

**Univerzita Palackého Olomouc
Lékařská fakulta**

Disertační práce

září 2013

MUDr. Jan Cincibuch

**Univerzita Palackého Olomouc
Lékařská fakulta**

**NEOADJUVANTNÍ
CHEMORADIOTERAPIE
KARCINOMU JÍCNU –
PROGNOSTICKÉ FAKTORY**

Disertační práce

MUDr. Jan Cincibuch

Olomouc, září 2013

Doktorský studijní program: Onkologie

Školitel: MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že disertační práce byla vypracována samostatně pod vedením MUDr. Karla Cwiertky, Ph.D. a v seznamu literatury jsou uvedeny všechny použité literární a odborné zdroje.

V Olomouci dne

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji MUDr. Karlu Cwiertkovi, Ph.D. a prof. MUDr. Bohuslavu Melicharovi, Ph.D. za odborné vedení a mnoho cenných rad při tvorbě disertační práce.

Rovněž chci poděkovat Mgr. Marianu Rybářovi a Mgr. Lence Blažkové z firmy MATSTAT s.r.o. za pomoc při statistickém zpracování dat.

OBSAH

1. Úvod	6
2. Všeobecný přehled	8
2.1 Karcinom jícnu – základní informace	8
2.1.1 Anatomie a histologie	
2.1.2 Epidemiologie	
2.1.3 Etiologie	
2.1.4 Klinická symptomatologie	
2.1.5 Vyšetřovací metody	
2.1.6 Staging	
2.1.7 Vývoj nemoci	
2.2 Karcinom jícnu – léčebné modality	33
2.2.1 Samostatná operační léčba	
2.2.2 Multimodální léčba	
2.2.2.1 Předoperační chemoterapie	
2.2.2.2 Předoperační chemoradioterapie	
2.2.2.3 Pooperační chemoradioterapie	
2.2.2.4 Samostatná chemoradioterapie	
2.2.2.5 Srovnání neoadjuvantní chemoradioterapie a samostatné chemoradioterapie	
2.2.2.6 Souhrn multimodální léčby	
3. Pacienti a metody	51
3.1 Pacienti	51
3.2 Vyšetření	51
3.3 Léčba	52
3.4 Cíl práce	54
3.5 Statistická analýza	55
4. Výsledky	56
4.1 Výsledky vyšetření, data o přežití	56
4.2 Výsledky statistické analýzy	59
4.2.1 Univariační analýza	
4.2.2 Multivariační analýza	
5. Diskuse	93
6. Závěr	101
7. Seznam zkratk	103
8. Reference	104
9. Příloha: publikované práce	116

1. ÚVOD

Karcinom jícnu je v České republice poměrně vzácné onemocnění. Jeho časné symptomy, jsou-li vůbec přítomny, se kryjí s běžnými trávicími obtížemi, a možná i z tohoto důvodu je toto onemocnění u nás diagnostikováno převážně v pokročilejším stadiu.

I když je onemocnění zachyceno ještě před objevením se vzdálených metastáz, šance na vyléčení jsou poměrně nízké. Léčba pacienta s lokoregionálně pokročilým karcinomem jícnu vyžaduje multidisciplinární přístup a podílejí se na ni interní onkologové, radiační onkologové a chirurgové. Obvyklý postup v současnosti představuje neoadjuvantní chemoradioterapie následovaná esofagektomií, v případě adenokarcinomu existují i data podporující aplikaci neoadjuvantní chemoterapie bez ozáření.⁸⁵ Přesto navzdory intenzivní multimodální léčbě dochází u většiny pacientů k recidivě, ať již lokoregionální či vzdálené, s následným úmrtím. Dlouhodobé přežití se obvykle týká maximálně 20 % pacientů. Identifikace prognostických a prediktivních faktorů se tak stává nezbytností jak pro odhad dalšího vývoje nemoci, tak i pro volbu optimálního léčebného postupu.

Fakultní nemocnice Olomouc je jedním z komplexních onkologických center v České republice, kde jsou prováděny esofagektomie ve větším počtu, a proto se zde koncentrují pacienti s karcinomem jícnu, u nichž bylo onemocnění zachyceno v potenciálně kurativním stadiu.

Cílem této práce je analýza vlivu vybraných prognostických faktorů u pacientů s lokálně pokročilým, potenciálně operabilním karcinomem jícnu na délku jejich přežití. Za tím účelem je analyzován soubor pacientů léčených neoadjuvantní chemoradioterapií na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc v letech 1999-2008.

Prognostické faktory, na jejichž zkoumání jsme se zaměřili, lze rozdělit do několika skupin. Z demografických faktorů je zkoumán vliv pohlaví a dále věk v době zahájení léčby. Další skupina faktorů souvisí s vlastnostmi tumoru, jedná se o histologický typ, lokalizaci tumoru a rozsah postižení lymfatických uzlin. Dále jsou předmětem zájmu faktory léčebné – provedení kurativní operace, aplikace dostatečné dávky záření, vliv celkové aplikované dávky jednotlivých cytostatik, volba režimu chemoradioterapie. Mezi faktory související s nutričním stavem patří předléčebná hmotnost, předléčebný procentuální hmotnostní úbytek, hladina albuminu a nutriční rizikový faktor (NRI). Další skupinou faktorů jsou hematologické

parametry před zahájením léčby, a to hodnoty leukocytů, trombocytů a hemoglobinu. Analyzován je rovněž faktor časový, a to prostřednictvím srovnání dvou skupin pacientů léčených jednak do konce roku 2005 a jednak od roku 2006.

Vztah uvedených prognostických faktorů s délkou přežití pacientů je zkoumán jak v celém souboru pacientů, tak i ve třech základních dvojicích podsouborů:

Pacienti kurativně operovaní – pacienti bez kurativní operace

Pacienti se spinocelulárním karcinomem – pacienti s adenokarcinomem

Pacienti léčení do konce roku 2005 – pacienti léčení od roku 2006

V podsouboru kurativně operovaných pacientů je doplněna analýza vlivu míry regrese tumoru po chemoradioterapii na délku přežití.

Zkoumané prognostické faktory jsou podrobeny univariační a multivariační statistické analýze.

2. VŠEOBECNÝ PŘEHLED

2.1 KARCINOM JÍCNU - ZÁKLADNÍ INFORMACE

2.1.1 ANATOMIE A HISTOLOGIE

Jícen je dutý trubicovitý orgán, jehož hlavní funkcí je transport potravy z hltanu do žaludku. Délka jícnu u dospělého člověka je přibližně 26 cm. Pro klinickou praxi je podstatná vzdálenost od řezáků ke kardii, která činí přibližně 41 cm.²³

Jícen lze topograficky rozdělit na tři úseky – krční, hrudní a břišní. Jícen začíná v úrovni šestého krčního obratle, kde navazuje na hypofarynx. V místě přechodu hltanu do jícnu se nachází horní jícnový svěrač, m. cricopharyngeus, což je zhruba 2 cm široký úsek zesílené cirkulární svaloviny. Na krku jícen probíhá mezi páteří a tracheou, lehce nalevo od střední čáry, po jeho stranách probíhají rekurentní laryngeální nervy. V krční oblasti je tedy jícen lépe chirurgicky přístupný zleva. V hrudníku se jícen nachází v zadním mediastinu a je mírně esovitě prohnutý. V horní části hrudníku jícen probíhá za tracheou, mírně vpravo od střední čáry, zleva k němu přiléhá levá podklíčková tepna, zprava truncus brachiocephalicus. Pod bifurkací trachey se k jícnu zleva přimyká sestupná aorta, zprava vena azygos, jícen se vychyluje lehce doleva od střední čáry. Esovitý průběh hrudního jícnu předurčuje chirurgický přístup, horní hrudní jícen je lépe přístupný z pravostranné torakotomie, dolní hrudní jícen naopak z torakotomie levostranné. Aborálně se jícen odpoutává z kontaktu s přední plochou obratlových těl a prostupuje bránicí skrz hiatus oesophageus. Podbrániční (břišní) část jícnu je nejkratší, měří 3-5 cm a končí přechodem v kardii. Esofagogastrické spojení je na straně malé křiviny žaludku makroskopicky nerozpoznatelné, naopak na straně velkého zakřivení se v místě přechodu vytváří zářez formující tzv. Hisův úhel, který je důležitou součástí antirefluxních mechanismů. Z praktického hlediska se jícen dělí na třetiny (horní, střední, dolní), které neodpovídají topograficko-anatomickému dělení. Horní třetina jícnu končí v úrovni bifurkace trachey, rozhraní střední a dolní třetiny se nachází v polovině vzdálenosti mezi bifurkací trachey a kardií.^{23,36}

Stěna jícnu se skládá z několika vrstev. Vnitřní povrch jícnu je kryt nerohovějícím vrstevnatým dlaždicovým epitelem, který je odolný abrazi způsobené průchodem semisolidní

potravy, v oblasti gastroesofageální junkce se nachází ostrá hranice mezi dlaždicovým epitelem jícnu a jednoduchým cylindrickým epitelem žaludku. Pod bazální membránou epitelu se nachází lamina propria mucosae, což je řídké vazivo obsahující krevní a lymfatické cévy, v distální partii jícnu se v této vrstvě nacházejí žlázy produkující hlen. Epitel s bazální membránou, lamina propria mucosae a následující vrstva hladkých svalových vláken lamina muscularis mucosae dohromady konstituují sliznici. Pod sliznicí se nachází další vrstva řídkého vaziva s četnými krevními a lymfatickými cévami. Následuje svalová vrstva muscularis propria obsahující cirkulární, šikmá a podélná svalová vlákna. Svalstvo této vrstvy je v proximální partii příčně pruhované, distálním směrem se postupně objevují vlákna hladká, která v dolní části jícnu převažují. V oblasti hrudního jícnu na muscularis mucosae navazuje adventice, což je vrstva řídkého vaziva spojující s okolím, krátká břišní část jícnu je kryta serozou.^{53,54}

Lymfatická drenáž z jícnu nad úrovní bifurkace trachey směřuje kraniálně především do dolní skupiny hlubokých krčních uzlin a do paratracheálních uzlin. Lymfa z hrudního jícnu pod úrovní bifurkace trachey je primárně drénována do uzlin tracheobronchiálních a prevertebrálních. Perigastrické a subfrenické uzliny jsou místem, kam směřuje lymfa z oblasti abdominálního jícnu.³⁶

2.1.2 EPIDEMIOLOGIE

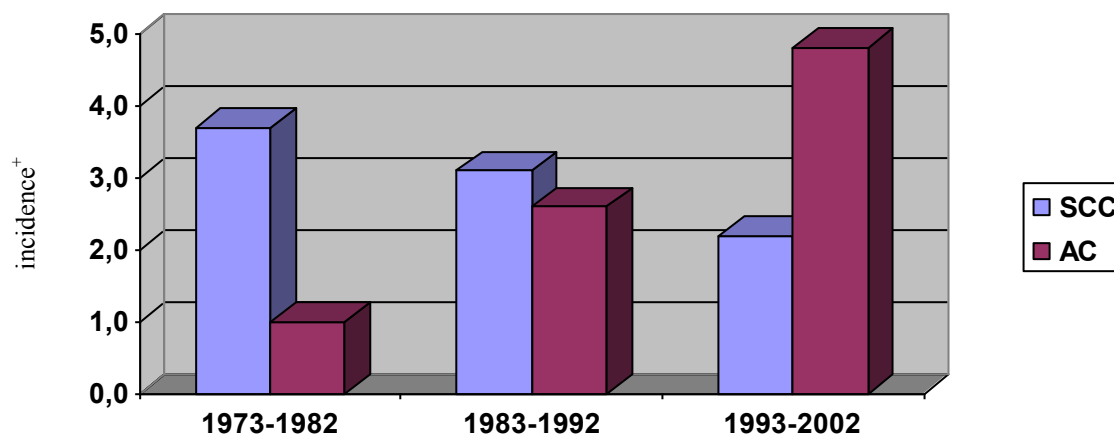
Karcinom jícnu je celosvětově osmý nejrozšířenější zhoubný nádor. V roce 2008 se toto onemocnění objevilo odhadem u 482 000 nových pacientů, 406 000 pacientů na něj zemřelo. Odhadovaná incidence věkově standardizovaná na světovou populaci (ASR (W)) činila pro rok 2008 7.0 / 100 000, mortalita 5.8 / 100 000.³⁰

Prognóza karcinomu jícnu je velmi špatná, v Evropě žije pět let po stanovení diagnózy 8.5 % mužů a 10.5 % žen.¹⁶ Mortalita dosahuje zhruba 90 % incidence.⁶⁸

Onemocnění je častější u mužů než u žen, odhadovaná incidence ASR (W) pro mužskou populaci v roce 2008 činila 10.2 / 100 000, zatímco pro ženy 4.2 / 100 000.³⁰

Celosvětově zůstává nejčastějším histologickým typem spinocelulární karcinom, který výrazně převládá zejména v oblastech s vysokou incidencí nemoci.⁴³

V posledních desetiletích je v Evropě a Severní Americe zaznamenáván významný nárůst incidence adenokarcinomu jícnu, v USA a některých zemích severní Evropy již incidence adenokarcinomu převyšuje incidenci spinocelulárního karcinomu.^{11,129} Níže uvedený graf ukazuje vývoj incidence adenokarcinomu a spinocelulárního karcinomu jícnu u bílých mužů v USA v průběhu tří desetiletých období.⁴³



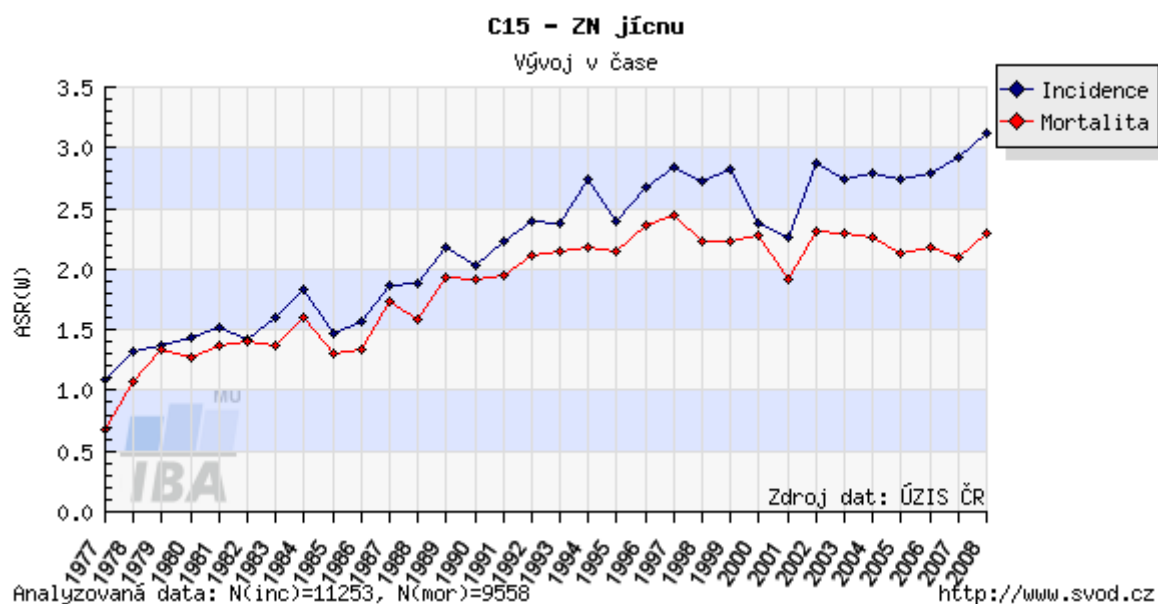
Graf 1: Vývoj incidence SCC a AC jícnu v USA⁴³

⁺ incidence / 100 000 obyvatel je věkově standardizována na populaci USA v roce 2000

Incidence v různých regionech světa značně kolísá. Nejvyšší incidence je registrována ve středovýchodní Asii a v jihovýchodní Africe, s maximální odhadovanou hodnotou ASR(W) 18.7 / 100 000 pro Mongolsko.³⁰ V oblasti Linxian v severovýchodní Číně a v provincii Golestan v severovýchodním Íránu dosahuje incidence až 100 / 100 000.^{59,77}

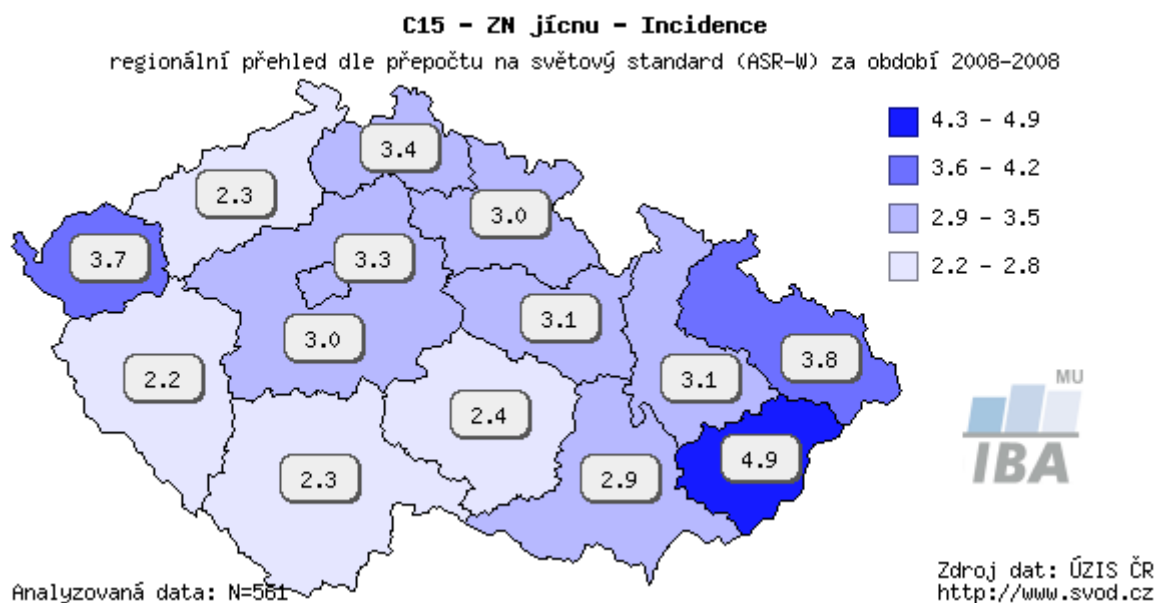
V Evropě a Severní Americe jde o onemocnění spíše vzácnější, nejvyšší odhady incidence ASR(W) v Evropské Unii byly pro rok 2008 zaznamenány pro Spojené království, a to 6.4 / 100 000.³⁰

Skutečná incidence ASR(W) v roce 2008 činila v České republice 3.12 / 100 000, mortalita 2.29 / 100 000, v absolutních číslech šlo o 561 nových onemocnění a 428 úmrtí na karcinom jícnu. Vývoj incidence a mortality karcinomu jícnu v České republice v letech 1977 až 2008 ukazuje níže uvedený graf.²⁶



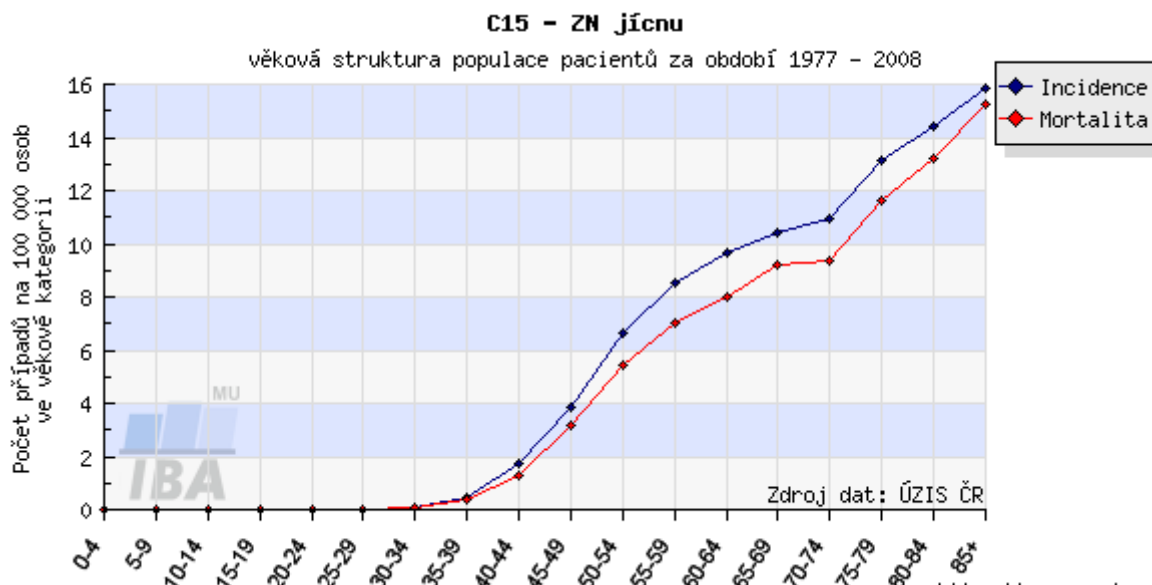
Graf 2: Vývoj incidence a mortality karcinomu jícnu v České republice v letech 1977 až 2008²⁶

V rámci republiky byla v roce 2008 zaznamenána nejvyšší incidence ve Zlínském kraji (4.9 / 100 000), zatímco nejnižší pak v kraji Plzeňském (2.2 / 100 000).²⁶



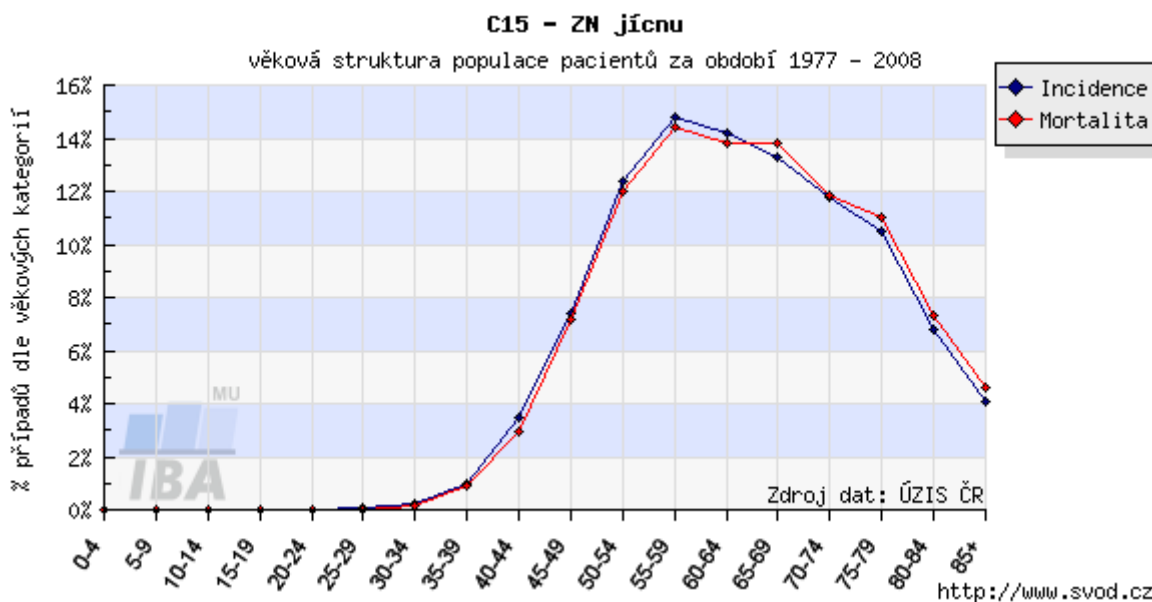
Graf 3: Incidence karcinomu jícnu v krajích České republiky v roce 2008²⁶

Karcinom jícnu je onemocněním spíše vyššího věku. V České republice je onemocnění u pacientů mladších 35 let diagnostikováno zcela raritně. S vyšším věkem však jeho incidence vztažená na věkové kategorie prakticky plynule stoupá, což ukazuje níže uvedený graf.²⁶



Graf 4: Incidence karcinomu jícnu v České republice v jednotlivých věkových kategoriích v období 1977 až 2008²⁶

Další graf uvádí procentuální zastoupení věkových skupin mezi pacienty s karcinomem jícnu diagnostikovanými v letech 1977 až 2008. Z grafu je patrné, že v České republice převažují pacienti ve věku 55 až 75 let.²⁶



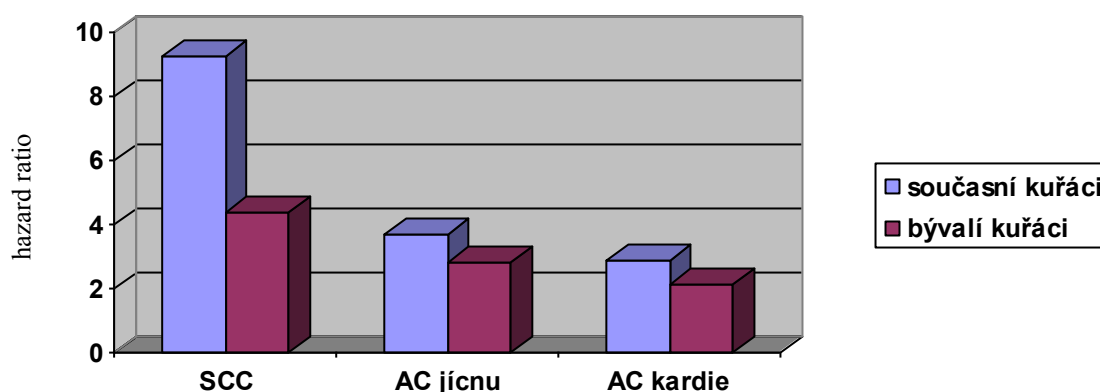
Graf 5: Procentuální zastoupení věkových skupin mezi pacienty s karcinomem jícnu v České republice v letech 1977 až 2008²⁶

2.1.3 ETIOLOGIE

Tabák

Kouření cigaret je společným rizikovým faktorem pro rozvoj obou typů karcinomu jícnu. Rizikovitost cigaretového kouře je způsobena přítomností karcinogenů jako jsou polycyklické aromatické uhlovodíky, nitrosaminy, acetaldehyd.⁴²

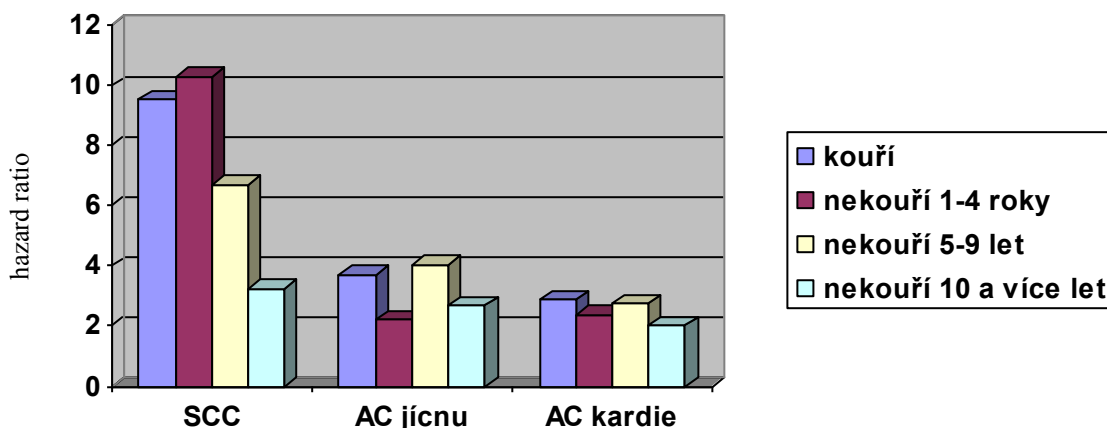
Podle americké prospektivní kohortové studie je riziko rozvoje spinocelulárního karcinomu u kuřáka přibližně 9x vyšší než u celoživotního nekuřáka, riziko rozvoje adenokarcinomu je 3.7x vyšší. Riziko je vyšší rovněž pro bývalé kuřáky, pokles rizika po ukončení kouření je výraznější v případě spinocelulárního karcinomu. Míru rizika rozvoje obou typů karcinomu jícnu u současných a bývalých kuřáků ilustruje níže uvedený graf.



Graf 6: Riziko rozvoje karcinomu jícnu u současných a bývalých kuřáků v porovnání s celoživotními nekuřáky³³

Studie potvrdila statisticky významně zvýšené riziko rozvoje obou typů karcinomu jak u současných kuřáků, tak i u kuřáků bývalých. Kuřáci jsou ohroženi především spinocelulárním karcinomem, riziko rozvoje obou typů karcinomu jícnu se zvyšuje již pro kuřáky kouřící méně než jeden balíček cigaret denně.³³

Po ukončení kouření strměji klesá riziko rozvoje spinocelulárního karcinomu. Naproti tomu riziko rozvoje adenokarcinomu zůstává po ukončení kouření prakticky nezměněno.³³ Výše popsané ilustruje následující sloupcový graf.



Graf 7: Vývoj rizika rozvoje karcinomu jícnu u bývalých kuřáků v porovnání s celoživotními nekuřáky³³

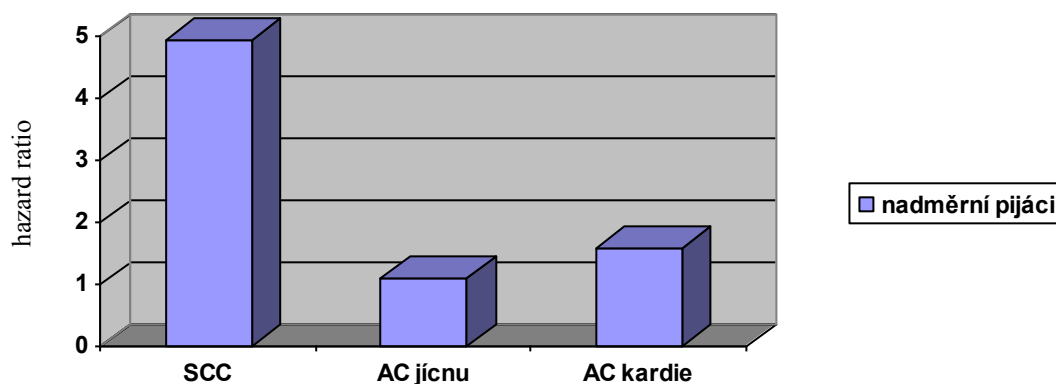
Jiná americká studie se zaměřila na zkoumání vývoje rizika rozvoje karcinomu jícnu v horizontu několika desítek let po ukončení kouření. Výsledky prokázaly významný pokles rizika rozvoje spinocelulárního karcinomu po 10 letech od ukončení kouření, zatímco riziko rozvoje adenokarcinomu zůstává prakticky nezměněno po dobu 30 let od ukončení kouření.¹⁴⁴

Alkohol

Přesný mechanismus karcinogenního působení alkoholu zatím není zcela objasněn. Alkohol není mutagenní, v úvahu přichází vliv jeho metabolitu acetaldehydu, jenž je klasifikován jako potenciální humánní karcinogen. Alkohol je na acetaldehyd konvertován enzymem alkohol-dehydrogenázou, acetaldehyd je dále odbouráván enzymem acetaldehyd-dehydrogenázou. Je prokázáno, že genetické polymorfismy v genech pro obě uvedené dehydrogenázy vedoucí k akumulaci acetaldehydu zvyšují riziko vzniku spinocelulárního karcinomu jícnu.¹⁴²

Podle americké prospektivní kohortové studie je riziko rozvoje spinocelulárního karcinomu u konzumentů nadměrného množství alkoholu přibližně 5x vyšší než u konzumentů malého množství alkoholu. Pokud jde o typ alkoholického nápoje, zvýšené riziko bylo prokázáno pro konzumaci piva a tvrdého alkoholu, nikoli však pro víno. Vliv nadměrného příjmu alkoholu jakéhokoli typu na rozvoj adenokarcinomu prokázán nebyl. Za nadměrné množství je považována konzumace tří a více jednotek alkoholu denně, za malé množství (mírní pijáci) je považována konzumace maximálně jedné jednotky alkoholu, nikoli však abstinence. Jedna jednotka alkoholu představuje 13 gramů etanolu, což odpovídá přibližně 0.35 litru piva, 0.15 litru vína nebo 0.04 litru tvrdého alkoholu. Níže uvedený graf

zobrazuje míru rizika rozvoje karcinomu jícnu u nadměrných pijáků alkoholu v porovnání s mírnými pijáky.³³



Graf 8: Riziko rozvoje karcinomu jícnu u nadměrných pijáků alkoholu v porovnání s mírnými pijáky³³

Minimální vliv příjmu alkoholu na rozvoj adenokarcinomu byl potvrzen metaanalýzou studií zabývajících se touto problematikou.³⁴

Vysoce rizikovým faktorem pro rozvoj spinocelulárního karcinomu je kombinace kouření cigaret a nadměrného příjmu alkoholu.¹⁴⁴

Maté

Maté je odvar z listů jihoamerické rostliny *Ilex paraguayensis*. Pití horkého maté je populární v centrálních oblastech Jižní Ameriky, kde je rovněž zaznamenána vysoká incidence spinocelulárního karcinomu jícnu.

Kombinovaná analýza několika studií prokázala trojnásobně vyšší riziko rozvoje spinocelulárního karcinomu u konzumentů maté, kteří pijí více než tři litry nápoje denně.¹⁵

Karcinogenní efekt maté může být způsoben jednak opakovaným termálním poškozením sliznice při pití horkého nápoje a jednak působením polycyklických aromatických uhlovodíků, které jsou přítomny v listech rostliny, z níž je nápoj připravován.⁵⁶

Neexistuje důkaz o souvislosti pití maté a rozvoje adenokarcinomu jícnu.

Ovoce a zelenina

Americká prospektivní kohortová studie na převážně bělošské populaci prokázala statisticky významné snížení rizika rozvoje spinocelulárního karcinomu při vyšším příjmu čerstvého ovoce a zeleniny současně. Riziko rovněž snižuje vyšší příjem pouze ovoce (konkrétně citrusy, jablka, hrušky, broskve, švestky a jahody), a to ve formě celého plodu, vliv konzumace pouze ovocné šťávy prokázán nebyl. Protektivní vliv konzumace celých plodů je pravděpodobně způsoben mikronutrienty přítomnými ve slupce a dužině, jako jsou flavonoidy a karotenoidy. Studie zkoumala i vliv příjmu ovoce a zeleniny na riziko rozvoje adenokarcinomu jícnu, v tomto případě však souvislost nebyla prokázána.³⁵

K podobnému celkovému závěru dospěla i japonská prospektivní studie zabývající se vlivem příjmu ovoce a zeleniny na rozvoj spinocelulárního karcinomu jícnu u mužů středního věku.¹⁴⁰

Žádnou signifikantní asociaci mezi konzumací ovoce či zeleniny a rizikem rozvoje adenokarcinomu jícnu neprokázala ani studie na evropské populaci.⁴⁰

Vitamíny a minerály

Studie třiceti tisíc obyvatel čínské oblasti Linxian zkoumala vliv suplementace vitamínů a minerálů na mortalitu spinocelulárního karcinomu jícnu. U obyvatel této oblasti je pozorována vysoká incidence této nemoci a současně je dokumentován deficitní příjem vitamínů. Výsledkem studie je zjištění, že úmrtnost na spinocelulární byla signifikantně ovlivněna pouze užíváním kombinace selenu, vitamínu E a beta-karotenu. U osob ve věku 40-54 let došlo ke snížení mortality o 17 %, naopak ve věkové skupině 55-69 let se úmrtnost zvýšila o 14 %. Ostatní kombinace suplementů, které zahrnovaly retinol, zinek, riboflavin, niacin, kyselinu askorbovou a molybden, žádný vliv na mortalitu spinocelulárního karcinomu jícnu ve výše uvedené populaci neprokázaly.⁹⁶

Metaanalýza studií nepotvrdila ovlivnění rizika rozvoje karcinomu jícnu pomocí suplementace vitamíny A, C, E a beta-karotenu. Ve čtyřech zkoumaných studiích se projevil významný protektivní efekt užívání selenu, tři z těchto studií však vykazovaly metodologické nedostatky. Podle autorů metaanalýzy je k definitivnímu zhodnocení protektivního vlivu selenu nezbytné jeho posouzení v dobře vedených randomizovaných studiích.¹⁰

Léky

Metaanalýza studií prokázala snížení rizika rozvoje karcinomu jícnu o 43 % u jedinců užívajících protizánětlivé léky. Nižší riziko bylo zaznamenáno pro rozvoj jak spinocelulárního karcinomu (o 42 %), tak i adenokarcinomu (o 33 %). Pravidelné užívání léků redukuje riziko o 46 %, intermitentní užívání snižuje riziko o 18 %. Preventivní účinek protizánětlivých léků může být zprostředkován inhibicí cyklooxygenázy-2, což je enzym stimuluje nádorový růst a aktivuje se v časných fázích vývoje četných karcinomů, včetně karcinomu jícnu. V prevenci adenokarcinomu jícnu se rovněž může uplatňovat i potlačení zánětlivých komplikací gastroesofageálního refluxu, který představuje významný rizikový faktor pro rozvoj Barrettova jícnu.¹⁸

Studie zkoumající vliv léků relaxujících dolní jícnový svěrač^{32,98} a antagonistů H2-receptorů²⁹ nedospěly k jednoznačným závěrům.

Infekce

Helicobacter pylori se prokazatelně podílí na rozvoji adenokarcinomu distálního žaludku,¹¹⁹ jeho vliv na vývoj adenokarcinomu distálního jícnu je však zcela opačný. Několik metaanalýz prokázalo, že infekce *H.pylori* snižuje riziko vzniku adenokarcinomu jícnu až o 50 %. Efekt infekce *H.pylori* je pravděpodobně zprostředkován snížením produkce žaludeční kyseliny a následně redukcí případného kyselého refluxu do jícnu.^{50,101,148}

Metaanalýza studií neprokázala vliv infekce *H.pylori* na rozvoj spinocelulárního karcinomu jícnu.⁵⁰

Vztah onkogenních typů lidského papilomaviru, především HPV 16 a HPV 18, a rozvoje spinocelulárního karcinomu jícnu byl předmětem zkoumání velkého počtu studií. Závěry studií kolísají od neprokázání žádného vztahu až po pětinasobné zvýšení rizika, příčiny heterogenity výsledků rovněž nejsou objasněny. Přesvědčivé důkazy o kancerogenitě HPV v případě spinocelulárního karcinomu jícnu tedy chybí.⁵⁵

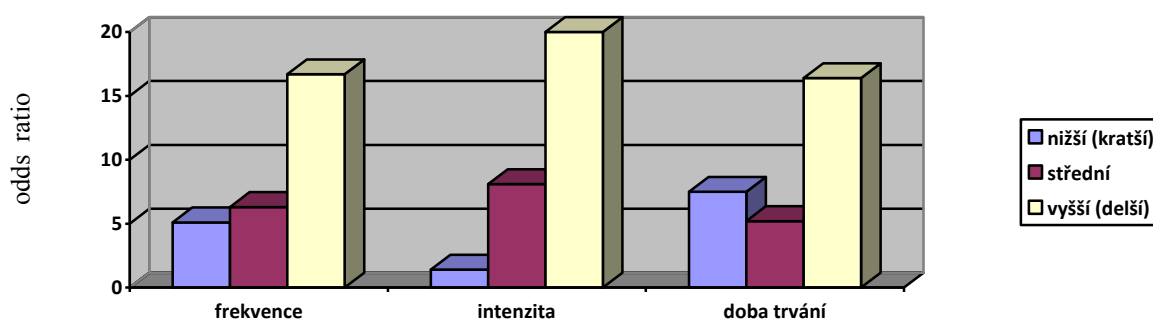
Socioekonomický status

Švédská studie prokázala 2-4x vyšší riziko rozvoje spinocelulárního karcinomu jícnu u osob s nižším socioekonomickým statusem, souvislost je nezávislá na kouření a příjmu alkoholu. Tatož studie našla téměř 4x vyšší riziko rozvoje adenokarcinomu jícnu u osob s nejnižší pracovní kvalifikací, tento vztah je nicméně závislý na kouření, hodnotě body mass indexu a přítomnosti refluxních obtíží. Nezávislým faktorem dvojnásobně zvyšujícím riziko rozvoje adenokarcinomu jícnu se ukázal být život bez partnera, kontrolní skupinu zde představují lidé žijící v partnerském vztahu déle než třicet let.⁵²

Vztah nižšího socioekonomického statusu a zvýšeného riziko spinocelulárního karcinomu jícnu platí i pro obyvatele dalších kontinentů, studie na zimbabwské populaci prokázala riziko 1.5x vyšší, a to nezávisle na kouření a příjmu alkoholu.¹³⁷

Symptomatický gastroesofageální reflux

Souvislost symptomatického gastroesofageálního refluxu a rizika rozvoje karcinomu jícnu a kardie zkoumala švédská populační případová studie. Výsledkem je prokázání silné souvislosti symptomatického refluxu s rizikem rozvoje adenokarcinomu jícnu. Riziko se významně zvyšuje s rostoucí frekvencí obtíží, jejich intenzitou a dobou trvání obtíží. Pro pacienty v nejrizikovějších kategoriích (symptomy více než třikrát týdně, kombinace regurgitace a pálení žáhy, obtíže trvající déle než dvacet let) je riziko zvýšeno 16-20x (viz níže uvedený sloupcový graf). Slabší, ale stále statisticky významná souvislost byla prokázána i pro adenokarcinom kardie, riziko zde je 2-3x vyšší. Souvislost se vznikem spinocelulárního karcinomu jícnu prokázána nebyla.⁷⁰



Graf 9: Zvýšení rizika rozvoje adenokarcinomu jícnu v závislosti na symptomech gastroesofageálního refluxu ve srovnání s asymptomatickými jedinci⁷⁰

K podobnému závěru dospěla i metaanalýza pěti studií z pozdější doby. Autoři metaanalýzy uzavírají, že symptomy refluxu objevující se alespoň jednou týdně zvyšují riziko rozvoje adenokarcinomu 5x, pokud se symptomy objevují denně, pak je riziko 7x vyšší.¹⁰³

Následkem kancerogenního působení gastroesofageálního refluxu je pravděpodobně vznik Barrettova jícnu. Riziko rozvoje této premaligní léze je 5x vyšší u pacientů se symptomatickým gastroesofageálním refluxem.¹²²

Přestože vztah symptomatického gastroesofageálního refluxu a rozvoje adenokarcinomu jícnu je silný, absolutní riziko pro konkrétního pacienta je velmi nízké. Gastroesofageální reflux postihuje zhruba 20 % obyvatel vyspělých zemí,⁸⁷ Barrettův jícen je přítomen u 1.6 % populace,¹⁰² adenokarcinom jícnu se pak každoročně rozvine u 0.5 % pacientů s Barrettovým jícnem.¹⁰⁶ Navíc, 40 % pacientů s adenokarcinomem jícnu nemá žádné symptomy gastroesofageálního refluxu.⁷⁰

Léčebná opatření směřující k potlačení symptomů gastroesofageálního refluxu (medikace,⁷⁰ antirefluxní operační zákrok⁷¹) zatím neprokázala vliv na redukci rizika rozvoje adenokarcinomu jícnu.

Hiátová hernie

Americká populační případová studie prokázala 6x vyšší riziko rozvoje adenokarcinomu jícnu u pacientů s hiátovou hernií bez symptomů gastroesofageálního refluxu. Pokud se k přítomné hiátové hernii přidružily i symptomy refluxu, riziko bylo 8x vyšší.¹³⁹

Obezita

Studie prováděná v USA našla vztah mezi vyšším body mass indexem (BMI) a rizikem rozvoje adenokarcinomu jícnu, přičemž tato souvislost byla významnější u nekuřáků a u mladších jedinců.⁴⁹

Pozdější studie prováděná rovněž na populaci v USA prokázala zvýšené riziko rozvoje adenokarcinomu jícnu u jedinců s abdominální obezitou kvantifikovanou pomocí obvodu břicha, a to nezávisle na hodnotě BMI. Protože abdominální typ obezity je typický pro muže,

výsledek této studie může přispět k vysvětlení rozdílné incidence adenokarcinomu jícnu u mužů a u žen.¹⁹

Achalazie

Achalazie je funkční porucha zahrnující neschopnost relaxace dolního jícnového svěrače a ztrátu peristaltiky distálního jícnu. Následkem této poruchy dochází ke stáze potravy a její fermentaci v distálním jícnu.⁷²

Švédská kohortová studie prokázala až 10x vyšší riziko rozvoje obou typů karcinomu jícnu u pacientů s achalazií.¹⁴⁷

Poleptání sliznice jícnu

K poleptání sliznice jícnu dochází většinou náhodným požitím většinou louhu, méně často kyseliny. K vývoji spinocelulárního karcinomu dochází obvykle po uplynutí více než třiceti let od vyvolávající události.⁶⁷

2.1.4 KLINICKÁ SYMPTOMATOLOGIE

Nejběžnějším klinickým příznakem je dysfagie, u většiny pacientů je rovněž přítomen váhový úbytek. Interval mezi prvními příznaky a stanovením diagnózy činí obvykle 3-4 měsíce. Lokálně pokročilé onemocnění se může projevovat postižením okolních struktur, například chrapotem z postižení rekurentního laryngeálního nervu, kašlem z invaze do dýchacích cest, vykrvácení následkem perforace aorty. Postižení orgánů vzdálenými metastázami má rovněž své typické příznaky.²⁴

2.1.5 VYŠETŘOVACÍ METODY

Základním vyšetřením při podezření na tumor jícnu je endoskopické vyšetření horního trávicího traktu s biopsií tumoru. Dříve běžné RTG vyšetření jícnu baryovým kontrastem je

dnes již obsolentní. Pokud je diagnóza karcinomu jícnu histologicky potvrzena, pro volbu optimální léčebné strategie je nutno stanovit staging dle TNM klasifikace.

Vyšetření k posouzení přítomnosti vzdálených metastáz

Rozhodujícím faktorem pro volbu léčebné strategie je posouzení případné přítomnosti vzdálených metastáz. Tradičním vyšetřením v této indikaci je kontrastní CT hrudníku a břicha.

Belgická studie se zaměřila na posouzení přínosu pozitronové emisní tomografie s fluoro-deoxyglukózou (FDG-PET) ve stagingu karcinomu jícnu. Kombinace CT hrudníku a břicha a endoskopické sonografie (EUS) uzlin detekovala vzdálené metastázy s přesností 64 %, což bylo statisticky významně méně než přesnost 82 % při vyšetření FDG-PET. Pozitronová emisní tomografie změnila M staging u 22 % pacientů, přičemž u 15 % pacientů našla vzdálené metastázy neprokázané konvenčními zobrazovacími metodami, zatímco u 7 % pacientů naopak vzdálené metastázy vyloučila.³¹

Podobných výsledků bylo dosaženo i při stagingu s využitím kombinovaného FDG-PET/CT vyšetření. V souboru pacientů v britské studii došlo po provedení PET/CT ke změně léčebné strategie u 17 % pacientů.³⁸

Metaanalýza studií zabývajících se rolí FDG-PET v detekci vzdálených metastáz karcinomu jícnu stanovila souhrnnou senzitivitu 67 % a specificitu 97 %.¹³⁴

Dle doporučení NCCN je vhodné provést PET/CT u pacientů bez nálezu vzdálených metastáz na konvenčním CT.⁸⁵

Vyšetření k posouzení přítomnosti uzlinových metastáz

Senzitivita a specificita CT pro hodnocení stavu regionálních uzlin závisí na definici postižené uzliny, kritérium je obvykle velikostní. Mediastinální uzliny jsou považovány za zvětšené, pokud jejich krátká osa přesahuje 1 cm.³⁹ Tato morfologická definice je hlavní slabinou CT v detekci uzlinového postižení, je totiž zřejmé, že i nezvětšené uzliny mohou obsahovat nádorové buňky.

Japonská studie souboru 32 pacientů se spinocelulárním karcinomem, kteří absolvovali operaci bez předchozí neoadjuvantní léčby, srovnávala přesnost stanovení regionální lymfadenopatie pro CT a pro FDG-PET. Sensitivita, specifická a celková přesnost byly statisticky významně vyšší u PET (78 %, 93 %, 84 %) oproti CT (61 %, 71 %, 66 %). Specifická PET pro detekci uzlinového postižení dosáhla 100 % pro všechny uzlinové oblasti s výjimkou úrovně středního jícnu, kde se nacházela většina primárních tumorů. Dle autorů studie je pravděpodobnou příčinou falešné negativy splnutí nebo překrytí aktivity postižené uzliny aktivitou blízkého primárního tumoru. Studie současně zmínila velikostní limity PET vyšetření, průměr nejmenší uzliny korektně detekované jako pozitivní činil 6 mm.⁵⁸

Metaanalýza studií zabývajících se rolí FDG-PET v detekci uzlinových metastáz karcinomu jícnu stanovila souhrnnou senzitivitu 51 % a specifickou 84 %.¹³⁴

Otázkou, zda kombinované PET/CT je přesnější než PET v detekci uzlinového postižení, se zabývala japonská studie souboru 167 pacientů se spinocelulárním karcinomem, kteří podstoupili operaci bez předchozí neoadjuvantní léčby. Studie prokázala statisticky významně vyšší přesnost (95 % vs. 93 %) a vyšší senzitivitu (46 % vs. 33 %) PET/CT oproti PET, specifická dosahovala 99 % pro oba diagnostické postupy.⁵⁷

Kritéria pro stanovení uzlinového postižení pomocí endoskopické sonografie (EUS) jsou podobně jako u CT rovněž morfologická, zahrnují však nejen pouhou velikost, ale také tvar uzliny a rozložení echogenity uvnitř uzliny.⁶⁴

V německém souboru 214 pacientů absolvujících EUS a následnou resekci byla zaznamenána shoda mezi klinickým a patologickým N stagingem u 65 % pacientů. Senzitivita EUS pro detekci uzlinového postižení činila 98 %, specifická 20 %. Značně nízká specifická ukazuje na vysoký počet falešně pozitivních nálezů.⁶⁹

Studie totožného designu proběhla na 179 pacientech v dalším německém centru. Shoda mezi klinickým a patologickým N stagingem byla nalezena u 73 % pacientů, senzitivita EUS pro detekci uzlinového postižení činila 71 %, specifická 74 %.⁹¹

Značné rozdíly ve specifické u výše uvedených dvou studií mohou souviset se značnou variabilitou v EUS hodnocení mezi jednotlivými endosonografisty, což bylo ukázáno na souboru 55 pacientů, jejichž záznamy endosonografického vyšetření nezávisle hodnotilo pět zkušených endosonografistů.⁸⁰

Statisticky významné zvýšení přesnosti EUS detekce uzlinového postižení může přinést doplnění endosonografie o punkci suspektní uzliny pomocí tenké jehly (FNA).¹³⁵

Metaanalýza studií s více než 2500 pacienty se zabývala srovnáním patologického N stagingu při resekci s předchozím klinickým stagingem, a to buď pomocí samotné EUS anebo v kombinaci EUS a punkce tenkou jehlou. Senzitivita i specificita samotné EUS dosáhla 85 %, odpovídající hodnoty pro kombinaci EUS+FNA činily 97 % a 96 %. Metaanalýza prokázala vysokou přesnost EUS+FNA ve stanovení N stagingu.⁹⁵

Ukazuje se, že FDG-PET má oproti EUS nižší schopnost rozeznat metastatickou uzlinu v těsné blízkosti primárního nádoru, na druhou stranu podle některých studií vykazuje méně falešně pozitivních výsledků.⁶⁴

Jednou z budoucích cest ke zpřesnění N stagingu karcinomu jícnu může být magnetická rezonance s předchozí intravenózní aplikací superparamagnetického oxidu železa (ferumoxtran-10), který je ve zvýšené míře fagocytován makrofágy v nepostižených uzlinách. Japonská studie prokázala na souboru 133 uzlin 96% přesnost při 100% senzitivitě a 95% specificitě.⁸⁶

Vyšetření hloubky invaze primárního tumoru

EUS má schopnost rozlišit jednotlivé vrstvy stěny jícnu, což z ní činí nepřesnější vyšetřovací metodu pro stanovení hloubky prorůstání tumoru do stěny jícnu.⁶⁴

Metaanalýza 49 studií s více než 2500 pacienty se zabývala srovnáním klinického T stagingu pomocí EUS a patologického stagingu při následné resekci. Přehled senzitivity a specificity EUS pro detekci jednotlivých T stadií je uveden v následující tabulce.

	Senzitivita	Specificita
T1	82 %	99 %
T2	81 %	96 %
T3	91 %	94 %
T4	92 %	97 %

Tabulka 1: Senzitivita a specificita EUS ve stanovení T-stadia karcinomu jícnu⁹⁵

Výsledky ukazují vysokou specificitu EUS pro stanovení T stagingu a současně vysokou senzitivitu pro určení lokálně pokročilejších stadií.⁹⁵

Nevýhodou EUS je nemožnost stanovení stagingu u tumoru neprostupného pro endosonografickou sondu. V belgické studii bylo u všech pacientů s obturujícím tumorem při operaci nalezeno stadium pT3.³¹

7.vydání TNM klasifikace karcinomu jícnu nově rozlišuje stadia T1a (prorůstání do mukozy) a T1b (prorůstání do submukozy).¹²⁷ Schopností EUS rozlišit T1 tumory s a bez infiltrace submukozy se zabývala například francouzská studie 106 pacientů s časným karcinomem. Přesnost endoskopického ultrazvuku s vysokofrekvenční minisondou v rozlišení stadií T1a a T1b činila 74 %.⁴⁸

Invaze karcinomu jícnu do okolních orgánů, zejména do dýchacích cest a do aorty, je rovněž poměrně přesně hodnotitelná pomocí CT.⁹³ V případě podezření na prorůstání tumoru do dýchacích cest je nezbytné ověřit nález pomocí bronchoskopie s biopsií suspektního okrsku.

2.1.6 STAGING

Pokročilost maligního onemocnění je hodnocena pomocí TNM klasifikace. T staging je stanoven na základě hloubky prorůstání primárního tumoru do stěny jícnu, N staging hodnotí postižení regionálních uzlin, M staging hodnotí postižení vzdálených uzlin či orgánů.

V současnosti je v platnosti 7.vydání TNM klasifikace, která významně změnila klasifikaci karcinomu jícnu. Protože však níže popisované studie byly prováděny v době platnosti starších vydání TNM klasifikace (během nichž se klasifikace karcinomu jícnu neměnila), níže je podrobněji uvedena TNM klasifikace karcinomu jícnu podle 6.vydání.

Karcinom hrudního jícnu je dle 6.vydání TNM klasifikace definován jako tumor lokalizovaný mezi vstupem jícnu do hrudního koše a přechodem jícnu v žaludek. Regionálními uzlinami pro karcinom hrudního jícnu jsou uzliny periesofageální, subkarinální, mediastinální a perigastrické (s výjimkou uzlin celiakálních). Pro karcinomy horní a dolní třetiny hrudního jícnu jsou vzdálené metastázy rozděleny do dvou kategorií: do kategorie M1a spadají krční uzliny pro karcinomy horní třetiny hrudního jícnu a celiakální uzliny pro

karcinomy dolní třetiny jícnu, ostatní vzdálené metastázy jsou zahrnuty do kategorie M1b. Vzdálené metastázy karcinomu střední třetiny jícnu jsou vždy klasifikovány jako M1b.¹²⁶

TNM klasifikace karcinomu jícnu dle 6.vydání TNM klasifikace:

T:

Tx	Tumor nelze hodnotit
T0	Tumor není prokázán
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor postihuje sliznici
T2	Tumor postihuje muscularis propria
T3	Tumor postihuje adventicii
T4	Tumor infiltruje okolní orgány

N:

N0	Regionální uzliny nejsou postiženy
N1	Metastázy v regionálních uzlinách

M:

M0	Vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1a	Metastázy v krčních uzlinách u tumoru horního hrudního jícnu Metastázy v celiakálních uzlinách u tumoru dolního hrudního jícnu
M1b	Vzdálené metastázy v orgánech nebo nebo metastázy v non-regionálních uzlinách (mimo M1a)

Rozdělení dle stadií:

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II A	T2-3 N0 M0
II B	T1-2 N1 M0
III	T4 N0 M0 T3-4 N1 M0
IV A	M1a
IV B	M1b

Tabulka 2: TNM klasifikace karcinomu jícnu (6.vydání)¹²⁶

Aktuálně platné 7.vydání TNM klasifikace z roku 2010 přináší některé změny v klasifikaci karcinomu jícnu. Nově se dle schématu pro karcinom jícnu klasifikují též adenokarcinomy v oblasti gastroesofageální junkce, jejichž centrum se nachází ve vzdálenosti do 5 cm od gastroesofageální junkce a které se šíří na jícen (dle schématu pro karcinom žaludku jsou klasifikovány nádory mající centrum blíže k junkci, ale nešířící se na jícen, a dále nádory s centrem vzdáleným více než 5 cm od junkce, i když se šíří na jícen). Regionálními uzlinami jsou veškeré uzliny drénující oblast jícnu (bez ohledu na lokalizaci primárního tumoru), patří sem mj. uzliny celiakální, krční paraesofageální, ne však uzliny supraklavikulární. Nová klasifikace rovněž zohledňuje skutečnost, že prognóza pacienta s karcinomem jícnu je závislá na počtu pozitivních lymfatických uzlin.¹²⁷ Rozdělení do stadií je provedeno na základě doporučení získaných ze sledování více než 7800 pacientů zařazených do databáze World Esophageal Cancer Collaboration. Příkladem změn je rozdílně přiřazené stadium stejně pokročilému karcinomu v závislosti na histologickém subtypu.^{121,127}

Srovnáním obou TNM klasifikací se zabývala retrospektivní nizozemská studie zahrnující 358 pacientů s převážně adenokarcinomem jícnu, kteří primárně podstoupili kurativní transhiatální resekci tumoru. Pacienti byli rozděleni do stadií podle obou TNM klasifikací. Změna stadia byla zaznamenána u celkem 42 % pacientů. Nejvýraznější posun mezi stádii se týkal pacientů s postižením celiakálních uzlin, kteří byli dle starší klasifikace zařazeni do stadia IV, dle nové klasifikace se rozřadili do stadií IIB-IIIIC. Křivky přežití dle stadií podle starší TNM klasifikace se u stadií III a IV překrývaly, zatímco u odpovídajících křivek dle nové TNM klasifikace již překrývání zaznamenáno nebylo. Autoři uzavírají, že nová TNM klasifikace lépe prognosticky stratifikuje primárně operované pacienty.¹²¹

2.1.7 VÝVOJ NEMOCI

Karcinom ve stadiu I

Dle 6.vydání TNM klasifikace patří do stadia I karcinomu T1N0M0. Toto se stadium odpovídá pojmu „časný karcinom jícnu“ tak, jak je vnímán v evropských studiích.^{7,116} Poněkud jiná, striktnější, je definice japonská, kde je od roku 1999 za časný karcinom považován tumor prorůstající maximálně do mukózy a který nemá uzlinové metastázy – jde tedy o tumory vyléčitelné endoskopickou resekcí.¹²⁰

Aktuální 7.vydání TNM klasifikace dělí T1 karcinom jícnu na stadia T1a (prorůstání do mukozy) a T1b (prorůstání do submukozy).¹²⁷ Preciznější japonská klasifikace navíc obě z těchto dvou stadií dělí do tří podskupin tak, jak je uvedeno v následující tabulce.¹²⁰

Rozsah infiltrace	Japonská klasifikace	TNM klasifikace (7.vydání)
epitel	m1	T1a
lamina propria	m2	
muscularis mucosae	m3	
vnitřní 1/3 submukozy	sm1	T1b
střední 1/3 submukozy	sm2	
zevní 1/3 submukozy	sm3	

Tabulka 3: Časný karcinom jícnu – srovnání TNM klasifikace (7.vydání) a japonské klasifikace^{120,127}

Na rozdíl od asijských prací jsou v evropských souborech zahrnuti pacienti s oběma histologickými subtypy. V italském souboru 98 pacientů s pT1 karcinomy absolvujícími transtorakální ezofagektomií a lymfadenektomií s medianem 15 odebraných mízních uzlin nebylo zjištěno postižení uzlin u karcinomů obou subtypů, které prorůstaly pouze do mukozy (pT1a, m1-3). U karcinomů s postižením submukozy byly uzlinové metastázy nalezeny u 28 % pacientů. Významně méně často byly uzlinové metastázy přítomny při postižení vnitřní třetiny submukozy (sm1) oproti postižení zevních dvou třetin submukozy (sm2-3), hodnoty činí 8 % vs. 49 %. Mezi pacienty s postižením vnitřní třetiny submukozy (sm1) byly uzlinové metastázy zastíženy pouze u pacientů se spinocelulárním karcinomem, rozdíl v četnosti uzlinových metastáz oproti pacientům s adenokarcinomem byl statisticky významný (13 % vs. 0 %). Při prorůstání tumoru do hlubších partií submukozy (sm2-3) nebyl patrný rozdíl v četnosti uzlinových metastáz mezi oběma subtypy karcinomu. Celkové pětileté přežití činilo 57 % pro celý soubor pacientů, 78 % pro pacienty s pT1a stadiem a 53 % pro pacienty s pT1b stadiem. Pětileté přežití bylo významně delší u pacientů s adenokarcinomem než u pacientů se spinocelulárním karcinomem, 100 % vs. 43 %.⁷

Rozsáhlejší německý soubor zahrnoval 290 pacientů s pT1 karcinomem jícnu (z toho 157 případů adenokarcinomu a 133 případů spinocelulárního karcinomu). Metastatické postižení lymfatických uzlin nebylo nalezeno u žádného ze 70 pacientů s adenokarcinomem ve stadiu pT1a, naopak bylo prokázáno u 2 pacientů z 26 se spinocelulárním karcinomem v témže stadiu. U pacientů s postižením submukozy byly uzlinové metastázy nalezeny u 21 %

pacientů s adenokarcinomem a u 36 % pacientů se spinocelulárním karcinomem.

V multivariační analýze se nezávislými prognostickými faktory dlouhodobého přežití ukázaly být histologický typ nádoru a přítomnost uzlinových metastáz. Pětileté přežití pacientů bez uzlinových metastáz, tedy pacientů ve stadiu I, činilo 80 %, z toho pro pacienty s adenokarcinomem 89 %, odpovídající hodnota pro pN0 pacienty se spinocelulárním karcinomem nebyla uvedena.¹¹⁶

V americkém souboru pacientů s adenokarcinomem jícnu kurativně operovaných bez předchozí či následné onkologické léčby bylo u 26 pacientů ve stadiu I dosaženo 94% pětiletého přežití.⁴¹

V japonské studii pacientů primárně operovaných pro spinocelulární karcinom ve stadiu I činilo pětileté přežití 69 % u 26 pacientů s lymfadenektomií nezahrnující disekci krčních uzlin a 94 % u 35 pacientů, jejichž lymfadenektomie zahrnovala disekci uzlin břišních, mediastinálních i krčních. Rozdíl v přežití mezi oběma skupinami pacientů nebyl statisticky významný.³

Karcinom ve stadiu IIA

Stadium IIA dle 6.vydání TNM klasifikace zahrnuje pacienty s karcinomem prorůstajícím do muscularis propria a/nebo do adventicie, a to bez uzlinových metastáz (T2-3N0M0).

Americká studie 102 pacientů s klinicky stanoveným IIA stadiem (51 pacientů cT2N0M0, 51 pacientů cT3N0M0, 38 % pacientů absolvovalo neoadjuvantní terapii) zkoumala patologické nálezy po esofagektomii. Metastatické postižení uzlin bylo nalezeno u 60 % pacientů, určitá část pacientů však neměla provedenu adekvátní lymfadenektomii. Pětileté přežití pacientů absolvujících neoadjuvantní léčbu činilo 55 %, bez neoadjuvantní léčby přežilo pět let 44 % u pacientů.¹¹⁸

V jiné americké studii podstoupilo 100 pacientů s adenokarcinomem jícnu kurativní esofagektomii s abdominální a mediastinální lymfadenektomií, bez předchozí či následné onkologické léčby. Karcinom ve stadiu IIA byl nalezen u devíti pacientů, jejichž pětileté přežití dosáhlo 80 %.⁴¹

V japonské studii pacientů primárně operovaných pro spinocelulární karcinom ve stadiu IIA činilo pětileté přežití 48 % u 71 pacientů s lymfadenektomií nezahrnující disekci krčních uzlin a 83 % u 39 pacientů, jejichž lymfadenektomie zahrnovala disekci uzlin břišních, mediastinálních i krčních. Rozdíl v přežití mezi oběma skupinami pacientů nebyl statisticky významný.³

Karcinom ve stadiu IIB

Toto stadium zahrnuje dle 6.vydání TNM klasifikace karcinomy T1 a T2 s přítomností uzlinových metastáz.

Německá studie zkoumala přežití pacientů s časným karcinomem jícnu po radikální operaci bez předchozí neoadjuvantní terapie. V podskupině pacientů, u nichž byly peroperačně nalezeny uzlinové metastázy, tedy u pacientů ve stadiu IIB (pT1 pN1 M0), činilo pětileté přežití 48 %. Není zmíněno, zda je rozdíl v přežití mezi oběma typy karcinomu jícnu.¹¹⁶

Výše uvedená studie se rovněž zabývala charakterem uzlinového metastazování obou typů karcinomu. U pacientů s adenokarcinomem se postižené uzliny nacházely především v dolním zadním mediastinu, po obou stranách kardií a podél malého zakřivení žaludku. Vzdálené uzlinové metastázy adenokarcinomu v celiakálních uzlinách byly nalezeny v méně než 2 % případů a vždy v přítomnosti postižení regionálních uzlin. Oblast lymfatického metastazování spinocelulárního karcinomu se ukázala být rozsáhlejší v porovnání s adenokarcinomem, a to i pro pacienty se spinocelulárním karcinomem lokalizovaným v distálním jícnu (tedy v oblasti jícnu v níž se nachází většina esofageálních adenokarcinomů). Celiakální uzliny byly postiženy u 4 % pacientů se spinocelulárním karcinomem lokalizovaným v distálním jícnu. Nejrovnoměrnější postižení uzlin bylo zaznamenáno u spinocelulárních karcinomů lokalizovaných v úrovni bifurkace trachey a výše. Tyto karcinomy nejčastěji metastazovaly do paratracheálních uzlin, nicméně i intraabdominální uzliny byly postiženy u 11 % pacientů. Celkově lze konstatovat, v těsné blízkosti nádoru se nacházelo 85 % uzlin s metastazujícím adenokarcinomem, zatímco pouze 60 % uzlin s metastazujícím spinocelulárním karcinomem.¹¹⁶

V americkém souboru pacientů s adenokarcinomem jícnu kurativně operovaných bez předchozí či následné onkologické léčby bylo u 11 pacientů ve stadiu IIB dosaženo 77% pětiletého přežití.⁴¹

Ve výše uvedené americké studii pacientů s primárně operovaným adenokarcinomem jícnu byly uzlinové metastázy zaznamenány u jednoho ze 16 pacientů s tumorem postihujícím pouze mukozu (6 %), u 31 % pacientů s postižením submukozy (pT1b) a u 77 % pacientů s postižením muscularis propria (pT2). U naprosté většiny pacientů se uzlinové postižení týkalo maximálně čtyř uzlin.⁴¹

V japonské studii pacientů operovaných pro spinocelulární karcinom ve stadiu IIB činilo pětileté přežití 47 % u 43 pacientů s lymfadenektomií nezahrnující disekci krčních uzlin a 57 % u 27 pacientů, jejichž lymfadenektomie zahrnovala disekci uzlin břišních, mediastinálních i krčních. Rozdíl v přežití mezi oběma skupinami pacientů nebyl statisticky významný. Pacienti neabsolvovali žádnou neoadjuvantní terapii, v případě metastatického postižení krčních nebo horních mediastinálních uzlin byla pooperačně aplikována chemoterapie s cisplatinou a fluorouracilem.³

Ve výše zmíněné japonské studii pacientů s primárně operovaným spinocelulárním karcinomem jícnu byly metastázy v uzlinách nalezeny u 54 % pacientů s karcinomem prorůstajícím do submukozy (pT1b) a u 70 % pacientů s karcinomem postihujícím muscularis propria (pT2).³

Tato studie se rovněž zabývala distribucí metastaticky postižených uzlin v závislosti na lokalizaci primárního tumoru a potvrzuje značný rozsah uzlinového metastazování spinocelulárního karcinomu jícnu.³ Níže uvedená tabulka ukazuje procentuální postižení uzlin v jednotlivých lokalitách podle umístění primárního tumoru.

	Horní jícen	Střední jícen	Dolní jícen
Krční uzliny	46 %	29 %	27 %
Mediastinální uzliny	56 %	53 %	58 %
Břišní uzliny	12 %	40 %	74 %

Tabulka 4: Distribuce metastaticky postižených uzlin v závislosti na lokalizaci primárního tumoru³

Karcinom ve stadiu III

Toto stadium zahrnuje dle 6.vydání TNM klasifikace jednak pacienty s karcinomem T3N1M0 a dále všechny pacienty s tumorem T4 bez vzdálených metastáz.

V americkém souboru pacientů s adenokarcinomem jícnu kurativně operovaných bez předchozí či následné onkologické léčby bylo u 32 pacientů ve stadiu III dosaženo 24% pětiletého přežití.⁴¹

Ve výše uvedené americké studii pacientů s primárně operovaným adenokarcinomem jícnu byly uzlinové metastázy zaznamenány u 85 % pacientů s postižením adventicie (pT3). U zhruba poloviny pacientů s metastaticky postiženými uzlinami bylo zaznamenáno postižení více než čtyř uzlin.⁴¹

Podle japonské studie pacientů se spinocelulárním karcinomem operovaných bez předchozí neoadjuvantní terapie jsou uzlinové metastázy nalezeny u 81 % pacientů s karcinomem pT3.³

Ve výše zmíněné studii pacientů operovaných pro spinocelulární karcinom ve stadiu III činilo pětileté přežití 27 % u 96 pacientů s lymfadenektomií nezahrnující disekci krčních uzlin a 56 % u 69 pacientů, jejichž lymfadenektomie zahrnovala disekci uzlin břišních, mediastinálních i krčních. Rozdíl v přežití mezi oběma skupinami pacientů byl statisticky významný. Pacienti neabsolvovali žádnou neoadjuvantní terapii, v případě metastatického postižení krčních nebo horních mediastinálních uzlin byla pooperačně aplikována chemoterapie s cisplatinou a fluorouracilem.³

Karcinom ve stadiu IVA

Stadium IV zahrnuje dle 6.vydání TNM klasifikace jednak pacienty s karcinomem horní třetiny jícnu a metastázami do krčních uzlin a dále pacienty s karcinomem dolní třetiny jícnu a metastázami do uzlin při truncus coeliacus.

V japonské studii pacientů operovaných pro spinocelulární karcinom ve stadiu IVA činilo pětileté přežití 25 % u pacientů s metastatickým postižením krčních uzlin a 18 % u pacientů s postižením uzlin celiakálních. Pacienti neabsolvovali žádnou neoadjuvantní terapii, v případě metastatického postižení krčních uzlin byla pooperačně aplikována

chemoterapie s cisplatinou a fluorouracilem. Metastatické postižení krčních uzlin bylo nalezeno u 46 % pacientů s karcinomem lokalizovaným v horní třetině jícnu.³

V americkém souboru 100 pacientů s adenokarcinomem jícnu kurativně operovaných bez předchozí či následné onkologické léčby byly u 16 % pacientů nalezeny metastázy v uzlinách při truncus coeliacus. Pětileté přežití této podskupiny 16 pacientů s adenokarcinomem jícnu ve stadiu IVA činilo 29 %.⁴¹

Karcinom ve stadiu IVB

Podle 6.vydání TNM klasifikace zahrnuje stadium IVB pacienty s karcinomem metastazujícím do nonregionálních uzlin nebo do vzdálených orgánů.

Vzdálené metastázy jsou přítomny u více než poloviny pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem jícnu.^{28,44} Zatím nebylo prokázáno, že chemoterapie prodlužuje život pacientům se vzdálenými metastázami karcinomu jícnu v porovnání s nejlepší podpůrnou péčí, median přežití se pohybuje v rozmezí 6-10 měsíců.^{44,143}

K hematogennímu šíření karcinomu dochází pravděpodobně současně, nikoli následně, s lymfogenním šířením. Nasvědčuje tomu skutečnost, že doba do nálezu recidivy po kurativní resekci není významně rozdílná pro rekurence jak uzlinové tak orgánové. Ve francouzském souboru 439 operovaných pacientů s převážně spinocelulárním karcinomem došlo k recidivě u 52 % pacientů, přičemž median doby do vývoje recidivy činil 11 měsíců pro vzdálené metastázy a 13.5 měsíce pro regionální uzlinové recidivy.⁷⁸

Časnému hematogennímu šíření odpovídá i nález cirkulujících nádorových buněk v kostní dřeni. U 75 pacientů v německém souboru pacientů s kurabilním spinocelulárním karcinomem byla před zahájení léčby provedena biopsie kostní dřene. Nádorové buňky byly nalezeny u 39 % pacientů. V průběhu follow-up po operaci se vzdálená recidiva objevila u osmi pacientů s pozitivním nálezem v kostní dřeni, zatímco pouze u jednoho pacienta s negativním dřevným nálezem.¹²⁵

Metastazující karcinom jícnu může postihnout prakticky kterýkoli orgán. V japonském souboru pitevních nálezů u 69 pacientů se spinocelulárním karcinomem jícnu bylo nejčastěji nalezeno postižení plic a jater. Méně často byly metastázy nalezeny na pleure, v nadledvinách, v kostí, na perikardu, na peritoneu, ve štítné žláze, v ledvinách, v pankreatu.

V ojedinělých případech došlo k postižení sleziny, ovarií, srdce, kůže, žlučníku, tenkého tlustého střeva.⁷⁶ Ke včasnému odhalení vzdálených metastáz může přispět i PET/CT vyšetření, které nalézá metastázy karcinomu jícnu i v méně obvyklých lokalizacích jako jsou podkožní měkké tkáně či kosterní svalstvo.¹³

2.2 LÉČEBNÉ MODALITY

2.2.1 SAMOSTATNÁ OPERAČNÍ LÉČBA

První esofagektomie pro karcinom jícnu byla provedena v New Yorku v roce 1913, od 30.let 20.století je esofagektomie prováděna současně s esofagogastroanastomozou a svou roli v kurativní léčbě karcinomu jícnu si udržuje dodnes.¹¹²

Samostatná esofagektomie dává pacientovi šanci na vyléčení pouze v případě provedení R0-resekcce, což znamená nepřítomnost pooperačního makroskopického či mikroskopického rezidua. Přetrvává-li po operaci v těle pacienta reziduální nádorová tkáň, možnost vyléčení samotnou operací je téměř nulová.⁶¹

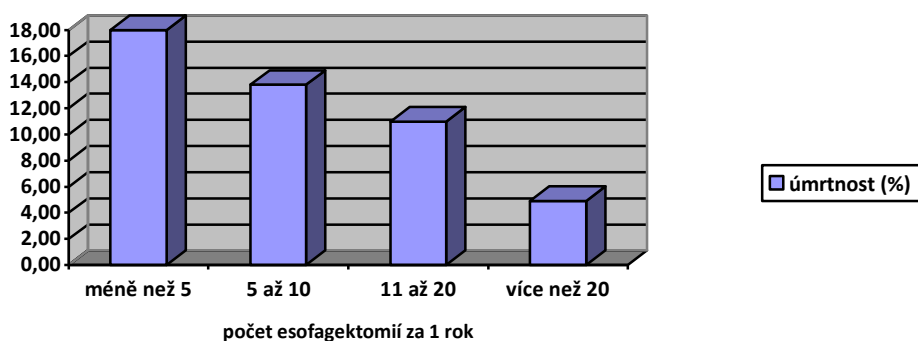
Kandidáty pro kurativní resekční výkon jsou pacienti v celkově dobré kondici s tumorem v operabilním stadiu. Operabilní stadia zahrnují pacienty s T stagingem T1 až T4a,¹²⁷ kdy kurativní resekci lze provést i v případě infiltrace perikardu, pleury nebo bránice. Podmínkou R0-resekcce je rovněž odebrání všech klinicky patrných postižených uzlin, což může být obtížné u pacientů s masivní lymfadenopatií, zvláště je-li uzlinové postižení přítomno ve více kompartmentech. Určité části pacientů dává šanci na vyléčení i resekce postižených uzlin krčních nebo celiakálních, které dle 6.vydání TNM klasifikace nejsou považovány za regionální a jde tedy o pacienty ve stadiu IV.^{3,105,109}

Podmínkou operability je vzdálenost tumoru více než 5 cm od krikofaryngeálního svalu, tedy místa kde hypofarynx přechází v jícen, a to z důvodu dostatečného prostoru pro konstrukci anastomozy.⁸⁵ Resekce proximálněji uloženého tumoru jícnu je proveditelná za cenu současného odstranění jak jícnu tak i laryngu a hypofaryngu,¹²⁸ jde o operaci značně

mutilující, proto je v současnosti u karcinomu cervikálního jícnu preferována chemoradioterapie.⁸⁵

U pacientů s tumorem postihujícím pouze mukozu je velmi nízké riziko přítomnosti uzlinových metastáz, a proto mohou absolvovat kurativní endoskopickou resekci.³⁷

Esofagektomie je pro pacienta značně zatěžující operace, podle studie z roku 1980 dosahovala pooperační mortalita 33 %.²⁸ Směrem k současnosti se situace zlepšuje, v souboru 1172 operovaných pacientů v USA v letech 1997 až 2003 byla zaznamenána 14% úmrtnost pooperačně do 30 dnů anebo úmrtí v nemocnici během hospitalizace při níž byla esofagektomie provedena. Studie prokázala souvislost míry pooperační úmrtnosti se závažností přidružených nemocí, s vyšším věkem pacienta a s počtem prováděných esofagektomií v dotyčné nemocnici, naopak nebyl zaznamenán vliv rasy, pohlaví či stadia karcinomu.⁹⁷ Studie se nezabývala vlivem neoadjuvantní terapie na pooperační úmrtnost, podle jiných studií nicméně tento faktor riziko pooperačního úmrtí zvyšuje.^{12,117} Závislosti míry pooperační úmrtnosti na počtu provedených esofagektomií se věnovala metaanalýza třinácti studií z let 1998-2003, která prokázala významně snížené riziko pooperačního úmrtí v zařízeních provádějících více než 20 esofagektomií ročně, a to až pod 5 %. Výsledky jsou zobrazeny v následujícím grafu:⁸²



Graf 10: Procento pooperační úmrtnosti v závislosti na počtu provedených esofagektomií⁸²

V současnosti jsou používány dva základní typy esofagektomie lišící se podle toho, zda je či není provedena torakotomie. Výhodou transtorakální esofagektomie je zejména možnost přímé vizualizace tumoru a mediastinálních uzlin, což je zvláště užitečné v případě těsného kontaktu tumoru s okolními strukturami. Hrudní přístup rovněž umožňuje provést důkladnou mediastinální lymfadenektomii. Transhiatální esofagektomie je optimálně použitelná pro

tumory dolního jícnu, bez rozsáhlejšího uzlinového postižení v mediastinu. Při této operaci je jícen ručně mobilizován skrz brániční hiatus a následně naslepo exstirpován. Systematická mediastinální lymfadenektomie prováděna není, odstraněny jsou obvykle uzliny subkarinální a paraesofageální. Výhody tohoto typu operace vyplývají z neprovádění torakotomie, je to tedy především snížení rizika plicních komplikací.^{90,136}

Srovnáním obou základních typů operací se zabývala metaanalýza více než 7500 pacientů z padesáti souborů s výsledky publikovanými v letech 1990 až 1999. Celkové tříleté přežití činilo 26 %, pětileté přežití 21 %, přičemž statisticky významný rozdíl mezi oběma typy operací nebyl nalezen. Hospitalizační mortalita dosáhla 7.5 %, zde byl zaznamenán statisticky významný rozdíl: 9.2 % u transtorakálních operací a 5.7 % u transhiatálních výkonů. Transtorakální esofagektomie vykazovaly vyšší peroperační krevní ztrátu, vyšší riziko plicních komplikací a infekcí operačních ran, transhiatální esofagektomie měly vyšší riziko netěsnosti anastomozy a paralýzy hlasivek.⁴⁵

Randomizované srovnání obou operačních technik nabízí nizozemská studie 205 pacientů s adenokarcinomem dolního jícnu a kardie, z nichž 110 bylo operováno transtorakálně s rozšířenou lymfadenektomií a 95 transhiatálně. Pacienti neprodělali žádnou neoadjuvantní či adjuvantní onkologickou léčbu. R0-resekcí bylo dosaženo oběma operačními technikami shodně u 72 % pacientů. Pooperační plicní komplikace byly statisticky významně častější u pacientů po transtorakální operaci, jejich četnost činila 57 % vs. 27 %, rozdíl v pooperační mortalitě však zaznamenán nebyl.⁴⁶ Výsledky ukázaly pětileté přežití 36 % po transtorakální operaci a 34 % po transhiatální operaci, rozdíl nebyl statisticky významný. Pokud byli zvláště hodnoceni pacienti s karcinomem jícnu a karcinomem kardie, u pacientů s adenokarcinomem jícnu bylo dosaženo pětiletého přežití 51 % po transtorakální operaci a 37 % po transhiatální operaci, rozdíl však nebyl statisticky významný. U pacientů s adenokarcinomem kardie byl rozdíl v pětiletém přežití nevýznamný (27 % po transtorakální operaci a 31 % po transhiatální operaci).⁸⁸

Protože u většiny pacientů s karcinomem jícnu jsou přítomny metastázy v lymfatických uzlinách,³ standardní součástí kurativního operačního výkonu je adekvátní lymfadenektomie.

Retrospektivní studie více než 2300 pacientů s oběma typy karcinomu, kteří byli operováni bez předchozí či následné onkologické léčby, prokázala, že počet odebraných lymfatických uzlin je jedním z nezávislých faktorů predikujících přežití po esofagektomii. Dle této studie pacienti ve stadiích I-III, pokud jim při resekci bylo odebráno minimálně

23 lymfatických uzlin, žijí statisticky významně déle než pacienti s menším počtem odebraných uzlin.⁹²

Stanovením vhodného počtu odebraných uzlin v závislosti na T stagingu primárního tumoru se zabývala analýza 4600 primárně operovaných pacientů. R0-resektce bylo dosaženo u 87 % pacientů. Analýza prokázala, že větší rozsah lymfadenektomie prodlužuje přežití u všech pacientů s invazivním karcinomě jícnu, kromě pacientů se sedmi a více pozitivními uzlinami, a kromě malé skupiny pacientů s dobře diferencovaným karcinomě bez postižení uzlin. Výsledky studie nedávají jasnou odpověď na otázku, zde zlepšené přežití po rozsáhlejší lymfadenektomii je způsobeno terapeutickým efektem odstranění uzlinových metastáz anebo pouze upřesněním stagingu. Doporučený minimální počet odebraných uzlin je 10 pro T1 karcinomy, 20 pro T2 karcinomy a 30 pro T3-4 karcinomy. Pokud není předoperačně stanoven T staging, pak autoři studie doporučují provést lymfadenektomii s minimálně 30 odebranými uzlinami.⁹⁹

Terminologie týkající se rozsahu lymfadenektomie není zcela jednotná. Shoda panuje v definování rozsahu tříúrovňové lymfadenektomie (*three-field lymphadenectomy*), při níž jsou odstraněny horní břišní uzliny v rozsahu D2-lymfadenektomie (uzliny perigastrické, uzliny podél splenické a společné hepatické tepny, uzliny v hilu sleziny, celiakální uzliny a uzliny v hepatoduodenálním ligamentu), mediastinální uzliny v oblastech přiléhajících k jícnu (uzliny periesofageální, subkarinální, aortopulmonální, uzliny podél hlavních bronchů a podél obou rekurentních nervů) a krční uzliny (supraklavikulární, paratracheální, uzliny podél karotid a jugulárních žil). U dvouúrovňové lymfadenektomie (*two-field lymphadenectomy*) již rozsah odstraněných uzlin není tak jednotný. Jsou tak označovány lymfadenektomie horních břišních a všech mediastinálních uzlin, rovněž tak je tento termín používán pro lymfadenektomii omezující se na odstranění uzlin distálně od kariny, s ponecháním uzlin v horním mediastinu. Odstranění infrakarinálních uzlin je rovněž součástí operací označovaných jako *en-bloc* resekce, což označuje resekci tumoru a okolních potenciálně postižených tkání v jednom bloku. Pokud jsou při *en-bloc* resekci odstraněny i další uzliny, obvykle horní mediastinální, operace bývá označována jako rozšířená nebo radikální *en-bloc* resekce. Konzervativní lymfadenektomie označuje exstirpaci jícnu pouze s periesofageálními uzlinami, bez systematické mediastinální lymfadenektomie.⁵¹

Randomizované srovnání esofagektomií s různými typy lymfadenektomie poskytuje již zmíněná nizozemská studie 205 pacientů s adenokarcinomě dolního jícnu a kardie. Sto deset

pacientů bylo operováno transtorakálně s rozšířenou lymfadenektomií zahrnující též infrakarinální a pravostranné paratracheální uzliny, 95 pacientů absolvovalo transhiatální resekci, kdy byla exstirpace uzlin provedena skrz rozšířený hiatus, rozsah lymfadenektomie byl tedy menší, čemuž odpovídá menší počet odebraných uzlin oproti transtorakální operaci. Pacienti neprodělali žádnou neoadjuvantní či adjuvantní onkologickou léčbu. Studie prokázala statisticky významně delší pětileté přežití bez lokoregionální recidivy (64 % vs. 23 %, $p=0.02$) po transtorakální esofagektomii a rozsáhlejší lymfadenektomií u pacientů s jednou až osmi pozitivními uzlinami, zlepšení lokoregionální kontroly se promítlo i do rozdílu v pětiletém celkovém přežití (39 % vs. 19 %, $p=0.05$). U pacientů bez postižených uzlin a též u pacientů s více než osmi postiženými uzlinami nebyl pozorován rozdíl v lokoregionální kontrole nemoci či v celkovém přežití v závislosti na typu operace.⁸⁸

Japonská studie s více než 700 pacienty s primárně operovaným spinocelulárním karcinomem srovnávala přežití po různě rozsáhlé lymfadenektomii. Jedna skupina pacientů absolvovala lymfadenektomii tříúrovňovou s odstraněním uzlin horních břišních, mediastinálních, včetně uzlin horního mediastina, a uzlin krčních, u druhé skupiny bylo odstranění krčních uzlin vynecháno. Studie prokázala statisticky delší pětileté přežití pacientů s rozsáhlejší lymfadenektomií, 55 % vs. 38 %. Rozdíl v přežití mezi oběma typy lymfadenektomie byl statisticky významný i v podskupinách s pN0 a pN+ nálezy, a u pacientů s tumory lokalizovanými v horní nebo střední třetině jícnu.³

Je patrné, že esofagektomii lze provést transhiatálně či transtorakálně se stejnou mírou R0-resekcí.⁸⁸ Na míře pooperační mortality se významně podílí zkušenost s prováděním operací jícnu.⁸² Esofagektomie doprovázená rozsáhlejší lymfadenektomií má schopnost vyléčit část pacientů s omezeným postižením lymfatických uzlin.^{3,88,99} Možnost vyléčení samotnou operací bez přidružené onkologické léčby je velmi nepravděpodobná u pacientů s rozsáhlejším uzlinovým postižením.^{3,88}

2.2.2 MULTIMODÁLNÍ LÉČBA

Pětileté přežití pacientů po esofagektomii pro karcinom jícnu se sice zvýšilo z 5 % v 70. letech 20. století na 15-20 % v současnosti, nicméně stále většina pacientů i po R0-resekcí nakonec své nemoci podlehnou, a to následkem progresu lokoregionální či vzdálené rekurence.¹⁰⁸ Jednou z možných cest ke zlepšení vyhlídek pacientů s karcinomem jícnu může být kombinace operace s radioterapií a/nebo chemoterapií. Teoretickým předpokladem je účinek chemoterapie na likvidaci vzdálených mikrometastáz a radioterapie na snížení četnosti lokoregionálních recidiv.

Vzhledem k časté pooperační morbiditě po esofagektomii s lymfadenektomií se výzkumný zájem soustředil na předoperační onkologickou terapii, a to především chemoterapii a chemoradioterapii. Metaanalýza studií neprokázala statisticky významné snížení rizika úmrtí po aplikaci předoperační radioterapie.⁸

2.2.2.1 PŘEDOPERAČNÍ CHEMOTERAPIE

Randomizované studie fáze III srovnávající samostatnou esofagektomii s operací, již předchází chemoterapie, došly k rozdílným závěrům.

V americké studii 467 pacientů s potenciálně operabilním karcinomem jícnu byly v rameni s kombinovanou léčbou aplikovány předoperačně tři cykly chemoterapie cisplatina + fluorouracil, v nepřítomnosti progresu byly další dva cykly téže chemoterapie aplikovány pooperačně. Soubor sestával z 55 % pacientů s adenokarcinomem a 45 % se spinocelulárním karcinomem. Klinická regrese tumoru po chemoterapii byla hodnocena snímkováním s baryovým kontrastem, kompletní klinická odpověď byla popsána u 7 % pacientů, parciální u 12 % pacientů. K patologické kompletní remisi došlo u 2.5 % pacientů. Rozdíl v četnosti R0-resekcí v obou ramenech nebyl významný (62 % v rameni s kombinovanou léčbou, 59 % v rameni se samostatnou operací), statistické významnosti ve prospěch kombinované léčby však dosáhl rozdíl v četnosti R1-resekcí (4 % vs. 15 %). Pooperační mortalita činila 6 % v obou ramenech. Nebyl zaznamenán významný rozdíl v přežití mezi oběma rameny, median činil shodně 1.3 roku, pětileté přežití 19 % v rameni s kombinovanou léčbou, 21 % po samostatné operaci. Pět let přežilo 32 % pacientů po R0-resekcí, zatímco pouze 5 % po

R1-resekcí. V rameni s kombinovanou léčbou dosáhli lepšího přežití pacienti s klinicky prokázanou regresí tumoru v porovnání s nonrespondery, median přežití činil 3.0 vs. 1.1 roku. Křivka přežití pro pacienty nereagující na chemoterapii se výrazněji nelišila od křivky přežití pro pacienty v rameni se samostatnou esofagektomií. Typ prvního relapsu u pacientů po R0-resekcí bez předchozí chemoterapie ukazuje následující tabulka:

Lokalizace relapsu	Četnost
Lokoregionální pouze	19 %
Lokoregionální + vzdálený současně	12 %
Vzdálený pouze	38 %
Celkem relapsů	69 %

Tabulka 5: Četnost různých typů prvního relapsu u pacientů po R0-resekcí bez předchozí chemoterapie, upraveno podle Kelsen DP et al.⁶⁰

Autoři dospěli k závěru, že nebyl prokázán vliv předoperační chemoterapie cisplatina + fluorouracil na snížení četnosti lokoregionálních či vzdálených relapsů, na zvýšení četnosti R0-resekcí, nebo na prodloužení celkového přežití. Významnými prediktory lepší prognózy se ukázaly provedení R0-resekcce, regrese tumoru po chemoterapii a předléčebný úbytek hmotnosti o méně než 10 %.^{60,61}

Poněkud jiných výsledků dosáhla britská studie s 802 pacienty s operabilním karcinomem jícnu, v souboru převažovali pacienti s adenokarcinomem (69 %). V rameni s kombinovanou léčbou byly aplikovány dva cykly chemoterapie cisplatina + fluorouracil, 9 % pacientů v obou ramenech absolvovalo též předoperační radioterapii. V rameni se samotnou operací bylo významně více pacientů s makroskopickým pooperačním reziduem, 26 % vs. 14 %. Studie prokázala statisticky významně delší 5-leté celkové přežití v rameni s chemoterapií, 23 % vs. 17 %, $p=0.03$. Rozdíly v četnosti lokoregionálních či vzdálených relapsů zaznamenány nebyly, rovněž tak histologický subtyp karcinomu výsledky neovlivnil.⁴

Pacienti s adenokarcinomy distálního jícnu a gastroesofageální junkce jsou také zařazováni do studií, v nichž převažují pacienti s adenokarcinomy žaludku. Dvě takové studie prokázaly statisticky významné prodloužení přežití pro pacienty v ramenech s kombinovanou léčbou.

Francouzská studie 224 pacientů s adenokarcinomy žaludku (25 % pacientů), gastroesofageální junky (64 % pacientů) a distálního jícnu (11 % pacientů) zkoumala aplikaci 2-3 cyklů předoperační chemoterapie cisplatina + fluorouracil s případným pooperačním pokračováním v případě regrese tumoru. Celkové 5-leté přežití bylo statisticky významně prodlouženo v rameni s kombinovanou léčbou (38 % vs. 24 %, $p=0.02$), při stratifikaci podle lokalizace tumoru byl efekt neoadjuvantní chemoterapie významný u pacientů s tumorem gastroesofageální junky, počet pacientů s tumorem v obou dalších lokalitách byl příliš malý k detekci rozdílu mezi malým efektem a žádným efektem.¹⁴¹

Britská studie zkoumala na 503 pacientech s adenokarcinomem žaludku (74 % pacientů), gastroesofageální junky (12 % pacientů) a distálního jícnu (14 % pacientů) vliv perioperační chemoterapie ve složení epirubicin + cisplatina + fluorouracil. Tři cykly této chemoterapie byly aplikovány předoperačně, další tři cykly pak pooperačně. Celkové pětileté přežití bylo statisticky významně prodlouženo v rameni s kombinovanou léčbou (36 % vs. 23 %, $p=0.009$), podobného výsledku bylo dosaženo i při stratifikaci podle lokalizace tumoru.²²

Metaanalýza souboru 1981 pacientů z devíti studií srovnávajících samostatnou esophagektomii s operací, již předchází chemoterapie, prokázala statisticky významné prodloužení přežití po aplikaci předoperační chemoterapie, absolutní rozdíl v dvouletém přežití činil 5.1 % ($p=0.005$). Z obou histologických subtypů však byl statisticky významný benefit prokázán pouze u adenokarcinomu ($p=0.01$), u spinocelulárního karcinomu nebylo dosaženo hranice statistické významnosti ($p=0.18$).¹¹¹

Dosavadní údaje nepodporují použití předoperační chemoterapie u pacientů se spinocelulárním karcinomem jícnu, výsledky velkých studií jsou protichůdné,^{4,61} metaanalýza studií benefit předoperační chemoterapie neprokazuje.¹¹¹ Odlišná je situace u pacientů s adenokarcinomem distálního jícnu anebo gastroesofageálního přechodu, kde některé studie prokázaly prodloužení celkového přežití po aplikaci předoperační chemoterapie na bázi cisplatinu a fluorouracilu, ke stejnému závěru dospěla i metaanalýza studií.^{4,22,111,141} V žádné ze studií, v nichž převažovali pacienti s tumory jícnu, nebyl prokázán vliv předoperační chemoterapie na snížení četnosti vzdálených či lokoregionálních recidiv.^{4,61}

2.2.2.2 PŘEDOPERAČNÍ CHEMORADIOTERAPIE

Nevýrazné výsledky esofagektomie s předcházející chemoterapií, zvláště nezměněná četnost lokoregionálních i vzdálených relapsů v porovnání se samostatnou operací, vedou k úvahám o zařazení radioterapie do kombinované léčby. Chemoterapie je obvykle aplikována současně s radioterapií tak, aby mohl být využit jejich vzájemný potenciační efekt.

První výsledky předoperační konkomitantní chemoradioterapie byly publikovány americkými autory v roce 1984. Soubor 21 pacientů se spinocelulárním karcinomem byl léčen dvěma cykly chemoterapie cisplatina + fluorouracil současně s ozářením dávkou 30 Gy. Patnáct pacientů následně absolvovalo kurativní esofagektomii, z toho pět pacientů dosáhlo kompletní patologické remise, u dalších dvou pacientů tumor kompletně vymizel v jícnu, byl však zastižen v uzlinách. Median celkového přežití celého souboru činil 18 měsíců, pacienti s kompletní patologickou odpovědí však dosáhli medianu 24 měsíců, což naznačilo možnou korelaci mezi odpovědí na chemoradioterapii a delším přežitím.⁷³

V dalších letech byly publikovány četné studie fáze II, které zahrnovaly maximálně několik desítek pacientů obvykle z jedné instituce. Příkladem je americká studie souboru 92 pacientů (65 pacientů s adenokarcinomem, 27 pacientů se spinocelulárním karcinomem), kde předoperační léčba zahrnovala radioterapii v dávce 44 Gy aplikovanou ve 22 frakcích po 2 Gy, s konkomitantní aplikací dvou cyklů chemoterapie cisplatina + fluorouracil. Kurativní esofagektomie byla provedena u 87 % pacientů. Pětileté přežití celého souboru dosáhlo 40 % při medianu přežití 35 měsíců. Bylo prokázáno statisticky významně delší pětileté přežití pacientů s patologickou kompletní odpovědí oproti pacientům s reziduálním tumorem v exstirpátu, příslušné hodnoty činily 67 % vs. 27 %, $p < 0.001$. Patologické kompletní remise bylo častěji dosaženo u pacientů se spinocelulárním karcinomem (41 % vs. 29 %), nicméně vliv histologického subtypu na délku přežití prokázán nebyl – pacienti se spinocelulárním karcinomem dosáhli pětiletého přežití ve 37 % případů, median přežití činil 32 měsíců, odpovídající hodnoty pro pacienty s adenokarcinomem činily 40 % a 35 měsíců. Převažující lokalitou relapsů byly vzdálené oblasti – samostatná vzdálená recidiva byla zaznamenána u 47 % pacientů, u dalších 3 % pacientů se objevila současně recidiva vzdálená a lokoregionální, samostatná lokoregionální recidiva se projevila u 6 % pacientů.⁶⁵

Souhrnně lze konstatovat, že ve studiích fáze II byla převážně aplikována radioterapie v dávkách 30-60 Gy, dva cykly chemoterapie ve složení cisplatina ($75-100 \text{ mg/m}^2$) a

fluorouracil (1000 mg/m² po dobu 4-5 dnů), esofagektomie pak byla provedena za 4-8 týdnů po ukončení chemoradioterapie. Četnost dosažených patologických kompletních odpovědí stoupala se zvyšující se dávkou radioterapie: pCR v 15-20 % u nižších dávek záření, 25-40 % u vyšších dávek (nad 44 Gy), při dávkách nad 50 Gy se již obvykle projevila výrazná toxicita.⁹⁴

Na základě výsledků studií fáze II bylo iniciováno provedení prospektivních randomizovaných studií srovnávajících kombinovanou léčbu se samostatnou esofagektomií.

Americká studie zkoumala na souboru 100 pacientů (75 % pacientů s adenokarcinomem) vliv předoperační chemoradioterapie sestávající z akcelerované radioterapie v celkové dávce 45 Gy (30 frakcí po 1.5 Gy aplikovaných 2x denně) a chemoterapie ve složení cisplatina + fluorouracil + vinblastin. Statisticky významný rozdíl v přežití mezi oběma rameny nebyl prokázán, median celkového přežití pro pacienty léčené předoperační chemoradioterapií činil 18 měsíců, pro pouze operované pacienty 17 měsíců. V rameni s kombinovanou léčbou dosáhlo 28 % pacientů patologické kompletní remise, median přežití těchto pacientů dosáhl 49 měsíců, což je statisticky významné prodloužení oproti pacientům s reziduálním tumorem v resekovaném jícnu, jejichž median přežití dosáhl 12 měsíců ($p=0.01$). Kombinovaná léčba měla oproti samostatné operaci za následek významné snížení četnosti lokoregionálních relapsů, 19 % vs. 42 %, $p=0.02$, četnost vzdálených relapsů však byla v obou ramenech přibližně stejná (65 % vs. 60 %). V multivariační analýze byly shledány následující nezávislé negativní prognostické faktory: velikost tumoru více než 5 cm, věk pacienta nad 70 let, spinocelulární subtyp.¹³¹

V irské studii souboru 113 pacientů výhradně s adenokarcinomem zahrnovala předoperační léčba radioterapii v dávce 40 Gy (15 frakcí po 2.67 Gy) a dva cykly chemoterapie cisplatina + fluorouracil. Median přežití pacientů v rameni s kombinovanou léčbou byl statisticky významně delší než v rameni se samostatnou operací, 16 vs. 11 měsíců, $p=0.01$, tříleté přežití pacientů po kombinované léčbě činilo 32 %, po samostatné operaci přežilo tři roky 6 % pacientů. Patologická kompletní remise byla nalezena u 25 % pacientů po chemoradioterapii.¹³⁸

Francouzská studie souboru 282 pacientů se spinocelulárním karcinomem zkoumala předoperační léčbu sestávající z radioterapie v celkové dávce 37 Gy (10 frakcí po 3.7 Gy, po 5 frakcích následovalo dvoutýdenní přerušení radioterapie) a aplikace cisplatinu při zahájení obou týdenních bloků radioterapie. Median přežití v obou ramenech dosáhl 19 měsíců.

Předoperační chemoradioterapie měla za následek statisticky významný downstaging primárního tumoru a spádových uzlin v porovnání s primárně operovanými pacienty, patologická kompletní remise byla zaznamenána u 26 % pacientů. V multivariační analýze se jako negativní prognostické faktory projeví pozitivita spádových uzlin a proximální lokalizace tumoru do vzdálenosti 25 cm od řezáků.¹²

V australské studii souboru 256 pacientů (dvě třetiny pacientů s adenokarcinomem) sestávala předoperační léčba z radioterapie v dávce 35 Gy (v 15 frakcích) a dvou cyklů chemoterapie cisplatina + fluorouracil. Rozdíl v přežití mezi oběma rameny nedosáhl statistické významnosti, median činil 22 měsíců pro pacienty s kombinovanou léčbou a 19 měsíců pro pouze operované pacienty. Kompletní patologická remise tumoru byla prokázána u 16 % pacientů. V multivariační analýze se jako negativní prognostické faktory projeví věk nad 60 let, vysoký grading tumoru, a ne-spinocelulární histologie.¹⁴

Z výše uvedených studií fáze III pouze jediná prokázala statisticky významné prodloužení přežití po aplikaci neoadjuvantní chemoradioterapie, a to pravděpodobně pouze následkem nezvykle špatného přežívání pacientů v rameni se samostatnou operací.¹³⁸ Pro všechny studie je společná volba nestandardních režimů radioterapie, a výsledky tedy nedaly odpověď na otázku, zda předoperační chemoradioterapie s ozařováním po frakcích se standardní dávkou 1.8-2.0 Gy přináší pacientům prospěch.

Vyřešit tuto otázku se pokusila americká studie souboru pacientů s operabilním karcinomem, která zvolila předoperační léčbu skládající se z radioterapie v celkové dávce 50.4 Gy (28 frakcí po 1.8 Gy) a dvou cyklů chemoterapie cisplatina 100 mg/m² D1 + fluorouracil 1000 mg/m² D1-4, aplikovaných 1. a 5. týden konkomitantně s radioterapií. Studie měla v plánu zařadit do souboru 475 pacientů, nábor od roku 1997 však probíhal velmi pomalu a po zařazení 56 pacientů byl v roce 2000 ukončen. V souboru převažovali pacienti s adenokarcinomem. Kombinovanou léčbu absolvovalo 30 pacientů, primárně operováno bylo 26 pacientů. Jeden pacient v rameni s kombinovanou léčbou zemřel na infekční komplikace ještě před provedením operace, k pooperačnímu úmrtí došlo rovněž u jediného pacienta, a to v rameni bez neoadjuvantní léčby. Operováno bylo 52 pacientů, kurativní resekce proběhla u 45 pacientů. U deseti pacientů došlo po chemoradioterapii ke kompletní patologické odpovědi. Navzdory nízkému počtu pacientů rozdíl v medianu přežití dosáhl statistické významnosti, pro kombinovanou léčbu činil 4.5 roku, zatímco pro pouze operované

pacienty 1.8 roku, $p=0.002$. Podíl pacientů přežívajících pět let činil 39 % vs. 16%. K relapsům docházelo v obou ramenech především ve vzdálených oblastech.¹²³

V roce 2012 byly publikovány výsledky nizozemské studie fáze III srovnávající předoperační chemoradioterapii se samostatnou operací u pacientů s operabilním karcinomem jícnu. Soubor čítal 368 pacientů, 75 % z nich s adenokarcinomem, ostatní se spinocelulárním nebo nediferencovaným karcinomem. Chemoradioterapie sestávala z radioterapie v dávce 41.4 Gy rozdělené do 23 ozařovacích frakcí a konkomitantní aplikace paklitaxelu (50 mg/m^2) a karboplatiny ($\text{AUC}=2$) v týdenních intervalech. R0-resekcí byla častěji provedena v rameni s kombinovanou léčbou (92 % vs. 69 %). Pooperační (*in-hospital*) mortalita činila v obou ramenech 4 %, patologická kompletní remise po chemoradioterapii byla zaznamenána u 29 % operovaných pacientů. Median přežití dosáhl v rameni s kombinovanou léčbou 49.4 měsíců, u primárně operovaných pacientů 24.0 měsíců, rozdíl je statisticky významný ($p=0.003$).¹³³

Skutečnost, že neoadjuvantní chemoradioterapie přináší prospěch pouze pacientům s lokoregionálně pokročilým karcinomem jícnu, potvrdila interim analýza francouzské studie fáze III, jež porovnávala kombinovanou léčbu se samostatnou operací na souboru 195 pacientů s karcinomem jícnu ve stadiu I-II. Chemoradioterapie zahrnovala ozáření v dávce 45 Gy aplikované konkomitantně s dvěma cykly chemoterapie cisplatina + fluorouracil. Median přežití primárně operovaných pacientů dosáhl 44 měsíců, u pacientů s multimodální léčbou 32 měsíců, rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0.66$). Na základě těchto výsledků byla studie ukončena, autoři zdůrazňují, že neoadjuvantní chemoradioterapie nepřináší benefit pacientům v nižších stadiích karcinomu jícnu.⁷⁹

Metaanalýza souboru 1854 pacientů z dvanácti studií prokázala statisticky významné prodloužení přežití pacientů léčených chemoradioterapií s následnou esofagektomií ve srovnání s pacienty pouze operovanými, absolutní rozdíl ve dvouletém přežití činil 8.7 %, $p<0.0001$. Pozitivní vliv předoperační chemoradioterapie na prodloužení přežití se projevil statisticky významně u obou histologických subtypů, vztah je však silnější pro spinocelulární karcinom ($p=0.004$) než pro adenokarcinom ($p=0.02$). Metaanalýza neprokázala statisticky významnou souvislost mezi aplikací neoadjuvantní chemoradioterapie a pooperačním úmrtím.¹¹¹

Vzdálené metastázy jsou nejčastějším místem relapsu karcinomu jícnu po kombinované léčbě zahrnující chemoterapii na bázi cisplatiny a fluorouracilu.^{65,123} Možnou cestou ke

snížení četnosti těchto vzdálených relapsů je intenzifikace systémové složky neoadjuvantní terapie. V úvahu přichází zařazení novějších cytostatik do neoadjuvantní terapie, ať již konkomitantně s radioterapií anebo jako indukční chemoterapie před chemoradioterapií. Publikovány jsou zatím převážně výsledky studií fáze II.

Některé ze studií testovaly chemoterapii kombinující fluorouracil s jiným platinovým derivátem než je cisplatina. Německá studie souboru 29 pacientů s operabilním spinocelulárním karcinomem zkoumala neoadjuvantní radioterapii v dávce 45 Gy aplikovanou současně s kontinuální infuzí fluorouracilu a týdenními aplikacemi oxaliplatin. R0-resekcce byla provedena u 20 pacientů z 25 operovaných (80 %), tři pacienti zemřeli na pooperační komplikace. Kompletní patologická remise anebo přítomnost méně než 10 % viabilních buněk v resektátu byly zaznamenány u 16 z 25 operovaných pacientů (64 %). Median přežití dosáhl 18 měsíců, odhadované dvouleté přežití pak 28 %. Vysokou četnost vzdálených relapsů vidí autoři studie jako příčinu poměrně nízkého dvouletého přežití.⁷⁴

V americkém souboru 38 pacientů s převážně adenokarcinomem ve stadiích II-IV byla aplikována neoadjuvantní chemoradioterapie v podobném složení – radioterapie v dávce 50.4 Gy konkomitantně s kontinuální infuzí fluorouracilu, oxaliplatina byla aplikována v dvoutýdenním intervalu. Autoři poukazují na dobrou toleranci chemoradioterapie, 38% četnost patologické kompletní remise u operovaných pacientů a nulovou pooperační mortalitu.⁶³

V české studii souboru 107 pacientů s převážně spinocelulárním karcinomem byla testována předoperační radioterapie v dávce 45 Gy kombinovaná s kontinuální infuzí fluorouracilu a dvěma aplikacemi karboplatiny. Téměř polovina pacientů obdržela trojkombinaci cytostatik, navíc byl aplikován paklitaxel. Z celkem 78 operovaných pacientů jich 10 zemřelo na pooperační komplikace. Šedesát tři pacientů (59 %) absolvovalo kurativní resekci, z nich u 35 % došlo k patologické kompletní remisi. Median přežití celého souboru dosáhl 18 měsíců, tříleté přežití činilo 27 %, pět let přežilo 21 % pacientů. Nejčastější příčinou recidivy byl vzdálený relaps. Přidání paklitaxelu nemělo vliv na prodloužení přežití, naopak způsobilo vyšší četnost závažné toxicity.¹⁴⁵

Neoadjuvantní chemoradioterapii sestávající z radioterapie v dávce 45 Gy a trojkombinace cytostatik ve složení fluorouracil, karboplatina, paklitaxel zkoumala americká studie souboru 129 pacientů s potenciálně resektabilním karcinomem. Chemoradioterapii dokončilo 95 % pacientů, kurativní resekce byla následně provedena u 74 % pacientů.

Pooperační úmrtnost činila 6 %, kompletní patologická remise byla zaznamenána u 38 % ze 123 hodnotitelných pacientů. Median přežití celého souboru dosáhl 22 měsíců, tříleté přežití činilo 41 %.⁸¹

Rovněž trojkombinaci platinového derivátu, taxanu a fluoropyrimidinu zařadila do předoperační terapie jiná americká studie souboru 49 pacientů s potenciálně resekabilním karcinomem jícnu, převážně adenokarcinomem. Radioterapie v dávce 45 Gy byla kombinovaná s aplikací oxaliplatiny, docetaxelu a kapecitabinu. Operaci následně podstoupilo 34 pacientů (69 %), 24 z nich dosáhlo kompletní patologické odpovědi na léčbu (49 % z celého souboru, 71 % z operovaných), tři pacienti zemřeli na pooperační komplikace. Z patnácti pacientů, kteří nebyli operováni, bylo u čtyř důvodem zhoršení celkového stavu během chemoradioterapie, další tři pacienti zemřeli před operací. Median přežití celého souboru dosáhl 24 měsíců, tříleté přežití činilo 37 %. Autoři si jsou vědomi limitů této studie, kterými jsou jednak nízký počet pacientů a jednak nadpoloviční většina pacientů s karcinomem ve časnějších stadiích I a II. Příznivou skutečností je vysoký počet kompletních odpovědí na léčbu, negativním faktem je naopak poměrně vysoké procento pacientů, kteří nebyli schopni absolvovat následnou esofagektomii.¹¹³

Četné studie se zabývaly zkoumáním účinnosti dvojkombinace taxanu a platinového derivátu v rámci neoadjuvantní chemoradioterapie. Americká studie souboru 69 pacientů s převážně adenokarcinomem, potenciálně operabilním, zkoumala neoadjuvantní chemoradioterapii sestávající z hyperfrakcionované radioterapie v celkové dávce 45 Gy (1.5 Gy 2x denně) a iniciální aplikace cisplatiny následované čtyřmi aplikacemi paklitaxelu v týdenním intervalu. Chemoradioterapie byla dobře snášena, s minimem závažných vedlejších účinků, následnou operaci neabsolvoval pouze jediný pacient. Bylo zaznamenáno jedno peroperační úmrtí, 19 % pacientů dosáhlo kompletní patologické remise. Median přežití dosáhl 24 měsíců, pravděpodobnost tříletého přežití činila 34 %.¹³⁰

Na shodnou kombinaci cytostatik se zaměřila italská studie souboru 33 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem jícnu, radioterapie zde byla aplikována v dávce 46 Gy, konkomitantně s týdenními aplikacemi cisplatiny a paklitaxelu. Rovněž tato studie prokázala mírnou toxicitu neoadjuvantního režimu s uvedenými cytostatiky, 30 % pacientů dosáhlo patologické kompletní remise, tříleté přežití činilo 35 %.⁸⁹

Kombinaci docetaxelu a cisplatiny spolu s radioterapií v dávce 45 Gy zařadila do neoadjuvantní léčby švýcarská studie 66 pacientů s operabilním karcinomem (přibližně stejný

podíl obou histologických subtypů). U 91 % z 57 operovaných pacientů byla provedena kurativní resekce, pooperační úmrtnost činila 9 %. Patologická kompletní remise byla zaznamenána u 23 % pacientů z celého souboru (u 38 % pacientů se spinocelulárním karcinomem a u 16 % pacientů s adenokarcinomem). Median přežití dosáhl 37 měsíců, odhadované tříleté přežití činilo 53 %. Relaps či perzistence nemoci byly zaznamenány u poloviny pacientů, relapsy vzdálené, lokoregionální či kombinované byly pozorovány u 21 %, 15 % a 8 % pacientů.¹⁰⁴

Kanadská studie souboru 52 pacientů s převážně adenokarcinomem zkoumala předoperační radioterapii v dávce 50 Gy kombinovanou s cisplatinou a irinotecanem. Chemoradioterapii dokončilo 45 pacientů, z nich 43 následně podstoupilo operaci, s výjimkou jediného pacienta šlo vždy o R0-resekcii, pooperační mortalita dosáhla 7 %. Patologická kompletní remise byla zaznamenána u 16 % operovaných pacientů, minimální reziduální nemoc pak u dalších 37 %. Median přežití celého souboru dosáhl 30 měsíců, pravděpodobnost tříletého přežití činila 46 %. K relapsu nemoci došlo u 29 pacientů, v 82 % případů byly součástí prvního relapsu vzdálené metastázy.⁶⁶

Zcela vynechat platinový derivát se pokusila americká studie souboru 55 pacientů s operabilním karcinomem (převážně adenokarcinomem) zkoumající vliv neoadjuvantní chemoradioterapie sestávající z radioterapie v dávce 50.4 Gy konkomitantně aplikované s chemoterapií sestávající z docetaxelu, irinotekanu a fluorouracilu, přičemž 3 cykly též trojkombinace cytostatik byly aplikovány před chemoradioterapií. Čtyřicet dva pacientů následně absolvovalo kurativní resekcii, u 11 pacientů bylo dosaženo pCR (26 % z operovaných pacientů, 20 % z celého souboru), došlo k jednomu pooperačnímu úmrtí. Median přežití celého souboru činil 43 měsíců.²

V současnosti probíhá nábor do několika studií fáze III zabývající se neoadjuvantní chemoradioterapií karcinomu jícnu. Zkoumané neoadjuvantní režimy jsou složeny – kromě radioterapie – z rozličných kombinací cytostatik a monoklonálních protilátek, často je zařazena indukční chemoterapie.

Doporučené standardní postupy dle NCCN pro neoadjuvantní chemoradioterapii karcinomu jícnu reflektují výše uvedené studie a doporučují radioterapii v dávce 45-50.4 Gy kombinovanou s některým z chemoterapeutických režimů (dvojkombinace vybrané z taxanů, platinových derivátů a fluoropyrimidinů, kombinace irinotecanu a cisplatin, trojkombinace oxaliplatin, docetaxelu a kapecitabinu). Úroveň závažnosti doporučení se liší podle typu

studie v níž byl režim zkoumán, nejvyšší doporučení mají režimy ze studií fáze III (cisplatina + fluoropyrimidin, paklitaxel + karboplatina).⁸⁵

2.2.2.3 POOPERAČNÍ CHEMORADIOTERAPIE

Pacienti s adenokarcinomem gastroesofageální junkce představovali zhruba jednu pětinu z celkem 556 pacientů zařazených do studie fáze III s lokálně pokročilým adenokarcinomem žaludku nebo gastroesofageální junkce, která zkoumala vliv aplikace pooperační chemoradioterapie na prodloužení přežití. Adjuvantní terapie zahrnovala radioterapii v dávce 45 Gy (25 frakcí po 1.8 Gy) a pět cyklů chemoterapie s fluorouracilem modulovaným leukovorinem, přičemž druhý a třetí cyklus chemoterapie byl aplikován konkomitantně s radioterapií. Studie prokázala statisticky významně prodloužené přežití pacientů absovujících pooperační chemoradioterapii v porovnání s pacienty pouze operovanými, median celkového přežití činil 36 vs. 27 měsíců, $p=0.005$. Rozdíl v léčebném efektu v závislosti na lokalizaci tumoru nebyl zaznamenán. Pooperační chemoradioterapie tak představuje alternativu pro pacienty s primárně operovaným lokálně pokročilým adenokarcinomem gastroesofageální junkce.⁷⁵

2.2.2.4 SAMOSTATNÁ CHEMORADIOTERAPIE

Středobodem výše uvedených léčebných postupů byla esofagektomie. Provedení tohoto operačního výkonu nicméně klade značné požadavky na dobrý celkový zdravotní stav pacienta, což zdaleka ne všichni splňují. Alternativou pro pacienty se sice operabilním karcinomem, ale v horším zdravotním stavu neumožňujícím podstoupit esofagektomii, je chemoradioterapie. Tato léčba je rovněž rezervována pro některé pacienty s karcinomem, který nelze operovat pro lokoregionální pokročilost.

Účinnost chemoradioterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu jícnu prokázala americká studie fáze III (RTOG 85-01) srovnávající chemoradioterapii se samostatnou radioterapií. Soubor 123 pacientů zahrnoval převážně pacienty se spinocelulárním karcinomem. Chemoradioterapie sestávala z ozáření dávkou 50 Gy (25 frakcí po 2 Gy) a čtyř cyklů chemoterapie cisplatina + fluorouracil, z nichž první dva cykly byly aplikovány

konkomitantně s radioterapií, pacienti v rameni se samostatnou radioterapií byli ozáření dávkou 64 Gy (32 frakcí po 2 Gy). Rozdíl v celkovém přežití mezi oběma rameny byl statisticky významný, median přežití dosáhl 14 měsíců u pacientů léčených chemoradioterapií a 9 měsíců u pacientů léčených pouze radioterapií, $p=0.0001$. Pět let v rameni s kombinovanou léčbou přežilo 27 % pacientů, z pouze ozářených pacientů pět let nepřežil žádný. Následně byla tatáž chemoradioterapie aplikována kohortě 69 pacientů, z nichž 14 % přežilo pět let. Po ukončení chemoradioterapie tumor persistoval u 28 % pacientů, u dalších 30 % pacientů došlo k lokoregionálnímu relapsu. Vzdálený relaps byl pozorován u 26 % pacientů.^{5,17}

Studie 218 pacientů srovnávala dva režimy chemoradioterapie na bázi cisplatinu a fluorouracilu, jež se lišily celkovou dávkou záření (50.4 versus 64.8 Gy, jednotlivá dávka 1.8 Gy). Výsledky neprokázaly statisticky významný rozdíl v medianu celkového přežití. Rovněž nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti persistence tumoru a lokoregionálního relapsu mezi oběma rameny (56 % v rameni s vyšší dávkou záření, 52 % v rameni s nižší dávkou). Autoři uzavírají, že standardní celková dávka záření pro definitivní chemoradioterapii s cisplatinou a fluorouracilem by měla být 50.4 Gy.⁸³

2.2.2.5 SROVNÁNÍ NEOADJUVANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE **A SAMOSTATNÉ CHEMORADIOTERAPIE**

Vzhledem k faktu, že relaps karcinomu jícnu po esofagektomii nastává většinou ve formě vzdálených metastáz, nabízí se otázka, zda je nutné, aby pacienti podstupovali vysoce zatěžující, nicméně pouze lokoregionálně efektivní, operační léčbu. Francouzská studie zkoumala soubor 444 pacientů s operabilním, převážně spinocelulárním, karcinomem, kteří zareagovali na chemoradioterapii na bázi cisplatinu a fluorouracilu. Všech 259 reagujících pacientů bylo následně randomizováno jednak do ramene s esofagektomií a jednak do ramene s pokračováním chemoradioterapie. Median celkového přežití nebyl statisticky významně rozdílný, pro operované pacienty činil 18 měsíců, pro pacienty léčené pouze chemoradioterapií 19 měsíců. Studie naznačuje, že u pacientů (zejména se spinocelulárním karcinomem) reagujících na chemoradioterapii je možné se vyhnout esofagektomii bez zhoršení vyhlídek na dlouhodobé přežití.⁹

Německá studie zkoumala soubor 172 pacientů s lokálně pokročilým operabilním spinocelulárním karcinomem. Všichni pacienti absolvovali tři cykly indukční chemoterapie cisplatina + fluorouracil + etoposid a následně byli randomizováni buď do ramene s chemoradioterapií (ozáření dávkou 40 Gy) a následnou transtorakální esofagektomií anebo do ramene s chemoradioterapií s ozářením do dávky 60 Gy bez operace. Pěti- a desetileté přežití v rameni s operací činilo 28 % a 19 %, v rameni bez operace 17 % a 12 %, $p=0.06$ pro noninferioritu. Autoři uzavírají, že výsledky studie neprokazují zřetelný rozdíl v přežití operovaných a konzervativně léčených pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem jícnu.¹¹⁵

2.2.2.6 SOUHRN MULTIMODÁLNÍ LÉČBY

Data ze dvou randomizovaných studií fáze III a z metaanalýz ukazují, že pro pacienty s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem jícnu je optimální léčbou chemoradioterapie s následnou esofagektomií. Pacienti s lokoregionálně pokročilým adenokarcinomem jícnu nebo gastroesofageální junkce mají na výběr z více léčebných strategií, z nichž každá prokázala ve studiích fáze III vliv na prodloužení přežití oproti samostatné operaci. Přímé srovnání neoadjuvantní chemoterapie a neoadjuvantní chemoradioterapie u lokoregionálně pokročilého adenokarcinomu jícnu či gastroesofageální junkce prokázalo nesignifikantní trend k delšímu přežití u pacientů s radioterapií.¹¹⁴

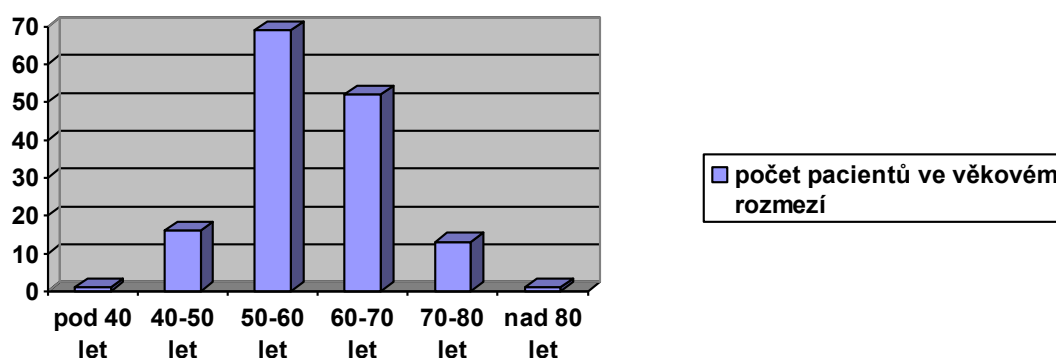
Je zřejmé, že z neoadjuvantní onkologické terapie mají největší prospěch ti pacienti, kteří na tuto léčbu dobře zareagují, dosažení patologické kompletní remise je příznivým prognostickým faktorem. Relaps nemoci po multimodální léčbě nastává nejčastěji formou progresse metachronních vzdálených metastáz. Pacienti, u nichž není možné provést esofagektomii z důvodu buď celkově horšího stavu anebo lokoregionální pokročilosti, jsou kandidáty samostatné chemoradioterapie. Studie prokázaly, že konzervativní léčba má u části pacientů kurativní efekt, kontraindikace esofagektomie tedy nemusí znamenat ztrátu možnosti vyléčení.

3. PACIENTI A METODY

3.1 PACIENTI

Zkoumaný soubor představuje 152 pacientů s potenciálně operabilním karcinomem jícnu, u nichž byla v období od prosince 1999 do dubna 2008 zahájena neoadjuvantní chemoradioterapie.

Median věku pacientů činí 59 let, nejmladší pacient měl v době zahájení léčby 37 let, nejstarší 83 let. Níže uvedený graf zobrazuje počty pacientů v jednotlivých dekádách věku, výrazně převažují pacienti ve věku 50-70 let.



Graf 11: Počet pacientů v jednotlivých dekádách věku

Většina pacientů v souboru jsou muži – 134 (88%), žen bylo 18 (12%).

3.2 VYŠETŘENÍ

U všech pacientů byla diagnóza stanovena histologickým vyšetřením vzorku tumoru získaného při esofagoskopii, u všech pacientů byl nalezen spinocelulární karcinom nebo adenokarcinom.

Stagingová vyšetření byla zaměřena na vyloučení pacientů se vzdálenými orgánovými metastázami, a tedy nevhodnými ke kurativní léčbě. Standardně bylo prováděno CT hrudníku a břicha k posouzení případných plicních nebo jaterních metastáz, současně byl hodnocen stav

mediastinálních a břišních uzlin a vztah tumoru k okolním strukturám. Pokud bylo CT omezeno na oblast hrudníku, obvykle byla doplněna sonografie břišní dutiny. Od roku 2006 je většina pacientů stážována pomocí celotělového PET/CT. Stanovení T-stadia pomocí jícnové endosonografie nebylo pro nedostupnost vyšetření prováděno, T4 stadia byla hodnocena pomocí CT (invaze do aorty) nebo tracheobronchoskopií (invaze do dýchacích cest).

Pacient byl do souboru zařazen, pokud u něj chirurg nevyločil možnost provedení kurativní esofagektomie. Pacienti s postižením nadklíčkových uzlin nebo uzlin v horní části břicha byli obvykle chirurgem shledáni potenciálně operabilními. Vyloučení byli pacienti se vstupně prokázaným T4 stadiem.

Před zahájením chemoradioterapie byla pacientům provedena laboratorní vyšetření – krevní obraz s diferencíálem, ionty, urea, kreatinin, kyselina močová, jaterní testy, albumin.

Nutriční stav pacienta před léčbou byl hodnocen pomocí sérové hladiny albuminu, hmotnosti pacienta a procentuálního hmotnostního úbytku. Rovněž byl stanoven nutriční rizikový index (NRI), který komplexně zhodnocuje vliv hladiny albuminu a procentuálního hmotnostního úbytku na nutriční stav, vzorec pro výpočet tohoto indexu je uveden níže:

$$\text{NRI} = 1.59 \times A + 0.417 \times (100 - B)$$

A – hladina albuminu v g/l

B – procentuální úbytek hmotnosti

3.3 LÉČBA

Do roku 2005 byli pacienti léčeni chemoradioterapií sestávající z hyperfrakcionované radioterapie (50 frakcí po 1.08 Gy aplikovaných v průběhu 5 týdnů) a konkomitantní aplikace jednoho ze tří níže uvedených chemoterapeutických režimů. Cílový objem pro radioterapii zahrnoval primární tumor, metastaticky postižené uzliny a spádové uzliny do vzdálenosti 5 cm od primárního tumoru.

Režim č.1

Cisplatina 60 mg/m² D1,22
Fluorouracil 350 mg/m² D1-4, 22-25

Režim č.2

Cisplatina 40 mg/m² D1,8,15,22

Režim č.3

Paklitaxel 150 mg/m² D1,22

Fluorouracil 350 mg/m² D1-3, 22-24

Od roku 2006 byli všichni pacienti léčeni shodným režimem chemoradioterapie: Celková dávka záření 50 Gy byla aplikována normofrakcionací v 25 frakcích po 2 Gy, cílový objem zahrnoval mimo primární tumor a metastaticky postižené uzliny rovněž uzliny nadklíčkové, mediastinální, uzliny v okolí kardie a malé křiviny žaludku, a uzliny celiakální.

Konkomitantně s radioterapií (1. a 5.týden) byly aplikovány dva cykly chemoterapie v níže uvedeném složení, 3.cykus téže chemoterapie byl pak aplikován 8. nebo 9.týden.

Režim č.4

Cisplatina 80 mg/m² D1

Fluorouracil 1000 mg/m² D1-5

Pokud nedošlo v průběhu chemoradioterapie k progresi nemoci a umožnil-li to celkový stav pacienta, následoval po dvou měsících od ukončení neoadjuvantní léčby kurativní resekční výkon – esofagektomie s lymfadenektomií. Pooperační klinické sledování pacientů probíhalo v tříměsíčních intervalech, po dvou letech se interval kontrol prodloužil na půl roku a po pěti letech bez známek nemoci bylo pravidelné sledování ukončeno. V případě progresse nemoci v průběhu dispenzarizace byla nasazena léčba dle charakteru recidivy a stavu pacienta.

3.4 CÍL PRÁCE

Cílem práce je zjistit vliv vybraných potenciálních prognostických parametrů na délku přežití pacientů, a to jak v rámci celého souboru, tak i dále v podskupinách operovaných a neoperovaných pacientů, podskupinách dle typu nádoru (spinozellární karcinom, adenonokarcinom) a podskupinách se staršími a novějšími typem chemoradioterapie.

Zkoumané prognostické parametry:

- Histologický typ
- Vstupní stav uzlin
- Lokalizace tumoru
- Provedení kurativní operace
- Celková dávka cisplatiny
- Celková dávka fluorouracilu
- Celková dávka paklitaxelu
- Aplikace dostatečné dávky radioterapie
- Režim chemoradioterapie
- Zahájení léčby do konce roku 2005 vs zahájení léčby od roku 2006
- Albumin před zahájením léčby
- Leukocyty před zahájením léčby
- Trombocyty před zahájením léčby
- Hemoglobin před zahájením léčby
- Pohlaví
- Věk
- Hmotnost před zahájením léčby
- Nutriční rizikový index (NRI) před zahájením léčby
- Procentuální úbytek hmotnosti před zahájením léčby

3.5 STATISTICKÁ ANALÝZA

Analýza dat byla provedena ve volně šiřitelném statistickém softwaru R, <http://cran.r-project.org/>. Kvalitativní prognostické parametry byly porovnány na základě křivek přežití získaných Kaplan-Meierovou metodou a Mantel-Haenszelovým logrankovým testem, který je pro porovnání skupin využit tam, kde se odhadnuté funkce přežití pro jednotlivé skupiny neprotínají (tj. je splněn alespoň přibližně předpoklad proporcionality rizik). Pokud se funkce přežití kříží, je upřednostněna vážená varianta testu: Peto-Petoovo zobecnění Gehan-Wilcoxonova testu. Pro vyšetření souvislosti doby přežití s veličinami spojitého charakteru a dále pro multivariační analýzu byl použit Coxův model proporcionálních rizik. V použitých datech se vyskytují shodné časy přežití pro několik různých pacientů, pro výpočet je proto použita aproximace využívající Efronovu korekci (přesná metoda je časově náročná). Pro účely snadnější interpretace multivariační analýzy je zvolena dichotomizace spojitých proměnných podle medianu a je využit Coxův model proporcionálních rizik. Je uvažován model, do něž jsou zahrnuty prognostické parametry, jež jsou shledány významnými na hladině 0.25 v jednorozměrné analýze. Poté jsou vyřazeny nejméně významné parametry zahrnuté do modelu tak dlouho, až jsou všechny proměnné v modelu shledány signifikantními. Na závěr jsou opět přidávány již dříve odstraněné proměnné a je sledováno, zdali se kvalita modelu zlepšila a regresní koeficienty pro tyto dříve odstraněné proměnné již budou statisticky významné.

4. VÝSLEDKY

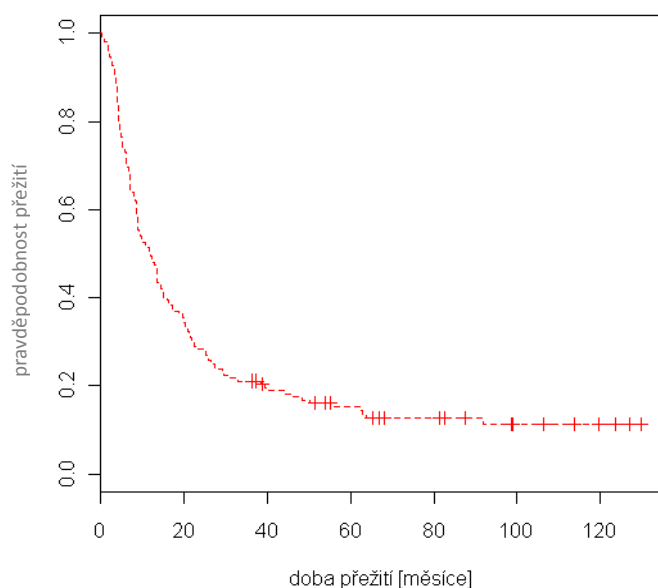
4.1 VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ, DATA O PŘEŽITÍ

Délka přežití udává dobu ode dne zahájení léčby do dne úmrtí nebo do dne posledního kontaktu s pacientem před 19. lednem 2011.

V době hodnocení 132 pacientů zemřelo, 20 pacientů bylo naživu. Minimální doba sledování žijících pacientů činila 36.4 měsíce.

Median přežití celého souboru dosáhl 11.9 měsíce. Jeden rok přežilo 50 % pacientů, tříleté přežití dosáhlo 21 %, odhad pětiletého přežití činil 15 %.

Kaplan-Meierův odhad funkce přežití (celý soubor)



Graf 12: Křivka přežití pacientů v celém souboru

V níže uvedených tabulkách jsou uvedeny základní demografická data (Tab.8), klinická data (Tab.9) a data o přežití pacientů (Tab.10), a to jak v celém souboru, tak i ve třech základních dvojicích podsouborů:

1. Pacienti kurativně operovaní – pacienti bez kurativní operace
2. Pacienti se spinocelulárním karcinomem – pacienti s adenokarcinomem
3. Pacienti léčeni do konce roku 2005 – pacienti léčeni od roku 2006

	Celý soubor	Kurativní operace		Histologický typ		Rok léčby	
		Ano	Ne	Spino	Adeno	Do 2005	Od 2006
Počet	152	83	69	102	50	102	50
žijí/nežijí	132/20	69/14	63/6	88/14	44/6	88/14	44/6
věk	59	58	60	58	60	59	59
% mužů	88	90	86	86	92	89	86

Tabulka 6: Demografická data pro celý soubor a jednotlivé podsoubory

Vysvětlivky:

počet – počet pacientů

věk – v letech, je uveden median pro daný soubor

	Celý soubor	Kurativní operace		Histologický typ		Rok léčby	
		Ano	Ne	Spino	Adeno	Do 2005	Od 2006
% oper.	55	-	-	50	64	66	32
% neop.	45	-	-	50	36	34	68
% spino	67	61	74	-	-	62	78
% adeno	33	39	26	-	-	38	22
% horní	42	31	55	63	0	37	52
% dolní	58	69	45	37	100	63	48
% N0	72	77	67	71	76	79	58
% N+	28	23	33	29	24	21	42

Tabulka 7: Klinická data pro celý soubor a jednotlivé podsoubory

Vysvětlivky:

% oper. – % pacientů z daného souboru, kteří podstoupili kurativní operaci

% neop. – % pacientů z daného souboru, kteří nepodstoupili kurativní operaci

% horní – % pacientů z daného souboru s tumorem v horní nebo střední třetině jícnu

% dolní – % pacientů z daného souboru s tumorem v dolní třetině jícnu nebo gastroesofageální junkci

% N0 – % pacientů z daného souboru, u nichž vstupně nebylo diagnostikováno uzlinové postižení

% N+ – % pacientů z daného souboru, u nichž vstupně bylo diagnostikováno postižení uzlin

	Celý soubor	Kurativní operace		Histologický typ		Rok léčby	
		Ano	Ne	Spino	Adeno	Do 2005	Od 2006
Median	11.9	15.2	8.7	12.5	11.2	9.7	13.7
% 1 rok	50.0	57.8	40.6	52.0	46.0	44.1	62.0
% 3 roky	21.0	26.5	14.5	19.6	24.0	23.5	16.0
% 5 let	15.1	20.3	8.3	15.0	15.7	17.6	0

Tabulka 8: Data o přežití pro celý soubor a jednotlivé podsoubory

Vysvětlivky:

median – median přežití daného souboru v měsících

% 1(3,5) rok – jednoleté (tříleté, pětileté) přežití v %

Níže jsou uvedeny detaily podsouboru kurativně operovaných pacientů:

Pooperační úmrtnost:

Do 1 měsíce	9 z 83	10.8 %
Do 3 měsíců	23 z 83	27.7 %

Tabulka 9: Úmrtnost po kurativní esofagektomii

Míra regrese tumoru po neoadjuvantní chemoradioterapii (pooperační zhodnocení):

ypTN	Počet pacientů	Podíl z kurativně operovaných	Podíl z celého souboru
ypCR	22	26.5 %	14.5 %
ypT+N0(Nx)	40	48.2 %	26.3 %
ypN1	21	25.3 %	13.8 %

Tabulka 10: Míra regrese tumoru po neoadjuvantní chemoradioterapii (pooperační zhodnocení)

Délka přežití kurativně operovaných pacientů podle míry regrese tumoru:

	ypCR	ypT+N0(Nx)	ypN1
median (měsíce)	18.7	16.2	9.1
% 1 rok	63.6	70.0	42.9
% 3 roky	36.4	27.5	14.3
% 5 let	36.4	16.7	9.5

Tabulka 11: Délka přežití kurativně operovaných pacientů podle míry regrese tumoru

4.2 VÝSLEDKY STATISTICKÉ ANALÝZY

K dispozici jsou data 152 pacientů s karcinomem jícnu léčených chemoradioterapií, sledovanou veličinou je délka přežití. Pro každý ze zkoumaných prognostických faktorů je zobrazena tabulka s hladinami významnosti vztahu dotyčného faktoru s délkou přežití a dále graf s křivkami přežití, a to jak pro pacienty v celém souboru tak i v jednotlivých podsouborech. Signifikantně významný vztah (na 5% hladině významnosti v univariační analýze) mezi zkoumaným prognostickým faktorem a délkou přežití je v tabulce zobrazen červeně.

4.2.1 UNIVARIAČNÍ ANALÝZA

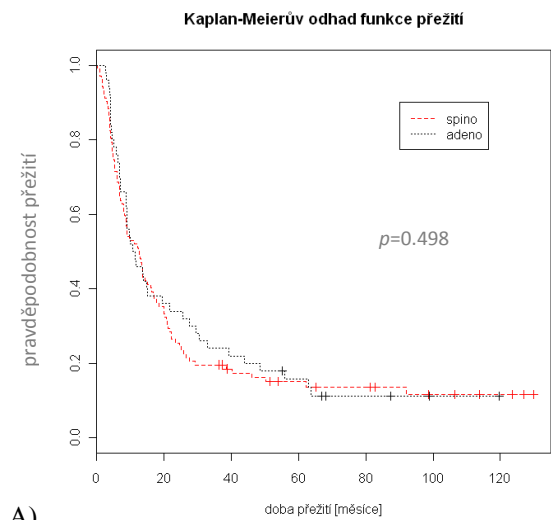
Histologický typ nádoru

Spinocelulární karcinom byl prokázán u 102 pacientů, adenokarcinom u 50 pacientů.

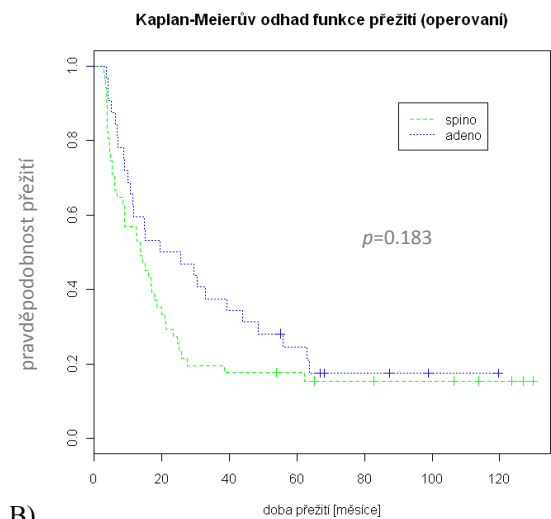
Celý soubor $p=0.498$			
Operovaní	$p=0.183$	Neoperovaní	$p=0.158$
Do 2005	$p=0.247$	Od 2006	$p=0.682$

Tabulka 12: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na histologickém typu nádoru

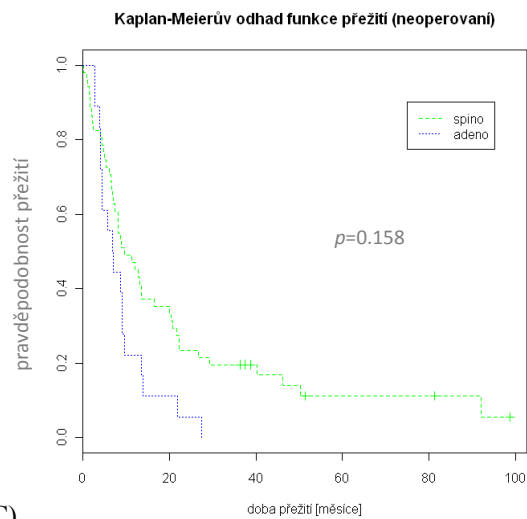
V celém souboru ani v žádném z podsouborů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v přežití mezi pacienty se spinocelulárním karcinomem na jedné straně a pacienty s adenokarcinomem na straně druhé.



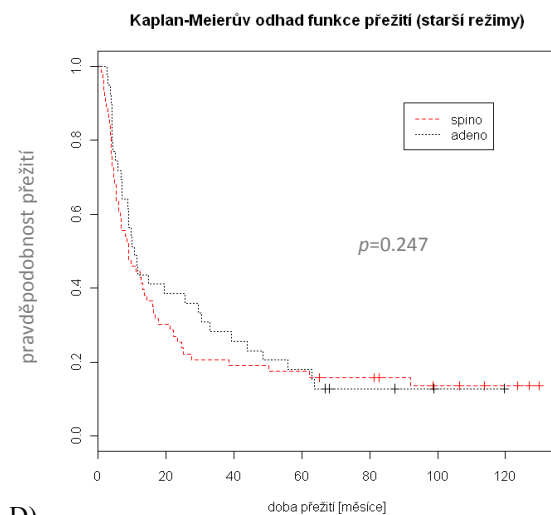
A)



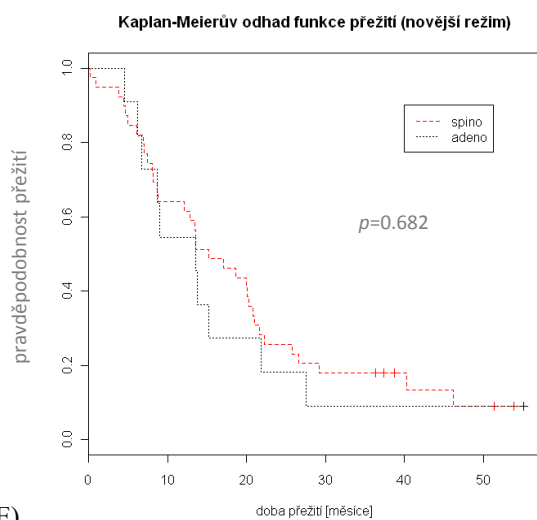
B)



C)



D)



E)

Graf 13: Křivky přežití pacientů se spinocelulárním karcinomem a adenokarcinomem v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), léčených do konce roku 2005 (D) a léčených od roku 2006 (E)

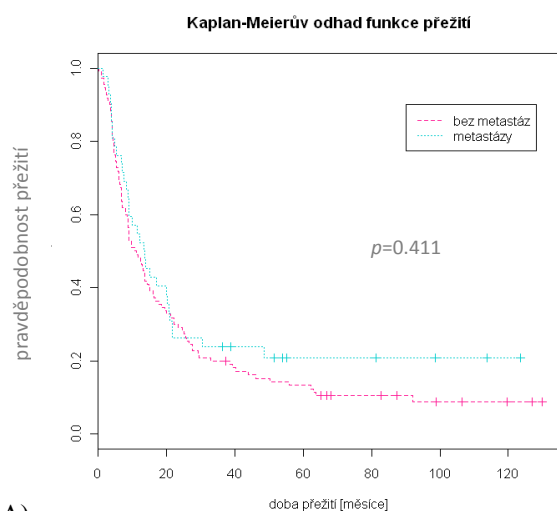
Přítomnost uzlinových metastáz

Předléčebným stagingovým vyšetřením bylo uzlinové postižení popsáno u 42 pacientů, u 110 pacientů nikoli.

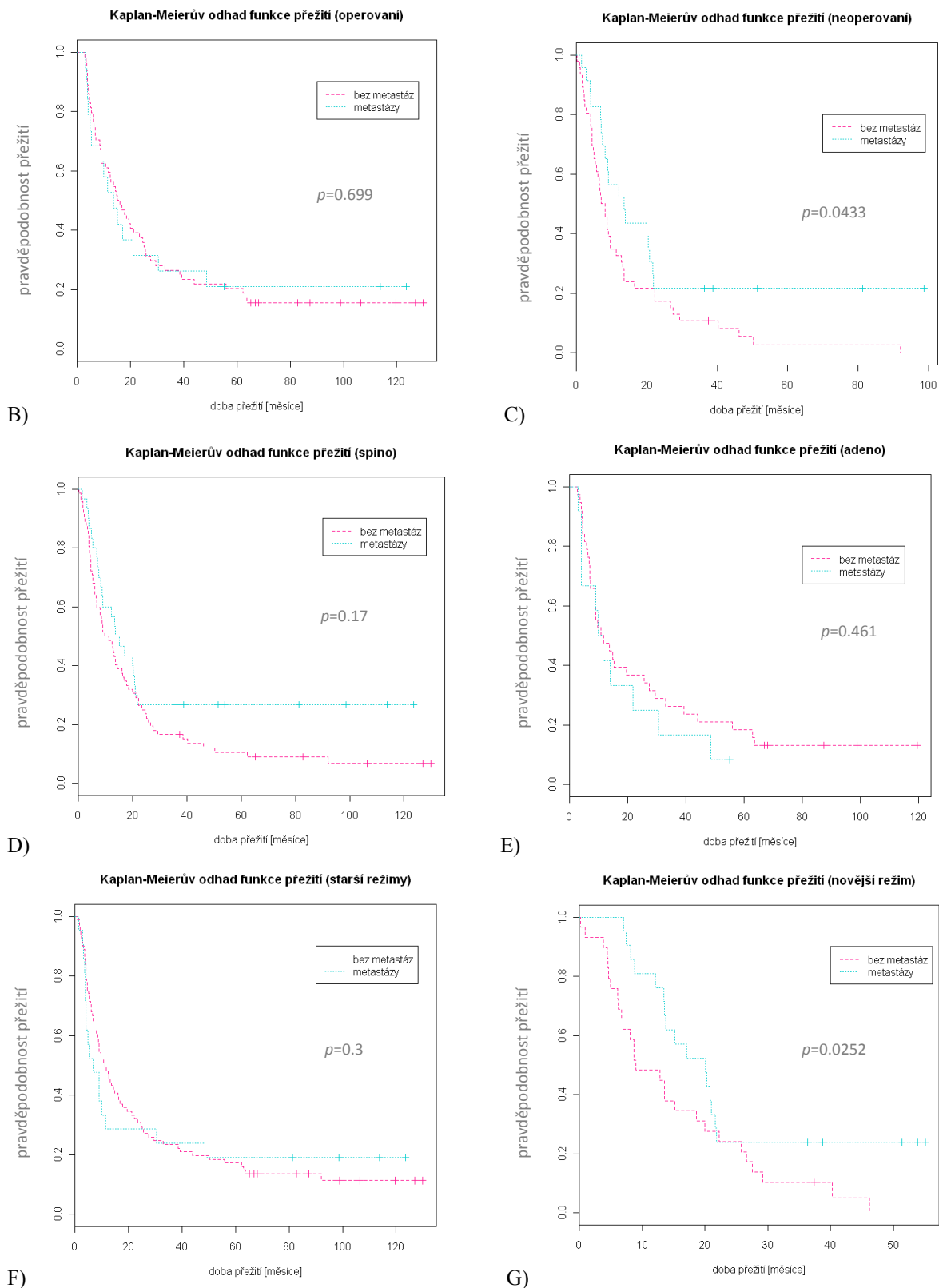
Celý soubor $p=0.411$			
Operovaní	$p=0.699$	Neoperovaní	$p=0.0433$
Spino	$p=0.17$	Adeno	$p=0.461$
Do 2005	$p=0.3$	Od 2006	$p=0.0252$

Tabulka 13: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na přítomnosti uzlinových metastáz při vstupním stagingu

Statisticky významný rozdíl v přežití, ve prospěch delšího přežití pacientů s uzlinovými metastázami, byl zaznamenán v podsouborech neoperovaných pacientů a pacientů léčených od roku 2006.



A)



Graf 14: Křivky přežití pacientů v závislosti na přítomnosti uzlinových metastáz v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F) a léčených od roku 2006 (G)

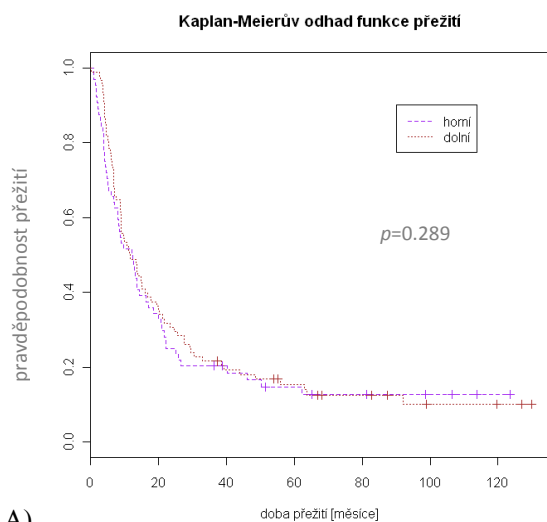
Lokalizace tumoru

Centrum tumoru se u 64 pacientů nacházelo v horní nebo střední třetině jícnu (v grafech zjednodušeně označeno jako „horní“), u 88 pacientů se centrum tumoru nacházelo v dolní třetině jícnu nebo v gastroesofageální junkci (v grafech zjednodušeně označeno jako „dolní“).

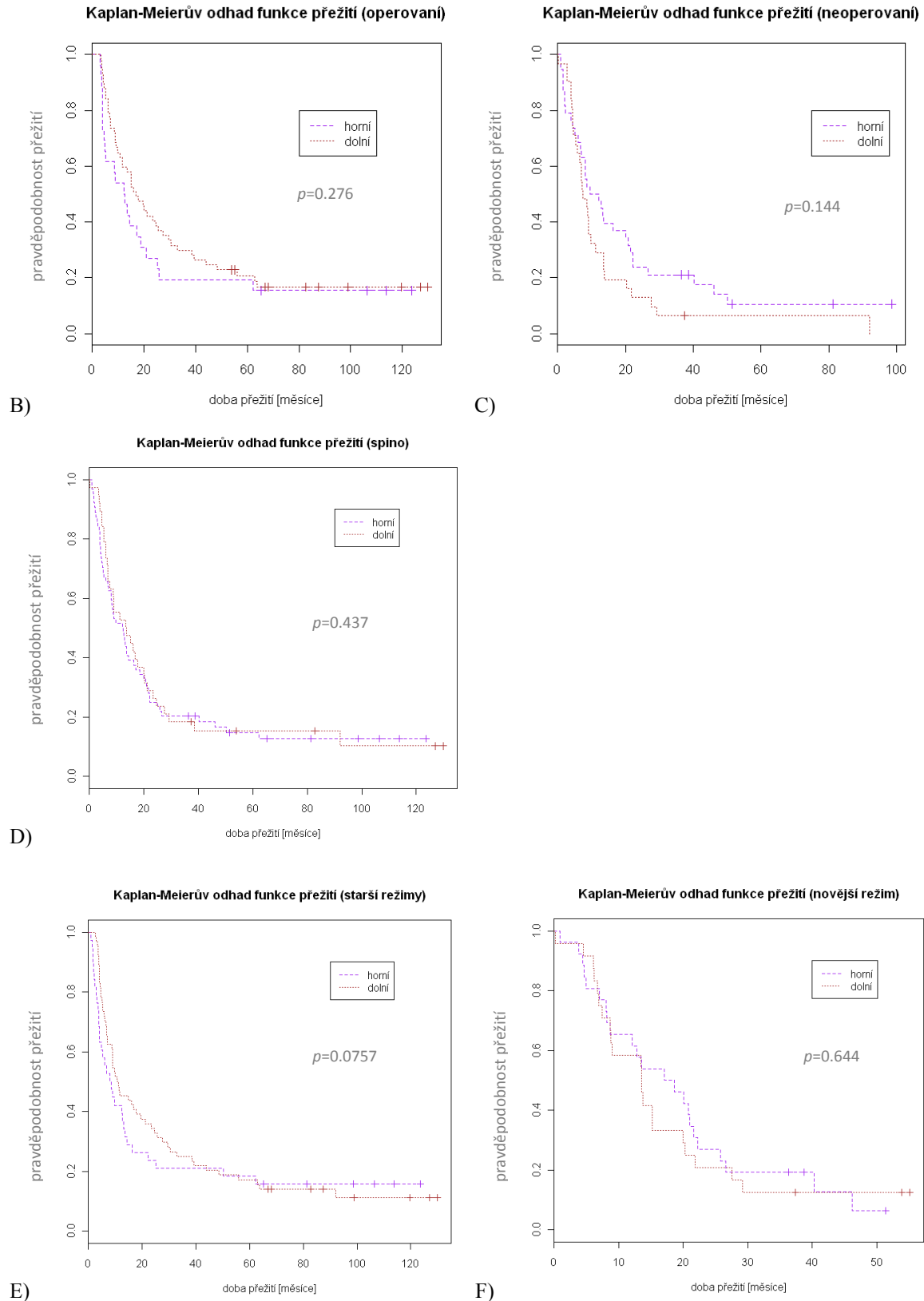
Celý soubor $p=0.289$			
Operovaní	$p=0.276$	Neoperovaní	$p=0.144$
Spino	$p=0.437$	Adeno	-
Do 2005	$p=0.0757$	Od 2006	$p=0.644$

Tabulka 14: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na lokalizaci tumoru

V celém souboru ani v žádném z podsouborů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v přežití mezi pacienty s tumorem uloženým v horní či střední třetině jícnu a pacienty s tumorem v dolní třetině jícnu či gastroesofageální junkci. Podsoubor pacientů s adenokarcinomem nemohl být hodnocen, protože žádný adenokarcinom nebyl lokalizován v horní nebo střední třetině jícnu.



A)



Graf 15: Křivky přežití pacientů v závislosti na lokalizaci tumoru (horní+střední vs dolní+GE junkce) v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), léčených do konce roku 2005 (E) a léčených od roku 2006 (F)

Provedení kurativní operace

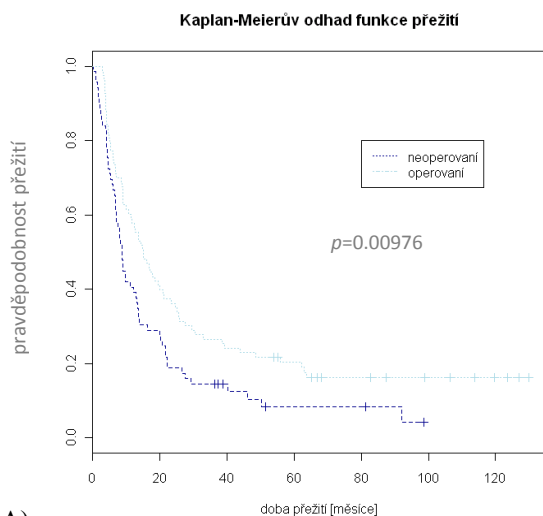
Kurativní operace byla provedena u 83 pacientů, 69 pacientů kurativní operaci neabsolvovalo. Z kurativně operovaných pacientů jich 22 dosáhlo patologické kompletní remise (ypCR), u 40 pacientů byl nalezen reziduální primární tumor bez postižení uzlin (ypT+N0,Nx), u 21 pacientů bylo pooperačně nalezeno postižení uzlin.

Celý soubor $p=0.00976$			
Spino	$p=0.43$	Adeno	$p=0.0000302$
Do 2005	$p=0.00046$	Od 2006	$p=0.647$

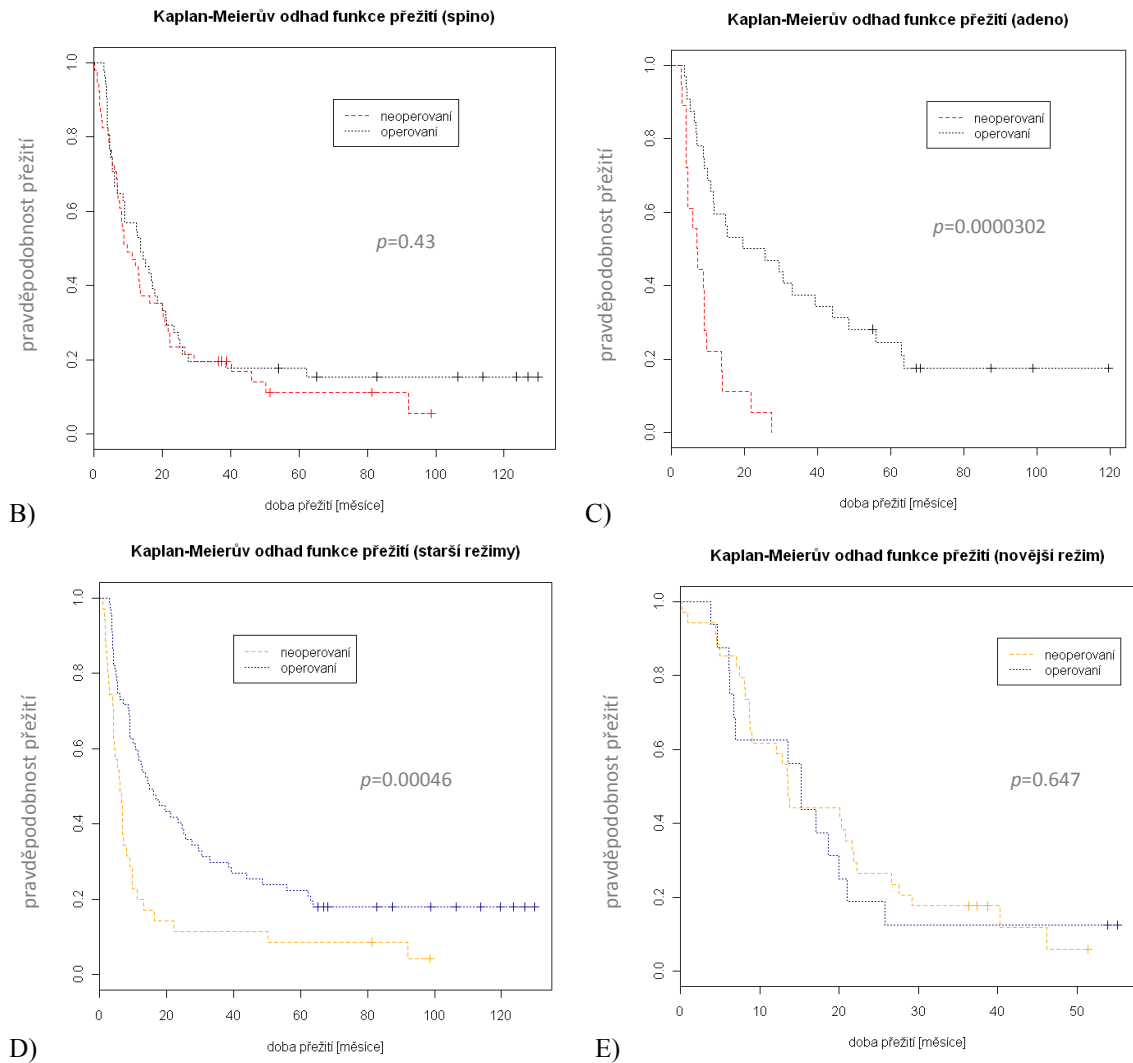
Tabulka 15: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na provedení kurativní operace

Statisticky významně delšího přežití dosahují pacienti po kurativní operaci. Stejný výsledek je zaznamenán též v podsouborech pacientů s adenokarcinomem a pacientů léčených do konce roku 2005.

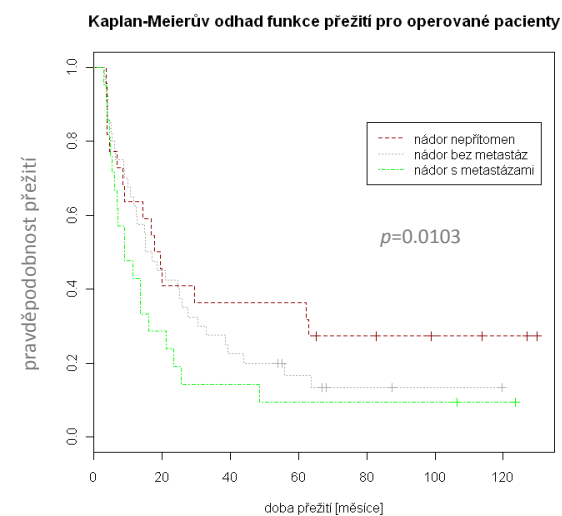
V podsouboru pacientů, kteří podstoupili kurativní operaci, je doplněna analýza přežití v závislosti na výsledku operace. Křivky přežití se signifikantně liší, $p=0.0103$, nejdelší přežití je zaznamenáno pro pacienty, kteří dosáhli kompletní patologické remise, nejkratší přežití naopak u pacientů s pooperačně nalezenými uzlinovými metastázami.



A)



Graf 16: Křivky přežití operovaných a neoperovaných pacientů v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů se spinocelulárním karcinomem (B), adenokarcinomem (C), léčených do konce roku 2005 (D) a léčených od roku 2006 (E)



Graf 17: Křivky přežití kurativně operovaných pacientů v závislosti na míře regrese po chemoradioterapii

Dávka cisplatiny

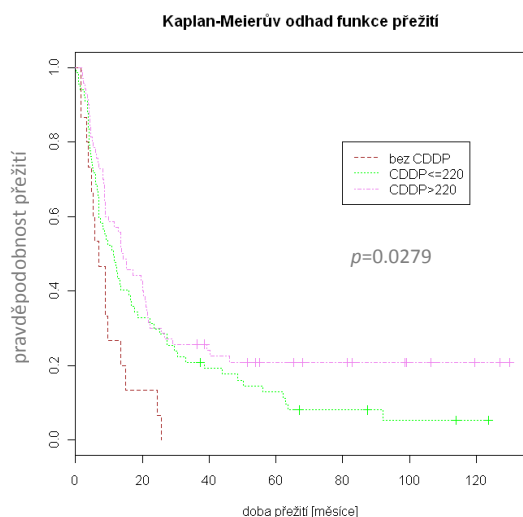
Pacientům byla aplikována cisplatina v dávce v rozmezí 0 - 670 mg, median dávky činí 220 mg. Podle obdržené dávky cisplatiny byli pacienti rozděleni do následujících skupin:

- 0- cisplatina nebyla vůbec aplikována
- 1- méně nebo rovno 220 mg
- 2- více než 220 mg

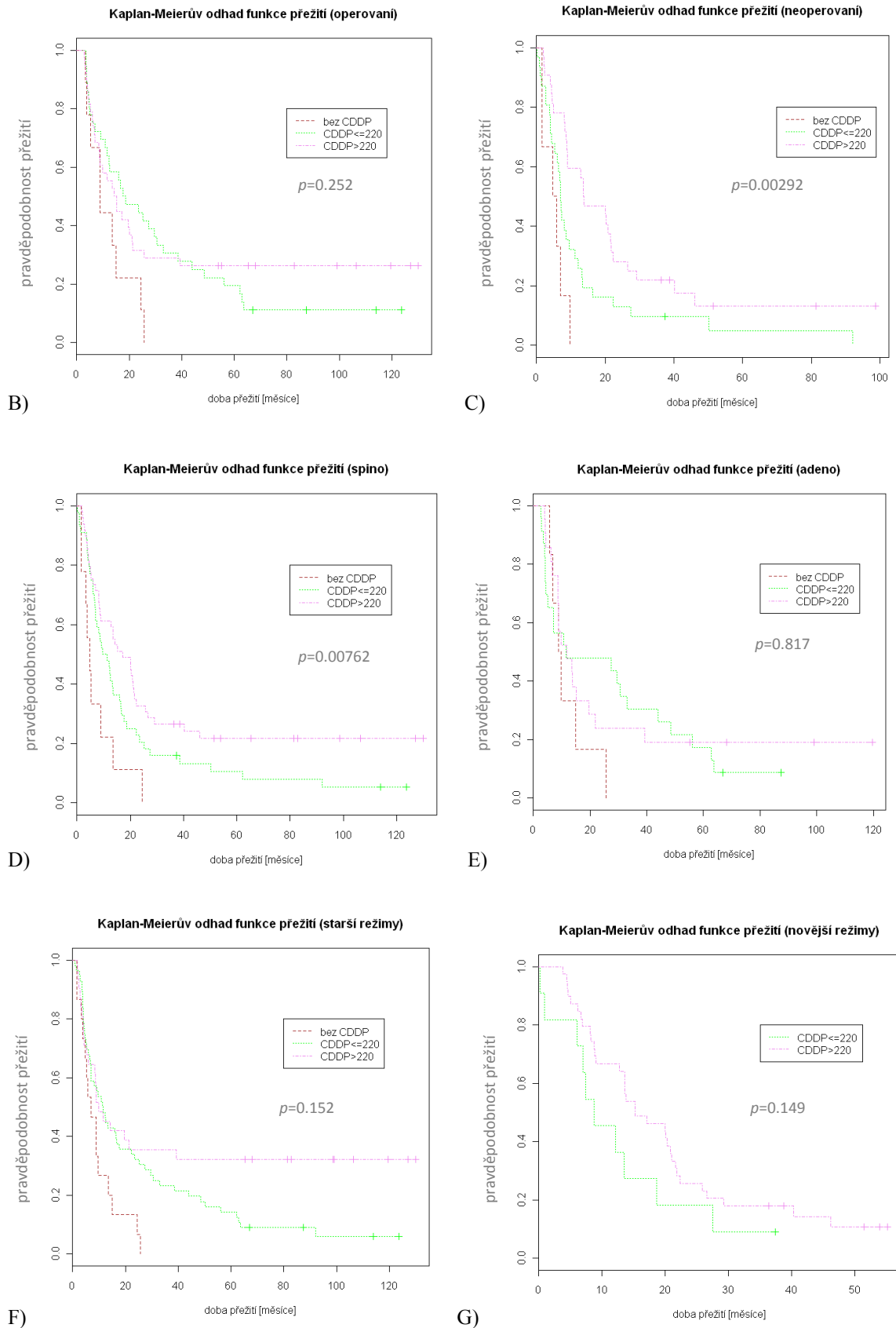
Celý soubor $p=0.0279$			
Operovaní	$p=0.252$	Neoperovaní	$p=0.00292$
Spino	$p=0.00762$	Adeno	$p=0.817$
Do 2005	$p=0.152$	Od 2006	$p=0.149$

Tabulka 16: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na aplikované dávce cisplatiny

Statisticky významný rozdíl v přežití, ve prospěch delšího přežití pacientů s vyšší aplikovanou dávkou cisplatiny, byl zaznamenán v celém souboru, v podsouboru neoperovaných pacientů a rovněž v podsouboru pacientů se spinocelulárním karcinomem. V podsouboru neoperovaných pacientů je podobného výsledku dosaženo i v přímém srovnání skupin 1 a 2, $p=0.00906$.



A)



Graf 18: Křivky přežití pacientů v závislosti na aplikované dávce cisplatin v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F) a léčených od roku 2006 (G)

Dávka fluorouracilu

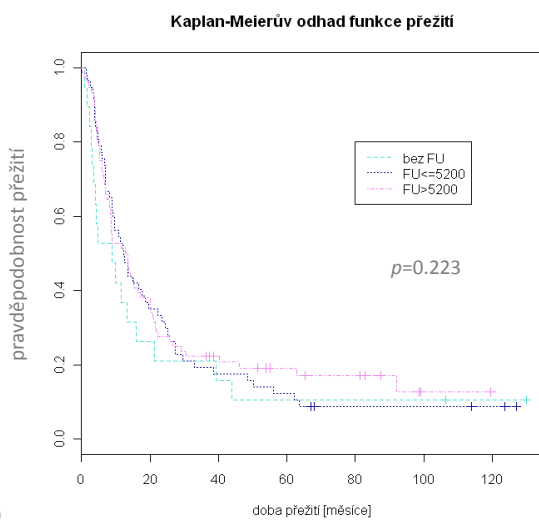
Pacientům byl aplikován fluorouracil v dávce v rozmezí 0 - 24000 mg, median dávky činí 5200 mg. Podle obdržené dávky fluorouracilu byli pacienti rozděleni do následujících skupin:

- 0- fluorouracil nebyl vůbec aplikován
- 1- méně nebo rovno 5200 mg
- 2- více než 5200 mg

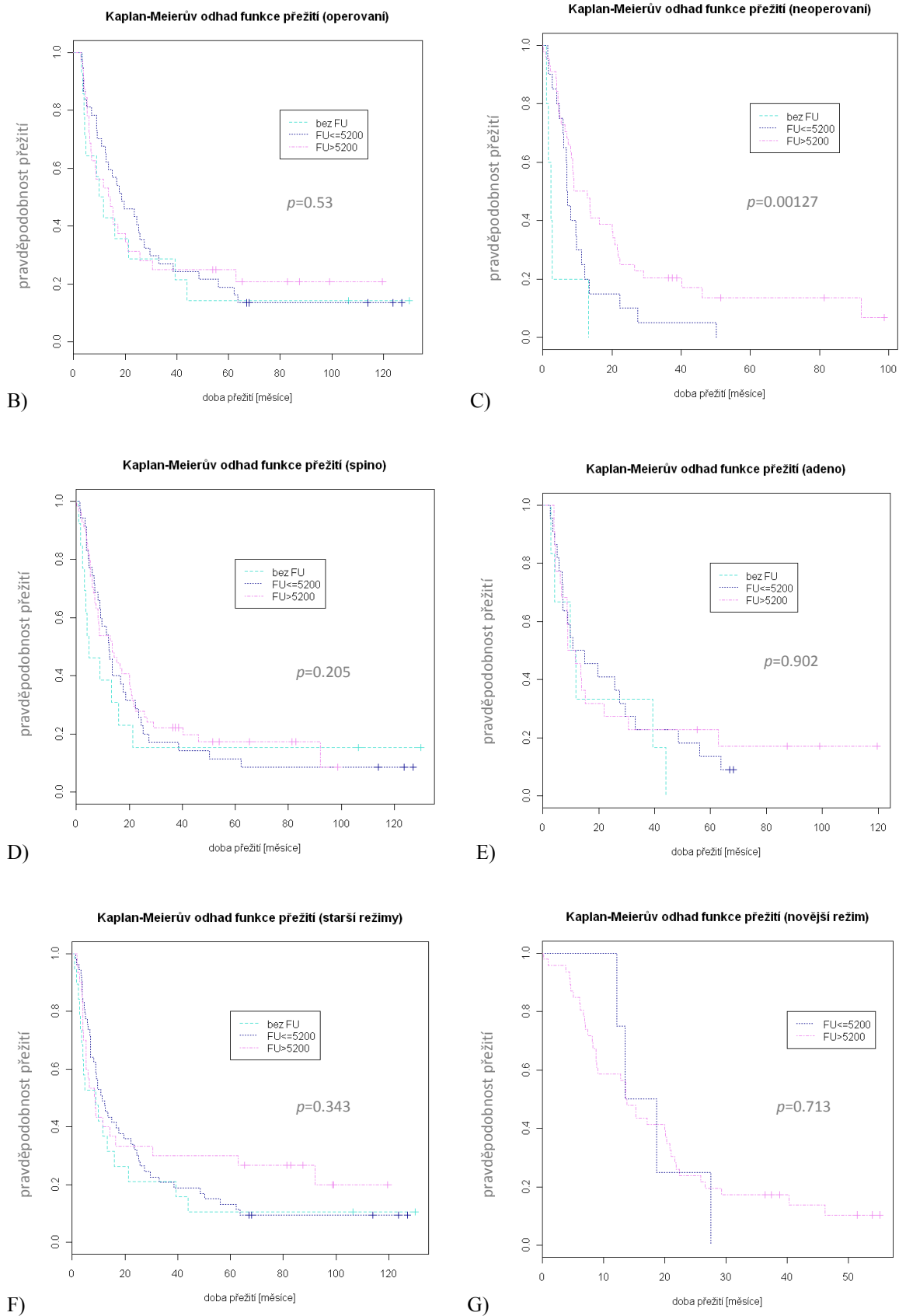
Celý soubor $p=0.223$			
Operovaní	$p=0.53$	Neoperovaní	$p=0.00127$
Spino	$p=0.205$	Adeno	$p=0.902$
Do 2005	$p=0.343$	Od 2006	$p=0.713$

Tabulka 17: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na aplikované dávce fluorouracilu

Statisticky významný rozdíl v přežití, ve prospěch delšího přežití pacientů s vyšší aplikovanou dávkou fluorouracilu, byl zaznamenán pouze v podsouboru neoperovaných pacientů. Přímé srovnání skupin 1 a 2 v tomto podsouboru však již signifikantní rozdíl neprokázalo, $p=0.11$.



A)



Graf 19: Křivky přežití pacientů v závislosti na aplikované dávce fluorouracilu v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F) a léčených od roku 2006 (G)

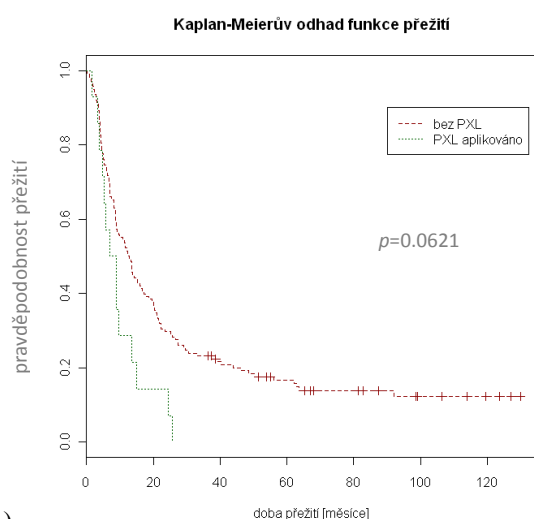
Dávka paklitaxelu

Paklitaxel byl aplikován 14 pacientům (v režimu chemoterapie č.3), maximální aplikovaná dávka tohoto cytostatika činila 600 g. Protože skupina pacientů léčených paklitaxelem je málo početná, nemá význam ji dále stratifikovat. Předmětem srovnání je tedy skupina pacientů léčených paklitaxelem na straně jedné a skupina pacientů, kterým paklitaxel aplikován nebyl, na straně druhé.

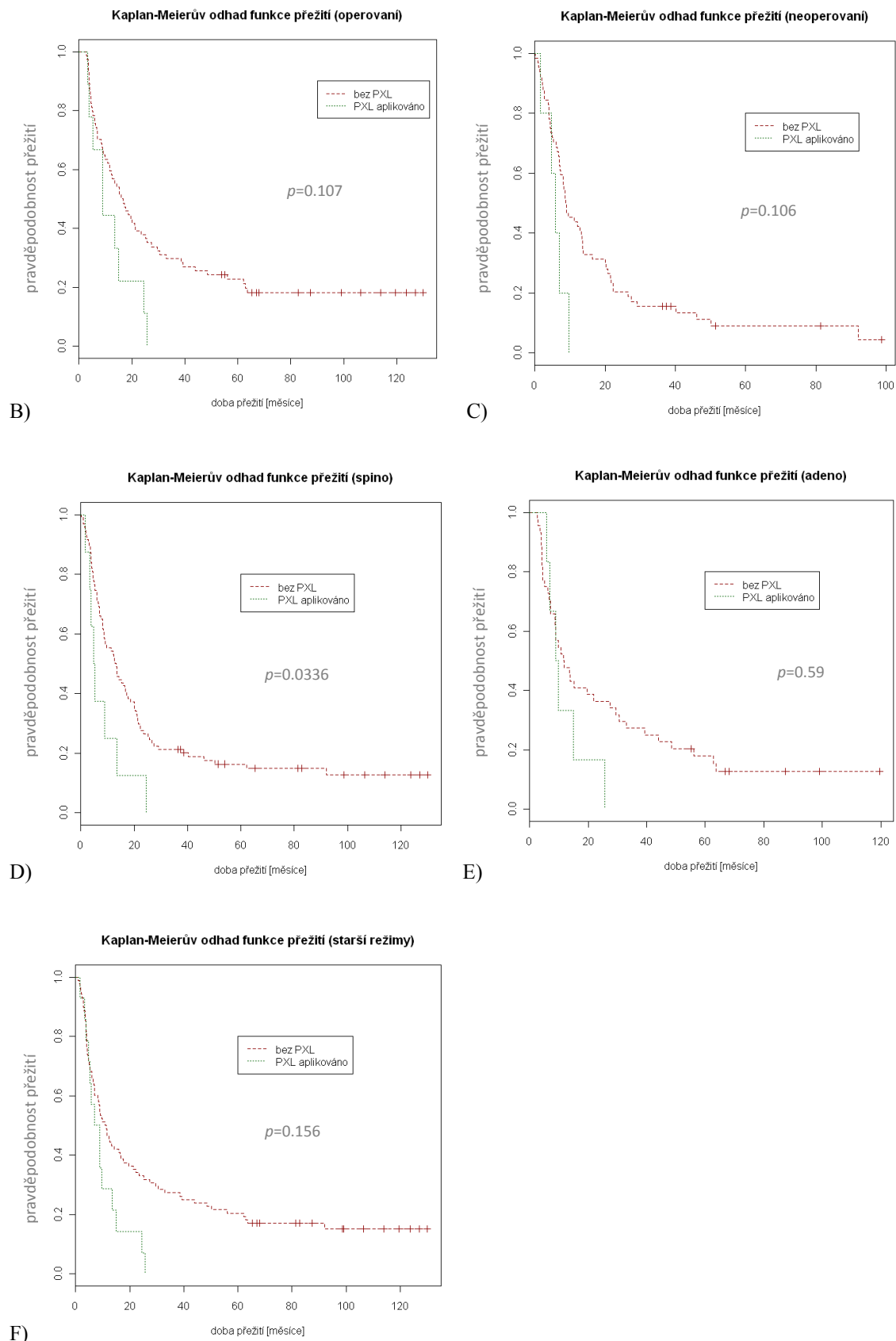
Celý soubor $p=0.0621$			
Operovaní	$p=0.107$	Neoperovaní	$p=0.106$
Spino	$p=0.0336$	Adeno	$p=0.59$
Do 2005	$p=0.156$	Od 2006	-

Tabulka 18: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na zařazení paklitaxelu do neoadjuvantního režimu

V podsouboru pacientů se spinocelulárním karcinomem bylo zaznamenáno statisticky významně kratší přežití pacientů léčených paklitaxelem. Od roku 2006 již paklitaxel není součástí neoadjuvantního režimu.



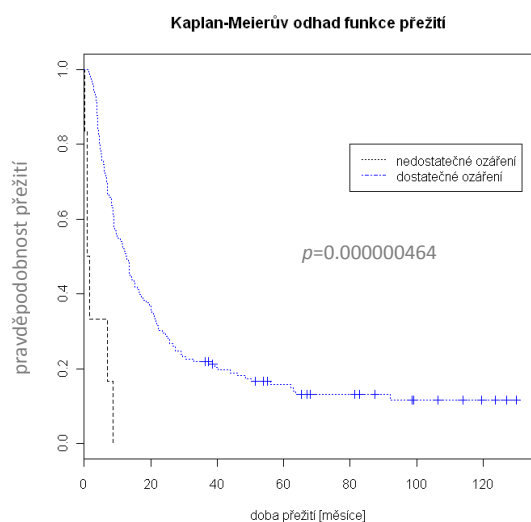
A)



Graf 20: Křivky přežití pacientů v závislosti na aplikaci paklitaxelu v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E) a pacientů léčených do konce roku 2005 (F)

Aplikace dostatečné dávky záření

Dostatečná dávka záření byla arbitrárně stanovena na úrovni 80 % plánované dávky záření. Dostatečná dávka záření byla aplikována u 146 pacientů, nižší dávku záření obdrželo šest pacientů. Vzhledem k nízkému počtu nedostatečně ozářených pacientů je porovnání křivek přežití provedeno pouze v celém souboru. Rozdíl je statisticky významný ve prospěch pacientů, jimž byla aplikována dostatečná dávka záření, $p < 0.0001$.



Graf 21: Křivky přežití pacientů v závislosti na obdržené dávce záření

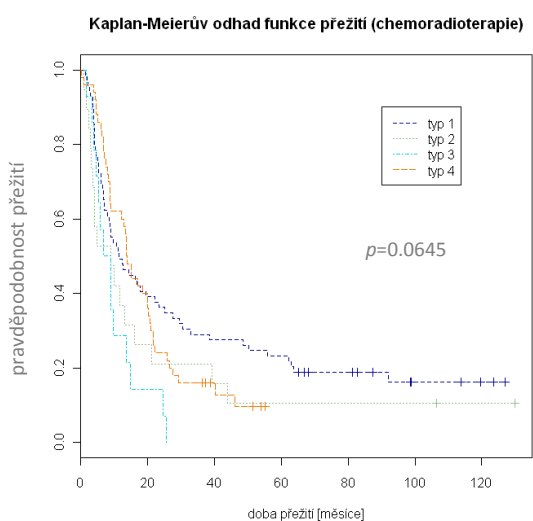
Režim chemoradioterapie

Každý pacient zahájil léčbu jedním ze 4 režimů chemoradioterapie, režimy jsou označeny čísly 1-4, jejich detailní rozpis je uveden výše (strana 52-53). Režimy 1, 2 a 3 byly aplikovány do konce roku 2005, od roku 2006 je pacientům aplikován jednotný režim 4. Počty pacientů léčených jednotlivými režimy chemoradioterapie jsou následující: režim 1: 69 pacientů, režim 2: 19 pacientů, režim 3: 14 pacientů, režim 4: 50 pacientů.

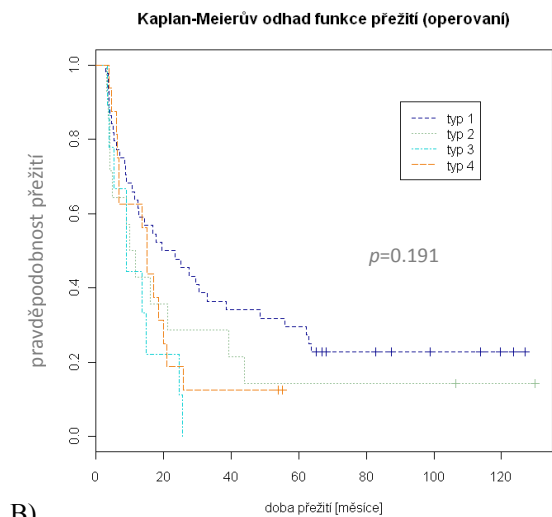
Celý soubor $p=0.0645$			
Operovaní	$p=0.191$	Neoperovaní	$p=0.000207$
Spino	$p=0.0349$	Adeno	$p=0.898$

Tabulka 19: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na režimu chemoradioterapie

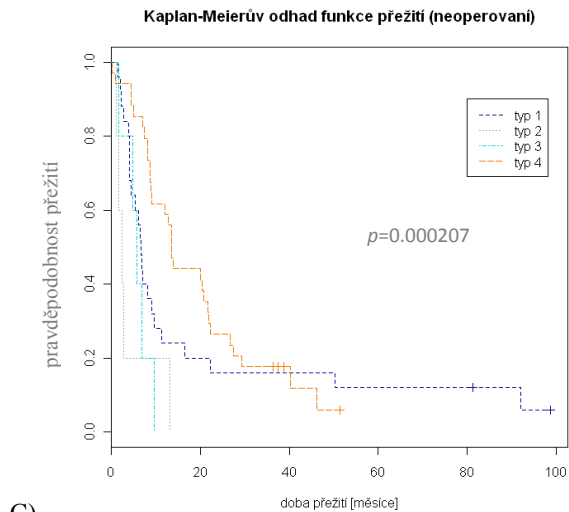
V celém souboru nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v délce přežití pacientů v závislosti na režimu chemoradioterapie, stejného výsledku bylo dosaženo v přímém srovnání režimů 1 a 4 (režimy s největším počtem pacientů), $p=0.833$. Mezi režimy 1, 2 a 3, které byly aplikovány pacientům do konce roku 2005, signifikantní rozdíl v délce přežití zaznamenán nebyl, $p=0.0896$. Z podsouborů byl statisticky významný rozdíl v přežití nalezen mezi neoperovanými pacienty a pacienty se spinocelulárním karcinomem. Přímé srovnání režimů 1 a 4 v podsouboru neoperovaných potvrdilo signifikantní delší přežití pacientů léčených režimem 4, $p=0.0119$.



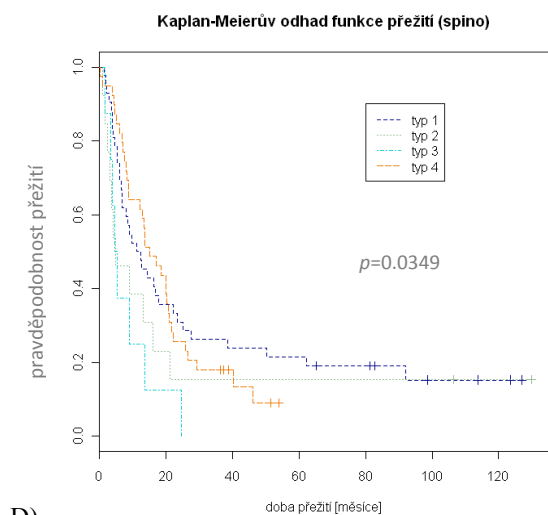
A)



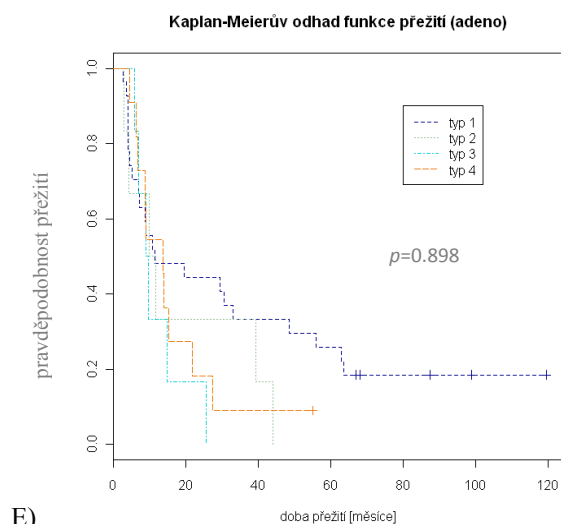
B)



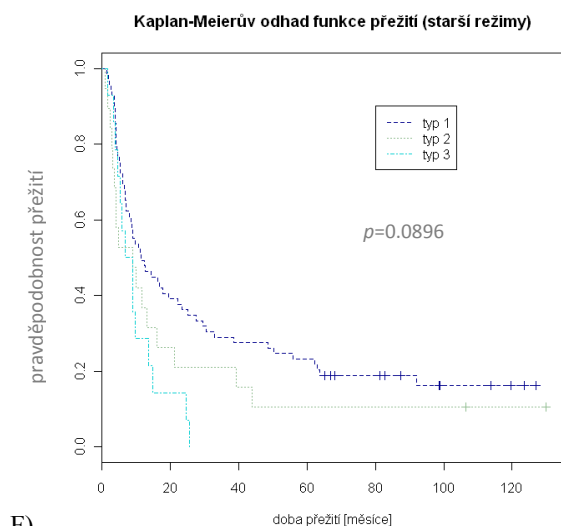
C)



D)



E)



F)

Graf 22: Křivky přežití pacientů v závislosti na typu režimu chemoradioterapie v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F)

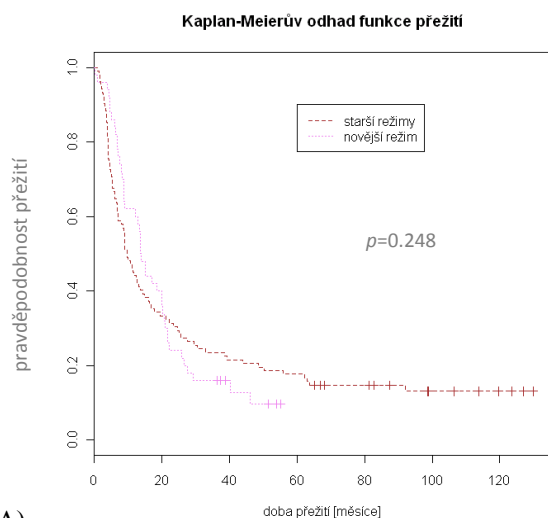
Léčba do konce roku 2005 vs. léčba od roku 2006

Staršími režimy chemoradioterapie (do konce roku 2005) bylo léčeno 102 pacientů, novějším režimem (od roku 2006) pak 50 pacientů.

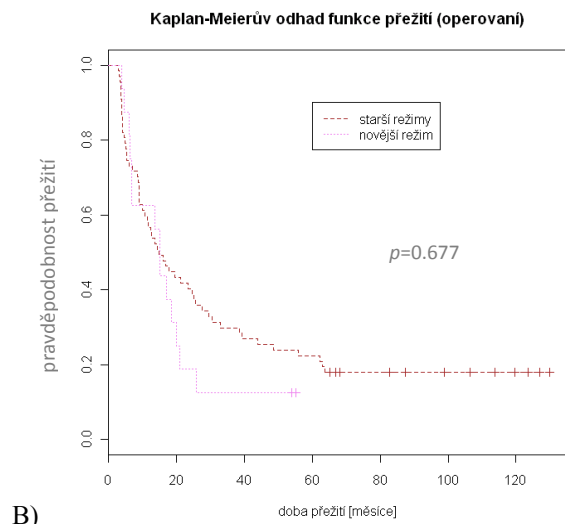
Celý soubor $p=0.248$			
Operovaní	$p=0.677$	Neoperovaní	$p=0.000718$
Spino	$p=0.132$	Adeno	$p=0.963$

Tabulka 20: Statistický rozdíl v délce přežití mezi pacienty léčenými před a po přelomu let 2005/2006

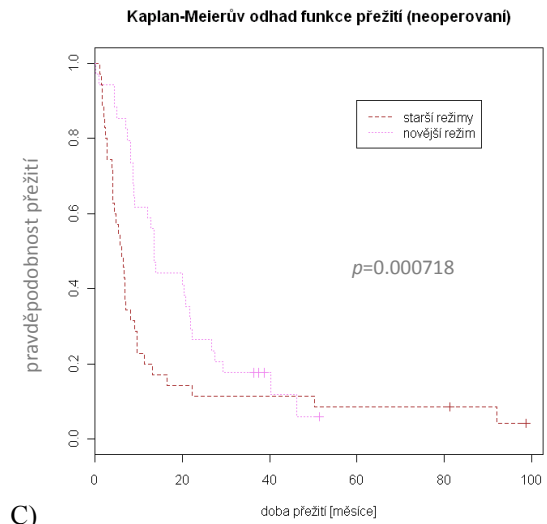
Statisticky významný rozdíl v délce přežití, ve prospěch pacientů léčených novějším režimem chemoterapie (pacienti léčeni od roku 2006), byl zaznamenán v podsouboru neoperovaných pacientů, $p<0.001$. V celém souboru a v ostatních podsouborech nebyl významný rozdíl v délce přežití zaznamenán.



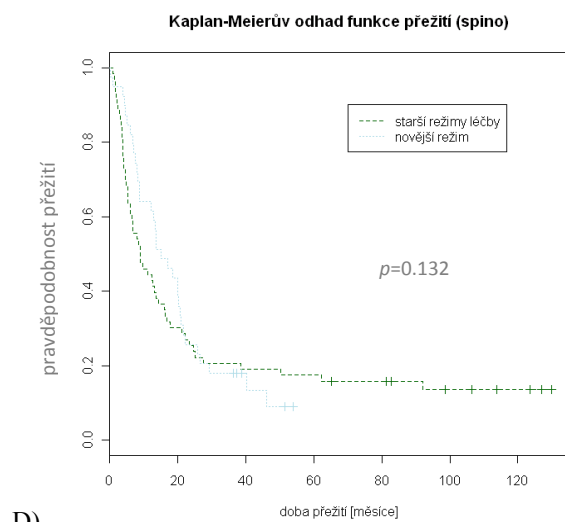
A)



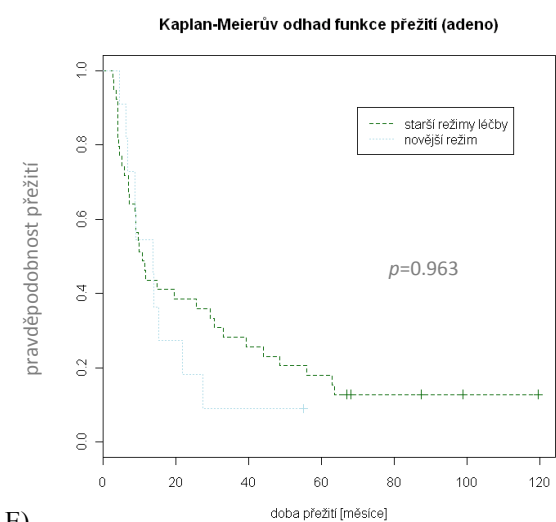
B)



C)



D)



E)

Graf 23: Křivky přežití pacientů v závislosti na datu zahájení léčby (do konce roku 2005 vs od roku 2006) v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), s adenokarcinomem (E)

Albumin

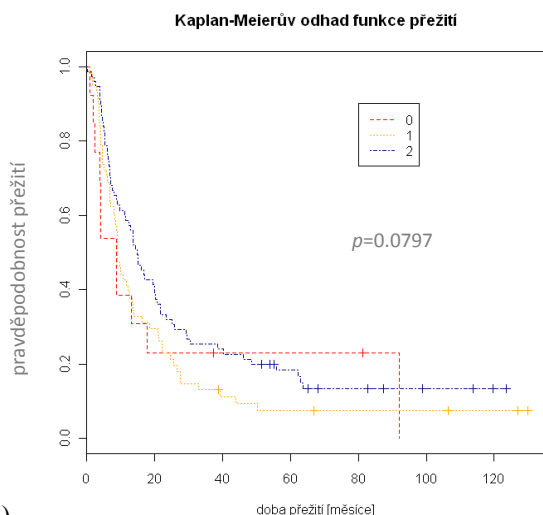
V souboru pacientů byly zaznamenány předléčebné hladiny albuminu v rozmezí 28.1 - 50.7 g/l s medianem 41.7 g/l. Normální rozmezí hodnot pro albumin činí 35 - 50 g/l. K překročení hodnoty 50 g/l, horní meze pro albumin, došlo pouze u jednoho pacienta. Podle hladiny albuminu byli pacienti rozděleni do následujících skupin:

- 0- méně než 35.0 g/l
- 1- 35.0 - 41.6 g/l
- 2- 41.7 g/l a více

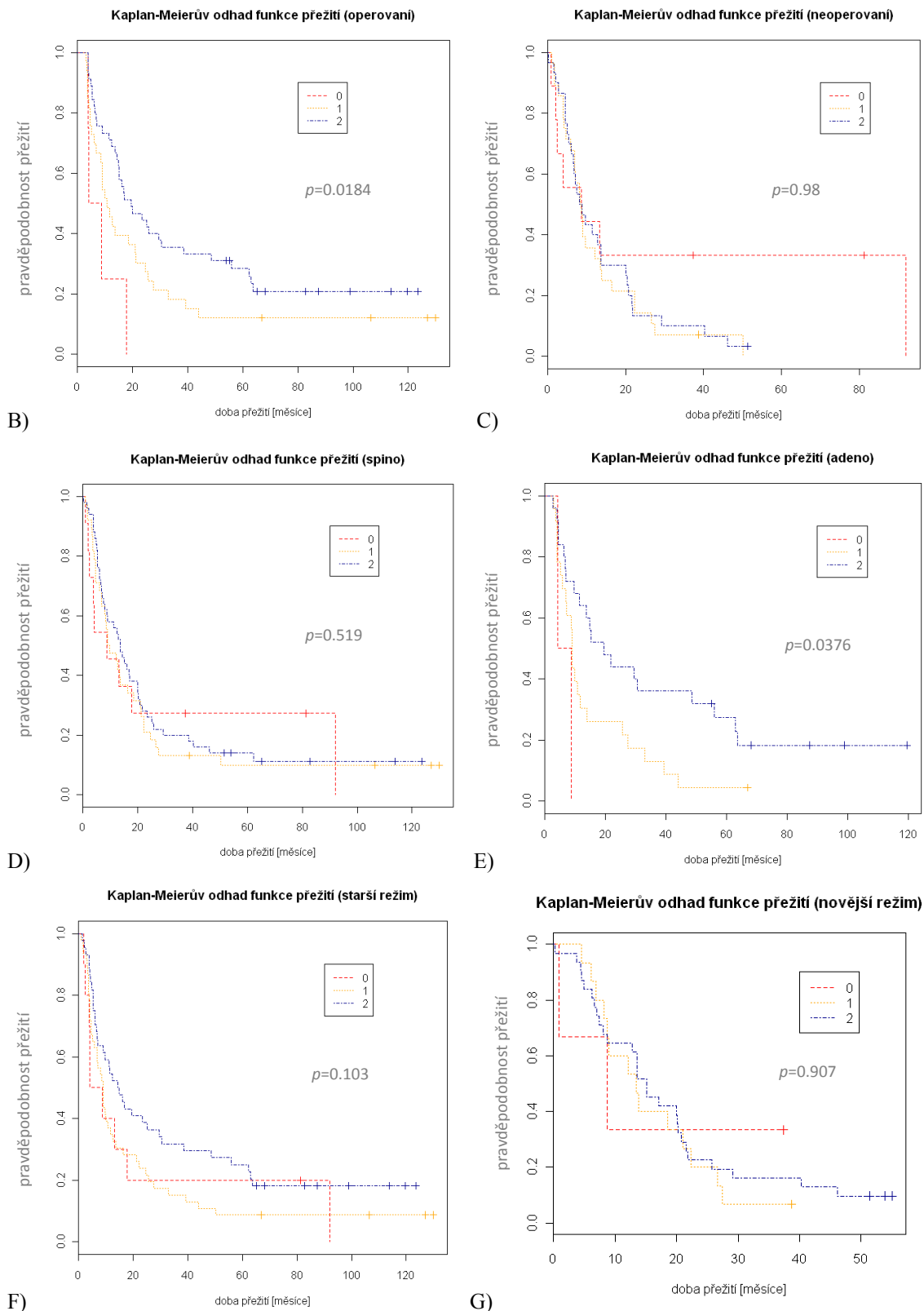
Celý soubor $p=0.0797$			
Operovaní	$p=0.0184$	Neoperovaní	$p=0.98$
Spino	$p=0.519$	Adeno	$p=0.0376$
Do 2005	$p=0.103$	Od 2006	$p=0.907$

Tabulka 21: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na předléčebné hladině albuminu

Statisticky významný rozdíl v přežití mezi pacienty ve třech skupinách podle hladiny albuminu, vždy ve prospěch delšího přežití pacientů s vyšší hladinou albuminu, byl zaznamenán v podsouborech operovaných pacientů a pacientů s adenokarcinomem. Protože v podsouboru operovaných zahrnuje skupina 0 pouze čtyři pacienty, je proveden také test pouze pro zbylé dvě skupiny 1 a 2, kde je rovněž dosaženo signifikantního výsledku, $p=0.038$, ve prospěch delšího přežití operovaných pacientů s vyšší hladinou albuminu.



A)



Graf 24: Křivky přežití pacientů v závislosti na předléčebné hladině albuminu v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F) a léčených od roku 2006 (G)

Leukocyty

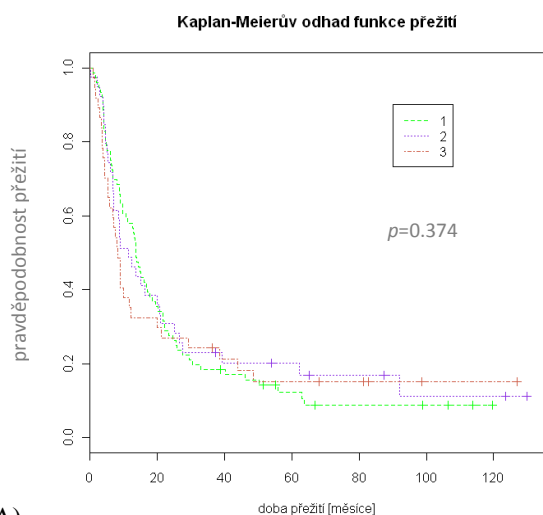
V souboru pacientů byly zaznamenány předléčebné hodnoty leukocytů v rozmezí 4.1 - 14.5 x 10⁹/l s medianem 8.25 x 10⁹/l. Normální rozmezí hodnot pro leukocyty činí 4 - 10 x 10⁹/l. Podle hodnoty leukocytů byly pacienti zařazeni do následujících skupin:

- 1- 4.0 - 8.25 x 10⁹/l
- 2- 8.25 - 10.0 x 10⁹/l
- 3- více než 10.0 x 10⁹/l

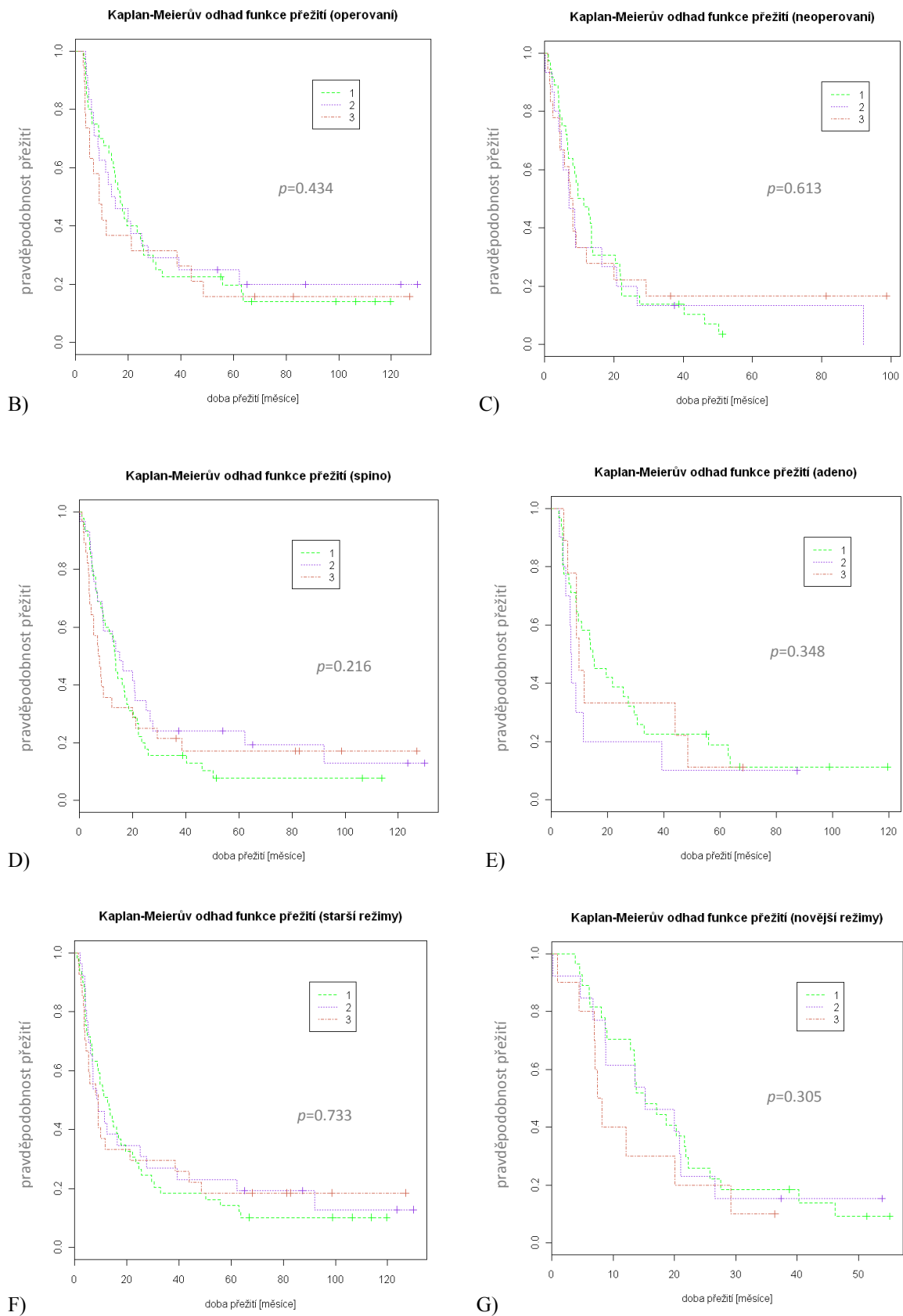
Celý soubor $p=0.374$			
Operovaní	$p=0.434$	Neoperovaní	$p=0.613$
Spino	$p=0.216$	Adeno	$p=0.348$
Do 2005	$p=0.733$	Od 2006	$p=0.305$

Tabulka 22: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na předléčebné hladině leukocytů

V celém souboru ani v žádném z podsouborů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v přežití mezi pacienty ve třech skupinách podle hodnoty leukocytů.



A)



Graf 25: Křivky přežití pacientů v závislosti na předléčebné hodnotě leukocytů v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F) a léčených od roku 2006 (G)

Trombocyty

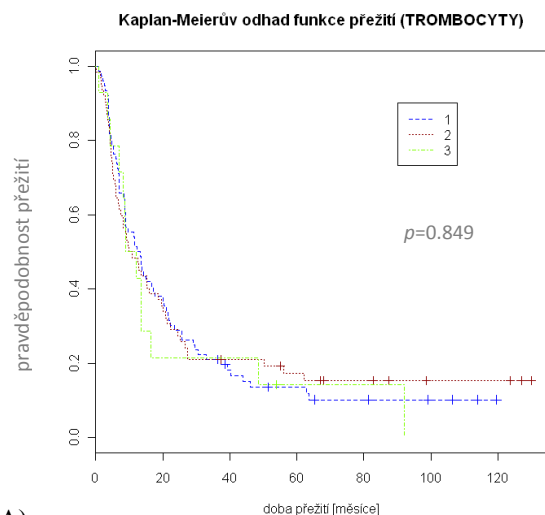
V souboru pacientů byly zaznamenány předléčebné hodnoty trombocytů v rozmezí 122 - 638 x 10⁹/l s medianem 255.5 x 10⁹/l. Normální rozmezí hodnot pro trombocyty činí 150 - 400 x 10⁹/l. Trombocyty pod dolní hranicí normy byly nalezeny pouze u 4 pacientů. Podle hodnoty trombocytů byli pacienti rozděleni do následujících skupin:

- 1- méně než 255.5 x 10⁹/l
- 2- 255.5 - 400 x 10⁹/l
- 3- více než 400 x 10⁹/l

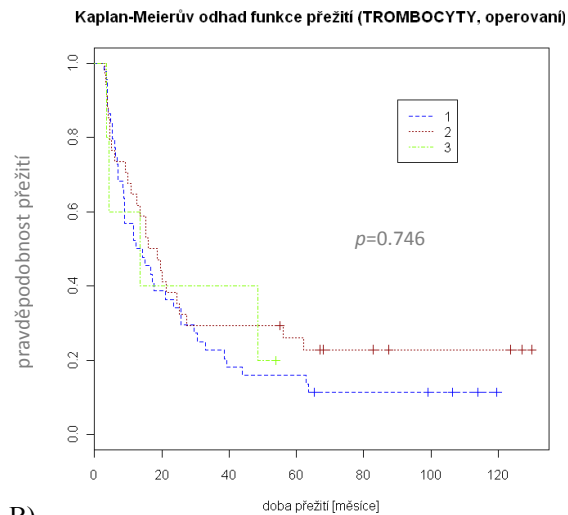
Celý soubor $p=0.849$			
Operovaní	$p=0.746$	Neoperovaní	$p=0.335$
Spino	$p=0.67$	Adeno	$p=0.655$
Do 2005	$p=0.999$	Od 2006	$p=0.369$

Tabulka 23: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na předléčebné hladině trombocytů

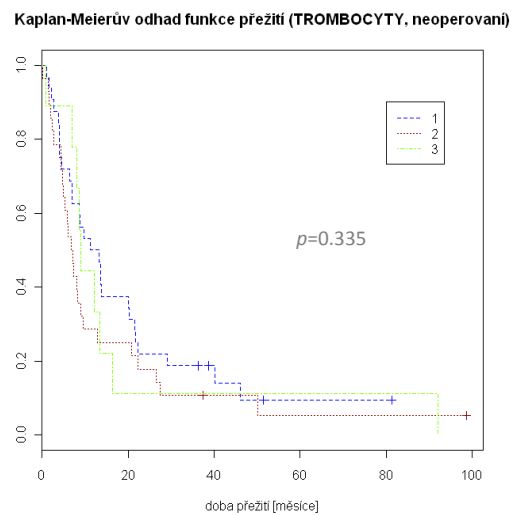
V celém souboru ani v žádném z podsouborů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v přežití mezi pacienty ve třech skupinách podle hodnoty trombocytů.



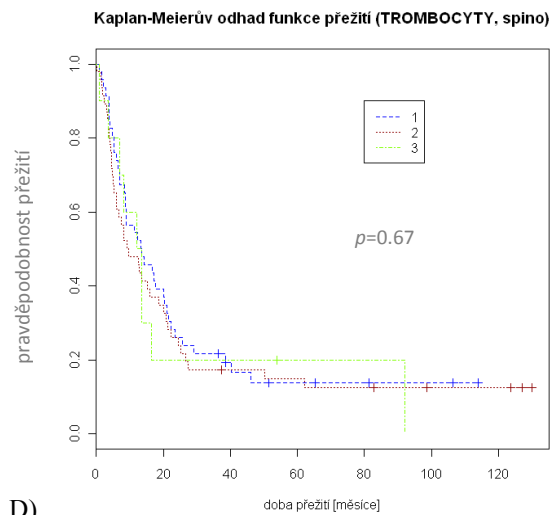
A)



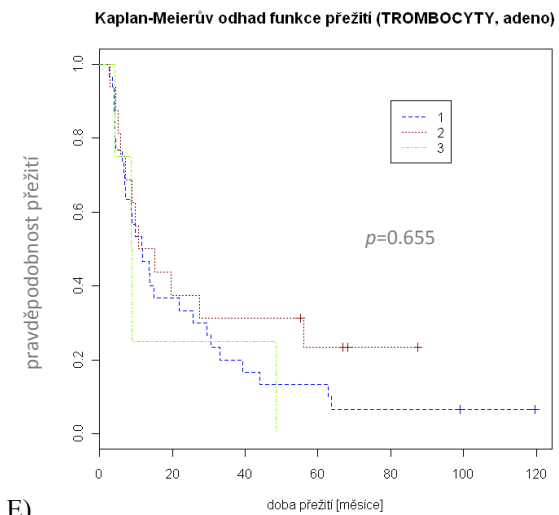
B)



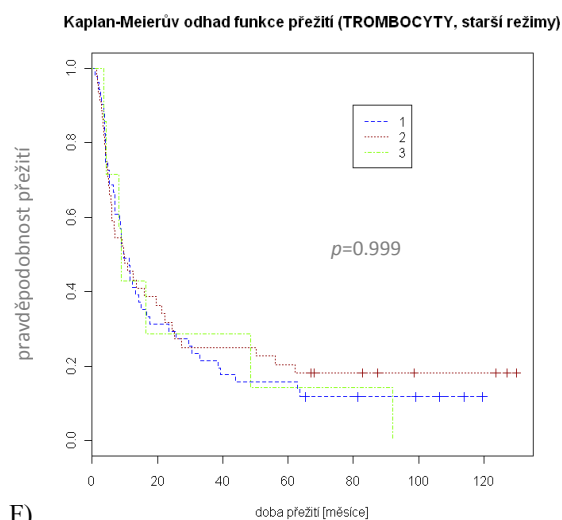
C)



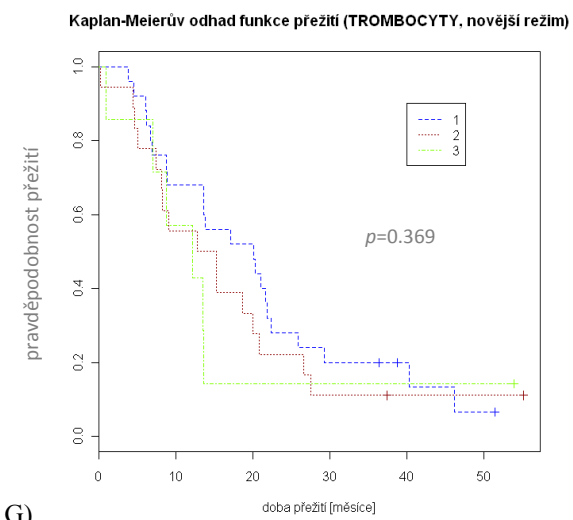
D)



E)



F)



G)

Graf 26: Křivky přežití pacientů v závislosti na předléčebné hodnotě trombocytů v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F) a léčených od roku 2006 (G)

Hemoglobin

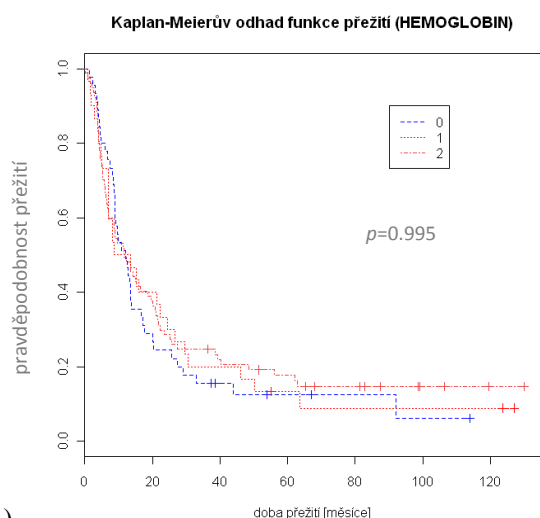
V souboru pacientů byly zaznamenány předléčebné hodnoty hemoglobinu v rozmezí 98 - 178 g/l s medianem 141 g/l pro muže a 132.5 g/l pro ženy. Normální rozmezí hodnot hemoglobinu je rozdílné pro muže (135 - 175 g/l) a pro ženy (120 - 160 g/l). Nadlimitní hodnoty byly naměřeny pouze u čtyř pacientů. Pacienti byli podle hodnoty hemoglobinu rozděleni do následujících skupin:

- 0- pacienti s podlimitní hladinou hemoglobinu (ženy pod 120 g/l, muži pod 135 g/l)
- 1- pacienti s hodnotami mezi dolní hranicí normy a medianem (ženy 120 - 132.5 g/l, muži 135 - 141 g/l)
- 2- pacienti s hodnotami nad medianem (ženy více než 132.5 g/l, muži více než 141 g/l)

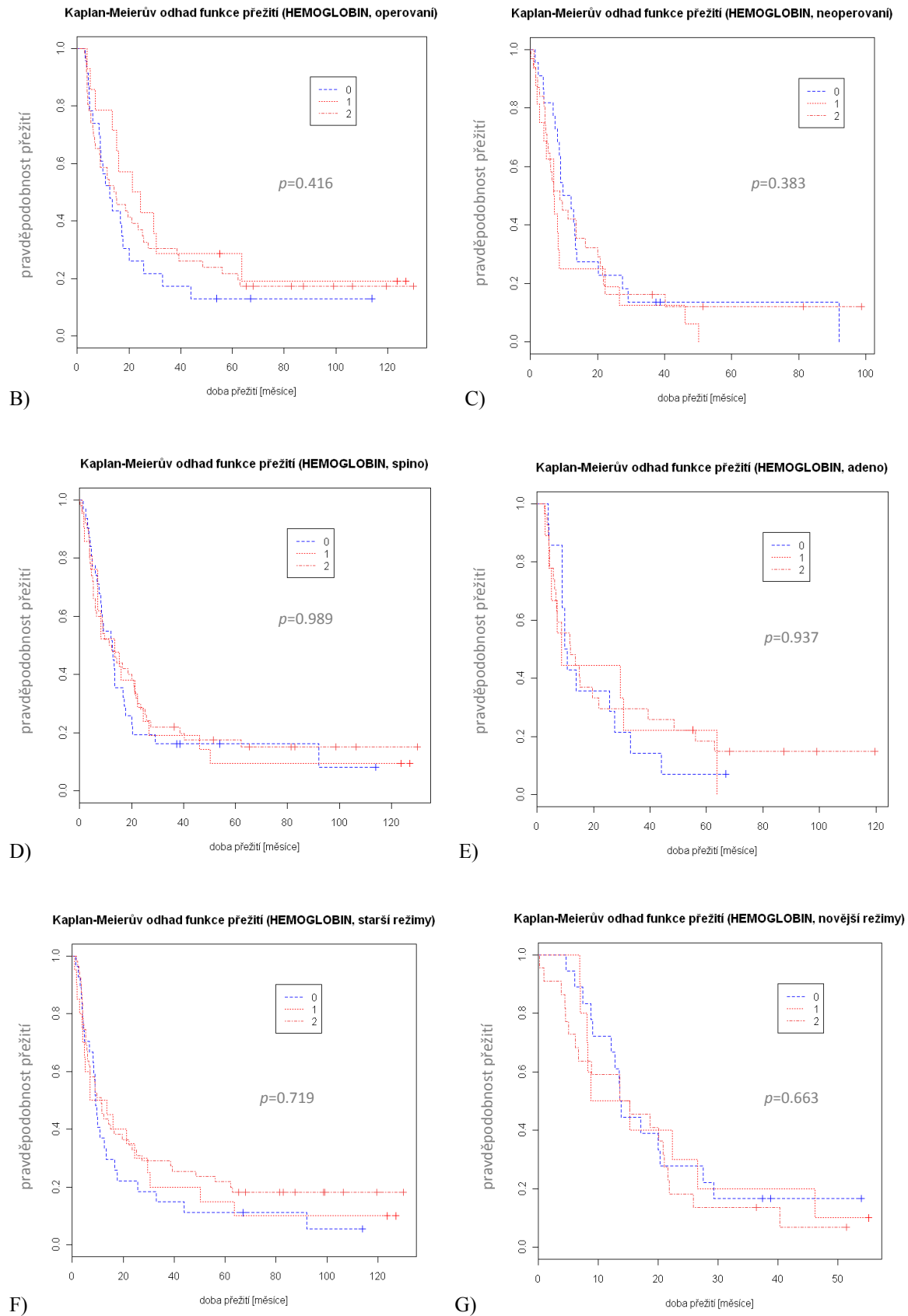
Celý soubor $p=0.995$			
Operovaní	$p=0.416$	Neoperovaní	$p=0.383$
Spino	$p=0.989$	Adeno	$p=0.937$
Do 2005	$p=0.719$	Od 2006	$p=0.663$

Tabulka 24: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na předléčebné hladině hemoglobinu

V celém souboru ani v žádném z podsouborů nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v přežití mezi pacienty ve třech skupinách podle hodnoty hemoglobinu.



A)



Graf 27: Křivky přežití pacientů v závislosti na předléčebné hodnotě hemoglobinu v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F) a léčených od roku 2006 (G)

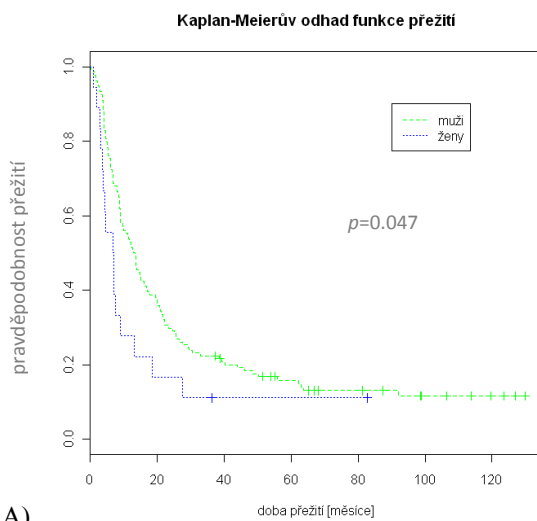
Pohlaví

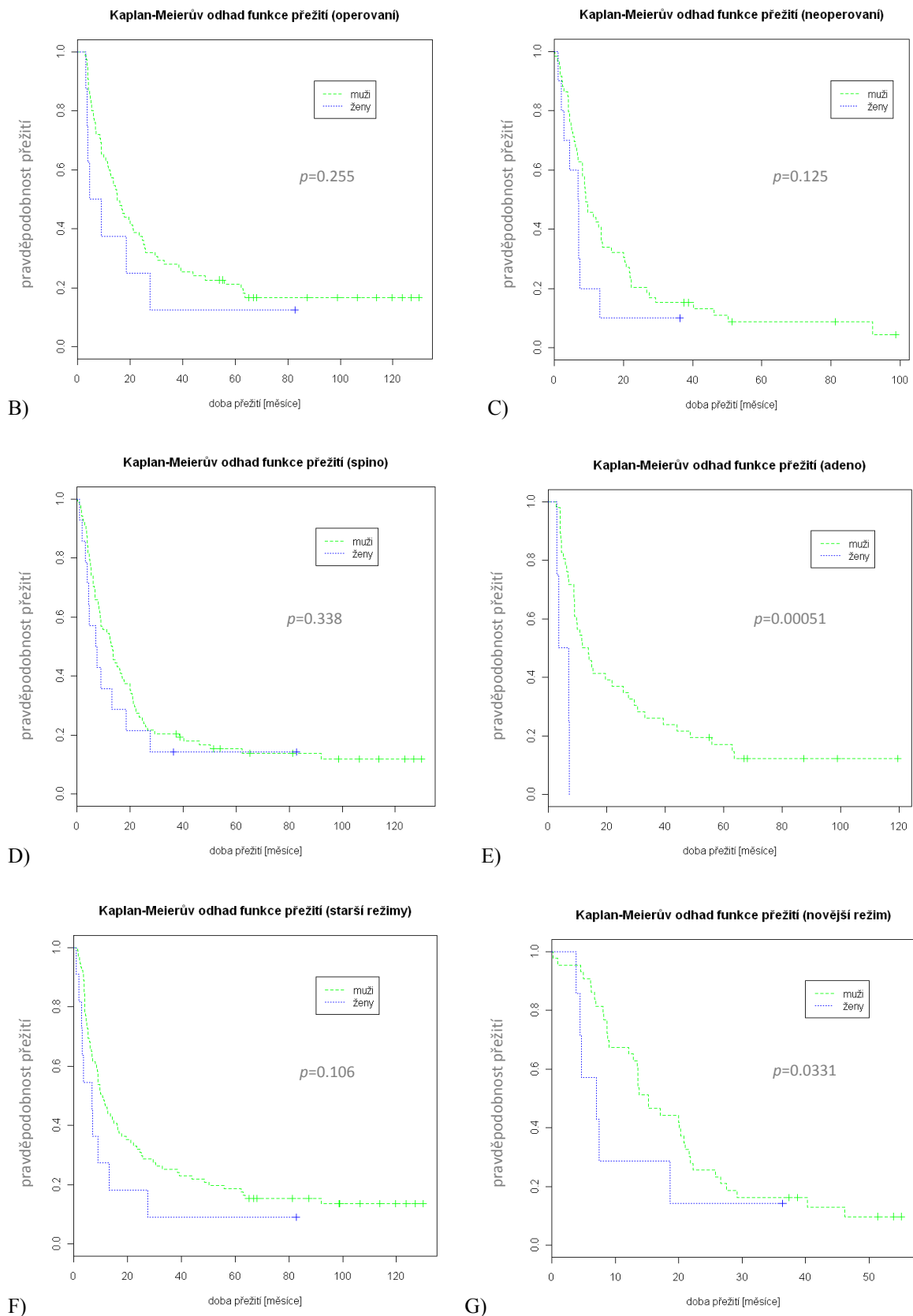
V souboru je zastoupeno 134 mužů a 18 žen.

Celý soubor $p=0.047$			
Operovaní	$p=0.255$	Neoperovaní	$p=0.125$
Spino	$p=0.338$	Adeno	$p=0.00051$
Do 2005	$p=0.106$	Od 2006	$p=0.0331$

Tabulka 25: Statistický rozdíl v délce přežití v závislosti na pohlaví

Statisticky významný rozdíl v délce přežití mezi pohlavími byl zaznamenán jednak v celém souboru, a jednak v podsouborech pacientů s adenokarcinomem a pacientů léčených od roku 2006. V uvedených souborech bylo prokázáno delší přežití mužů oproti ženám.





Graf 28: Křivky přežití mužů a žen v celém souboru (A) a v podsouborech pacientů operovaných (B), neoperovaných (C), se spinocelulárním karcinomem (D), adenokarcinomem (E), léčených do konce roku 2005 (F) a léčených od roku 2006 (G)

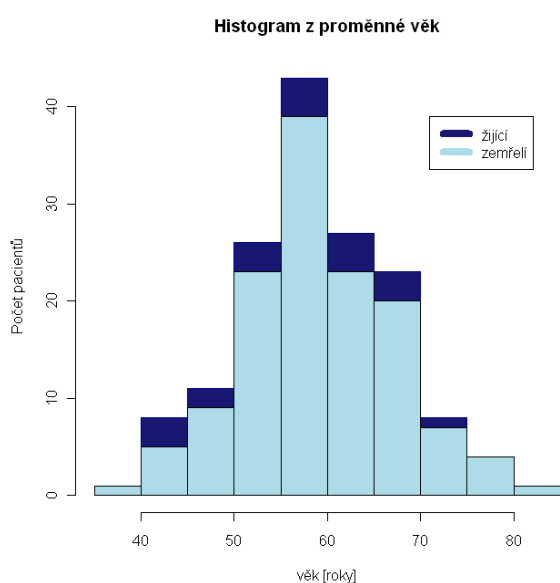
Věk

Věk pacientů v době zahájení léčby se pohyboval v rozmezí 37 - 83 let, median činí 59 let.

Celý soubor $p=0.5012$			
Operovaní	$p=0.6331$	Neoperovaní	$p=0.854$
Spino	$p=0.2812$	Adeno	$p=0.7684$
Do 2005	$p=0.3011$	Od 2006	$p=0.7624$

Tabulka 26: Statistická souvislost délky přežití a věku v době zahájení léčby

V celém souboru ani v žádném z podsouborů nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi věkem a délkou přežití.



Graf 29: Sloupcový graf zobrazující celkový počet (a podíl žijících/zemřelých) pacientů ve věkových skupinách odstupňovaných po pěti letech

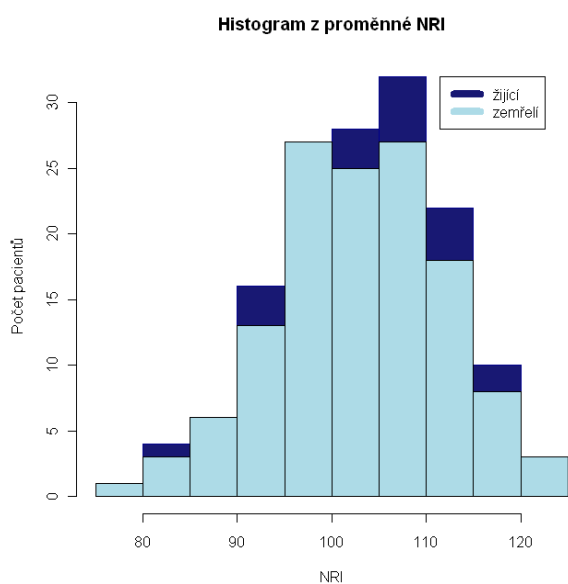
Nutriční rizikový index

Předléčebné hodnoty nutričního rizikového indexu (NRI) se pohybovaly v rozmezí 78.6 - 122.3, median činí 104.3.

Celý soubor $p=0.03688$			
Operovaní $p=0.01344$		Neoperovaní	$p=0.8803$
Spino	$p=0.2162$	Adeno	$p=0.04127$
Do 2005 $p=0.01416$		Od 2006	$p=0.9571$

Tabulka 27: Statistická souvislost délky přežití a hodnoty nutričního rizikového indexu v době zahájení léčby

Statisticky významná souvislost mezi vyšší hodnotou NRI a delším přežitím byla prokázána jak v celém souboru, tak i v podsouborech operovaných pacientů, pacientů s adenokarcinomem a pacientů léčených do konce roku 2005.



Graf 30: Sloupcový graf zobrazující celkový počet (a podíl žijících/zemřelých) pacientů ve skupinách podle hodnoty nutričního rizikového indexu

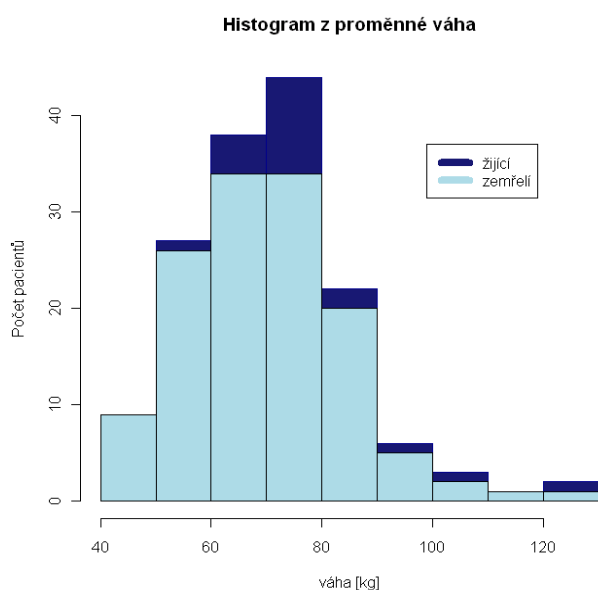
Hmotnost

Předléčebná hmotnost pacientů se pohybovala v rozmezí 50 - 130 kg, median činí 71 kg.

Celý soubor $p=0.01513$	
Operovaní $p=0.003042$	Neoperovaní $p=0.8667$
Spino $p=0.002337$	Adeno $p=0.9985$
Do 2005 $p=0.02476$	Od 2006 $p=0.4412$

Tabulka 28: Statistická souvislost délky přežití a předléčebné hmotnosti

Statisticky významná souvislost mezi vyšší předléčebnou hmotností pacienta a delším přežitím byla prokázána jak v celém souboru, tak i v podsouborech operovaných pacientů, pacientů se spinocelulárním karcinomem a pacientů léčených do konce roku 2005.



Graf 31: Sloupcový graf zobrazující celkový počet (a podíl žijících/zemřelých) pacientů v hmotnostních skupinách odstupňovaných po 10 kilogramech

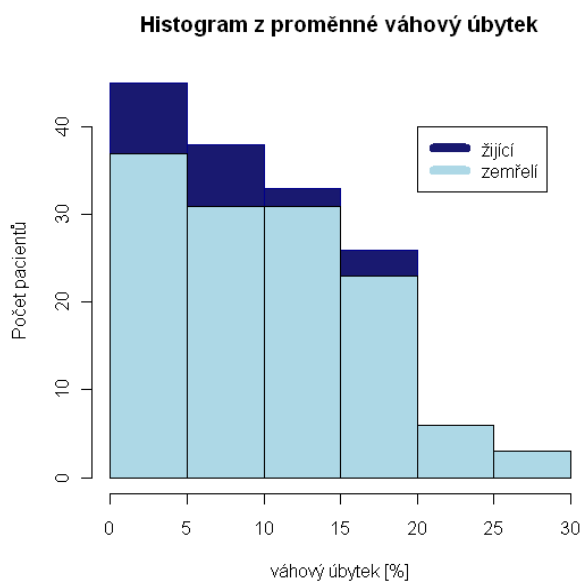
Procentuální hmotnostní úbytek

Procentuální úbytek hmotnosti před zahájením léčby činil 0 - 29 % s medianem 9 %.

Celý soubor $p=0.01363$	
Operovaní $p=0.04649$	Neoperovaní $p=0.1885$
Spino $p=0.06163$	Adeno $p=0.1066$
Do 2005 $p=0.01103$	Od 2006 $p=0.6915$

Tabulka 29: Statistická souvislost délky přežití a procentuálního úbytku hmotnosti před zahájením léčby

Statisticky významná souvislost mezi menším procentuálním hmotnostním úbytkem před zahájením léčby a delším přežitím byla prokázána jak v celém souboru, tak i v podsouborech operovaných pacientů a pacientů léčených do konce roku 2005.



Graf 32: Sloupcový graf zobrazující celkový počet (a podíl žijících/zemřelých) pacientů ve skupinách podle procentuálního hmotnostního úbytku (odstupňováno po 5 %)

4.2.2 MULTIVARIAČNÍ ANALÝZA

V multivariační analýze se statisticky významnými prognostickými parametry ukázaly být:

- aplikace dostatečné dávky záření (ano/ne)
- procentuální hmotnostní úbytek (dichotomizováno dle medianu – 0-9 %, 10 % a více)
- dávka cisplatiny (kategorizováno do tří skupin – bez cisplatiny, méně nebo rovno 220 mg, více než 220 mg)
- provedení kurativní operace (ano/ne)

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny hladiny významnosti asociace jednotlivých nezávislých prognostických parametrů s délkou přežití.

Aplikace dostatečné dávky záření	$p=0.000397$
Procentuální hmotnostní úbytek	$p=0.001302$
Dávka cisplatiny	$p=0.007854$
Provedení kurativní operace	$p=0.01413$

Tabulka 30: Nezávislé prognostické faktory statisticky významné na 5% hladině významnosti

5. DISKUSE

Soubor 152 pacientů s potenciálně operabilním karcinomem jícnu byl nabírán po dobu osmi a půl roku, což je poměrně dlouhá doba, a proto je soubor v některých parametrech značně nehomogenní. Vývoj se dotýkal jak předléčebného vyšetřování, tak i samotné léčby.

Před rokem 2006 bylo stážování nemoci prováděno pomocí CT hrudníku, a CT nebo sonografií břicha. Vzhledem k rozsáhlosti spádu bylo minimum pacientů vstupně zachyceno a stážováno ve FN Olomouc. Stagingová vyšetření byla obvykle provedena ve spádové nemocnici, přičemž kapacita FN Olomouc pro jejich případné opakování byla minimální. CT vyšetření hrudníku bylo provedeno ve všech případech, nicméně jen zřídka zahrnovalo i oblast epigastria. Doplnující sonografie přiblížila stav jater, ke stavu břišních uzlin se však mohla vyjádřit jen velmi přibližně. U nejasných nálezů absolvovali někteří pacienti s adenokarcinomem předléčebně ještě laparoskopii břišní dutiny. Z výše uvedených důvodů lze předpokládat, že určitá část pacientů indikovaných ke kurativní léčbě měla jednak neodhalené metastatické postižení a jednak sice onemocnění pouze lokoregionální, nicméně nezahrnuté zcela v ozařovaném objemu.

Situace se výrazně změnila k lepšímu od poloviny roku 2006, kdy bylo ve FN Olomouc uvedeno do provozu PET/CT. Od tehdy jsou téměř všichni pacienti s potenciálně operabilním karcinomem jícnu podrobováni tomuto vyšetření. PET/CT bylo prováděno v rozsahu od baze lební do poloviny stehen. Přínos PET/CT spočíval především v upřesnění stagingu u pacientů se vzdálenými metastázami lokalizovanými mimo rozsah konvenčního CT (metastázy ve skeletu nebo v kosterním svalstvu), tito pacienti ve stadiu IV pak byli ušetřeni zbytečně agresivní léčby, která jim nedávala šanci na vyléčení. Vyšetření PET/CT rovněž zvýšilo četnost zachycení uzlinového postižení (21 % u pacientů léčených do konce roku 2005, 42 % u pacientů léčených od roku 2006), což znamená, že v podsouboru pacientů léčených do konce roku 2005 se nacházela významná skupina pacientů s neodhaleným postižením uzlin.

Velkou nevýhodou byla nemožnost provedení endoskopického ultrazvuku jícnu, toto vyšetření ve FN Olomouc ve sledované době nebylo dostupné. Ojedinelí pacienti měli sice toto vyšetření provedeno v jiném zařízení, naprostá většina však nikoli, u většiny pacientů jsme proto neměli přesnou informaci o hloubce prorůstání tumoru do stěny jícnu, a tedy ani přesně stanovené stadium nemoci. Nelze vyloučit, že u některých pacientů léčených

neoadjuvantní chemoradioterapií se vstupně nacházel karcinom v časném stadiu T1N0M0, jehož standardní léčbou je primární operace. U pacientů, u nichž CT prokázalo podezření na infiltraci trachey či bronchů, byla provedena tracheobronchoskopie. Potvrdilo-li se prorůstání do dýchacích cest, pacient byl považován za inoperabilního, a do souboru tedy nebyl zařazen.

V roce 1999, kdy ještě nebyl stanoven všeobecně uznávaný standardní režim neoadjuvantní chemoradioterapie, vytvořili jsme si tři vlastní režimy, které lze charakterizovat snahou o minimální toxicitu – relativně nižší dávky cytostatik a hyperfrakcionovaná radioterapie s nízkou jednotlivou dávkou záření. Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených do roku 2006 byl ozařován většinou pouze vlastní tumor s příslušným lemem (zvětšené uzliny byly tehdy nalézány v malém množství případů) a chemoterapie byla z dnešního pohledu poddávkováná, hematologická a slizniční toxicita chemoradioterapie byla minimální. Pacienti byli rozdělováni do jednotlivých režimů nahodile, volba režimu s paklitaxelem (tehdy finančně nákladné cytostatikum) závisela na ochotě zdravotních pojišťoven léčbu schválit. V roce 2004 jsme opustili režimy se samostatnou cisplatinou a s paklitaxelem a fluorouracilem z důvodu horších léčebných výsledků oproti režimu s cisplatinou a fluorouracilem.

Od začátku roku 2006 jsou pacienti léčeni podle nového léčebného protokolu. Chemoradioterapie sestává ze tří cyklů chemoterapie cisplatinou + fluorouracil v adekvátním dávkování a z radioterapie v dávce 50 Gy rozdělených do 25 frakcí po 2 Gy, přičemž ozářený objem standardně zahrnuje mimo tumor jícnu a postižené uzliny rovněž uzliny v nadklíčcích, v celém mediastinu (mimo uzlinové hilové), uzliny v okolí kardie, podél malé křivky žaludku a uzliny celiakální. Právě rozsah ozařovaného objemu je jedinou odchylkou od obecně doporučených schémat – tato doporučují objemy menší, obvykle zahrnující pouze prokázané postižení s příslušným lemem zdravé tkáně. Důvodem pro volbu rozšířeného ozařovacího objemu je skutečnost, že karcinom jícnu, zvláště spinocelulární, zakládá uzlinové metastázy často ve vzdálené od primárního tumoru. Spolehnout se na resekci uzlin při následné operaci by nebylo zcela prozíravé, protože jednak téměř polovina (45 %) pacientů operaci nepodstoupila a jednak u 18% operovaných pacientů nebyly v histologickém preparátu žádné uzliny nalezeny.

Při porovnání podsouborů pacientů léčených před koncem rokem 2005 a od roku 2006 lze pozorovat některé trendy. Již výše byl zmíněn skokový nárůst prokázaného uzlinového postižení po roce 2006 (z 21 % na 42 %), kdy bylo zavedeno stážování pomocí PET/CT. Jiný

očekávaný trend, a to vyrovnávání incidencí obou histologických podtypů, však pozorován nebyl, stále výrazně převažují pacienti se spinocelulárním karcinomem (62 % vs. 78 %). Došlo rovněž k podstatnému poklesu procenta kurativně operovaných (66 % vs. 32 %).

Median přežití celého souboru činí 11.9 měsíce, dlouhodobého přežití dosahuje 15 % pacientů. Kurativně operovaní pacientů v celém souboru dosahují signifikantně delšího přežití oproti neoperovaným, median přežití činí 15.2 vs. 8.7 měsíců ($p=0.00976$). Významný rozdíl v délce přežití však není zaznamenán mezi operovanými a neoperovanými v pozdějším období, na tomto faktu se může podílet jednak vyšší četnost pooperačních úmrtí a jednak i zlepšené přežití neoperovaných. Novější režim chemoradioterapie totiž přinesl významné prodloužení přežití neoperovaných pacientů, median přežití se posunul z 6.0 na 13.6 měsíce ($p=0.000718$). Median přežití neoperovaných pacientů léčených od roku 2006 je prakticky shodný s medianem přežití pacientů ve studii RTOG 85-01, jenž činil 14 měsíců, nicméně 27% pětiletého přežití jako v této studii se našim pacientům dosáhnout nepodaří. Přežití celého souboru a podsouboru kurativně operovaných je kratší v parametrech jak medianu, tak i pětiletého přežití v porovnání se soubory pacientů publikovanými v literatuře.^{61,65} Křivka přežití pacientů v našem souboru v prvních dvou letech prudce klesá, později pozvolně, krátce po pěti letech bylo zaznamenáno poslední úmrtí na recidivu adenokarcinomu jícnu, dále již křivka stagnuje, po zhruba 8 letech došlo k jednomu úmrtí z kardiální příčiny.

Jednou z příčin iniciálního strmého klesání křivky přežití může být úmrtí pacientů se vstupně přítomnými, nicméně neprokázanými, vzdálenými metastázami. Median jejich přežití obvykle nepřesahuje jeden rok. Zkušenosti s celotělovým PET/CT ukazují, že karcinom jícnu má schopnost metastazovat do nejrozličnějších orgánů, a není tedy překvapující, že při stážování pomocí CT hrudníku a sonografie břicha, tak jak bylo prováděno v prvních letech nabírání souboru, nebyly zachyceny například skeletální metastázy.

Jinou příčinou krátkého mediánu přežití může být poměrně vysoká pooperační úmrtnost, více než čtvrtina kurativně operovaných pacientů (28 %) zemřela do 3 měsíců po operaci, obvykle na protrahované pooperační komplikace. Přestože je v tomto souboru provedení kurativní operace statisticky významným prediktorem delšího přežití, snížení vysoké pooperační úmrtnosti může být jednou z cest k prodloužení medianu celkového přežití. Do konce roku 2005 činila tříměsíční pooperační úmrtnost 25 % (17 pacientů z 67), od roku 2006 je to 38 % (6 pacientů z 16), statisticky významný rozdíl v délce přežití mezi kurativně

operovanými do konce roku 2005 a od roku 2006 však nebyl zaznamenán ($p=0.677$), zřejmě následkem malého počtu kurativně operovaných v pozdějším období. Je samozřejmě otázkou, do jaké míry se na pooperačních komplikacích podílí vyšší dávka záření na plíce, která je důsledkem rozsáhlejšího ozařovaného objemu aplikovaného pacientům od roku 2006. V literatuře se pooperační úmrtí po multimodální léčbě, definované obvykle jako úmrtí do 30 dnů po operaci anebo během nepřerušeno pooperačního pobytu v nemocnici, popisuje v rozmezí 4-12 %.^{12,47,131}

Radikální operační zákrok je tradičně považován za nezbytnou podmínku vyléčení, obvykle proto představuje kontrolní rameno ve studiích fáze III. Teprve studie RTOG 85-01 ukázala, že i pacienti léčení samotnou chemoradioterapií mohou dosáhnout jak dlouhodobého přežití, tak i vyléčení karcinomu jícnu.¹⁷ Prospěch z nechirurgické léčby mají pouze pacienti dobře reagující na chemoradioterapii, či indukční léčbu obecně. V našem souboru se provedení kurativní esofagektomie projevilo v multivariantní analýze jako faktor příznivé prognózy. V univariantní analýze však benefit operace byl pozorován pouze v podsouboru pacientů s adenokarcinomem, nikoli u pacientů se spinocelulárním karcinomem, což může být v souladu s faktem, že patologické kompletní remise, tedy dobré odpovědi na indukční léčbu, bylo dosaženo u 35 % operovaných pacientů se spinocelulárním karcinomem, nicméně pouze u 13 % operovaných pacientů s adenokarcinomem. Rozdílná četnost pCR podle histologického typu je v literatuře popisována,⁶⁵ podíl pCR u pacientů s adenokarcinomem je však obvykle udáván vyšší (25-29 %).^{65,138} Podobně jako v našem souboru se však rozdílná rezpozivita obou histologických typů nepromítá do rozdílu v celkovém přežití.^{47,65} Jasným prognostickým faktorem v našem souboru operovaných pacientů je histopatologická odpověď na chemoradioterapii, výraznější regrese tumoru významně koreluje s delším přežitím, tento nález je v literatuře pravidelně popisován.^{20,47,65,131} Celkově bylo v našem podsouboru operovaných pacientů dosaženo patologické kompletní remise u 27 % pacientů, četnost pCR se neliší mezi pacienty léčenými staršími či novějšími režimem chemoradioterapie, intenzifikace chemoterapie od roku 2006 tedy nevedla ke zvýšení podílu pacientů s pCR. Podíl dosažených pCR v našem podsouboru kurativně operovaných pacientů odpovídá výsledkům jiných publikovaných studií.^{12,20,131,138}

Významným faktorem asociovaným s příznivou prognózou je dobrý nutriční stav. Jedním z parametrů hodnotících stav výživy je předléčebný pokles hmotnosti, větší procentuální úbytek hmotnosti je asociován s kratší délkou přežití.^{12,20,124} Negativním prognostickým faktorem je rovněž horší performance status,⁴⁷ jenž se stavem výživy úzce

souvisí. V multivariační analýze našeho souboru se menší procentuální úbytek hmotnosti ukázal být významně spojen s delším přežitím. V univariační analýze souboru se významnými faktory příznivé prognózy ukázaly být také další nutriční parametry – vyšší předléčebná hmotnost a vyšší nutriční rizikový index. Pozitivní vliv dobrého nutričního stavu se projevuje zejména u operovaných pacientů, v tomto podsouboru jsou významnými faktory příznivé prognózy všechny zkoumané nutriční parametry, tedy navíc i vyšší hladina albuminu. Je pravděpodobné, že lepší stav výživy má vliv na hladký průběh pooperační rekonvalescence, souvislost nižší předoperační hladiny albuminu a vyšší četnosti plicních komplikací po esofagektomii je v literatuře popisována.⁸⁴ V našem souboru nebyly zkoumány předoperační nýbrž předléčebné nutriční parametry, lze proto předpokládat určitou korelaci mezi nutričními parametry před chemoradioterapií a před esofagektomií. Souvislost dobrého výchozího nutričního stavu s delším přežitím jsme neprokázali v podsouboru neoperovaných pacientů, nicméně jsou publikovány práce potvrzující tento vztah, konkrétně pozitivní vliv vyšší hladiny albuminu a vyššího body mass indexu.²⁵ Tatož práce nezaznamenala asociaci mezi procentuálním hmotnostním úbytkem a přežitím neoperovaných pacientů,²⁵ toto zjištění odpovídá i našim výsledkům.

V souboru pacientů jsme nenalezli souvislost délky přežití s lokalizací tumoru, histologickým typem či přítomností uzlinových metastáz. Ke stejnému závěru dospěla i americká studie, která nicméně zkoumala pouze pacienty léčené definitivní chemoradioterapií a navíc většina pacientů v rámci stagingu podstoupila konvenční CT, nikoli endosonografii či PET/CT, uzlinové postižení tak bylo detekováno pouze u 19 % pacientů.¹²⁴ Je zajímavé, že v našem podsouboru pacientů léčených do roku 2005 a stážovaných tedy pouze pomocí CT, jsme zaznamenali prakticky stejně nízký počet zvětšených uzlin (21 %). Metastázy v uzlinách jsou obecně akceptovaným faktorem horší prognózy, v případech našeho souboru a výše uvedené studie jsou výsledky značně kompromitovány nedostatečnou senzitivitou CT vyšetření v detekci uzlinového postižení. Vliv lokalizace tumoru na přežití pacientů léčených neoadjuvantní chemoradioterapií zkoumala norská studie, souvislost prokázána nebyla.⁴⁷ Histologický typ je považován za prognostický faktor u karcinomu jícnu v nižších stádiích, kdy je popisováno delší přežití pacientů s adenokarcinomem.¹¹⁶ Ve vyšších stádiích se tento rozdíl stírá,^{47,65} nicméně existují i studie, podle kterých je i zde prognóza pacientů s adenokarcinomem lepší.¹¹⁰ Přestože v našich podsouborech nebyl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl v přežití podle histologického typu, křivky přežití nejsou zcela identické a naznačují zajímavé trendy. Jedním z nich je skutečnost, že z neoperovaných

pacientů s adenokarcinomem žádný nepřežil déle než 3 roky, naopak dlouhodobé přežití neoperovaných pacientů se spinocelulárním karcinomem není nijak výjimečné. Z grafu přežití operovaných pacientů je patrné překrývání křivek v prvním roce sledování, divergence křivek v období druhého až pátého roku sledování a opětovné sblížení křivek od šestého roku sledování dále. Rozestup křivek je ve prospěch většího procentuálního přežití pacientů s adenokarcinomem. Protože k rozestupu dochází až ve druhém roce sledování, nejspíše je tedy eliminován vliv pooperačních úmrtí a rozdílný průběh křivek ukazuje buď na fakt, že k recidivám adenokarcinomu dochází později než k recidivám spinocelulárního karcinomu, anebo k nim dochází ve stejné době, přičemž pacienti s recidivou adenokarcinomu žijí déle než pacienti s recidivou spinocelulárního karcinomu. Literární údaje však mezi oběma histologickými typy nenacházejí rozdíl v době do rekurence či v době přežití po objevení se rekurence.⁷⁸

Pokud jde o demografické parametry, souvislost věku pacienta s délkou přežití jsme nezaznamenali, naopak pohlaví se ukázalo být signifikantním prognostickým indikátorem, muži v našem souboru žili déle než ženy. Existují práce poukazující na vyšší četnost plicních komplikací po esophagektomii u pacientů starších 70 let,⁸⁴ obvykle je u těchto pacientů preferována definitivní chemoradioterapie, v našem souboru byli ze 14 pacientů starších 70 let operováni pouze čtyři, z nichž jeden zemřel na pooperační komplikace. Literatura zabývající se prognostickým významem pohlaví prokázala statisticky významnější záchyt nižších stádií karcinomu jícnu u žen, signifikantní rozdíl v přežití mezi muži a ženami však zaznamenán nebyl.¹⁰⁰ V téže práci se rovněž potvrdil nízký podíl žen (14 %) mezi pacienty s karcinomem jícnu,¹⁰⁰ v našem souboru představují ženy 12 % ze všech pacientů.

U žádného z parametrů krevního obrazu (leukocyty, trombocyty, hemoglobin) jsme neprokázali statisticky významnost souvislost s délkou přežití, a to jak v celém souboru, tak ani v žádném s podsouborů. V literatuře je popisována souvislost nižší předléčebné hladiny hemoglobinu s kratším přežitím pacientů se spinocelulárním karcinomem léčených neoadjuvantní či definitivní chemoradioterapií. Příčinou může být snížená efektivita radioterapie, a následně nižší četnost pCR, v prostředí s nižší hladinou hemoglobinu.^{132,146} Vyšší hladina trombocytů je zmiňována jako nezávislý faktor špatné prognózy u pacientů s operovaným spinocelulárním karcinomem, za příčinu je považována interakce mezi destičkami a nádorovými buňkami vedoucí ke snadnějšímu hemotogennímu metastazování,¹⁰⁷ jiné práce však tento vztah neprokazují.⁶ Vlivu předoperačních hladin markerů zánětu na přežití primárně operovaných pacientů s adenokarcinomem jícnu se věnovala série prací

skotských autorů. Výsledky jsou rozporuplné, v jedné z prací je potvrzen negativní prognostický vliv předoperační vyšší hladiny CRP,²¹ v pozdějším sledování téhož souboru však již tato souvislost nalezena nebyla, vliv hladiny leukocytů na přežití rovněž prokázán nebyl.²⁷

Zkoumání souvislosti mezi aplikovanými cytostatiky a délkou přežití v našem souboru přeneslo ukázalo, klíčovým cytostatikem v léčbě karcinomu jícnu je cisplatina, respektive aplikace její dostatečné dávky. Vyšší dávka cisplatiny se i v multivariační analýze ukázala být signifikantně asociována s delším přežitím pacientů v celém souboru, v jednorozměrné analýze podsouborů byl významný vztah nalezen i mezi pacienty se spinocelulárním karcinomem a mezi neoperovanými pacienty. Protože jak v celém souboru, tak i v podsouboru neoperovaných převažují pacienti se spinocelulárním karcinomem, výsledky ukazují na značný význam aplikace dostatečné dávky cisplatiny právě u pacientů s tímto histologickým typem karcinomu jícnu. Asociace mezi aplikací cisplatiny a delším přežitím pacientů se spinocelulárním karcinomem je prokázána i v jiných lokalitách, kde se tento typ karcinomu vyskytuje.¹ Větší význam systémové léčby pro pacienty se spinocelulárním karcinomem jícnu oproti pacientům s adenokarcinomem ukazuje i metaanalýza studií srovnávajících esophagektomii s anebo bez neoadjuvantní léčby, kdy cisplatina představovala obvyklou součást neoadjuvantního režimu.¹¹¹ Přestože pro celý soubor našich pacientů nebyla prokázána statisticky významná souvislost mezi aplikací paklitaxelu a délkou přežití, z křivek přežití je zřejmé, že pacientům léčeným paklitaxelem se dařilo výrazně hůře, všichni zemřeli do dvou let od zahájení léčby. Příčinou kratšího přežití však nemusí být právě aplikace paklitaxelu, ale naopak absence podání cisplatiny, v neoadjuvantním režimu byl paklitaxel kombinován pouze s fluorouracilem. Rolí paklitaxelu v neoadjuvantním režimu se zabývalo několik prací, jež konstatovaly, že přidání paklitaxelu k cisplatině a fluoropyrimidinu nezvyšuje četnost dosažení pCR.^{62,145}

Aplikace dostatečné dávky záření se v našem souboru ukázala být signifikantně asociována s delším přežitím. Tři ze šesti pacientů, kteří obdrželi nižší dávku záření, nedokončili radioterapii následkem předčasného úmrtí. Příčinami byly smrtelný úraz, masivní hemateméza a pooperační komplikace po jejunostomii prováděné v průběhu chemoradioterapie. U tří pacientů, kteří žili déle, byly příčinami předčasného ukončení chemoradioterapie akutní cévní mozková příhoda, těžká alergická reakce na chemoterapii a závažná hematologická toxicita. Pokus o kurativní operaci následoval pouze v jediném případě, a to u pacienta po úpravě hematologické toxicity, peroperačně však byly nalezeny

peritoneální metastázy. Úmrtí v průběhu chemoradioterapie jsou zmiňována v literatuře, většinou jde o jednotlivé případy, příčinami bývá hematemeza z cévní perforace či sepse při leukopenii.^{47,138}

6. ZÁVĚR

Lokoregionálně pokročilý karcinom jícnu je onemocnění s velmi špatnou prognózou. Navzdory aplikaci intenzivní multimodální léčby – obvykle chemoradioterapie následované kurativním operačním zákrokem – dojde u většiny pacientů k recidivě a následnému úmrtí. Dlouhodobého přežití bývá dosaženo maximálně u 20 % pacientů.

Na Onkologické klinice FN Olomouc bylo v letech 1999-2008 léčeno 152 pacientů s potenciálně operabilním karcinomem jícnu. Poměr zastoupení spinocelulárního karcinomu a adenokarcinomu je 2:1. Všichni pacienti zahájili léčbu chemoradioterapií, median přežití celého souboru pacientů činí 12 měsíců, tříletého přežití dosáhlo 21 % pacientů, odhad pětiletého přežití je 15%. U nadpoloviční většiny pacientů (55 %) byla chemoradioterapie následována kurativní esophagektomií. Median přežití kurativně operovaných pacientů dosahuje 15 měsíců, tříleté přežití činí 27 %, odhadované pětileté přežití 20 %. Do tří měsíců po kurativní operaci zemřelo 28 % pacientů. U 27 % operovaných pacientů bylo dosaženo patologické kompletní remise tumoru. Regrese tumoru po chemoradioterapii byla shledána signifikantním prognostickým faktorem, odhad pětiletého přežití pacientů s pCR činí 36 %, u pacientů s reziduálním uzlinovým postižením je to pouze 10 %.

V univariační analýze celého souboru se signifikantními faktory asociovanými s delším přežitím ukázaly být provedení kurativní operace, aplikace vyšší dávky cisplatinu a lepší nutriční stav před zahájením léčby (menší váhový úbytek, vyšší hmotnost, vyšší hodnota nutričního rizikového indexu). Naopak nebyla zaznamenána souvislost délky přežití s věkem, histologickým typem, lokalizací tumoru, parametry krevního obrazu a dávkou fluorouracilu. Navzdory očekávání jsme neprokázali souvislost přežití a předléčebného stavu uzlin, příčinou je pravděpodobně nízká senzitivita CT v detekci uzlinového postižení a tedy přítomnost významného podílu pacientů s předléčebně neodhalenými uzlinovými metastázami. Časový faktor se statisticky významně projevil v podsouboru neoperovaných pacientů, median přežití pacientů léčených od roku 2006 je více než dvojnásobný oproti medianu přežití pacientů léčených před rokem 2006. Nezávislými faktory příznivé prognózy se v multivariační analýze ukázaly být menší procentuální hmotnostní úbytek před zahájením léčby, aplikace vyšší dávky cisplatinu a provedení kurativní operace.

Nezávislé prognostické faktory prokázané v našem souboru patří mezi obecně uznávané faktory asociované s délkou přežití pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem jícnu. U dalších faktorů jsme souvislost nenalezli, ať již z důvodu její neexistence anebo příliš malého počtu pacientů k detekci signifikantního rozdílu v přežití.

Zkoumání dat pacientů v souboru nastolilo též některé otázky, jejichž vyřešení je podstatné pro další zlepšení prognózy našich budoucích pacientů s karcinomem jícnu. Je to například nezbytnost analýzy příčin pooperačních úmrtí a objasnění jejich případné souvislosti například s předoperačním nutričním stavem či s objemem ozářené plíce během neoadjuvantní chemoradioterapie. Vhodné bude rovněž provést analýzu recidiv (lokální – regionální – vzdálené) a pokusit se ji využít k optimalizaci neoadjuvantního režimu (úpravy ozařovaného objemu či intenzifikace chemoterapie). A v neposlední řadě bude jedním z úkolů zajistit dostupnost endosonografického vyšetření k identifikaci pacientů v časném stadiu, kteří nemají žádný prospěch z neoadjuvantní chemoradioterapie.

7. SEZNAM ZKRATEK

AC	adenokarcinom
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASR (W)	incidence věkově standardizovaná na světovou populaci
AUC	area under curve (plocha pod křivkou)
BMI	body mass index
CDDP	cisplatina
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
EUS	endoskopická ultrasonografie
FDG	fluorodeoxyglukoza
FN	fakultní nemocnice
FNA	fine needle aspiration (aspirace tenkou jehlou)
FOLFOX4	režim chemoterapie obsahující fluororacil, leukovorin a oxaliplatinu
FU	fluorouracil
Gy	gray (jednotka dávky záření)
HER2	human EGF (<i>epidermal growth factor</i>) receptor 2
HPV	human papillomavirus
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NRI	nutriční rizikový index
pCR	patologická kompletní remise
PET	pozitronová emisní tomografie
PXL	paklitaxel
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCC	spinoceleulární karcinom
TNM	Tumor, Node, Metastases – klasifikace pokročilosti zhoubného nádoru
vs.	versus
ZN	zhoubný nádor

8. REFERENCE

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21: 92-8.
2. Ajani JA, Correa AM, Walsh GL, et al. Trimodality therapy without a platinum compound for localized carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer*. 2010; 116: 1656-63.
3. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Annals of surgery*. 1994; 220: 364-72; discussion 72-3.
4. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27: 5062-7.
5. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997; 15: 277-84.
6. Aminian A, Karimian F, Mirsharifi R, et al. Significance of platelet count in esophageal carcinomas. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2011; 17: 134-7.
7. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2008; 15: 3278-88.
8. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane database of systematic reviews*. 2005: CD001799.
9. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFC0 9102. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25: 1160-8.
10. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 1219-28.
11. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008; 122: 1118-29.

12. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *The New England journal of medicine*. 1997; 337: 161-7.
13. Bruzzi JF, Truong MT, Macapinlac H, et al. Integrated CT-PET imaging of esophageal cancer: unexpected and unusual distribution of distant organ metastases. *Current problems in diagnostic radiology*. 2007; 36: 21-9.
14. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *The lancet oncology*. 2005; 6: 659-68.
15. Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, et al. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2000; 88: 658-64.
16. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EUROCORE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003; 14 Suppl 5: v128-49.
17. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1999; 281: 1623-7.
18. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003; 124: 47-56.
19. Corley DA, Kubo A and Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008; 17: 352-8.
20. Crehange G, Maingon P, Peignaux K, et al. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25: 4895-901.
21. Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, et al. An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer. *British journal of cancer*. 2006; 94: 1568-71.
22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England journal of medicine*. 2006; 355: 11-20.
23. Černý J. Pažerák. In *Špeciálna chirurgia, chirurgia tráviacej rúry*, 2.vydanie, 1996, s. 7-10, ISBN 80-88824-25-7

24. Dennitis AS. Esophagus. In Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th edition, 2004, s. 1285-6, ISBN 9780781735254
25. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, et al. Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2007; 102: 2557-63.
26. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2012-10-13]. <http://www.svod.cz>, verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861, (accessed 3.1.2012).
27. Dutta S, Crumley AB, Fullarton GM, et al. Comparison of the prognostic value of tumour- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative resection of oesophageal cancer. *World journal of surgery*. 2011; 35: 1861-6.
28. Earlam R and Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *The British journal of surgery*. 1980; 67: 381-90.
29. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, et al. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer causes & control: CCC*. 2000; 11: 231-8.
30. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010; 127: 2893-917.
31. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; 18: 3202-10.
32. Fortuny J, Johnson CC, Bohlke K, et al. Use of anti-inflammatory drugs and lower esophageal sphincter-relaxing drugs and risk of esophageal and gastric cancers. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007; 5: 1154-9 e3.
33. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *American journal of epidemiology*. 2007; 165: 1424-33.
34. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, et al. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut*. 2011; 60: 1029-37.
35. Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007; 121: 2753-60.
36. Fritsch H. Alimentary system, Esophagus. In Fritsch H and Kuehnel W. *Color atlas of human anatomy, Volume 2, Internal organs*, 5th edition, 2008, s. 178-80, ISBN 978-3-13-533405-9

37. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World journal of surgery*. 2001; 25: 424-31.
38. Gillies RS, Middleton MR, Maynard ND, et al. Additional benefit of (1)(8)F-fluorodeoxyglucose integrated positron emission tomography/computed tomography in the staging of oesophageal cancer. *European radiology*. 2011; 21: 274-80.
39. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR American journal of roentgenology*. 1985; 144: 261-5.
40. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006; 118: 2559-66.
41. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, et al. Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Annals of surgery*. 2001; 234: 520-30; discussion 30-1.
42. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature reviews Cancer*. 2003; 3: 733-44.
43. Holmes RS and Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2007; 17: 2-9.
44. Homs MY, v d Gaast A, Siersema PD, et al. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006: CD004063.
45. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, et al. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery*. 2001; 72: 306-13.
46. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *The New England journal of medicine*. 2002; 347: 1662-9.
47. Hurmuzlu M, Ovrebo K, Monge OR, et al. High-dose chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone in esophageal cancer: a retrospective cohort study. *World journal of surgical oncology*. 2010; 8: 46.
48. Chemaly M, Scalone O, Durivage G, et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. *Endoscopy*. 2008; 40: 2-6.
49. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90: 150-5.

50. Islami F and Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer prevention research*. 2008; 1: 329-38.
51. Jamieson GG, Lamb PJ and Thompson SK. The role of lymphadenectomy in esophageal cancer. *Annals of surgery*. 2009; 250: 206-9.
52. Jansson C, Johansson AL, Nyren O, et al. Socioeconomic factors and risk of esophageal adenocarcinoma: a nationwide Swedish case-control study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005; 14: 1754-61.
53. Johnson KE. The Upper Gastrointestinal Tract. In *Histology and cell biology*, 2nd edition, 1991, s. 211-8, ISBN 0-683-06210-7
54. Junqueira LC, Carneiro J and Kelley RO. Trávicí trakt. In *Základy histologie*, 1997, s. 268-9, ISBN 80-85787-37-7
55. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, et al. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterology clinics of North America*. 2009; 38: 27-57, vii.
56. Kamangar F, Schantz MM, Abnet CC, et al. High levels of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in mate drinks. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008; 17: 1262-8.
57. Kato H, Kimura H, Nakajima M, et al. The additional value of integrated PET/CT over PET in initial lymph node staging of esophageal cancer. *Oncology reports*. 2008; 20: 857-62.
58. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer*. 2002; 94: 921-8.
59. Ke L. Mortality and incidence trends from esophagus cancer in selected geographic areas of China circa 1970-90. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002; 102: 271-4.
60. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *The New England journal of medicine*. 1998; 339: 1979-84.
61. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25: 3719-25.
62. Kelsey CR, Chino JP, Willett CG, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in the treatment of patients with operable esophageal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007; 69: 770-6.

63. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 20: 2844-50.
64. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, et al. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2009; 29: 403-21.
65. Kleinberg L, Knisely JP, Heitmiller R, et al. Mature survival results with preoperative cisplatin, protracted infusion 5-fluorouracil, and 44-Gy radiotherapy for esophageal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003; 56: 328-34.
66. Knox JJ, Wong R, Visbal AL, et al. Phase 2 trial of preoperative irinotecan plus cisplatin and conformal radiotherapy, followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer*. 2010; 116: 4023-32.
67. Kochhar R, Sethy PK, Kochhar S, et al. Corrosive induced carcinoma of esophagus: report of three patients and review of literature. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006; 21: 777-80.
68. Kollarova H, Machova L, Horakova D, et al. Epidemiology of esophageal cancer--an overview article. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2007; 151: 17-20.
69. Kutup A, Link BC, Schurr PG, et al. Quality control of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy*. 2007; 39: 715-9.
70. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 1999; 340: 825-31.
71. Lagergren J, Ye W, Lagergren P, et al. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1297-301.
72. Leeuwenburgh I, Haringsma J, Van Dekken H, et al. Long-term risk of oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in achalasia patients. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 2006: 7-10.
73. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984; 2: 75-9.
74. Lorenzen S, Brucher B, Zimmermann F, et al. Neoadjuvant continuous infusion of weekly 5-fluorouracil and escalating doses of oxaliplatin plus concurrent radiation in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: results of a phase I/II trial. *British journal of cancer*. 2008; 99: 1020-6.
75. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery

- compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *The New England journal of medicine*. 2001; 345: 725-30.
76. Mafune KI, Tanaka Y and Takubo K. Autopsy findings in patients with esophageal carcinoma: comparison between resection and nonresection groups. *Journal of surgical oncology*. 2000; 74: 196-200.
77. Mahboubi E, Kmet J, Cook PJ, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: the Caspian cancer registry. *British journal of cancer*. 1973; 28: 197-214.
78. Mariette C, Balon JM, Piessen G, et al. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer*. 2003; 97: 1616-23.
79. Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4005)
80. Meining A, Rosch T, Wolf A, et al. High interobserver variability in endosonographic staging of upper gastrointestinal cancers. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2003; 41: 391-4.
81. Meluch AA, Greco FA, Gray JR, et al. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer journal*. 2003; 9: 251-60.
82. Metzger R, Bollschweiler E, Vallbohmer D, et al. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2004; 17: 310-4.
83. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 20: 1167-74.
84. Miyamoto K, Koizumi H, Shiobara H, et al. [Analysis of postoperative pulmonary complications after esophagectomy for esophageal cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2011; 38: 1933-5.
85. NCCN Guidelines Version 2.2012 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf, (accessed 12. 10. 2012).
86. Nishimura H, Tanigawa N, Hiramatsu M, et al. Preoperative esophageal cancer staging: magnetic resonance imaging of lymph node with ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006; 202: 604-11.
87. Oh DS and Demeester SR. Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010; 16: 3762-72.

88. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Annals of surgery*. 2007; 246: 992-1000; discussion -1.
89. Oriditura M, Galizia G, Napolitano V, et al. Weekly chemotherapy with cisplatin and paclitaxel and concurrent radiation therapy as preoperative treatment in locally advanced esophageal cancer: a phase II study. *Cancer investigation*. 2010; 28: 820-7.
90. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Annals of surgery*. 2007; 246: 363-72; discussion 72-4.
91. Pech O, Gunter E, Dusemund F, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy*. 2010; 42: 456-61.
92. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Annals of surgery*. 2008; 248: 549-56.
93. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, et al. Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology*. 1983; 146: 433-8.
94. Posner MC, Minsky BD and Ilson DH. Cancer of the Esophagus. In DeVita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology, Vol.1, 8th edition*, 2008, s. 1014, ISBN 978-0-7817-7207-5
95. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008; 14: 1479-90.
96. Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101: 507-18.
97. Ra J, Paulson EC, Kucharczuk J, et al. Postoperative mortality after esophagectomy for cancer: development of a preoperative risk prediction model. *Annals of surgical oncology*. 2008; 15: 1577-84.
98. Ranka S, Gee JM, Johnson IT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, lower oesophageal sphincter-relaxing drugs and oesophageal cancer. A case-control study. *Digestion*. 2006; 74: 109-15.
99. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Annals of surgery*. 2010; 251: 46-50.
100. Rohatgi PR, Correa AM, Swisher SG, et al. Gender-based analysis of esophageal cancer patients undergoing preoperative chemoradiation: differences in presentation and

therapy outcome. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2006; 19: 152-7.

101. Rokkas T, Pistoras D, Sechopoulos P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007; 5: 1413-7, 7 e1-2.

102. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005; 129: 1825-31.

103. Rubenstein JH and Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 32: 1222-7.

104. Ruhstaller T, Widmer L, Schuller JC, et al. Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20: 1522-8.

105. Seto Y, Fukuda T, Yamada K, et al. Celiac lymph nodes: distant or regional for thoracic esophageal carcinoma? *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2008; 21: 704-7.

106. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology*. 2000; 119: 333-8.

107. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004; 198: 737-41.

108. Schneider BJ and Urba SG. Preoperative chemoradiation for the treatment of locoregional esophageal cancer: the standard of care? *Seminars in radiation oncology*. 2007; 17: 45-52.

109. Schomas DA, Quevedo JF, Donahue JM, et al. The prognostic importance of pathologically involved celiac node metastases in node-positive patients with carcinoma of the distal esophagus or gastroesophageal junction: a surgical series from the Mayo Clinic. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2010; 23: 232-9.

110. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Annals of surgery*. 2001; 234: 360-7; discussion 8-9.

111. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The lancet oncology*. 2011; 12: 681-92.

112. Spector SA and Livingstone AS. Surgical Management of Cancer of the Esophagus. In *Principles and Practice of Surgical Oncology: Multidisciplinary Approach to Difficult Problems*.
<http://www.lwwoncology.com/Textbook/Content.aspx?aid=8058216&highlight=esophagectomy>, (accessed 13.10.2012).
113. Spigel DR, Greco FA, Meluch AA, et al. Phase I/II trial of preoperative oxaliplatin, docetaxel, and capecitabine with concurrent radiation therapy in localized carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28: 2213-9.
114. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27: 851-6.
115. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, et al. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4530)
116. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Annals of surgery*. 2005; 242: 566-73; discussion 73-5.
117. Steyerberg EW, Neville BA, Koppert LB, et al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24: 4277-84.
118. Stiles BM, Mirza F, Coppolino A, et al. Clinical T2-T3N0M0 esophageal cancer: the risk of node positive disease. *The Annals of thoracic surgery*. 2011; 92: 491-6; discussion 6-8.
119. Suerbaum S and Michetti P. Helicobacter pylori infection. *The New England journal of medicine*. 2002; 347: 1175-86.
120. Takubo K, Aida J, Sawabe M, et al. Early squamous cell carcinoma of the oesophagus: the Japanese viewpoint. *Histopathology*. 2007; 51: 733-42.
121. Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis BA, et al. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012; 19: 2142-8.
122. Taylor JB and Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology*. 2010; 105: 1729, 30-7; quiz 38.
123. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26: 1086-92.

124. Thomas CR, Jr., Berkey BA, Minsky BD, et al. Recursive partitioning analysis of pretreatment variables of 416 patients with locoregional esophageal cancer treated with definitive concomitant chemoradiotherapy on Intergroup and Radiation Therapy Oncology Group trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004; 58: 1405-10.
125. Thorban S, Rosenberg R, Busch R, et al. Epithelial cells in bone marrow of oesophageal cancer patients: a significant prognostic factor in multivariate analysis. *British journal of cancer*. 2000; 83: 35-9.
126. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 6.vydání 2002, česká verze 2004, s. 55-8, ISBN 80-7280-391-3
127. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7.vydání 2009, česká verze 2011, s. 62-6, ISBN 978-80-904259-6-5
128. Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, et al. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Archives of surgery*. 2001; 136: 1164-70.
129. Trivers KF, Sabatino SA and Stewart SL. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998-2003. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008; 123: 1422-8.
130. Urba SG, Orringer MB, Ianettoni M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer*. 2003; 98: 2177-83.
131. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19: 305-13.
132. Valencia Julve J, Alonso Orduna V, Esco Baron R, et al. Influence of hemoglobin levels on survival after radical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2006; 8: 22-30.
133. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *The New England journal of medicine*. 2012; 366: 2074-84.
134. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2008; 98: 547-57.
135. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001; 53: 751-7.
136. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2001; 71: 1803-8.

137. Vizcaino AP, Parkin DM and Skinner ME. Risk factors associated with oesophageal cancer in Bulawayo, Zimbabwe. *British journal of cancer*. 1995; 72: 769-73.
138. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 1996; 335: 462-7.
139. Wu AH, Tseng CC and Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003; 98: 940-8.
140. Yamaji T, Inoue M, Sasazuki S, et al. Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: the JPHC study. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008; 123: 1935-40.
141. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29: 1715-21.
142. Yokoyama A and Omori T. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Alcohol*. 2005; 35: 175-85.
143. Yun T, Han JY, Lee JS, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *BMC cancer*. 2011; 11: 385.
144. Zeka A, Gore R and Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2003; 14: 897-906.
145. Zemanová M, Petruželka L, Pazdro A, et al. Prospective non-randomized study of preoperative concurrent platinum plus 5-fluorouracil-based chemoradiotherapy with or without paclitaxel in esophageal cancer patients: long-term follow-up. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2010; 23: 160-7.
146. Zenda S, Hironaka S, Boku N, et al. Impact of hemoglobin level on survival in definitive chemoradiotherapy for T4/M1 lymph node esophageal cancer. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2008; 21: 195-200.
147. Zendehdel K, Nyren O, Edberg A, et al. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *The American journal of gastroenterology*. 2011; 106: 57-61.
148. Zhuo X, Zhang Y, Wang Y, et al. Helicobacter pylori infection and oesophageal cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. *Clinical oncology*. 2008; 20: 757-62.

9. PŘÍLOHA: PUBLIKOVANÉ PRÁCE

Níže jsou uvedeny publikace, které vznikly zpracováním souboru pacientů léčených pro karcinom jícnu na Onkologické klinice FN a LF UP Olomouc.