic algorithm of esophageal cancer. World J Surg. 2009;33(Suppl.1):S121.
6. Vomáčková K, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R, Kysučan J, Mysliveček M, Formánek R. Využití PET-CT v plánování léčby karcinomu jícnu. Miniinvazna chirurgia a endoskopická chirurgia současnosti. 2010;14(4):24–27.
7. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND WHO Classification of Tumours of the Digestive System, World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 2010. Lyon, IARC.
8. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Kardiocarcinom: Versuch einer therapeutisch-relevanten Klassifikation. Chirurg. 1987;58:25–32.
9. TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání (česká verze - 2011) zpracoval ÚZIS ČR: Bomton Agency, spol. s r.o.; 2009 (246 stran).
10. Webové stránky Národního onkologického registru (NOR) České Republiky, Systém pro vizualizaci onkologických dat (SVOD) [www. cba.muni.cz/svod](http://www.cba.muni.cz/svod)
11. Dušek L. et al. Czech cancer care in number 2008- 2009. Praha: Grada Publishing; 2009.
12. Duda M, Adamčík L, Dušek L, Škrovina M, Jínek T. Zhoubné nádory jícnu v České republice. Rozhl Chir. 2012; 91(3):132-140.

13. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: Analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol.* 2001; 30:1415-1425.
14. Giuli R, Siewert JR, Couturier D, Scarpignato C, editors. *Barretts Esophagus.* Paris: John Libbey Eurotext; 2003.
15. Gregar J. Barrettův jícen. In: Černocho J, et al. *Prekancerózy v trávicím traktu.* 1. vyd. Praha:Grada; 2011.
16. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *J Nat Cancer Inst.* 1997;89:1277- 1284.
17. Kollárová H, Máchová L, Horáková D, Janoutová G, Čížek L, Janout V. Rizikové faktory u karcinomu jícnu. *Čs Gastroent Hepatol.* 2008; 62(2):79-83.
18. Brown LM, Silverman DT, Pottern LM, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco and socioeconomic factors. *Cancer Causes Control.* 1994;5:333-340.
19. Chang F, Syrjanen S, Shen Q, et al. Human papillomavirus involvement in esophageal carcinogenesis in the high-incidence area of China. Study of 700 cases by screening and type-specific in situ hybridization. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:123- 130.
20. S. Magnusková, H. Kollárová, V. Kamarád et al. Dvojitá tvář rakoviny jícnu – epidemiologie a etiologie, *Gastroent Hepatol* 2011; 65(5): 255-263
21. Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ.* 2010;341:c4372.
22. Liu SF, Shen Q, Dawsey SM, et al. Esophageal balloon cytology and subsequent risk of esophageal and gastric cardia cancer in a high-risk Chinese population. *Int J Cancer.* 1994;57:775–780.
23. Stein HJ and panel of experts. Esophageal cancer: screening and surveillance. Results of a consensus conference. *Dis Esoph.* 1996;9(Suppl 1):3–19.
24. Siewert JR, Stein HJ, Lordick F. Ösophaguskarzinom. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, Herausgeber. *Praxis der Visceralchirurgie. Onkologische chirurgie.* 2. Auflage. Heidelberg:Springer Verlag; 2006.

25. Rubenstein JH, Sonnenberg A, Davis J et al. Effect of a prior endoscopy on outcomes of oesophageal adenocarcinoma among United States veterans. *Gastrointest Endosc* 2008;68:849-55.
26. Lagergren J, Ye W, Bergstrom R et al. Utility of endoscopic screening for upper gastrointestinal adenocarcinoma. *JAMA* 2000;284:961-2.
27. Kocáková I, Soumarová R. Chemoradioterapie karcinomu jícnu. In: Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I, editors. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. Praha: Galén;2005.
28. Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg*. 2001;136:1164–1170.
29. Jin HL, Zhu H, Ling TS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5983–5991.
30. Pasini F, Fraccon AP, de Manzoni G. Neoadjuvant treatment. In: de Manzoni G, editor. *Treatment of Esophageal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma*. Milan: Springer-Ferlag Italia;2012. p.131–138.
31. Chen G, Wang Z, Liu XY, Liu FY. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma in the middle thoracic esophagus after modified Yvor-Lewis esophagectomy. *World J Surg*.2007;31:1107–1114.
32. Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, et al. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extend radical esophagectomy with three field lymphadectomy. *J Am Coll Surg*. 2004;198:205–211.
33. Meredith KL, Weber JM, Turga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*.2010;17:1129–1167.
34. Peracchia A, Bonavina L, Botturi M, et al. Current status of summary for carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. *Dis Esophagus*.2001; 14:95–97.
35. Ott K, Lordick F, Molls M, et al. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg*. 2009;96:258–266.

36. Wenner J, Zilling T, Bladstroom A, Alvegard TA. The influence of surgical volume on hospital mortality and 5-year survival for carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Anticancer Res.* 2005;25:419–424.
37. Metzger R, Bollshweiler E, Vallböhmer D, et al. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus.* 2004;17:310–314.
38. Stavrou EP, Smith GS, Baker DF. Surgical outcomes associated with oesophagectomy in New South Wales: an investigation of hospital volume. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:951–957.
39. Dimick JB, Wainess R, Upchurch G et al. National trends in outcomes for esophageal resection. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:212–218.
40. Wouters MW, Wijnhoven BP, Karim-Kos HE et al. High-volume versus low-volume for esophageal resection for cancer: the essential role of case mix adjustments based on clinical data. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:80–87.
41. Ferda J, Mírka H, Ferdová E, Kreuzberg B. CT trávící trubice. Praha: Galén; 2006.
42. Bělohávek O, a spol. Pozitronová emisní tomografie. 1. vyd. Praha: Lacomed;2003.
43. Bělohávek O, a spol. Atlas pozitronové emisní tomografie (Atlas of positron emission tomography). 2nd ed. Praha: Agentura Pankrác;2004.
44. Votrubová J, a spol. Klinická PET a PET/CT. I. vyd. Praha: Galén; 2009.
45. www.homolka.czi/oddeleni-nuklearni-mediciny-a-pet-centrum.
46. Pacák J, Černý M. History of the first synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose, the unlabeled forerunner of 2 Deoxy-2-[18 F]/Fluoro- Glucose. *Molecular Imaging and Biology.* 2002;4(5): 352-354.
47. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging In Oncology. *Ann Saudi Med.* 2011; 31(1): 3–13.
48. Wieler HJ, et al. PET in der klinischen Onkologie. Darmstadt: Dietrich Steinkopff; 1999.
49. Pfau PR, Perlman SB, Stanko P, Frick TJ, Gopal DV, Said A, et al. The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:377–84.

50. Yang GY, Wagner TD, Jobe BA, Thomas CR. The role of positron emission tomography in esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2:3–9.
51. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Kimura H, Faried A, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer.* 2005;103:148–56.
52. van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL, van Dullemen HM, Sloof GW, Comans EF, et al. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. *J Nucl Med.* 2005;46:1321–5.
53. Chuang HH, Macapinlac HA. The evolving role of PET/CT in the management of esophageal cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 ;53(2):201-9.
54. Gananadha S, Hazebroek EJ, Leibman S, Berry H, Osgood L, Shon IH, Pavlakis N, Marx G, Smith GS. The utility of FDG-PET in the preoperative staging of esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2008;21(5):389-94.
55. Chatterton BE, Ho Shon I, Baldey A, Lenzo N, Patrikeos A, Kelley B, Wong D, Ramshaw JE, Scott AM. Positron emission tomography changes management and prognostic stratification in patients with oesophageal cancer: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(3):354-61.
56. Blodgett T, Meltzer C, Townsend D. PET/CT: form and function. *Radiology.* 2007; 242:360-85.
57. Bar-Shalom R, Guralnik L, Tsalic M, Leiderman M, Frenkel A, Gaitini D, Ben-Nun A, Keidar Z, Israel O. The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(8):918-24.
58. Salahuden HM, Balam A, Naik K, et al. Impact of the introduction of integrated PET-CT into the preoperative staging pathway of patients with potentially operable oesophageal carcinoma. *Clinical Radiol.* 2008;63:765–773.
59. Walker AJ, Spier BJ, Perlmann SB, et al. Integrated PET-CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the pre-operative staging and evaluation of esophageal cancer. *Mol Imaging Biol.* 2011;63:166–171.
60. Ott K, Weber WA, Finj U, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the adenocarcinomas of the distal esophagus and cardia. *World J Surg* 2003; 27(9): 1035-1039.

61. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-3812.
62. Kelly S, Harris KM, Berry E, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49(4): 534-539.
63. Choi JY, Lee KH, Shim YM, Lee KS, Kim JJ, Kim SE, et al. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med.* 2000;41:808–15
64. Yoon YC, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim K, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection prospective study. *Radiology.* 2003;227:764–70.
65. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1133–6.
66. Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, van Dullemen H, Sluiter W, Plukker JT. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2004;45:980–7.
67. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, Cambier JP, Maes A, De Wever W, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:1085–92.
68. Krause BJ, Herrmann K, Wieder H et, al. 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT for Assessing Response to Therapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med* 2009; 50: 89S-96S
69. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-1734.
70. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355: 11-20.
71. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074- 2084.

72. Shridhar R, Almhanna K, Meredith KI, Biagioli MC, Chuong MD, Cruz A, Hoffe SE. Radiation therapy and esophageal cancer. *Cancer Control*. 2013;20(2):97-110.
73. Shridhar R, Imani-Shikhabadi R, Davis B, Streeter OA, Thomas Jr CR. Curative Treatment of Esophageal Cancer; An Evidenced Based Review. *J Gastrointest Canc*. 2013; 44(4):375-84.
74. Brucher BL, Weber W, Bauer M et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001; 233: 300-309.
75. Levine EA, Farmer MR, Clark P, Mishra G, Ho C, Geisinger KR, Melin SA et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose/positron emission tomography (18F FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 2006; Apr;243(4):472-8.
76. Neoral Č, Král V, Aujeský R, Bohanes T. Possibilities of positive affection of long-term results in patients with esophageal cancer. *Biomed Pap Fac Med Palacky Univ Olomouc*.2000;143:97.
77. Neoral Č, Aujeský R, Král V, Klein J, Bohanes T, Vrba R, Koranda P. Technika získání sentinelových uzlin u tumorů v oblasti distálního jícnu a žaludku. *Rozhl Chir*. 2005;84(6):307–309.
78. Neoral Č, Mysliveček M, Vomáčková K, Aujeský R, Vrba R, Formánek R. Využití PET/CT v plánování léčby karcinomu jícnu. Závěreční zpráva grantového projektu IGA MZ ČR-NS9622-3/28.Olomouc : Fakultní nemocnice Olomouc;2011.
79. Král V, Neoral Č, Aujeský R, Vrba R. Úvaha o současných možnostech léčby karcinomu jícnu. *Rozhl Chir*. 2004;83(12):609–613.
80. Aujeský R, Neoral Č, Král V, Vrba R, Vomáčková K. Videoasistovaná resekce jícnu pro karcinom – desetileté zkušenosti. *Rozhl Chir*. 2010;89(12):746–749.
81. Neoral Č, Aujeský R, Bohanes T, Klein J, Havlík R, Král V. Laparoskopicky asistovaná ezofagektomie – alternativa resekce jícnu po neoadjuvantní aktino-chemoterapii. *Čes slov Gastroenterol Hepatol*. 2001;55(1):72.
82. Neoral Č, Aujeský R, Beneš P, Bohanes T, Klein J, Havlík R, et al. Neoadjuvance v terapii karcinomu jícnu. *Čes slov Gastroenterol Hepatol*. 2001;55(1):76.

83. Král V, Neoral Č, Auejský R, Havlík R, Klein J, Hajdúch M, et al. Co je možno očekávat od neoadjuvantní terapie karcinomu jícnu? *Rozhl Chir.* 2004; 83(10): 488–492.
84. Král V, Neoral Č, Auejský R, Havlík R, Klein J, Hajdúch M, et al. Neoadjuvant therapy for oesophageal cancer – what can we accept? *Hepato-gastroenterology.* 2006;52(71):720–722.
85. Auejský R, Neoral C, Kral V, Bohanes T, Vrba R, Vomackova K. Video-assisted laparoscopic resection of the esophagus for carcinoma after neoadjuvant therapy. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(93):1035–1038.
86. Block MI et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(3):770–6. Discussion 776–7.
87. Flamen P et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(18): 3202– 10.
88. Flanagan FL et al. Staging of esophageal cancer with 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(2):417–24.
89. Luketich JD et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(4):1133–6. discussion 1136–7.
90. Meyers BF et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(3):738–45.
91. Rasanen JV et al. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8): 954–60.
92. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008;98(3):547–57.
93. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol.* 2004 Aug;31(4):530-41.

94. Cincibuch J, Mysliveček M, Melichar B, Neoral C, Metelková I, Zezulová M, Procházková-Študentová H, Flodr P, Zlevorová M, Aujeský R, Cwiertka K. Metastases of esophageal carcinoma to skeletal muscle: single center experience. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 21;18(35):4962-6.
95. Pan L et al. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(9):1008–15
96. Rizk NP et al. Predictive value of initial PET-SUVmax in patients with locally advanced esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2009;4(7):875–9.
97. Mysliveček M, Neoral Č, Vrba R, Vomáčková K, Cincibuch J, Formánek R, Koranda P, Zapletalová J. The Value of 18F-FDG PET/CT in assesment of metabolic response in esophageal cancer for prediction of histopathological response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011Jun;156(2):171-9.
98. Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, Munden RF, Hofstetter WL, Macapinlac HA, Correa AM, Mawlawi O, Ajani JA, Komaki RR, Fukami N, Erasmus JJ. Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):125-34.
99. Downey RJ et al. Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):428–32.
100. Lordick F et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(9): 797–805.
101. Wieder HA et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):900–8.
102. Monjazeb AM et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [(1)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDGPET predict the utility of resection? *J Clin Oncol*. 2010; 28(31):4714–21.

103. McLoughlin JM et al. Are patients with esophageal cancer who become PET negative after neoadjuvant chemoradiation free of cancer? *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):879–86. Discussion 886–7.
104. Lomas H et al. Post Chemoradiation PET SUV is highly predictive of overall survival in esophageal cancer. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2012;3(2):125.
105. Weber WA et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol*. 2001; 9(12):3058–65.
106. Zum Buschenfelde CM et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med*. 2011;52(8):1189–96.