

KARCINOM JÍČNU**Základní charakteristika onemocnění**

Karcinom jícnu patří mezi méně častá nádorová onemocnění s incidencí 4,2 / 100 000 obyvatel. V roce 1998 bylo v ČR hlášeno 428 nových onemocnění, z toho 361 u mužů¹⁾. Onemocnění se do 40 let věku prakticky nevyskytuje. Ve věkové kategorii kolem 50 let jeho incidence stoupá a dále zůstává přibližně stejná. Karcinom jícnu představuje obtížně léčitelné onemocnění, pětileté přežívání bez rozlišení stádií nepřesahuje 10%²⁾. Klinicky se onemocnění u 90% nemocných manifestuje dysfagií a váhovým úbytkem. U pokročilejšího onemocnění může být přítomna odynofagie, syndrom HDŽ, tracheo-esofageální nebo broncho-esofageální píštěl, chrapot (jako důsledek obrny n. laryngeus rec.) nebo maligní pleurální výpotek.

Rizikové faktory

Více než 80% zhoubných nádorů jícnu vzniká v důsledku kouření (*RR* vzniku nádoru proti nekuřákům činí 1,6 – 4,5)³⁾ a nadměrné spotřeby alkoholu, zvláště destilátů (*RR* 1,4–5,4)⁴⁾. Oba abusus působí synergisticky a zvyšují riziko onemocnění až 12x³⁾. Naopak jako ochranný faktor působí zvýšená spotřeba ovoce, zeleniny a vláknin⁵⁾. U žen k tomuto přistupuje také užívání hormonální antikoncepce a hormonální substituční léčby³⁾. Většina adenokarcinomů distálního jícnu vzniká na podkladě Barretova jícnu (přerůstání cylindrického epitelu ze žaludku do jícnu v rozsahu více než 3 cm délky distálního jícnu)⁶⁾. Nemocné léčené radioterapií pro karcinom prsu a nemocní s anamnézou nádoru hlavy či krku jsou také ve zvýšené míře ohroženi vznikem karcinomu jícnu²⁸⁾.

TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	nádor postihuje lamina propria mucosae nebo submukózu
T2	nádor postihuje muscularis propria (tunica muscularis)
T3	nádor postihuje adventicii
T4	nádor postihuje okolní struktury

N – Regionální mizní uzliny

NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v regionálních mizních uzlinách

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

– Pro nádory dolního hrudního úseku jícnu

M1a	metastázy v mizních uzlinách coeliackých
M1b	jiné vzdálené metastázy

– Pro nádory horního hrudního úseku jícnu

M1a	metastázy v mizních uzlinách krčních
M1b	jiné vzdálené metastázy

– Pro nádory středního hrudního úseku jícnu

M1a	nepoužitelná
M1b	metastázy v mizních uzlinách jiných než regionálních nebo jiné vzdálené metastázy

Rozdělení podle stádií

Stadium	TNM
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2 N0 M0
Stadium III	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0,N1 M0
Stadium IVA	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	jakékoliv T N2 M0
Stadium IVB	jakékoliv T N3 M0
Stadium IVC	jakékoliv T jakékoliv N M1

Prognostické faktory

K základním prognostickým faktorům řadíme stádium nemoci, výkonnostní stav nemocného a radikalitu chirurgického výkonu⁷⁾. Jako negativní prognostické faktory se jeví zvýšená exprese cyklinů B1 a D1^{8, 9)}, bcl-2¹⁰⁾, vyšší hustota kapilár v nádoru¹¹⁾ a mutace onkosupresorového genu *p53*¹²⁾. Celkové léčebné výsledky jsou u žen lepší než u mužů¹⁵⁾.

Klinické příznaky

Dokud je lumen jícnu alespoň průchodný je asymptomatický. Později se vyskytují v 95% dysfagie tuhé stravy, ve 20% odynofagie, ve 40% regurgitace jídla, v 57% hubnutí, bolest za sternem, která je někdy spojena s dušností, ve 20% kašel, dále hemateméza, melena, známky infekce při aspirační pneumonii, syndrom horní duté žíly, uzlinový syndrom, vzácně hemoptýza nebo maligní hyperkalcemie při kostních metastázách.

Diagnostický postup

Nejjednodušším vyšetřením je vyšetření fyzikální. Zobrazení jícnu kontrastní látkou umožňuje posoudit délku léze a stupeň obstrukce jícnu. Doplnující informace o šíření nádoru do okolních struktur se získá pomocí CT hrudníku a břicha a endosonografického vyšetření. Materiál pro histologické vyšetření se odebírá v průběhu esofagoskopie.

Špatný nutriční stav většiny nemocných vyžaduje interdisciplinární spolupráci s odborníky na výživu onkologických pacientů.

Léčebný postup

U nemocných je nezbytné zajistit odpovídající příjem potravy a tekutin bez ohledu na další léčebný záměr (symptomatická, paliativní, kurativní terapie). Plánuje-li se chirurgický výkon, výživa nasogastrickou sondou má přednost před perkutánní endoskopickou gastrostomií.

Nemocní s operabilním nádorem stádia T1–3 jsou kandidáty okamžité resekce, nebo jim může být nabídnuta účast v klinické studii. Pooperační ozařování po mikroskopicky radikální resekci nádoru nezlepšuje¹³⁾ nebo zhoršuje¹⁴⁾ celkové přežití nemocných. Adjuvantní chemoterapie studována nebyla.

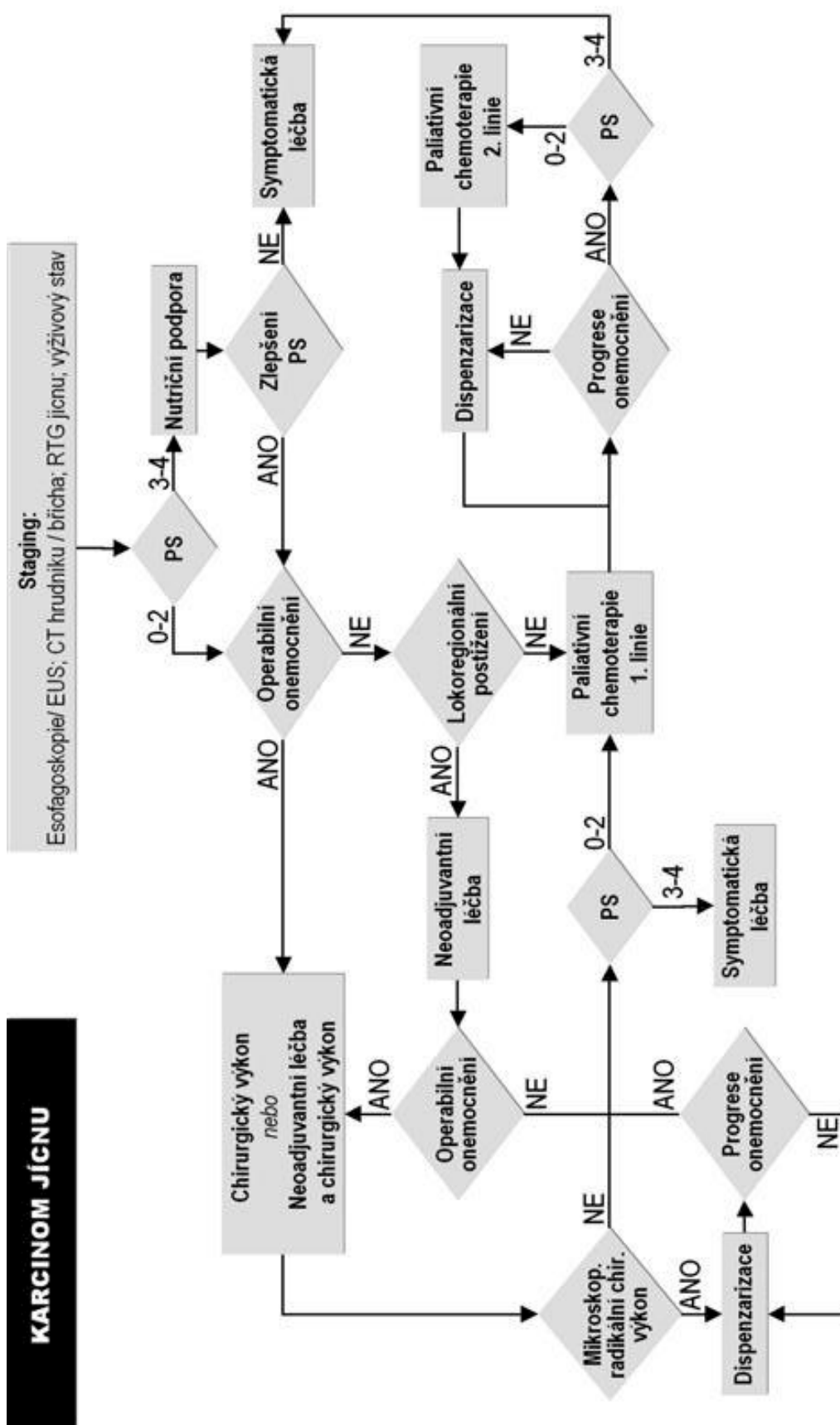
Všichni **nemocní v dobrém výkonnostním stavu s lokálně pokročilým onemocněním** (T1–3N1 a T4N1) by měli podstoupit předoperační léčbu. Samostatná předoperační radioterapie nepřináší zlepšení celkového přežívání nemocných ve srovnání se samostatnou chirurgickou léčbou¹⁵⁾.

Studie s předoperační chemoterapií přinášejí rozporuplné výsledky^{16, 17)}, a nejnovější metaanalýza¹⁸⁾ neprokazuje žádný benefit tohoto léčebného přístupu.

Naproti tomu kombinovaná chemoradioterapie následovaná chirurgickým výkonem ve většině studií zlepšuje lokoregionální kontrolu i celkové přežívání nemocných^{19, 20, 21)}. Proto je tato léčba zvolena jako standard ve většině onkologických center. V jediné publikované randomizované studii, která si kladla za cíl zodpovědět otázku vhodné celkové dávky ozáření při konkomitantní chemoradioterapii, byla popsána stejná lokoregionální kontrola onemocnění při použití ložiskové dávky 50,4 Gy jako při podání dávky 64,8 Gy²²⁾, avšak s menším množstvím nežádoucích účinků. Přidání brachyterapie ke standardní zevní radioterapii vyžaduje další studium, dosavadní menší studie však neprokazují benefit kombinace obou ozařovacích postupů²³⁾. Další zvýšení účinnosti předoperační chemoterapie se očekává od zavedení nových chemoterapeutických režimů. V druhé fázi klinických zkoušek bylo v souboru 33 nemocných léčených kombinací DOCE, CDDP, 5FU a konkomitantní radioterapií popsáno 37% patologických kompletních odpovědí²⁴⁾.

Přibližně 50% nemocných je iniciálně diagnostikováno **ve stádiu generalizace**²⁵⁾. Za standardní paliativní režim první linie je považována dvojkombinace CDDP, 5FU s 25–30% počtem léčebných odpovědí²⁵⁾. Nově jsou v těchto indikacích studovány paklitaxel²⁶⁾ a irinotekan²⁷⁾. Podání trojkombinace CBDCA, 5FU, PAKLI se jeví jako vysoce účinné, v první linii léčby bylo dosaženo ve studii fáze II patologické kompletní remise u 17 z 37 nemocných²⁶⁾. Karboplatina není plnohodnotnou alternativou za CDDP. S výjimkou jediné výše uvedené studie nebyla u nemocných s nádory jícnu systematicky studována, a její podání by mělo být vyhrazeno pro nemocné se sníženou funkcí ledvin a nemocné léčené v rámci výzkumných protokolů.

Pacienti s pokročilým onemocněním a nižším výkonnostním stavem budou léčeni symptomatickou terapií, do které patří také nutriční podpora, (pokus o zprůchodnění jícnu: stentem, intraluminární brachyterapií, laserovou a fotodynamickou léčbou, gastrostomie, farmakologická léčba a podání výživových roztoků).



Léčebná schémata

Chemoterapie**Konkomitantní chemoradioterapie v rámci klinické studie:**

CDDP	inf.	100 mg/m ²	1. den	a 21 dní
5FU	iv bolus	200 mg/m ²	1.–42. den	
nebo				
Paliativní léčba 1. linie:				
CDDP	inf.	80 mg/m ²	1. den	a 21 dní
5FU*	ki	1000 mg/m ²	1.–5. den	
* celková dávka nesmí přesáhnout 1500 mg/ den				
Paliativní léčba 2. linie:				
CDDP	inf.	80 mg/m ²	1. den	a 21 dní
PAKLI	3 hod inf.	175 mg/m ²	1. den	

Radioterapie

Technika	3 pole (přední + 2 šikmá)		
	2 protilehlá pole		
Poloha nemocného	vleže na zádech se zakloněnou hlavou, ruce za hlavou (3 pole) nebo podél těla (2 pole)		
Fixace	fixační maska při ozařování horní třetiny jícnu		
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Primární tumor a paraesophageální lymfatika s lemem 5 cm v kraniokaudálním směru, 2 cm laterálně a předozadně		PTV1
	supraklavikulární uzliny u nádorů horní třetiny, uzliny podél tr. coeliacus u nádorů dolní třetiny st. T3, T4		
	Primární tumor s lemem		PTV 2
Vymezení ozařovaného objemu	Podle RTG a CT s kontrastem, obvyklá délka pole 15–18 cm		PTV1
	Primární tumor s lemem 2 cm ve všech směrech		PTV 2
Kritické orgány	Mícha, plíce		45 Gy
Celková dávka	40 – 45 Gy		PTV 1
	do celkové dávky 50 – 60 Gy		PTV 2
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy		

Pozn. U nádorů jícnu je k dispozici několik ozařovacích technik. Pro kombinace s chemoterapií je doporučena technika 3 polí. Při dvoudimenzním plánování nutná modifikace šikmých polí pomocí bloků

Brachyradioterapie

Není protokolem specifikována. Provádíme ji individuálně s ohledem na délku a stupeň stenózy. Respektujeme eventuální předchozí ozařování.

Dispenzární schéma

Klinické vyšetření je indikováno jednou za čtyři měsíce v prvním roce po ukončení léčby, jednou za šest měsíců ve druhém a třetím roce po ukončení léčby. V dalších letech je doporučeno provádět kontroly jednou ročně. Laboratorní a zobrazovací vyšetření indikujeme pouze v případě klinického podezření na recidivu onemocnění nebo při řešení nežádoucích účinků léčby (např. poléčebná stenóza jícnu apod.).

Literatura

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998, Cancer Incidence 1998 in the Czech republic, ISBN 80-7280-041-8 | 4. Int J Cancer 1994, 58, 192–196 |
| 2. Curr Probl Cancer 2000, 24, 297–373 | 5. Int J Cancer 2001, 91, 283–287 |
| 3. Br J Cancer 2001, 85, 341–345 | 6. NEJM 1985, 313, 857–859 |
| | 7. Surg Oncol 2001, 10, 103–111 |

8. Cancer 2002, 94, 2874–2881
9. Eur J Cancer 2002, 38, 832–841
10. Neoplasma 2001, 48, 483–486
11. Clin Cancer Res 2002, 8, 124–130
12. Ann Thor Surg 2001, 72, 859–866
13. Surg Gynecol Obstet 1991, 173, 123–130
14. Surgery 1993, 113, 138–147
15. World J Surg 1992, 16, 1104–1109
16. NEJM 1998, 339, 1979–1984
17. Lancet 2002, 359, 1727–1733
18. Educational book ASCO 2003, 429–440
19. JCO 2001, 19, 305–313
20. JCO 1997, 15, 277–284
21. NEJM 1997, 337, 161–167
22. JCO 2002, 20, 1167–1174
23. Int J Rad Oncol Biol Phys 1999, 45, 623–628
24. Proc. ASCO 2003, Abst. 1399
25. Semin Oncol 1999, 26, dopl. 15, 12–20
26. Cancer J Sci Am 1999, 5, 73–74
27. JCO 1999, 17, 3270–3275
28. NEJM 2003, 349, 2241–2252

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosfamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progresu nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progresu, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid