Význam 18F-FDG-PET vyšetření v léčbě adenokarcinomu jícnu a gastroezofageální junkce – přehled

The value of 18F-FDG-PET testing in the management of esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma – review

Zemanová M.¹, Obermannová R.^{2,3}, Haruštiak T.⁴

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Praha

² MOÚ Brno

³ LF MU Brno

⁴ III. chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Předoperační chemoradioterapie (CRT) a perioperační chemoterapie (CHMT) jsou standardem léčby adenokarcinomu distálního jícnu a gastroezofageální junkce. PET/CT s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (18F-FDG-PET/CT) patří mezi základní stagingová vyšetření s určitým prognostickým významem a v poslední době byla studována pro možnost ukázat prognostické nebo prediktivní výsledky vhodné pro individualizaci léčebné strategie. **Cíl:** Cílem této přehledové práce je zmapovat úlohu 18F-FDG-PET/CT pro předpověď léčebné odpovědi na CHMT a CRT, což by mohlo být východiskem pro personalizovanou léčbu. **Obsah:** Pro kvantifikaci léčebné odpovědi je nejčastěji užívána změna metabolické aktivity v maximální standardizované hodnotě vychytávání, objemovým parametrem je celková glykolýza léze. Metoda k standardizaci měření byla nabídnuta v systému PERCIST. Bylo publikováno několik studií, které dokládají, že pokles metabolické aktivity po chemoterapii koreluje se zástupným ukazatelem výsledku léčby, kterým je stupeň regrese nádoru v resekované tkáni, ale i s přežitím nebo dobou do progresu. Cut-off hodnota oddělující citlivé a rezistentní nádory kolísala od 33 do 78 %, měření probíhalo buď na konci neoadjuvantní léčby, nebo „časné“, tj. přibližně 2 týdny po 1. cyklu CHMT. Tato hodnota ale nebyla dosud validována a významně kolísaly parametry senzitivity, specifity i negativní a pozitivní prediktivní hodnoty pro předpověď výsledku léčby. V případě předoperační CRT se pomocí PET/CT nepodařilo předpovědět s dostatečnou přesností kompletní léčebnou odpověď. Studie využívající časnou metabolickou odpověď pro změnu léčebné strategie u non-responderů zatím neprokázaly, zda změna léčebného postupu u pacientů bez časné metabolické odpovědi na CHMT zlepší přežití. V případě randomizace nebylo nikdy použito standardní rameno s pokračováním původní CHMT. **Závěr:** Hodnocení časné odpovědi založené na PET má potenciál pro úpravu léčby u nemocných, u kterých nebyla prokázána časná odpověď na CHMT. Není to ale přístup vhodný pro rutinní praxi mimo klinické studie. Zatím je zřejmě možné použít časnou metabolickou odpověď pro malé průzkumné studie hodnotící v předoperační léčbě lokalizovaného karcinomu jícnu nové látky a jejich kombinace.

Klíčová slova

adenokarcinom gastroezofageální junkce – adenokarcinom jícnu – pozitronová emisní tomografie-výpočetní tomografie (PET/CT) – personalizovaná léčba

Práce byla realizována za podpory Interní grantové agentury MZ ČR (IGA MZ ČR) pod grantovým číslem GIGS-17-29389A.

This study was supported by the following research programme of the Internal Grant Agency, Ministry of Health of the Czech Republic: GIGS-17-29389A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

doc. MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: milada.zemanova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 9. 2020

Přijato/Accepted: 7. 12. 2020

doi: 10.48095/ccko2021113

Summary

Background: Preoperative chemoradiotherapy (CRT) and perioperative chemotherapy (CHMT) are a standard of care for distal esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinomas. PET/CT using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (18F-FDG-PET/CT) is one of the basic staging examinations with a certain prognostic significance and has recently been studied for the possibility of showing prognostic or predictive results suitable for the individualization of treatment strategy. **Purpose:** The aim of this review is to map the role of 18F-FDG-PET/CT in predicting the response to CHMT and CRT, which could be a starting point for personalized treatment. **Content:** The change in metabolic activity in the maximum standardized uptake value is most often used to quantify the treatment response; total lesion glycolysis is a volumetric parameter. A method for standardizing measurements was offered in the PERCIST system. Several studies have been published showing that the decrease in metabolic activity after chemotherapy correlates with a surrogate measure of the treatment outcome, which is the degree of tumor regression in the resected tissue, but also with survival or time to progression. The cut-off value separating sensitive and resistant tumors varied from 33 to 78%, the measurement took place either at the end of neoadjuvant treatment or „early“, about 2 weeks after the first cycle of CHMT. However, this value has not yet been validated and the parameters of sensitivity, specificity and negative and positive predictive values for the prediction of treatment outcome fluctuated significantly. In the case of preoperative CRT, PET/CT could not predict the complete response to the treatment with satisfactory accuracy. Studies using early metabolic response to change the treatment strategies in non-responders have not yet shown whether changing the treatment in patients without an early metabolic response to CHMT will improve survival. In the case of randomization, a standard arm with a continuation of the original CHMT was never used. **Conclusion:** Evaluation of an early PET-based response has the potential to modify the treatment in patients who have not demonstrated an early response to CHMT. However, this is not an approach suitable for routine practice outside of clinical trials. So far, it seems possible to use an early metabolic response for small, exploratory studies evaluating new agents and their combinations in the preoperative treatment of localized esophageal cancer or gastroesophageal junction cancer.

Key words

gastroesophageal junction adenocarcinoma – esophageal adenocarcinoma – positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) – personalized therapy

Úvod – standard terapie adenokarcinomů jícnu a gastroezofageální junkce

Karcinomy jícnu (KJ) jsou osmou nejčastější malignitou na světě (456 000 případů) a šestou nejčastější příčinou úmrtí na nádor (400 000 úmrtí) [1]. V roce 2017 bylo v ČR 652 nových případů a 532 úmrtí na KJ [2]. KJ představují dva hlavní typy – skvamózní karcinom a adenokarcinom, s rozdílnou epidemiologií i etiologií. Adenokarcinomy jícnu vč. nádorů gastroezofageální junkce (GEJ) jsou jednou z nejrychleji přibývajících malignit v západním světě. Jejich incidence se v posledních 30 letech zvýšila o 600 %, přitom za nejzávažnější rizikové faktory jsou považovány obezita viscerálního typu a chronická refluxní choroba [3]. Adenokarcinomy jícnu a GEJ jsou většinou diagnostikovány v pokročilém stadiu, v případě resektabilního nálezu je nutná multimodální léčba, přesto je celkové přežívání nemocných s nádory jícnu horší než u jiných solidních nádorů a celkově neuspokojivé. V ČR se poměr mortalita/incidence v posledních 10 zveřejněných letech (2008–2017) pohybuje v rozmezí 0,74–0,82, bez tendence ke zlepšení [2,4].

V případě operabilního stadia je standardem léčby předoperační chemote-

rapie (CHMT) nebo předoperační chemoradioterapie (CRT) [5]. V uvedené metaanalýze z roku 2011 jsou zhodnoceny klinické studie porovnávající operaci s předoperační léčbou a ve dvou studiích také předoperační CHMT s předoperační CRT u skvamózních karcinomů i adenokarcinomů. Metaanalýza podskupin podle histologie prokázala, že u adenokarcinomů zlepšuje předoperační CHMT celkové přežití o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,95) a předoperační CRT o 25 % (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,75; 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,59–0,95) oproti operaci samotné. Nepřímé porovnání mortality mezi předoperační CRT a CHMT v celém souboru obou histologických typů našlo poměr rizik HR 0,88; 95% CI 0,76–1,01; $p = 0,07$. Jasná výhoda neoadjuvantní CRT před CHMT samotnou nebyla prokázána ani v pozdější metaanalýze z roku 2019 [6], kde při celkovém počtu 22 hodnocených studií a 18 260 pacientů předoperační CRT redukovala riziko úmrtí oproti CHMT nevýznamně o 5 % (HR 0,95; 95% CI 0,84–1,07; $p = 0,41$), 5leté přežití po CRT bylo zaznamenáno v rozmezí 33–48 % a po CHMT 21–63 %. Při podání CRT bylo významně sníženo riziko recidiv (HR 0,85;

95% CI 0,75–0,97; $p = 0,01$), zejména lokoregionálních (poměr šancí (odds ratio – OR) 0,6; 95% CI 0,39–0,91; $p = 0,01$) a pravděpodobnost dosažení pCR byla 2,8× vyšší (95% CI 2,27–3,47; $p < 0,001$) při CRT. Nutno podotknout, že většina studií byla provedena jako retrospektivní hodnocení, jen tři studie byly randomizované a prospektivní, s celkovým počtem pouze 349 subjektů a nevýznamným výsledkem v redukci rizika úmrtí (HR 0,85; 95% CI 0,62–1,18) mezi předoperační CRT nebo CHMT.

Na druhé straně adenokarcinomy distálního jícnu a GEJ jsou často zařazovány do klinických studií s karcinomy žaludku a v poslední době se pro ně stala standardem také perioperační CHMT založená nejdříve na výsledcích studie MAGIC [7], kde léčba kombinací cisplatin, epirubicin a 5-fluorouracil/kapecitabin snížila riziko úmrtí o 25 % oproti operaci (HR 0,75; 95% CI 0,60–0,93; $p = 0,009$), a později na výsledcích studie FLOT4 [8], kde režim oxaliplatin/docetaxel/5-fluorouracil snížil riziko úmrtí oproti režimu ECF/ECX o dalších 23 % (HR 0,77; 95% CI 0,63–0,94), s 5letým přežitím 36 % při ECF/ECX a 45 % při FLOT.

Pro nemocné s adenokarcinomy jícnu a kardií dnes tedy nejčastěji volíme mezi

předoperační CRT s režimem karboplatina/paklitaxel [9] nebo FOLFOX (oxaliplatin v kombinaci s 5-fluorouracilem a leukovorinem) [10] a perioperační CHMT, optimálně s režimem FLOT [8]. Přímé porovnání těchto dvou přístupů, které by prokázalo rozdíl v přežívání mezi předoperační CRT oproti předoperační/perioperační CHMT, a tedy přínos zařazení radioterapie do léčebného schématu, je předmětem probíhajících studií, jako je ESOPEC (NCT02509286) a NEO-AEGIS (NCT01726452).

Úloha 18F-FDG-PET/CT ve stagingu KJ a GEJ

18F-FDG-PET/CT je standardním stagingovým vyšetřením u nádorů jícnu a GEJ, je přesnější než samotná CT, zejména pro detekci vzdálených i uzlinových metastáz, a jeho provedení může vést ke změně léčebné strategie doporučené multidisciplinárním týmem až u 38 % všech pacientů [11]. 18F-FDG-PET vyšetření před léčbou má prognostickou hodnotu u pacientů operovaných pro časný KJ a metabolická aktivita vyjádřená maximální standardizovanou hodnotou vychytávání (maximum standardized uptake value – SUV_{max}) dokázala odlišit podskupinu nemocných s horší prognózou [12]. V jiné studii byla pro předpověď přežití adenokarcinomů jícnu přesnější objemová hodnota, tj. metabolický objem tumoru (metabolic tumor volume – MTV) než SUV_{max} [13].

Histopatologická regrese a uzlinový downstaging jako náhradní ukazatel výsledku léčby

Neoadjuvantní CHMT nebo CRT jsou standardem léčby adenokarcinomů jícnu a GEJ. Po neoadjuvantní léčbě karcinomu jícnu je v resekčních preparátech nalézáno až 31,6 % patologicky kompletních remisí (pathological complete remission – pCR = ypT0, ypN0, ypM0) v případě CRT a max. 17,2 % pCR v případě chemoterapie [6], což je ukazatel příznivé prognózy s 5letým přežíváním 50–60 % [14]. Z neoadjuvantní léčby profitují též pacienti s významnou histopatologickou odpovědí, kdy je v histologickém preparátu po neoadjuvantní léčbě přítomných < 50 % vitálních nádorových buněk [15]. Naopak u nemocných s ne-

dostatečnou histopatologickou regresí tumoru (přítomno > 50 % reziduálních viabilních nádorových buněk) neoadjuvantní léčba pravděpodobně nezlepšuje prognózu onemocnění. Je otázkou, zda histopatologická regrese je nejvhodnějším ukazatelem klinické odpovědi na CHMT a zároveň i prognostickým ukazatelem. Přibývá studií, které více než stupeň regrese v primárním nádoru berou v úvahu perzistenci nádorových buněk ve spádových uzlinách, protože post-chemoterapeutický N-staging je velmi silným prognostickým faktorem pro přežití [16]. V každém případě operační staging po neoadjuvantní léčbě má zásadní prognostický význam pro další osud nemocných. Dosud není k dispozici jednoznačný klinicko-patologický, biochemický či molekulární ukazatel, pomocí kterého by bylo možné časně odlišit potenciální respondery od non-responderů. Nejvyšší spolehlivost v předoperační identifikaci histopatologických responderů na neoadjuvantní léčbu je dosahováno pomocí 18F-FDG-PET vyšetření.

Měření léčebné odpovědi metodou 18F-FDG-PET/CT

K dosažení spolehlivých výsledků je nutné standardizovat metodu měření metabolické aktivity. Standardizovaná hodnota vychytávání (standardized uptake value – SUV) představuje koncept přizpůsobení absolutně naměřené hodnoty hmotnosti pacienta. Dále je nutné stanovit metabolický práh, nad kterým se měří patologické hodnoty. Hodnota SUV v nádorovém objemu ale kolísá a je možno měřit SUV_{max} jako nejvyšší aktivitu v minimálním objemu, SUV_{peak} jako aktivitu v určeném objemu kolem maxima o cca 1 cm³ nebo SUV_{avg} jako průměrnou aktivitu v definovaném objemu. Ještě přesnější je definice tzv. lean standardized uptake value (SUL) – aktivity korelované na hmotnost a výšku, tedy BMI pacienta. Jsou definovány i objemové parametry – metabolický objem tumoru (metabolic tumor volume – MTV), což je objem s metabolickou aktivitou nad stanoveným prahem a celková glykolýza lézí (total lesion glycolysis – TLG), což je součin MTV a SUL_{avg} . Toto vše definuje koncept PERCIST pro hodnocení nádorových lézí vč. hodnocení léčebné odpovědi

– analogicky k systému RECIST [17]. Některé studie poukázaly na lepší výpovědní hodnotu MTV nebo TLG [18]. Pokud nebudou sjednoceny podmínky měření, je porovnání mezi jednotlivými centry i pacienti obtížné.

Je nutné poukázat na to, že dosud nedošlo ke standardizaci cut-off hodnoty pro definici metabolické odpovědi na léčbu. U jednotlivých autorů kolísá od 33 do 77,8 % [19], přitom PERCIST kritéria doporučují hodnotu 30 %, ale pro jiný typ nádorů než ezofagogastrický karcinom [17]. Konfirmační prospektivní studie s PERCIST kritérii hodnocení jako změna SUL_{peak} a TLG u 18F-FDG-PET/CT po 1. cyklu CHMT neprokázala korelaci mezi poklesem metabolické aktivity a histopatologickou odpovědí [20] ani přežitím nemocných [20].

To může souviset také s načasováním PET/CT vyšetření vzhledem k CHMT. Tam, kde je snaha stanovit časnou odpověď s cílem přizpůsobení další léčby, může rozdíl několika dní v načasování kontrolního vyšetření změnit výsledky. Pro určení cut-off mezi respondery a non-respondery může hrát roli také efektivita použité neoadjuvantní léčby, např. nejnověji užívaný režim FLOT (5-fluorouracil-oxaliplatin-docetaxel) umožnil snížení rizika úmrtí o 23 %, významně vyšší počet R0 resekcí a více ypCR (16 vs. 6 %) nebo ypN0 (49 vs. 41 %) než starší režim ECF/ECX, a je otázkou, zda i to neovlivňuje rozhraní mezi respondery a non-respondery [21].

Úloha 18F-FDG-PET/CT pro předpověď léčebné odpovědi a prognózu po předoperační léčbě

Byla uveřejněna řada studií na toto téma. Již v roce 2001 Weber et al prezentovali, že pokles SUV je významně větší u klinických responderů než u non-responderů [22]. Následující studie toto pozorování potvrdily a poukázaly na to, že pokles SUV může být korelovan s stupněm patologické odpovědi [23–26]. Tato predikce byla vesměs prováděna kontrolním PET vyšetřením po celé neoadjuvantní CHMT; až Wieder et al [24] provedli srovnání časného měření 2 týdny po podání 1. CHMT a předoperačního PET vyšetření a prokázali, že časná odpověď po 1. cyklu též koreluje s ope-

rační regresí. Studie fáze II „MUNICON 1“ prospektivně hodnotila, zda časné PET vyšetření může předpovědět histopatologickou odpověď a přežití [27]. Za předpokladu, že PET-responderi měli 35% pokles SUV_{max} , byla u nich zjištěna významná histopatologická odpověď s méně než 10 % reziduálních buněk u 29 z 50 případů, zatímco u PET-non-responderů nebyl takový histopatologický nález ani jeden. Změna SUV ale nedokázala předpovědět pCR. Medián přežití responderů byl signifikantně delší než u non-responderů (HR 2,13; 95% CI 1,14–3,99; $p = 0,015$) [27]. V této studii ovšem byla CHMT u non-responderů po 1. cyklu přerušena a podstoupili operaci bez další následné léčby. Další velká retrospektivní studie o 301 subjektech potvrdila korelaci mezi poklesem SUV_{max} a patologickou odpovědí [28], zvolila ale jiný cut-off pro pokles SUV: 77,8 % a jiné kritérium patologické odpovědi: TRG 1–3 dle Mandarda [29], což znamená, že se našlo < 50 % reziduálních buněk v resekátu.

Z uvedeného vyplývá, že metabolická odpověď po CHMT v řadě případů koreluje s histopatologickou odpovědí v resekátu, která je náhradním ukazatelem léčebného úspěchu a přežití. Jiné práce potvrdily prognostický význam histologického nálezu po neoadjuvantní léčbě i korelaci poklesu SUV s touto regresí, nikoli však význam PET odpovědi pro prognózu [30], a v dalším případě PET/CT po 1. cyklu neoadjuvantní CHMT nepředpovědělo ani histopatologickou odpověď, ani přežití, i když byly použity PERCIST parametry SUL a TLG. Pouze v *post hoc* analýze podskupiny nemocných, kteří měli kontrolní PET/CT přesně 16 dní po podání chemoterapie, byla metabolická odpověď prognostická pro lepší přežití ($p = 0,03$) [20].

Předpověď léčebné odpovědi na chemoradioterapii

Konkomitantní CRT u nádorů jícnu je pCR schopna navodit 2,8× častěji než samotná CHMT (95% CI 2,27–3,47; $p < 0,001$) [6], s frekvencí 20–30 % a tito nemocní by teoreticky nemuseli být vystaveni náročné operaci, pokud by existovala metoda bezpečného průkazu pCR. Výzkum vyšetření 18F-FDG-PET/CT

se v případě předoperační CRT zaměřil na tento cíl. Ukazuje se ale, že metoda není pro rozpoznání pCR dostatečně účinná. V prospektivní studii se 138 nemocnými s karcinomy jícnu bylo prokázáno, že u těch s kompletní metabolickou odpovědí definovanou jako $SUV < 4$, mělo pCR při operaci jen 27 % [31]. V jiné studii [32] mělo kompletní metabolickou odpověď 46 % nemocných, ale pCR při operaci jen 20 % z nich. Ani předpověď parciální histopatologické odpovědi (TRG 2 nebo 3) není jednoznačná, což je přikládáno na vrub zánětlivým změnám dlouho přetrvávajícím v ozářené tkáni [19].

Metaanalýza 56 studií zahrnujících 3 625 pacientů stanovila pozitivní prediktivní hodnotu pro předpověď ypCR na 0,47 pro CT, 0,41 pro PET/CT a 0,61 pro MRI. Závěr autorů je takový, že současné zobrazovací modality jako CT, PET/CT a MRI nejsou dostatečně přesné pro identifikaci kompletní léčebné odpovědi [33].

Objemové PET parametry použité pro predikci výsledku léčby

SUV_{max} představuje maximální metabolickou aktivitu v jednom bodě nádorové tkáně. Proto byly navrženy alternativní parametry, které by braly v úvahu metabolickou heterogenitu nádorové masy a mohly by lépe popisovat změnu v aktivitě nádoru jako odpověď na léčbu. Za tímto účelem je definován MTV jako objem tkáně v cm^3 , ve kterém byly zaregistrovány vyšší hodnoty SUL, než je metabolický práh, a TLG jako násobek MTV a průměrného SUV (SUV/SUL_{avg}). Obě tyto hodnoty jsou protichůdně ovlivněné výškou zvoleného metabolického práhu, při jeho vzestupu hodnota MTV klesá a SUV_{avg} stoupá; výsledná hodnota je proto méně ovlivněna změnou metabolického práhu než obě výchozí hodnoty nezávisle na sobě. TLG může přesněji vyjadřovat metabolickou aktivitu celého nádoru než SUV_{max} . Studie fáze II hodnotící, zda SUV_{max} nebo TLG mohou předpovědět pCR, byla v těchto ukazatelích neúspěšná, zato bylo zjištěno, že hodnoty TLG měly prognostický význam pro přežití [18]. V jiné studii měření TLG umožnilo předpověď dosažení pCR po CRT, ale výsledek nebyl dostatečně

přesný pro klinické použití [34]. V retrospektivním hodnocení 51 nemocných s adenokarcinomem typu Siewert I léčebných neoadjuvantní CRT bylo zjištěno, že pokles TLG mezi snímkováním před léčbou a po léčbě předpověděl histopatologickou odpověď i přežití s větší přesností než pokles SUV nebo hodnocení klinické odpovědi pomocí RECIST kritérií [35]. I v případě neoadjuvantní CHMT bylo reportováno, že zmenšení TLG po léčbě (cut-off 40 %) je nezávislým ukazatelem prognózy (HR 3,89; 95% CI 1,46–10,3; $p = 0,006$), zatímco změna SUV takovým prognostickým ukazatelem nebyla [36].

Léčebná strategie upravená podle PET hodnocení léčebné odpovědi

Myšlenka pozměnění léčebné strategie na základě hodnocení PET odpovědi před léčbou a po léčbě má dva směry. Jednak by identifikace kompletní odpovědi mohla ušetřit některé pacienty operace – v případě CRT se jedná o 20–30 % subjektů. V předchozím textu však byly uvedeny málo úspěšné příklady, změna 18F-FDG-PET aktivity nemá dostatečnou senzitivitu a specifitu pro předpověď pCR.

Jiná situace panuje pro snahu co nejdříve rozlišit citlivé a rezistentní nádory, což se daří lépe, s myšlenkou u non-responderů nahradit toxickou neúčinnou léčbu jiným postupem. První studii fáze II, která hodnotila léčebný algoritmus řízený podle PET odpovědi u pacientů s adenokarcinomem jícnu, byla studie MUNICON 1 [27]. Nemocní s poklesem SUV o > 35 % na 18F-FDG-PET provedeném 14 dní po první dávce chemoterapie pokračovali ve stejné chemoterapii po dobu celkem 12 týdnů, PET-non-responderi byli operováni neodkladně a po operaci sledováni bez další terapie. PET-responderi měli významně delší přežití (HR 2,13; 95% CI 1,14–3,99; $p = 0,015$) i dobu do progresu (HR 2,18; 95% CI 1,32–3,62; $p = 0,002$) než non-responderi. Nicméně významná histopatologická odpověď byla nalezena jen u 58 % operovaných PET-responderů, avšak 42 % PET-responderů, kteří měli histologicky významné nádorové reziduum, mělo podobné 2leté a 3leté

přežití jako PET-non-responderi operovaní po 1. cyklu. To potvrzuje význam histopatologické odpovědi jako silného prognostického faktoru pro přežití, ale zpochybňuje specificitu, senzitivitu i přesnost časného PET hodnocení. Snaha o zlepšení prognózy u PET-non-responderů vedla ve studii MUNICON II k podání CRT před operací, což zvýšilo četnost významných histopatologických odpovědí, ale nezměnilo životní prognózu non-responderů (HR 1,9; 95% CI 0,87–4,24; $p = 0,10$) pro 2leté přežití, které bylo 71 % u PET-responderů vs. 42 % u PET-non-responderů [37].

Strategie trimodální léčby v podobě indukční CHMT s pokračující předoperační konkomitantní CRT má v případě PET-responderů vysokou frekvenci pCR a příznivou prognózu [38]. Myšlenka změny cytostatického režimu u non-responderů za jiný, snad více účinný režim byla testována ve studii Alliance [39], kdy nemocní byli randomizováni k indukci FOLFOX vs. karboplatina/paklitaxel (CP) po dobu 5 týdnů. V 6. týdnu bylo měřeno 18F-FDG-PET a při poklesu $SUV_{max} > 35\%$ léčba pokračovala stejným režimem konkomitantně s radioterapií (RT) 50,4 Gy/28 frakcí, zatímco při menší odpovědi došlo ke změně na opačný režim CHMT. Výsledky byly zatím publikovány jen v abstraktech [39,40]. Opět potvrzují dříve zjištěné pozorování, že PET-non-responderi (měřeno po 5 týdnech indukční léčby) mají nižší četnost kompletních remisí – 13 vs. 22 % – i kratší přežití (27,4 měsíce; 95% CI 20,3–nedosaženo) než PET-responderi (40,2 měsíce; 95% CI 31,0–nedosaženo). Indukční léčba kombinací FOLFOX ale měla ve všech parametrech (PET-odpověď, pCR, medián a 2leté přežití) lepší výsledky než při indukci karboplatina/paklitaxel, a dokonce četnost pCR byla vyšší u non-responderů na CP (15 %, 95% CI 3–26), kteří po indukční léčbě změnili režim na FOLFOX, než u responderů na CP, u kterých zůstala konkomitantně s RT původní kombinace (10,7%; 95% CI 2–19). I když formálně primárního ukazatele – dosažení určité četnosti pCR u non-responderů na indukci změnou režimu v konkomitantní CRT – bylo dosaženo, tato studie spíše naznačuje, že režim CP má pro adenokarcinomy jícnu

a GEJ v daném uspořádání a dávkování menší účinnost než režim FOLFOX. Podobné pozorování publikovali Grealley et al v retrospektivní studii u skvamózních nádorů jícnu [41], ve které byla u části PET-non-responderů na indukční CHMT po indukci provedena změna režimu při CRT. Opět byl zaznamenán významně lepší výsledek u PET-responderů, ale u non-responderů, kteří změnili režim CHMT, byly výsledky doby do progresu (6,4 vs. 8,3 měsíce, $p = 0,556$) a přežití (14,1 vs. 7,2 měsíce; $p = 0,81$) nevýznamně horší.

Významným sdělením na dané téma je výsledek studie vedený skupinou Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) s akronymem DOCTOR [42]. V této studii nemocní s operabilním adenokarcinomem jícnu obdrželi nejprve indukční CHMT režim cisplatina plus 5-fluorouracil (CF), načež byli hodnoceni pomocí PET. Pacienti s časnou metabolickou odpovědí (pokles $SUV_{max} > 35\%$ od vstupní hodnoty po 15. den 1. cyklu) obdrželi 2. cyklus CF a podstoupili operaci. Non-responderi byli randomizováni 1 : 1 buď ke dvěma dalším cyklům CHMT CF plus docetaxel (DCF), nebo k režimu DCF konkomitantně s radioterapií v dávce 45 Gy ve 25 frakcích; pak následovala operace. Primární ukazatel účinnosti byl stanoven jako významná histologická odpověď ($< 10\%$ reziduálních nádorových buněk) v resekátu, důležitými ukazateli bylo celkové přežití a přítomnost lokoregionální recidivy. Zkoušející ve studii DOCTOR prokázali, že časná metabolická odpověď je spojena s lepším přežitím. U non-responderů přidání docetaxelu zvýšilo počet histologických odpovědí, zatímco doba do progresu i přežití byly horší. Přidání radioterapie a docetaxelu výrazně zlepšilo histologické odpovědi, vyrovnalo četnost lokálních recidiv a dobu do progresu s respondery, není ale statisticky jasně zlepšeno přežití. Mezitím, kdy studie DOCTOR prokazovala přídatný efekt taxanů v perioperační léčbě, jiný, taxany obsahující režim FLOT (fluorouracil, leuovorin, oxaliplatin a docetaxel) [8] se stal standardem léčby tohoto onemocnění. To vznáší otázku, jaké máme u non-responderů alternativy k režimu FLOT kromě přidání radioterapie.

Závěr

V budoucnu je možné, že pro časné zjištění citlivosti na určitou systémovou léčbu bude možné využít kombinace 18F-FDG-PET s jinou zobrazovací metodou, jako např. MRI [43], nebo se uplatní jiný radionuklid, jako např. u PET/CT s 18F-fluorothymidinem [44]. Je možné, že v souvislosti s rychle pokračujícími genovými metodami budou objeveny genetické prediktivní markery, které nasměrují systémovou terapii od samého počátku [45–47].

Hodnocení časné, na PET založené odpovědi má potenciál pro úpravu léčby u nemocných, u kterých nebyla prokázána časná odpověď na CHMT. Není to ale přístup vhodný pro rutinní praxi mimo klinické studie, protože dodnes není zodpovězeno, jaký je ten nejlepší přístup pro pacienty bez časné metabolické odpovědi na CHMT. Jaké jsou perspektivy pro hodnocení časné odpovědi v léčbě lokalizovaného nádoru jícnu? V blízké budoucnosti očekáváme několik publikací vracejících se ke konceptu MUNICON. Je ale pravděpodobné, že ani CALGB-80803 (NCT01333033), ani MEMORI (EudraCT 2014-000860-16), SCOPE2 (NCT02741856) nebo GastroPet (EudraCT 2017-001264-38) nejsou navrženy tak, aby daly definitivní odpověď na význam hodnocení časné metabolické odpovědi. Všechny tyto protokoly jsou více či méně průzkumné. Otázkou je, zda existuje jasná hypotéza nového účinného postupu podporující změnu léčby u non-responderů, která by ve formě kontrolované randomizované studie přiřadila metabolické non-respondery do ramene s pokračováním stejné (nezměněné) neoadjuvantní standardní léčby a srovnávala je s druhým ramenem změněné terapie, ať již eskalované, nebo de-eskalované léčby. Jako alternativní přístup mohou pacienti podstoupit randomizaci mezi PET řízenou léčbou a non-PET léčebným přístupem. Takové uspořádání by ale vyžadovalo obrovské počty subjektů, aby byla zaručena dostatečná statistická síla testu. Zatím je zřejmě možné použít časnou metabolickou odpověď pro malé průzkumné studie hodnotící v předoperační léčbě lokalizovaného karcinomu jícnu nové látky a jejich kombinace.

Literatura

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Cowie A, Noble F, Underwood T. Strategies to improve outcomes in esophageal adenocarcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14(6): 677–687. doi: 10.1586/14737140.2014.895668.
- Dušek L, Pavlík T, Májek O et al. Estimating cancer incidence, prevalence, and the number of cancer patients treated with antitumor therapy in 2015 and 2020 – analysis of the Czech National Cancer Registry. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 30–43. doi: 10.14735/amko201530.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 681–692. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.
- Petrelli F, Ghidini M, Barni S et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019; 22(2): 245–254. doi: 10.1007/s10120-018-0901-3.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393(10184): 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(22): 2074–2084. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
- Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(3): 305–314. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.
- Blencowe NS, Whistance RN, Strong S et al. Evaluating the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in multi-disciplinary team recommendations for oesophago-gastric cancer. *Br J Cancer* 2013; 109(6): 1445–1450. doi: 10.1038/bjc.213.478.
- Rizk N, Downey RJ, Akhurst T et al. Preoperative [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography standardized uptake values predict survival after esophageal adenocarcinoma resection. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(3): 1076–1081. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2005.09.063.
- Hyun SH, Choi JY, Shim YM et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1): 115–122. doi: 10.1245/s10434-009-0719-7.
- Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2007; 245(5): 707–716. doi: 10.1097/01.sla.0000254367.15810.38.
- Langer R, Ott K, Feith M et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2009; 22(12): 1555–1563. doi: 10.1038/modpathol.2009.123.
- Findlay JM, Dickson E, Fiorani C et al. Temporal validation of metabolic nodal response of esophageal cancer to neoadjuvant chemotherapy as an independent predictor of unresectable disease, survival, and recurrence. *Eur Radiol* 2019; 29(12): 6717–6727. doi: 10.1007/s00330-019-06310-9.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 (Suppl 1): 122S–150S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307.
- Elimova E, Wang X, Etchebehere E et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography as predictive of response after chemoradiation in esophageal cancer patients. *Eur J Cancer* 2015; 51(17): 2545–2552. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.044.
- Harada K, Kaya MD, Lopez A et al. Personalized therapy based on image for esophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Transl Med* 2018; 6(4): 80. doi: 10.21037/atm.2017.10.28.
- Harustiak T, Zemanova M, Fencel P et al. [18F]Fluorodeoxyglucose PET/CT and prediction of histopathological response to neoadjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2018; 105(4): 419–428. doi: 10.1002/bjs.10712.
- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1697–1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- Weber WA, Ott K, Becker K et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19(12): 3058–3065. doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3058.
- Ott K, Weber WA, Lordick F et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4692–4698. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7801.
- Wieder HA, Ott K, Lordick F et al. Prediction of tumor response by FDG-PET: comparison of the accuracy of single and sequential studies in patients with adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 1925–1932. doi: 10.1007/s00259-007-0521-3.
- Kauppi JT, Oksala N, Salo JA et al. Locally advanced esophageal adenocarcinoma: response to neoadjuvant chemotherapy and survival predicted by [18F] FDGPET/CT. *Acta Oncol* 2012; 51(5): 636–644. doi: 10.3109/0284186X.2011.643822.
- Port JL, Lee PC, Korst RJ et al. Positron emission tomographic scanning predicts survival after induction chemotherapy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(2): 393–400. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2007.03.094.
- Lordick F, Ott K, Krause BJ et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 797–805. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70244-9.
- Findlay JM, Bradley KM, Wang LM et al. Predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemotherapy: the implications of metabolic nodal response for personalized therapy. *J Nucl Med* 2017; 58(2): 266–275. doi: 10.2967/jnumed.116.176313.
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Clinico-pathologic correlations*. *Cancer* 1994; 73(11): 2680–2686. doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680:aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.
- Hernandez JM, Beylertgil V, Goldman DA et al. Post-treatment/pre-operative PET response is not an independent predictor of outcomes for patients with gastric and GEJ adenocarcinoma. *Ann Surg* 2018; 267(5): 898–904. doi: 10.1097/SLA.0000000000002306.
- Heneghan HM, Donohoe C, Elliot J et al. Can CT-PET and endoscopic assessment post-neoadjuvant chemoradiotherapy predict residual disease in esophageal cancer? *Ann Surg* 2016; 264(5): 831–838. doi: 10.1097/SLA.0000000000001902.
- Elliott JA, O'Farrell NJ, King S et al. Value of CT-PET after neoadjuvant chemoradiation in the prediction of histological tumour regression, nodal status and survival in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2014; 101(13): 1702–1711. doi: 10.1002/bjs.9670.
- de Gouw DJ, Klarenbeek BR, Driessen M et al. Detecting pathological complete response in esophageal cancer after neoadjuvant therapy based on imaging techniques: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7): 1156–1171. doi: 10.1016/j.jtho.2019.04.004.
- van Rossum PS, Fried DV, Zhang L et al. The incremental value of subjective and quantitative assessment of 18F-FDG PET for the prediction of pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2016; 57(5): 691–700. doi: 10.2967/jnumed.115.163766.
- Roelofs JB, Colen RR, Holalkere NS et al. Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiother Oncol* 2008; 89(3): 278–286. doi: 10.1016/j.radonc.2008.06.014.
- Tamandl D, Gore RM, Fueger B et al. Change in volume parameters induced by neoadjuvant chemotherapy provide accurate prediction of overall survival after resection in patients with oesophageal cancer. *Eur Radiol* 2016; 26(2): 311–321. doi: 10.1007/s00330-015-3860-7.
- zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON II trial. *J Nucl Med* 2011; 52(8): 1189–1196. doi: 10.2967/jnumed.110.085803.
- Ison DH, Minsky BD, Ku GY et al. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 2012; 118(11): 2820–2827. doi: 10.1002/cncr.26591.
- Goodman KA, Niedzwiecki D, Hall N et al. Initial results of CALGB 80803 (Alliance): A randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 4): abstract 1. doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.1.
- Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TN et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): A randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 15): abstract 4012. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4012.
- Greally M, Chou JF, Molena D, et al. Positron-emission tomography scan-directed chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma: no benefit for a change in chemotherapy in positron-emission tomography non-responders. *J Thorac Oncol* 2019; 14(3): 540–546. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.152.
- Barbour AP, Walpole ET, Mai GT et al. Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma

(AGITG DOCTOR): results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 236–245. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.019.

43. Borggreve AS, Goense L, van Rossum PS et al. Preoperative prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer using 18F-FDG PET/CT and DW-MRI: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106(5): 998–1009. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.038.

44. Gerbaudo VH, Killoran JH, Kim CK et al. Pilot study of serial FLT and FDG-PET/CT imaging to monitor response to neoadjuvant chemoradiotherapy of esophageal adenocarcinoma: correlation with histopathologic response. *Ann Nucl Med* 2018; 32(3): 165–174. doi: 10.1007/s12149-018-1229-0.

45. Kovaříková A, Hézová R, Srovnal J et al. Role mikroRNA v molekulární patologii karcinomu jícnu a jejich potenciální využití v klinické onkologii. *Klin Onkol* 2014; 27(2): 87–96. doi: 10.14735/amko201487.

46. van Velzen MJ, Derks S, van Grieken NC et al. MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 102024. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102024.

47. Parikh AR, He Y, Hong TS et al. Analysis of DNA damage response gene alterations and tumor mutational burden across 17,486 tubular gastrointestinal carcinomas: implications for therapy. *Oncologist* 2019; 24(10): 1340–1347. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0034.

VSENAC VID.CZ

OFICIÁLNÍ E-SHOP

ANTIGENNÍ TESTY PRO VÝTĚR Z NOSU

- JEDNODUCHÁ APLIKACE
- VYSOKÁ SPOLEHLIVOST*
- RYCHLÉ VYHODNOCENÍ

*potvrzeno klinickou studií provedenou v ČR (senzitivita 93,52 %, specifita 100 %)

+420 737 951 213

info@vsenacovid.cz