

# Analýza přežití tříletého sledování nemocných s rakovinou hlavy a krku

## Survival Analysis Three-year Follow-up of Patients with Head and Neck Cancer

Malá E.<sup>1</sup>, Vejražková E.<sup>2</sup>, Vošmik M.<sup>3</sup>, Novosad J.<sup>1</sup>, Sobotka L.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové

<sup>2</sup>IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup>Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup>III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

### Souhrn

**Východiska:** Pacienti s rakovinou hlavy a krku jsou vysoce riziková pro rozvoj malnutrice. Dlouhodobé sledování nutričního stavu usnadnilo definovat řadu prognostických ukazatelů pro celkové přežití s možností hodnotit efekt nutriční intervence v dlouhodobém horizontu, lze sledovat vztahy předem definovaných veličin před léčbou, v jejím průběhu a po ní v rozmezí tří let. **Materiál a metody:** Soubor 726 nemocných s rakovinou hlavy a krku v léčebném záměru byl sledován po dobu tří let podle stanoveného schématu. Jako klinicky významný jsme stanovili pokles hmotnosti  $\geq 10\%$  v čase vstupu do sledování. Rozdíly a statisticky signifikantní proměnné ve vztahu k přežití (demografická i onkologická data) jsme analyzovali Coxovou regresí. **Výsledky:** Akceptování zavedení perkutánní endoskopické gastroscopie je zásadním faktorem pro průběh s nižším počtem komplikací, pro zlepšení tolerance onkologické léčby i přežití. V analýze přežití lépe profitují muži. Muži kuřáci vykazují nejvyšší kardiovaskulární mortalitu. Muži stopkuřáci mají nejvýznamnější prodloužení života z 11 na 22 měsíců;  $p < 0,007$ . Muži nekuřáci mají prodloužení života z 15 na 23 měsíců ( $p < 0,005$ ) a mají nejnižší kardiovaskulární mortalitu (11 %). Ženy nádorové onemocnění tolerují s menšími subjektivními obtížemi, mají nižší počet komplikací, ale i signifikantně vyšší spotřebu antidepresiv ( $p < 0,003$ ), zatímco muži zase vyšší spotřebu analgetik ( $p < 0,001$ ). Úbytek hmotnosti  $> 10\%$  významně koreluje s klinickými projevy malnutrice a je spojen s nárůstem mortality závislé na rakovině i komplikacích ( $p < 0,008$ ). **Závěr:** Důsledné a pečlivé hodnocení nutričního stavu s včasnou intervencí považujeme za esenciální součást komplexní onkologické péče. Za nezávislý rizikový faktor mortality závislé na rakovině považujeme úbytek hmotnosti  $> 5\%$  při BMI  $< 21$  v čase T0 nebo úbytek hmotnosti  $> 10\%$  hmotnosti v T0 při BMI 21–29 či pokračující úbytek hmotnosti do T12 a dále i BMI  $\geq 30$ . Nejrizikovější profil je mužské pohlaví – kuřák, věk  $> 63$ , hypofaryngeální karcinom, stadium III–IV, ztráta hmotnosti  $> 10\%$  a neakceptování perkutánní endoskopické gastroscopie. Je třeba více dlouhodobých sledování pro zlepšení klinické praxe.

### Klíčová slova

analýza přežití – rakovina hlavy a krku – HNC – malnutrice – hmotnostní úbytek

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.



MUDr. Eva Malá  
Ústav klinické imunologie  
a alergologie  
FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: eva.taita@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 7. 2015

Přijato/Accepted: 20. 9. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201639>

## Summary

**Background:** Patients with head and neck cancer are predominantly at the risk for malnutrition. Monitoring of nutritional status and pre-treatment variables can favorably observe many prognostic indicators for overall survival in head and neck cancer before and during oncological treatment up to three years in head and neck cancer patients. **Materials and Methods:** In 726 patients diagnosed head and neck cancer patients with curative intent, were collected data according to the monitoring scheme of observation. As a clinical important of unintended weight loss was defined weight loss  $\geq 10\%$  in input (T0). Differences in groups were analysed by Cox's regression with adjustments for important demographic and tumor-related data. **Results:** The acceptance of the percutaneous endoscopic gastrostomy was a key factor for less complications and to improve tolerance of anticancer treatment. Men-smokers have the highest risk of cardiovascular mortality. Men-stop-smokers have the most significant life extension of 11 to 22 months;  $p < 0.007$ . Men-non-smokers have a life extension of 15 to 23 months ( $p < 0.005$ ) and having its lowest cardiovascular mortality (11%). Women tolerate cancer better, have minor subjective complaints and a lower number of complications but significantly higher consumption of antidepressants ( $p < 0.003$ ). While men have higher analgesic consumption ( $p < 0.001$ ). Weight loss  $> 10\%$  significantly correlates with the clinical manifestations of malnutrition and is associated with an increase in complications and mortality dependent cancer ( $p < 0.008$ ). **Conclusion:** Consistent assessment of nutritional status with early intervention is considered as an essential part of comprehensive anticancer treatment. An independent risk factor for cancer-dependent mortality is considered weight loss of  $> 5\%$  with a BMI  $< 21$  at time T0 or weight loss  $> 10\%$  weight T0 in BMI 21–29 and continuing weight loss to T12 and also BMI  $\geq 30$ . The highest-risk profile has a male sex-smoker, age  $> 63$ , hypopharyngeal carcinoma, stage III–IV, weight loss of  $> 10\%$  and non-acceptance of percutaneous endoscopic gastrostomy. Another long-term observation of monitored nutritional status with intervention, clinical status and quality of life are needed.

## Key words

survival analysis – head and neck cancer – HNC – malnutrition – weight loss

## Úvod

ČR patří mezi státy s nejvyšší incidencí onkologických onemocnění [1] v Evropě i v celosvětovém měřítku [2]. Mezi nejčastější nádory v ČR patří kolorektální karcinom, rakovina prsu, plic a prostaty [3,4]. Rakovina hlavy a krku (head and neck cancer – HNC) je na 6. místě v celosvětovém měřítku, v zemích Evropská unie je HNC na 4. místě nejčastějších nádorů u mužů. V ČR se incidence HNC pohybuje kolem 2,6 % u mužů a 0,7 % u žen. Toto onemocnění v ČR, společně s Chorvatskem, Polskem a Ruskem vykazuje nejvyšší mortalitu v Evropě [4]. Mezi hlavní příčiny vzestupu incidence nádorových onemocnění [1] v posledních desetiletích patří demografické stárnutí populace [2], životní styl, chronický stres, nevhodný stravovací režim a rizikové chování (abúzus alkoholu, kouření) [1], obezita, chronické prozánětlivé stavy, imunosupresivní léčba a mnoho dalších činitelů, které se nekompromisně uplatňují v interakci organismu a protinádorové obrany v komplikované patogenezi rakoviny. Prognostické faktory zahrnují lokalizaci nádoru, grading, staging (stadium nemoci) a celkový zdravotní stav [5]. Je nepochybná souvislost mezi stadiem onemocnění, přítomností příznivých prognostických faktorů a nepřítomností znaků nádorové kachexie a malnutrice. Pacienti s HNC jsou ve vysokém riziku malnutrice

již v době stanovení diagnózy onkologického onemocnění. Razantní onkologická léčba s neodkladnou a důslednou nutriční intervencí [6–9] zlepšuje naději na přežití napříč všemi stadii HNC. Nemocní s HNC ve stadiu I–II [10] mají šanci na přežití pět let kolem 65 %, naopak u pokročilých nádorů (stadium III a IV) nedosahuje pětileté přežití 25 % [10]. Ke zlepšení prognózy došlo v posledních 10 letech u nádorů dutiny ústní, jazyka, tonzil a nosohltanu. Sekundární nádory HNC se vyskytují u 40 % nemocných. Nejvyšší podíl v této skupině představují kuřáci, kteří nepřestali kouřit. Většina recidiv onemocnění se objevuje do dvou let od začátku léčby. Prognóza je zhoršována četnými přidruženými chorobami, jejichž výskyt je v naší populaci také velmi vysoký a významně narůstá s každou dekádou věku nad 60 let (kardiovaskulární onemocnění).

Mezi nejzávažnější projevy nádorového onemocnění patří nádorová kachexie. Její přítomnost přímo ovlivňuje nejen prognózu, ale i další faktory (tolerance k onkologické léčbě, komplikace spojené s nádorovým onemocněním i komplikace plynoucí z komorbidit nemocného). Nádorová kachexie je multifaktoriální syndrom charakterizovaný progresivní ztrátou tělesné hmotnosti (weight loss – WL), doprovázený anorexií. Vzniká interakcí nádorového fenotypu a hostitele. V závislosti na typu

nádoru nacházíme WL u 30–90 % nemocných. V čase stanovení diagnózy HNC má min. 25 % nemocných WL přesahující 10 % [11]. Nejvyšší WL doprovází karcinomy pankreatu, rakovinu žaludku, žlučníku a plic, vč. nemocných v pokročilejších stadiích HNC. WL je spojen s malnutricí. Společně jsou považovány za závažné nepříznivé prognostické faktory. Obecně lze konstatovat nepřímo úměrnou závislost mezi mírou neočekávaného WL a přežitím. Čím vyšší je neočekávaná WL, tím kratší je přežití nemocného. Ztráta tukové tkáně a devastace kosterní svalové hmoty nemocného ohrožuje závažnými zdravotními komplikacemi, rychle klesá fyzická výkonnost, soběstačnost, zhoršuje se mobilita nemocného, psychický stav s odpovídajícími sociálními konsekvencemi, klesá obranyschopnost organismu v buněčné i humorální složce. Pokles svalové síly dýchacích svalů je spojen s vysokým rizikem úmrtí z důvodu respiračních infekcí. Zde dominuje problematika zejména hypostatické pneumonie s respiračním selháním postihující 15–48 % onkologických nemocných. CACS (cancer-anorexia-cachexia syndrom) je charakterizovaný snížením příjmu potravy, energeticky neefektivním metabolismem (futilní cykly), kdy jsou energetické nároky plněny katabolickým metabolismem devastujícím svalovou hmotu s dalším poklesem hmotnosti [12,13].

Mechanismus CACS je složitý a dosud není dostatečně přesně objasněn [12,14]. Deficitní energetická bilance v rámci fytinových cyklů vede k hromadění laktátu. Jeho hladina u nádorového onemocnění pozitivně koreluje s pravděpodobností metastáz i recidivami nádorového onemocnění, naopak negativně koreluje s přežitím. Význam klinické výživy tkví ve stabilizaci energetického obratu nemocného zvýšením dodávky zdrojů energie i nutričních substrátů, které zpomalují devastaci vlastní svalové hmoty (zdroj bílkovin a energie) a zpomalují progresi preexistujícího WL [15,16]. Sondová (i jiná) náhrada energie a nutričních substrátů je nenahraditelným režimem, pokud jedinec není schopen přijímat běžnou potravu. Zajistí překlenutí kritického období disability perorálního příjmu a napomáhá předcházet následkům nádorové kachexie i nežádoucích účinků onkologické léčby. Režim nutriční podpory je třeba nahlížet jako kompaktní, nezbytnou a žádoucí součást onkologické léčby. Příjem potravy je složitý, mnohaetážový proces zprostředkovaný koordinací centrální a periferní regulace neuropeptidových drah hormonálního charakteru. Fyziologickou regulační úlohu v příjmu potravy a chuti k jídlu, stejně jako v podmínkách anorexie/kachexie, má hypothalamus. V hypothalamickém nucleu arcuatu dochází k integraci periferních signálů, zpracování informací a tvorbě efektorových signálů. Signály rozlišujeme na ty, které zvyšují chuť k jídlu a příjmu energie (ghrelin) – označujeme je jako orexigenní (neuropeptid Y, endogenní opioidy, glutamát, kyselina gama-aminomáselná), a na antiorexigenní signály inhibující příjem energie, tzn. že stimulují pocit sytosti a brání perorálnímu příjmu. Řadíme mezi ně leptin, CRH (corticotropin releasing hormon), GLP-1 (glukagon-like-peptid 1), melanokortin, kokain, amfetamin, oxytocin a cholecystokinin. U pacientů s nádorovým onemocněním byly opakovaně prokázány cytokiny produkované nádorem, které simulují účinky leptinu a potlačují orexigenní účinky ghreluinu nebo neuropeptidu Y (NPY) [12,17]. Proces WL a anorexie se v nádorovém onemocnění komplikuje nejen působky nádoru, ale

i nežádoucími účinky protinádorové terapie. Výsledkem těchto faktorů je multifaktoriální anorexie perzistující inhibice orexigenní sítě. S nárůstem kontraregulačních anorexigenních neuropeptidů přetrvává i přes adekvátní reakci z periferních signálů (tj. zvýšení ghreluinu a poklesem hladiny leptinu) v důsledku kompenzačních metabolických regulačních mechanismů.

Kromě účinků komplexu nádor-nádorová tkáň vs. hostitel a následků protinádorové terapie svůj podíl v poklesu příjmu potravy a potenciaci anorexie mají dále závažné sensorické změny – změny chuti, nárůst oflaktorických poruch vnímání vůně a pachů až do možných pseudoalucinačních fobií spojených s příjmem nebo vnímáním potravy [18–23]. Zejména změny vnímání sladké a hořké potravy se významně akcentují. Nelze pominout ani anatomickou lokalizaci a rozsah nádorové masy, mukozitidu a další komplikace [24–26]. Zde spatřujeme zásadní místo účinku klinické výživy [18–23] společně s důslednou intervencí bolesti [12,27–33].

### Soubor pacientů a metody

Do sledování jsme zahrnuli pacienty s HNC, kteří byli odesláni onkologem do nutriční ambulance ke zvážení nutriční intervence od ledna 2004 do prosince 2012. Každého z nemocných s HNC jsme sledovali po dobu tří let. Soubor pacientů (n = 726) jsme vzhledem k podstatě nutriční péče [34] rozdělili do dvou skupin: první skupina byli nemocní, kteří akceptovali PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie) [6,7,35–43] – skupina A, druhá skupina (B) PEG neakceptovala. Vstupním kritériem byla diagnóza HNC bez ohledu na stadium a onkologická léčba v léčebném (nikoliv paliativním) režimu. Jako vylučovací kritéria jsme stanovili recidivu onemocnění, paliativní péči a chybějící data ze sledování. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas. Pacienti byli po dobu trvání projektu v trvalé péči nutriční ambulance a docházeli na kontroly v pravidelných intervalech. V rámci nutriční intervence jsme respektovali osobní stravovací návyky pacientů, s ohledem na komorbidity nemocných (diabetes, hypercholesterolemie) a schopnost perorálního

příjmu aktuálně a podle dalšího vývoje léčby nádorového onemocnění.

Obě skupiny nemocných (skupina A s PEG a skupina B bez PEG) jsou srovnatelné rozložením typů nádorových onemocnění (mimo rakovinu jazyka, která má vyšší podíl ve skupině B). Srovnatelné jsou skupiny ve smyslu zastoupení stadií onkologického onemocnění i podíly užitých léčebných modalit v obou skupinách. Neprovedli jsme porovnání léčebných dávek radioterapie mezi skupinami, protože tato problematika je prioritou onkologické ambulance. Nemocní ve skupině s PEG (skupina A) byli zajištěni časnou enterální výživou, kterou jsme upravovali podle vývoje stavu. Nutriční podpora u nemocných bez PEG (skupina B) [44,45] byla vedena formou sippingu. Cílová energetická dávka v obou skupinách byla shodná – 12,5 MJ (3 000 kcal) [6–9,35,37].

Naše sledované parametry:

- Demografické údaje (pohlaví, věk, vzdělání, anamnéza kouření a pravidelné požívání alkoholu).
- Onkologická data (nádor dle TNM klasifikace – primární nádor, stadium a rozsah nádoru, modalita onkologické léčby).
- Subjektivní klinické symptomy (CSS, 1–16 bodů: dysfagie, ztráta chuti k jídlu, pocity plnosti, nevolnost, zvracení, obtíže se žvýkáním, obtíže při polykání, změna chuti, změna čichu, sucho v ústech, vazké/husté sliny, bolesti v ústech, úbytek energie, úzkosti, bolest, nespavost).

Komorbidity nemocného byly zjištěny pomocí dotazníku CCI (Charlson comorbidity index) [46,47]. CCI hodnotí počet dalších nemocí (komorbidit) provázejících aktuální léčené onemocnění. Jedná se o index s predikcí úmrtí v horizontu 10 let. Každá z nemocí má stanovený počet bodů, které se vzájemně sčítají, a podle výsledku se určuje celkové skóre. Cíleně se šetří přítomnost následujících komorbidit: infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, onemocnění periferních cév, demence, cerebrovaskulární onemocnění, onemocnění pojivové tkáně, vředová choroba, chronické onemocnění jater, diabetes mellitus, při-

tomnost postižení ledvin, nádorová onemocnění (lymfom, leukemie, nádor, přítomnost metastáz), AIDS. CCI se udává počtem bodů získaných skórováním přítomných komorbidit; čím je vyšší, tím je vyšší i nemocnost.

Dále jsme hodnotili KP (Karnofsky performance status score) [48] pro hodnocení aktuálního klinického stavu a míry funkčního postižení (údaje jsou v procentech). KPS umožňuje objektivizovat stupeň funkčního poškození a fyzické zdatnosti. Udáván je v procentech od 0 (smrt) do 100 (plná zdatnost).

Z pohledu nutričního hodnocení jsme hodnotili:

1. Hmotnost byla měřena na váze zn. Lindeltronic 8000m při všech měřeních.
2. BMI (body mass index) [49] byl vypočten jako hmotnost v kg/výška v m<sup>2</sup>.
3. WL (v %) vyjadřuje neočekávaný pokles hmotnosti z obvyklé tělesné hmotnosti v posledních šesti měsících. Metodologie nutričního screeningu byla realizována podle doporučení ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) [6–9,35,37].

Měření kvality života (quality of life – QOL) [50–53] jsme prováděli pomocí standardizovaných dotazníků EORTC QOL C-30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, quality of life) [52,54–58], byly použity dva moduly: Core-30 [54,58] a HN35 (Head and Neck modul) [59–61]. Pro přehlednost dále budeme užívat pro označení zkratky EORTC QOL pouze mezinárodně užívanou zkratku QOL s označením příslušného užitého modulu (C-30 nebo HN35).

Dotazník QOL C-30 slouží ke zjišťování obecného zdravotního, psychického, emocionálního a sociálního stavu nemocného. Dotazník QOL HN35 zohledňuje specifickou problematiku nádorového onemocnění v oblasti hlavy a krku.

Sledování jsme provedli s následujícími schémata:

- |  |      |
|--|------|
| 1. vstup pacienta                              | T0,  |
| 2. kontrola za 6 měsíců                        | T6,  |
| 3. kontrola po 12 měsících od vstupu nemocného | T12, |

- |   |      |
|---|------|
| 4. kontrola za 24 měsíců                                  | T24, |
| 5. kontrola za 36 měsíců od vstupu nemocného do sledování | T36. |

### Statistika

Ve sledování se smíšeným designem jsme provedli analýzu přežití ve vztahu ke sledovaným parametrům (PEG vs. skupina nemocných bez PEG, pohlaví a kuřáctví). Opakovaná měření u jednotlivých subjektů byla realizována s cílem zhodnotit chování jednotlivých závisle proměnných v čase s ohledem na nezávislé faktory (PEG) a dále popsat míru vlivu těchto faktorů na přežití nemocných a mortalitu pacientů. Hlavními výstupy jsou statistické modely, které popisují chování jednotlivých proměnných za daných okolností a mohou tak v rámci definované pravděpodobnosti umožnit extrapolaci výstupů na celou populaci pacientů.

Statistické analytické metody byly:

1. smíšená faktoriální ANOVA konceptualizovaná spolu s mnohočetnou regresí do obecného lineárního modelu pro opakovaná měření (general linear model for repeated measures – GLM) s odhadem parametrů metodou nejmenších čtverců,
2. multivariátní analýza rozptylu (MANOVA),
3. smíšený model (mixed model) s odhadem parametrů metodou maximální věrohodnosti (maximum likelihood),
4. analýza přežití Kaplan-Meierovým algoritmem,
5. Coxova regrese.

Deskriptivní statistika byla použita k popisu charakteristik proměnných, kontinuální proměnné jsou prezentovány jako průměr/směrodatná odchylka nebo medián/interkvartilové rozpětí. Kategoriální proměnné jsou prezentovány jako četnosti. Pro srovnání mezi dvěma skupinami kontinuální proměnné byl použit Studentův t-test. Konfigurace kategoriálních dat byly analyzovány pomocí chí-kvadrátu ( $\chi^2$  test). Analýza přežití byla provedena pomocí Kaplan-Meierova algoritmu a Coxovou regresí definující poměr rizika (HR) odlišných faktorů, doplněného o 95% CI. Opakovaná měření byla ošetřena po-

mocí smíšené faktoriální ANOVY (GLM) s příslušnými korekcemi dle Greenhouse a Geissera. U nezávislých měření byly aplikovány post hoc testy dle Bonferroniho a Games-Howella. Analýzu přežití jsme hodnotili podle sledovaných parametrů. Všechny výsledky testů považujeme za statisticky významné při  $p \leq 0,05$ . Statistické analýzy byly provedeny s použitím produktu IBM SPSS Statistics software (verze 22).

### Výsledky

#### Popis souboru

Celkový počet nemocných je 726, s průměrným věkem  $62 \pm 7$  let. Muži měli průměrný věk 62 let, ženy 64 let ( $p < 0,02$ ). Celkový počet kuřáků v čase vstupu do sledování (T0) byl 453 (62 %), z toho 307 mužů a 146 žen. V průběhu sledování dochází k významnému poklesu počtu kuřáků na 33 % nemocných. Nejčastější rakovinou v našem souboru byl hypofaryngeální karcinom (26 %) – přehled v tab. 1. Nejvyšší průměrný věk měli nemocní s rakovinou mandlí (66 let), nejnižší věk měli nemocní s karcinomem jazyka (55 let). Nejčastějším stadiem tumoru u nemocných bylo stadium II (344 pacientů, 48 %). Celkem 190 nemocných (26 %) mělo pokročilé stadium III a IV (tab. 2). K progresi nádorového onemocnění došlo u 19 % pacientů (nejčastěji ze stadia II do III). V obou sledovaných skupinách jsme nenalezli statisticky významný rozdíl v podílu nemocných, u kterých došlo k progresi onemocnění. Naopak nemocní ve skupině A (s PEG) častěji nezaznamenali recidivu onemocnění ( $p < 0,05$ ). Radioterapií bylo léčeno celkem 523 nemocných (72 %), chemoterapií 7 nemocných (1 %). Modalitu onkologické léčby jsme plně akceptovali podle indikace onkologa. V analýze přežití nemocných jsme zohlednili dominantní zájem nutriční ambulance a provedli srovnání předem stanovených parametrů u nemocných ve skupině s PEG (skupina A) a nemocných bez PEG (skupina B) v čase (T0) a s vývojem v čase.

Analýza přežití v rámci studie byla provedena pomocí Kaplan-Meierova algoritmu určeného k opakovaným měřením. K definici odhadu průměru (přesnou hodnotu logicky nelze stanovit,

Tab. 1. Demografická data pacientů a vstupní proměnné v T0.

Celkový počet nemocných	726	PEG, n (%)	
Věk, průměr (SD)	63 (5)	Nemocní s PEG	417 (57)
Pohlaví, n (%)		• muži	287 (57)
• muži	504 (69)	• ženy	130 (59)
• ženy	222 (31)	Nemocní bez PEG	309 (43)
Vzdělání, n (%)		• muži	217 (43)
• základní	134 (19)	• ženy	92 (41)
• střední	395 (54)	CSS, průměr (SD)	4 (3)
• vysokoškolské	179 (25)	KPS, průměr (SD)	75 (11)
• vyšší univerzitní	17 (2)	CCI, průměr (SD)	7 (3)
Kouření, n (%)	453 (62)	EORTC QLQ C-30, průměr (SD)	62 (16)
Alkohol, n (%)	431 (59)	EORTC QLQ-H&N35, průměr (SD)	65 (19)
Pravidelná stomatologická péče, n (%)	529 (73)	Léčba antidepressiv, n (%)	160 (22)
Nutriční screening		S_albumin (g/l), průměr (SD)	34 (7)
Hmotnost (kg), průměr (SD)	83 (23)	S_cholesterol (mmol/l), průměr (SD)	4,9 (2,3)
Váhový úbytek, % (SD)	8 (6)	S_glykemie (mmol/l), průměr (SD)	7,0 (2,7)
BMI, průměr (SD)	28 (7)	S_CRP (mg/l), průměr (SD)	35 (26)
MUST	1,5 (0,5)	FW (mm/hod), průměr (SD)	38 (20)
NRS 2002	2,3 (0,6)	Leukocyty ( $\times 10^9/l$ ), průměr (SD)	11 (4,7)

CSS – Klinické symptom skóre, KPS – Karnofsky performance status skóre, CCI – Charlson comorbidity index, MUST – Malnutrition Universal Tool Test, NRS – Nutritional Risk Screening

Tab. 2. Zastoupení jednotlivých stadií tumoru v čase vstupu do sledování.

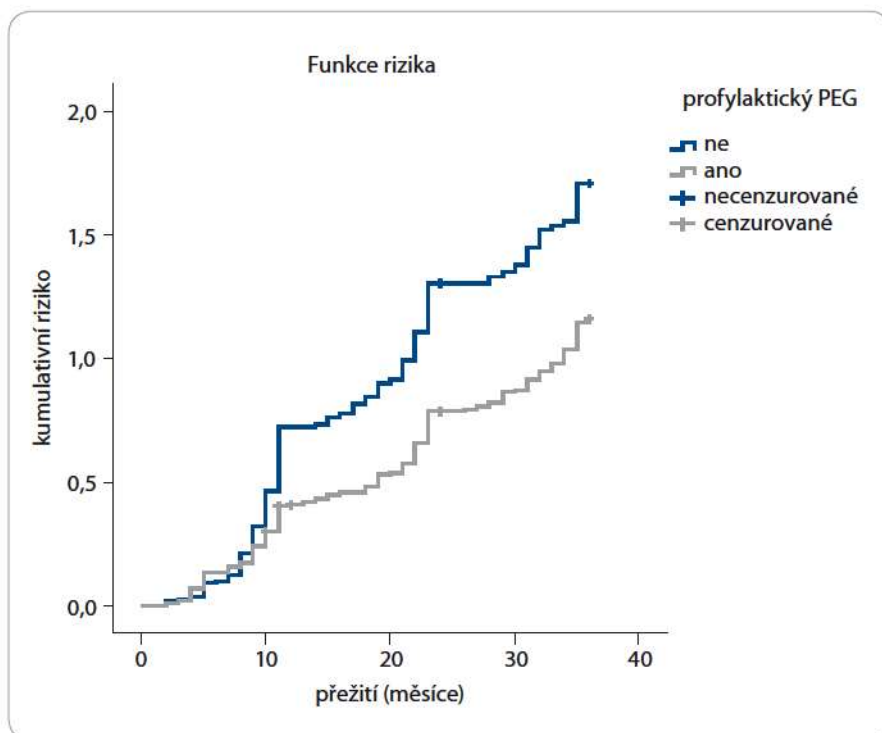
Stadium tumoru, n (%)	T0	T6	T12	T24	T36
stadium 0	35 (4,8)	10 (1,4)	5 (0,7)	2 (0,3)	2 (0,3)
stadium I	156 (21,5)	111 (15,3)	54 (7,4)	37 (5,1)	35 (4,8)
stadium II	344 (47,4)	310 (42,7)	255 (35,1)	194 (26,7)	188 (25,9)
stadium III	165 (22,7)	199 (27,4)	245 (33,7)	276 (38,0)	278 (38,3)
stadium IV	26 (3,6)	96 (13,2)	163 (22,5)	213 (29,3)	219 (30,2)

protože neznáme maximální dobu přežití) a medián přežití (tj. dobu, za kterou 50 % pacientů zemře) celkově či v rámci jednotlivých sledovaných podskupin. Významnost v rozdílu přežití je hodnocena testem chí-kvadrát (modifikace log-rank).

1. Obecnou závislost přežití při zohlednění všech příčin úmrtí (nejen úmrtí na nádorové onemocnění) se srovná-

ním mezi skupinami A a B (bez PEG) na počátku léčby (T0) znázorňuje graf 1. Lze konstatovat, že včasné zavedení PEG prodlužuje medián přežití pacientů ve sledování z 11 měsíců na 23 měsíců (na hladině významnosti  $p < 0,001$ ). Zásadním efektem zavedené nutriční intervence formou PEG je zajištění zcela stabilizovaného nutričního i energetického příjmu v dlouhodobém horizontu. Hlavním profi-

tem je ukončení dalšího prohlubování WL, časnější stabilizace hmotnosti a BMI (už od kontroly T6) na rozdíl od skupiny B. Srovnání mezi skupinou A (s PEG) a B (bez PEG) pochopitelně prokazuje odlišný vývoj všech sledovaných markerů nutričního stavu a i dalších parametrů (QOL, KPS) – viz dále. Ve skupině A (s PEG) jsme prokázali statisticky významně lepší toleranci k onkologické léčbě, nižší počet



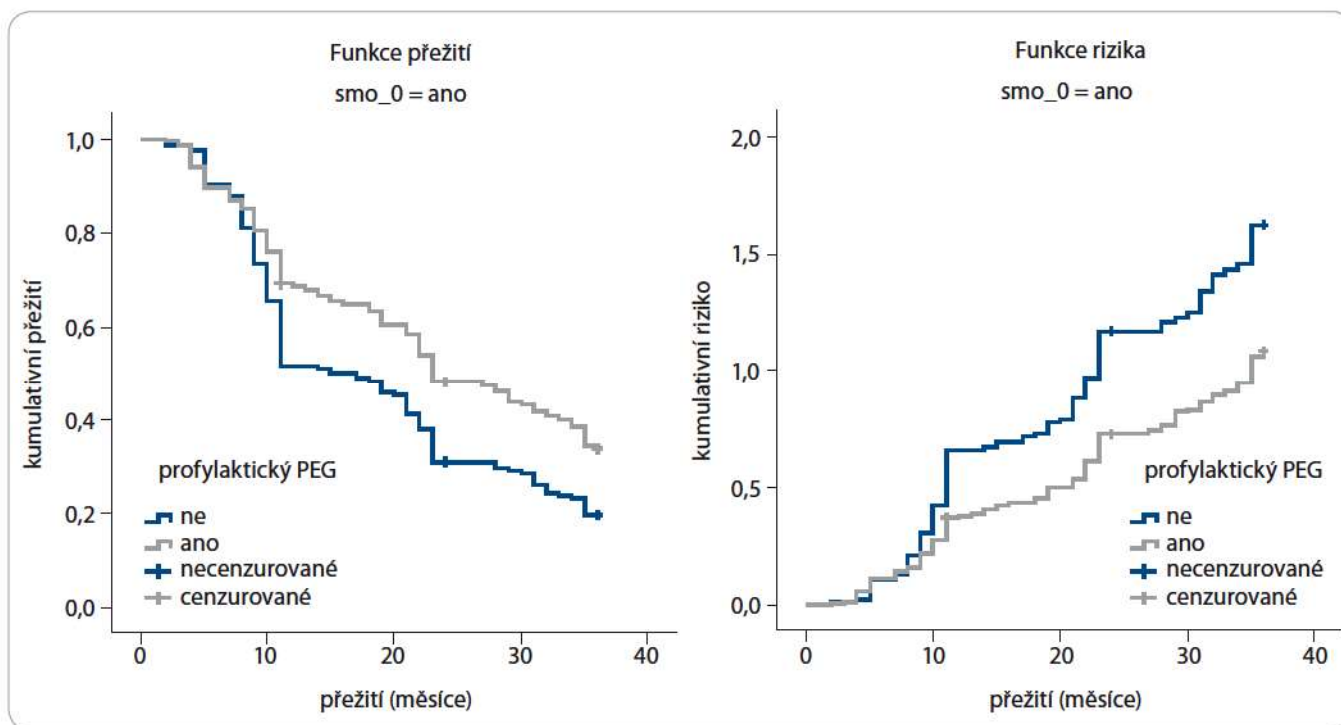
Graf 1. Závislost přežití na zavedení PEG v T0.

případů vynuceného přerušování onkologické léčby, nižší počet komplikací (infekce horních a dolních cest dýchacích), menší klinické symptom score (CSS, tzn. méně klinických problémů

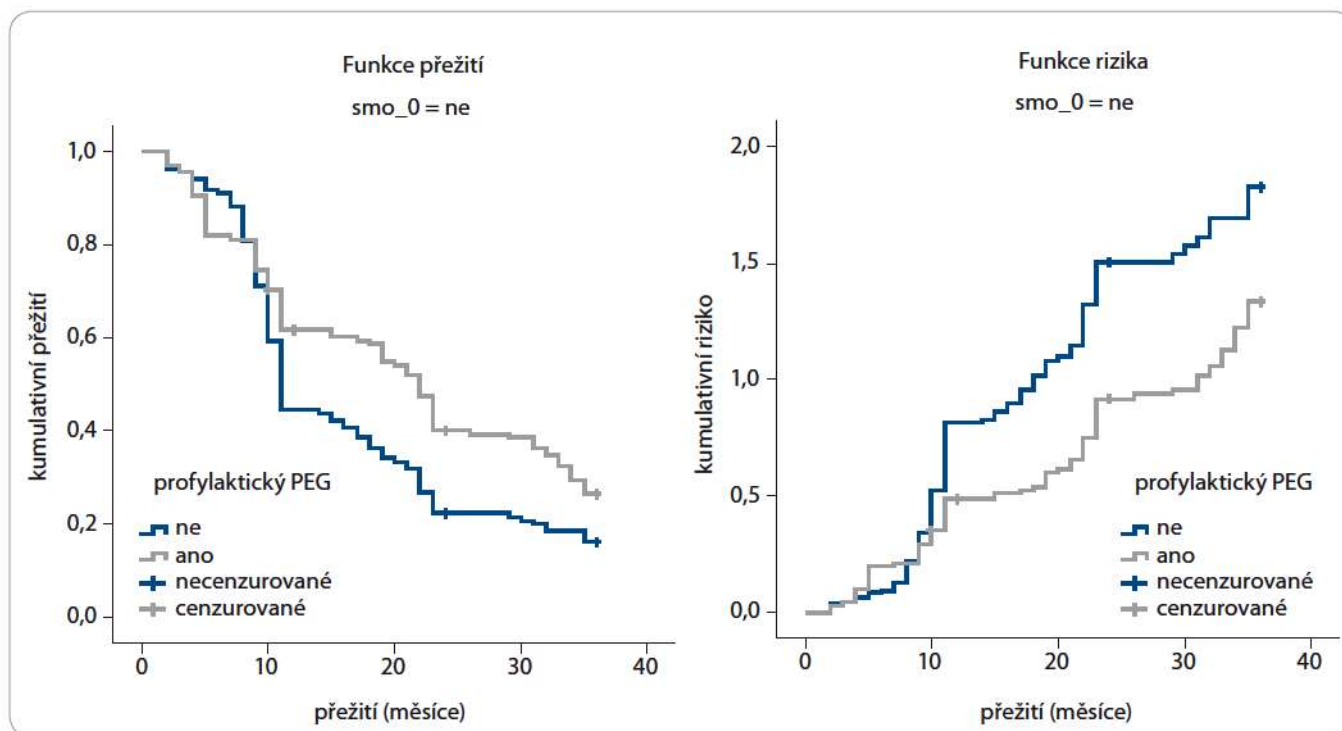
v souvislosti s nádorovým onemocněním a jeho léčbou), lepší KSP (stav fyzické výkonnosti), kratší trvání projevů mukozitidy, která vylučovala perorální příjem (srovnání je ale pouze na

hranici statistické významnosti mezi oběma skupinami). Dalšími profity byla nižší potřeba rehospitalizací z důvodu komplikací zdravotního stavu. Pokud nastala ve skupině A (s PEG) v čase kontrol T0–T24 potřeba hospitalizace, pak byla délka pobytu v nemocnici u 76 % nemocných do 10 dnů/rok. Naopak ve skupině B (bez PEG) byla délka pobytu v nemocnici ve stejném období delší než 21 dnů/rok u 61 % nemocných. Zmíněná zlepšení vývoje nemoci v čase výraznou intervencí nutričních parametrů (zajištěním PEG) nepochybně významně participují na ovlivnění délky mediánu přežití a odpovídají dynamicky výsledkům, které mají příčinnou vazbu na nutriční zajištění a příznivé okolnosti plynoucí ze stabilizace devastace vlastní kosterní svaloviny.

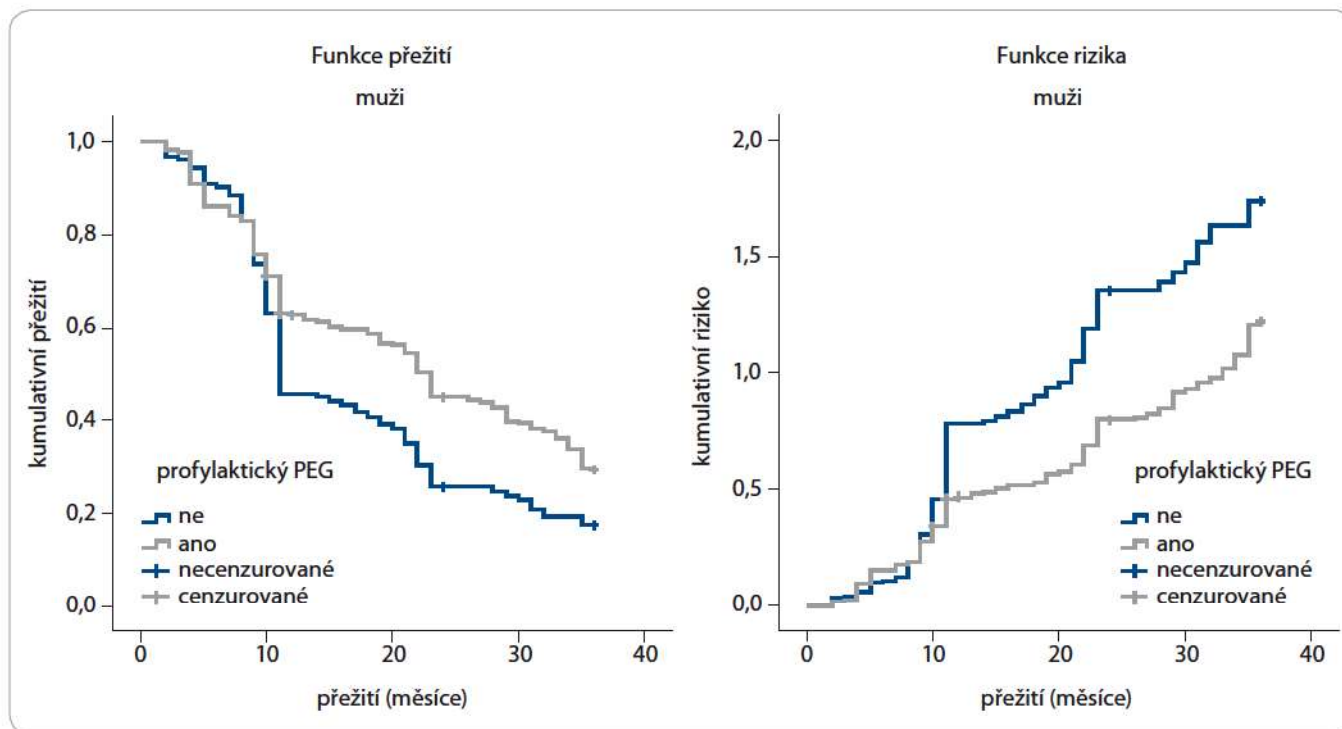
2. Analýza přežití se zohledněním skupiny A (s PEG) a B (bez PEG) a kritériem kuřáctví v čase T0. Prodloužení přežití pozorujeme ve skupině A u nemocných, kteří v čase T0 byli kuřáky, ale kouřit přestali (z 11 měsíců na 22 měsíců;  $p < 0,007$ ) (graf 2). Nejvýznamnější prodloužení přežití jsme našli u nekuřáků ve skupině A v čase



Graf 2. Analýza přežití podle PEG u kuřáků.



Graf 3. Analýza přežití podle PEG u nekuřáků.



Graf 4. Analýza přežití dle PEG u mužů.

T0 (graf 3), z 15 na 23 měsíců ( $p < 0,05$ ). Vysvětlením pro tento jev není pouze zavedení PEG, ale i další komorbidity pacientů, životní styl a fyzická kondice nemocných. Nicméně prodloužení

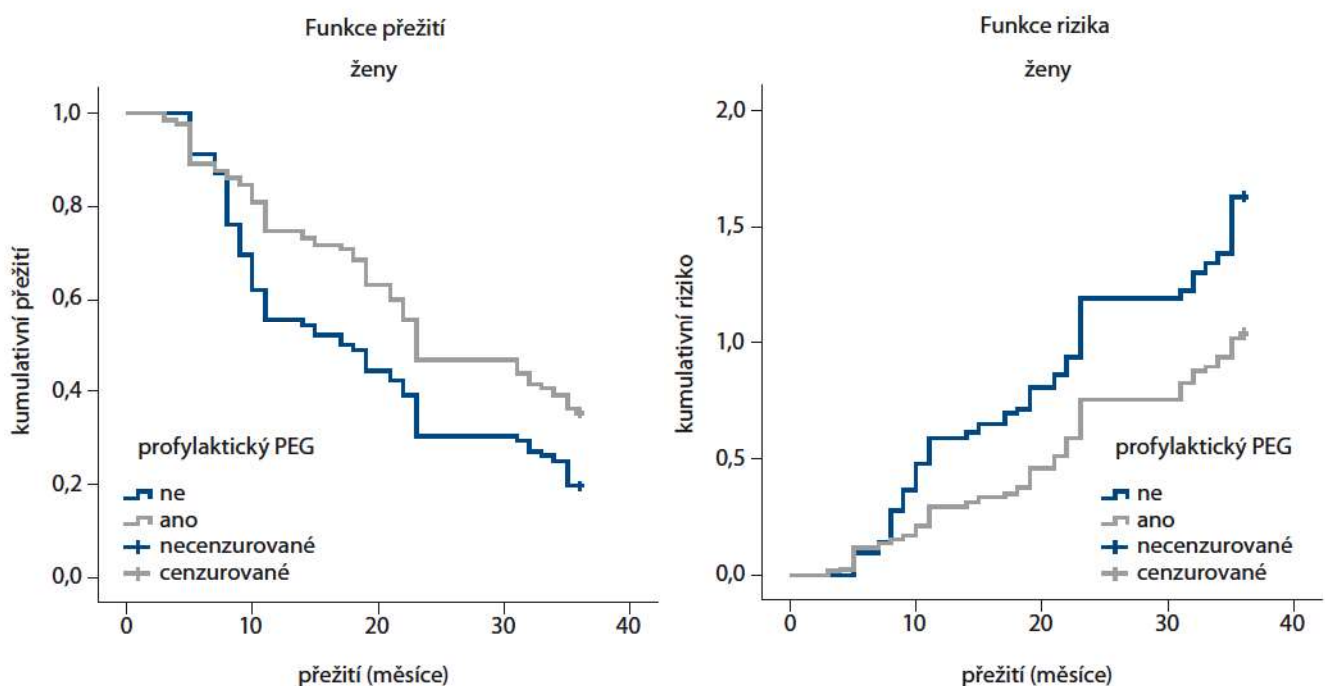
přežití je významné i u kuřáků ve skupině B (bez PEG).

3. Analýza přežití mezi skupinami A a B z hlediska srovnání pohlaví. Lze říci,

že zavedení PEG prodlužuje medián přežití u žen i u mužů. Podle výsledků je patrné, že u mužů významněji ( $p < 0,02$ ). Avšak nutno vzít v potaz, že muži v našem sledování přezívají cel-

Tab. 3. Tabulka přežití – hodnotícím kritériem je zavedení PEG v T0 dle pohlaví.

	PEG	n	Medián ± SD	Průměr ± SD	p	Přežilo
muži	ano	287	23 ± 0,8	22 ± 0,7	< 0,02	88
	ne	217	11 ± 0,9	17,6 ± 0,8		39
celkem		504				127
ženy	ano	130	23 ± 3,4	24,1 ± 1,0	< 0,02	46
	ne	92	17 ± 3,8	19,4 ± 1,2		18
celkem		222				64



Graf 5. Analýza přežití dle PEG u žen.

kově méně (mají vyšší vstupní počet komorbidit dle CCI a vyšší kardiovaskulární mortalitu při vyšší incidenci diabetu mellitu II. typu a hypercholesterolemie, jsou častějšími kuřáky, přestože mají nižší vstupní věk, kdy se manifestovalo onkologické onemocnění). V případě mužského pohlaví ve skupině A lze považovat PEG nejen za nástroj k nutričnímu zajištění, ale současně i jako pozitivní intervenční faktor, který statisticky významně ovlivňuje nejen nutriční stav nemocných, ale i metabolicky determinované komorbidity (hyperglykemie, hypercho-

lesterolemie) a takto příznivě přispívá k ovlivnění rozvoje komplikací stávajících komorbidit s přežitím (graf 4) ve srovnání s muži ve skupině B (bez PEG) ( $p < 0,02$ ) (tab. 3). Ženy přežívají celkově déle ( $p < 0,02$ ) (graf 5), a to i přes srovnatelné zastoupení typů nádorů, jejich stadií. Ženy mají vyšší věk v době stanovení diagnózy a jsou převážně nekuřačkami. Ženy onkologickou léčbu tolerují lépe, s nižším výskytem CSS (klinické symptom skóre) a lepším udržením fyzické kondice a výkonnosti (KPS), přestože vstupní WL je vyšší a je v této skupině i vyšší za-

stoupení žen s BMI < 21. Ve skupině A dochází k rychlejší stabilizaci hmotnosti s trendem vzestupu, který (přestože je vyšší než u mužů) není (na rozdíl od mužů) zcela setrvalý až do T12. Konstantní vzestup hmotnosti jsme našli do T12 pouze u 42 % žen vs. 59 % mužů. Od kontroly v čase T24 se rozdíly eliminují, přestože BMI (pochopitelně) zůstává nadále nižší než u mužů.

4. Analýza – přežití nemocných ve skupině A a B podle míry WL v čase T0. Jednotlivé kategorie WL v čase T0



jsme rozdělili v tab. 4. a definujeme ji jako neočekávaný WL za posledních šest měsíců před stanovením diagnózy HNC. Nejvýraznější prodloužení mediánu přežití jsme našli ve skupině A u všech kategorií skupin WL. Proto vstupní neočekávaný WL považujeme za jeden z nejvýznamnějších faktorů zvyšujících riziko úmrtí. Přesné stanovení („cut-off“ hodnotu) jsme ale nestanovili z důvodu množství zohledňovaných faktorů. Lze přesto říci, že WL napříč skupinou nemocných, který je < 10 %, zvyšuje riziko obecného úmrtí „jen“ 1,3krát (ve všech skupinách bez zohlednění pohlaví, stadia nádoru...). Neočekávaný WL  $\geq$  10–14 % zvyšuje nediferencované riziko úmrtí 2,7krát. WL  $\geq$  15 % zvyšuje riziko úmrtí 3,6krát. Z pohledu dlouhodobého nutričního sledování lze považovat za významný i trend vývoje hmotnosti během dalšího sledování. Prokázali jsme těsnou souvislost s vývojem komplikací (infekce, sepse, rehospitalizace, tolerance onkologické léčby a nutnost jejího přerušeni). Konstatujeme statisticky významné odlišnosti mezi skupinou A (s PEG) a B (bez PEG). Vývoj hmotnosti: stagnace či pokračující WL jsou významným faktorem promortalitního rizika a mají potenciál predikovat riziko úmrtí. V tomto pohledu spatřujeme nezastupitelný význam nutriční ambulance.

Coxova regrese umožňuje kvantifikovat míru vlivu nezávisle proměnné na nárůst/pokles rizika výskytu sledovaného jevu v čase, hovoříme o tzv. HR (hazard ratio) – analogie OR (odds ratio) používané v logistické regresi. Jedná se o poměr rizika sledovaného jevu (úmrtí pacienta), pokud nastala/nenastala nějaká situace (kouření/nekouření). Uvedené výsledky lze shrnout následujícím způsobem: model jako takový sice není signifikantní (tj. popisuje skutečnost jen s relativně nízkou věrohodností), nicméně může nás upozornit na následující fakta:

Samo mužské pohlaví zvyšuje pravděpodobnost úmrtí pacienta ve studii až o 20,1 % (HR = 1,201). Anamnéza stopkuřáctví v čase T0 naopak pravdě-

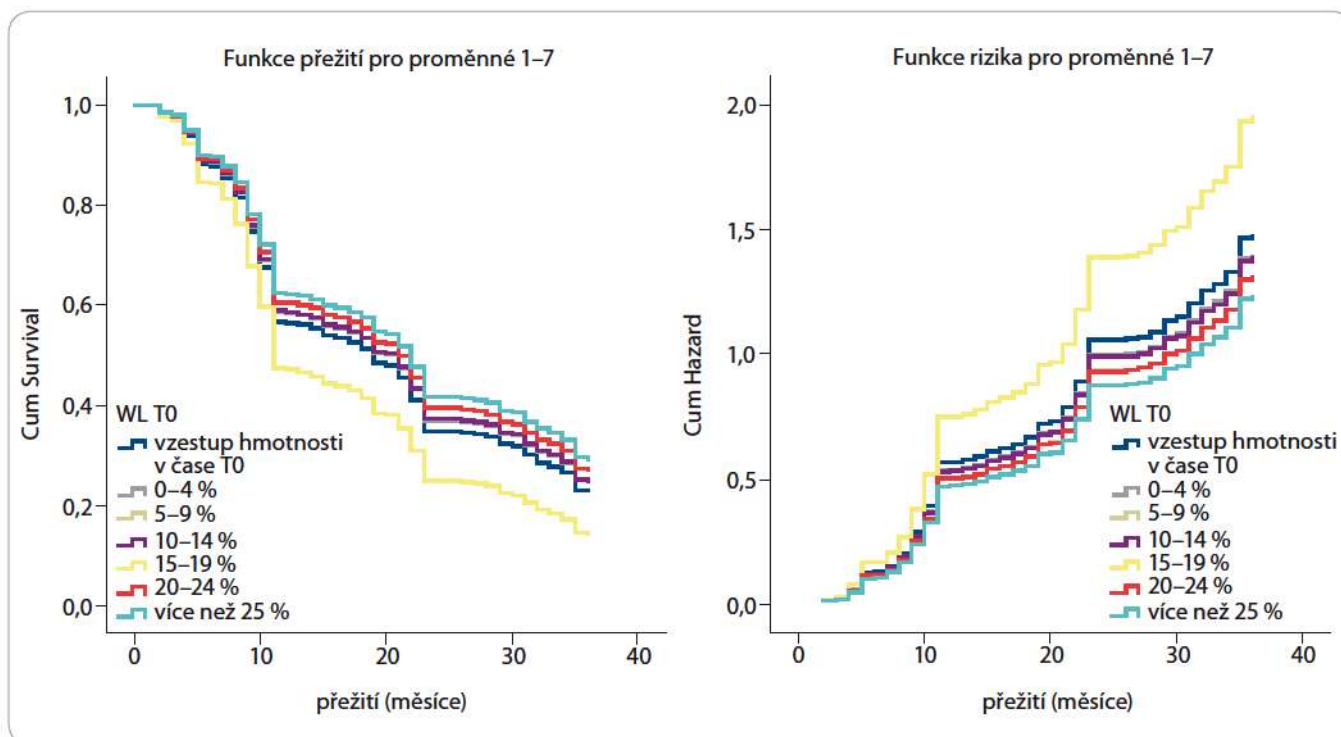
Tab. 4. Přežití podle vstupního WL pacientů.

WL	PEG	n	Medián $\pm$ SD	Průměr $\pm$ SD	p	Přežilo
0-vzestup	ano	38	21 $\pm$ 1,8	20,8 $\pm$ 2,0	< 0,01	10
	ne	26	18 $\pm$ 7,0	20,7 $\pm$ 2,2		7
celkem		64				17
$\geq$ 0–4 %	ano	83	23 $\pm$ 4,0	22,8 $\pm$ 1,4	< 0,01	31
	ne	52	11 $\pm$ 2,6	17,6 $\pm$ 1,6		9
celkem		135				40
5–9 %	ano	192	23 $\pm$ 2,1	22,7 $\pm$ 0,9	< 0,02	62
	ne	156	17 $\pm$ 1,7	19,2 $\pm$ 0,9		31
celkem		348				93
10–14 %	ano	71	29 $\pm$ 2,4	24,9 $\pm$ 1,3	< 0,01	24
	ne	57	10 $\pm$ 0,4	15,1 $\pm$ 1,3		8
celkem		128				32
15–19 %	ano	17	11 $\pm$ 0,8	17,2 $\pm$ 3,0		2
	ne	9	11 $\pm$ 0,7	16,0 $\pm$ 3,4		0
celkem		26				2
20–24 %	ano	9	11 $\pm$ 1,5	17,3 $\pm$ 3,9	< 0,01	2
	ne	5	23 $\pm$ 13,1	23,2 $\pm$ 5,1		2
celkem		14				4
$\geq$ 25 %	ano	7	33 $\pm$ 14,4	28 $\pm$ 3,4	< 0,02	3
	ne	4	7 $\pm$ 2,3	8,3 $\pm$ 1,7		0
celkem		11				3

podobnost úmrtí významně snižuje (HR = 0,786) až o 21 %! Je třeba upozornit, že podrobnější analýzou výsledků v čase T0 jsme našli další významné souvislosti s obdobným trendem i v následujících kontrolách. Od T6 se význam stopkuřáctví a rizika úmrtí snižuje, přesto ale trvá až do konce sledování, tzn. že HR stoupá nad 1,0 a trvá nárůst mortality u kuřáků, kteří od T0 (čas vstupu) nepřestali kouřit, zatímco stopkuřáctví v T6 (u původních kuřáků v T0)

pravděpodobnost úmrtí setrvale snižuje až do konce sledování, v T6 je to až o 36 % (HR = 0,684). Pokud hodnotíme riziko úmrtí z pohledu vstupní hmotnosti, BMI, neočekávaného WL, pak lze říci, že v T0 pravděpodobnost úmrtí významně klesá při WL < 10 % (HR = 0,774) až o 28 % ve skupině A (srovnatelně u mužů i u žen) (graf 6).

5. Odhad změny rizika úmrtí pouze v souvislosti se zavedením PEG:



Graf 6. Analýza rizika úmrtí dle WL.

Tab. 5. Coxova regresní analýza mezi hodnotami WL během onkologické léčby a ve tříletém obecném a nádor-specifickém přežití.

	Obecný model		Adjustovaný model	
	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
obecné přežití <sup>1</sup>	1,3 (1,1–1,6)	<b>0,01</b>	1,1 (0,8–1,4)	0,098
nádor-závislé přežití <sup>2</sup>	1,7 (1,1–1,9)	<b>0,001</b>	1,6 (1,3–2,2)	<b>0,003</b>

<sup>1</sup>vstupní WL > 5 %<sup>2</sup>adjustováno pro věk, pohlaví, lokalizaci nádoru, TNM klasifikaci, WL, BMI a léčebnou modalitu

HR – hazard ratio, TNM – tumor-node-metastasis, p &lt; 0,05 jsou zvýrazněny

Obecně lze říci, že zavedení profylaktického PEG snižuje riziko jakéhokoli úmrtí pacientů bez ohledu na další faktory o 33,1 % (HR = 0,669, p < 0,001). Vysvětlení se nabízí několik, ale důvody jsou komplexnější, nikoliv izolované pouze na vazbu přítomného PEG u nemocných (stabilizace stavu, udržení a časnější stabilizace zdevastovaného nutričního stavu, prevence imunosuprese, zprostředkované těžké kachexie apod.). Do další analýzy Coxovy regrese byly použity jako proměnné přítomný PEG (skupina A), pohlaví, lokalizace a stadium nádoru –

vždy v interakci s faktory kouření a přesnější subanalýzy mezipohlavní diference (tj. odpověď na otázku, zda stav nutriční v interakci s kouřením ovlivňuje přežití pacientů jinak u mužů a u žen). Pro výpočet byla použita metoda „forward stepwise“, tj. metoda, která vkládá do modelu pouze ty proměnné, které mají skutečně významný vliv na riziko úmrtí, a to v jednotlivých krocích. V našem sledování algoritmus vyhodnotil jako nejdůležitější příznivý faktor zavedení PEG (ve skupině A). Druhou nejvýznamnější proměnnou je faktor stopkuřáctví v T0. Analýza hod-

notící význam hmotnosti, BMI a neočekávaného WL v čase T0 ve vztahu k nádor-specifické mortalitě (cancer-dependent mortality), dospěla k závažnému výstupu. Je patrné, že WL má přímý vztah k ovlivnění rizika úmrtí v obou skupinách (A i B). WL > 5 % ve skupině A (s PEG) je spojen s 2násobným zvýšením rizika u mužů a 1,9násobným u žen. Nejzávažnější vliv jsme našli ve skupině B u mužů kuřáků, kde je WL > 5 % spojen se zvýšením úmrtí 2,9krát. V subanalýze vlivu podle BMI je zajímavým nálezem i vazba zvýšení rizika mortality, která je závislá na rakovině u mužů s BMI ≥ 30 celkově o 3,7krát (tab. 5). Analýza rizika úmrtí s ohledem na hmotnost v čase T0 při současném BMI ≥ 30 odhalila velmi zajímavý závěr, který lze zobecnit tvrzením, že s každým vzestupem BMI o 5 (kg/m<sup>2</sup>) v čase T0 roste riziko úmrtí pacienta o 23 % (HR = 1,201) u všech druhů mortalit, ale dominující je kardiovaskulární mortalita u mužů kuřáků ve skupině B. Výsledky korelují s analýzou počtu komorbidit, kterou jsme hodnotili CCI a KPS. Korelace odpovídá u 89 % nemocných. Ti, kteří zemřeli na kardiovaskulární příčinu, měli nejméně čtyři skórovane komorbidity.

Nemocní v této skupině, kteří zemřeli z důvodu onkologického onemocnění, měli CCI < 3 (4 %).

## Diskuze

Dlouhodobé sledování nemocných cestou nutriční ambulance přineslo řadu podnětů ke zlepšení pozornosti v přístupu k onkologicky nemocným lidem a podle našich zkušeností pak zejména pacientům s HNC. Sledováním vývoje mnoha parametrů v čase (hmotnost, WL, BMI, komorbidity, fyzická kondice a QOL) v kontextu dalších souvisejících proměnných (přítomnost PEG, vývoj kuřáctví v čase, diskriminace souborů podle pohlaví) jsme získali rozsáhlou datovou matici s možností analyzovat složitě a klinicky významné vztahy a vazby. Neočekávaný WL a pokles BMI jsou častými symptomy provázejícími většinu nemocných s nádorovým onemocněním. Přesto doposud chybí práce s dlouhodobým sledováním nutričních parametrů v čase s vazbou na konkrétní a definovanou nutriční intervenci, která probíhá v dlouhodobém horizontu. Za klíčové rozhodnutí považujeme doplnění metabolické léčby dlouhodobou dispenzární péčí s monitorováním QOL nemocných. Získané informace se staly podkladem pro cílenější a lepší intervenci obtížích nemocných. Díky užitým nástrojům, které byly časově nesmírně náročné, jsme získali nejen důležité aktuální subjektivní informace, ale současně i možnost sledovat jejich vývoj v čase. Zlepšila se komunikace mezi nemocným a konkrétním specialistou, zvýšila se vzájemná spolupráce i důvěra, zlepšilo se porozumění na obou stranách i komunikace s rodinami. Compliance nemocných byla vynikající. Nemocní i proto profitovali z komplexnější a cíleněji směřované péče, která zajistila nebo kompenzovala jejich aktuální potřeby či potíže. Cílem našeho sledování nebylo tedy zavedení „jen“ nutriční intervence, ale snaha o kompletní péči v rámci multioborové spolupráce – a to se nám zdařilo. Jistě jsme si vědomi, že nutriční intervencí jistě přímo neovlivníme progresi nádorového onemocnění, ale s ohledem na výstupní informace jsme potvrdili, že námi poskytnutá péče je schopna zlepšit cel-

kový stav nemocného člověka, vč. tolerance náročné onkologické léčby. Z našeho souboru (726 nemocných) přežilo tříleté sledování celkem 185 nemocných (26 %) a zemřelo 88 % nemocných, šest pacientů bylo vyloučeno pro absenci dat. Porovnáním sledovaných parametrů navzájem a s proměnnými faktory v čase jsme prokázali významné závislosti většiny sledovaných parametrů, které mají kauzální vztah v čase (hmotnost, WL, BMI, CSS, KPS, CCI, QLQ C-30, QLQ HN-35). Akceptování zavedení PEG (skupina A) lze označit jako zásadní faktor pro průběh s významně nižším počtem komplikací v průběhu terapie i pro zlepšení tolerance onkologické léčby i přežití nemocných. V analýze přežití z nutriční intervence více profitují muži, přestože vykazují v průběhu sledování signifikantně vyšší mortalitu nezávislou na rakovině (cancer-independent mortality) – např. kardiovaskulární mortalitu než ženy ( $p < 0,03$ ). Ženy nádorové onemocnění i jeho léčbu tolerují lépe, vykazují menší subjektivní obtíže, nižší počet rehospitalizací z důvodu zhoršení zdravotního stavu i celkový počet komplikací ( $p < 0,02$ ). Současně ženy vykazují signifikantně vyšší spotřebu antidepressivní léčby ( $p < 0,003$ ), zatímco muži zase vyšší spotřebu analgetik ( $p < 0,001$ ). Jako klinicky významný jsme stanovili neočekávaný WL z obvyklé hmotnosti > 10 % za posledních šest měsíců. Tento úbytek významně koreluje s klinickými projevy malnutrice a je spojen s nárůstem mortality, komplikací a enormním zvýšením komplikací s nutností přerušeni onkologické léčby (i zde dominuje skupina mužů-kuřáků ( $p < 0,008$ ). S vysokým rizikem kardiovaskulární mortality přímo koreluje CCI (který byl jedním z vedlejších proměnných). Tento parametr úzce odpovídá prevalenci hyperglykemie a hypercholesterolemie, stejně jako informacím, které jsme získávali dle skórovacího systému CCI. Tato skupina nemocných má současně častější BMI  $\geq 30$  a nepříznivý prediktor kardiovaskulární mortality. Vzestup BMI o > 5 kg/m<sup>2</sup> v čase T0 od BMI 25 zvyšuje riziko úmrtí na všechny příčiny sledovaných mortalit (vč. mortality závislé na rakovině) o 23 %. Za nezávislý rizikový faktor mortality závislé na rako-

vině (cancer-dependent mortality) považujeme WL > 5 % při BMI < 21 v čase T0 nebo > 10 % hmotnosti v T0 při BMI 21–29 nebo pokračující WL mezi kontrolami T6 a T12 ve skupině B (bez PEG). Obecným (neadjustovaným) rizikovým faktorem pro zvýšené riziko úmrtí ale zůstává WL > 5 %. Pro naše sledování jsme přejali definici malnutrice onkologicky nemocných podle guidelines ESPEN (viz výše). Takto rozsáhlé nutriční sledování je ale ojedinělé jak z hlediska počtu sledovaných parametrů, tak i podle délky sledování i vzhledem k rozdělení podle PEG na dvě srovnatelné skupiny (s PEG a bez PEG). Podle dostupné literatury lze dohledat pouze několik prací. Délka sledování i počet proměnných jsou v řadě prací velmi proměnlivé. Výjimečná je v tomto pohledu studie SCRINIO, jejímž investigátorem byl prof. Bozzetti [18–23]. Tato multicentrická a dvouletá studie ale neřešila efekt nutriční intervence ani vývoj nutričních parametrů v čase. Práce Paie et al [45] srovnávala rozsáhlou kohortu nemocných, avšak bez specifikace konkrétního maligního onemocnění. V této práci byli nemocní s HNC pouze jednou z mnoha skupin v obecném hodnocení. Přesto ale jsou výstupy vynikajícím nástrojem k získání nadhledu a možnosti srovnání s ostatními onkologickými chorobami – zejména vztah vlivu na závažnost nutričního stavu, ve kterém se nemocní nacházejí. Práce Solheima [25,26] srovnává v krátkodobém horizontu nemocné v řadě nutričních aspektů. Výstupy s nárůstem HR pro jednorocní mortalitu přesahující 2,2 jsou proto tedy velice významné. V tomto pohledu ale nadále považujeme vstupní WL > 5 % jako přesnější a více senzitivní, který umožňuje nepodcenit závažnost nutričního stavu v průběhu onkologické léčby v delším časovém období. Ve sledování závislosti WL a komplikací u nemocných, kteří přežili, jsme našli několik obdobných závěrů. Prvním je souvislost mezi nemocnými nekuřáky, kteří měli WL < 10 %, protože si udrželi prakticky plnou mobilitu (hodnotili jsme ji pomocí KPS). Ve skupině A (s PEG) nemocní měli minimální potřebu sociální dopomoci od T12, protože byli prakticky soběstační. Dalším

výstupem je vazba WL s CSS. Nemocní, kteří měli CSS < 5 (bodů), vykazovali po dobu léčení prakticky nejnižší progresi WL mezi T0 a T6. Tito nemocní byli prakticky všichni nekuřáky. Obdobné výstupy, avšak s odlišně vstupně definovanými soubory, byly publikovány v práci Weijse et al [44] a Lise et al [34].

Slabinu naší práce spatřujeme v plném akceptování onkologické léčby, kterou jsme dále přesněji neanalyzovali. Vzhledem k většině nemocných léčených radioterapií jsme blíže nestudovali možné závislosti na dávkách v rámci radioterapie u jednotlivých onemocnění v rámci naší práce.

Obdobná slabina je i u léčebné modalitě chemoterapie a kombinované léčebné intervence, protože i zde jsme tuto léčbu přejali od onkologů.

V retrospektivním pohledu na naši práci bychom jako zlepšení navrhli zejména vhodnost frekventnějších kontrol pro sledování, které jsme vzhledem k mimořádné náročnosti práce nakonec nezměnili a ponechali v původně nastaveném režimu. V tomto duchu se tedy shodujeme se závěry Paie et al [45] a Soa et al [52], kteří navrhuji také delší sledování s kontrolami v intervalu 2–3 měsíce. V práci Paie et al byla délka sledování 12 měsíců a práce Soa et al měla délku dva roky.

Práce Silandera et al [51] sleduje nejvíce parametrů, vč. vlivu přítomnosti nutriční intervence cestou zavedené PEG se zohledněním modalitě onkologické léčby, kde byla výhradní modalitou léčby radioterapie.

Mezi další možnosti, které nabízejí naše výsledky, bychom mohli v analýzách zjišťovat např. vztah specifické nádorové mortalitě vs. QOL a její vývoj, ale to by práce byla mnohem rozsáhlejší. Práce Nelkeové et al [53] byla zaměřena na hodnocení QOL, ale výsledky byly získány v krátkodobém horizontu a hodnoceny výhradně ve vztahu k radioterapii a nikoliv ve vztahu k nutričnímu stavu a jeho intervenci. Přesnost sledování v naší práci je limitována přesnými výpočty energetické bilance, vč. měření „body-composition“, které jsou dostupné v pracích prof. Soeterse et al [11,17]. Ale naše sledování tohoto experimentálního rozsahu jsme v podmínkách běžné ambulatní praxe nedokázali postihnout.

## Závěr

Různé způsoby léčby nádorových onemocnění ovlivňují život nemocného ve všech jeho aspektech. Nicméně výsledky ukazují na přínos nutriční péče, vč. vhodnosti zavedení PEG. Nepopíratelný je fakt, že onkologicky nemocný člověk zůstává nemocným i po úspěšně ukončené onkologické léčbě.

Prokázali jsme, že negativní vliv na průběh léčby onkologického nemocného mají následující znaky: věk > 63 let, mužské pohlaví, hypofaryngeální karcinom ve stadiu III nebo IV, základní vzdělání, trvalé kouření, WL > 5 % z obvyklé hmotnosti, BMI ≥ 30 nebo BMI < 21 v čase T0 a neakceptování PEG (skupina B).

Pro mortalitu nezávislou na nádorovém onemocnění jsou dalšími rizikovými faktory diagnózy diabetes mellitus II. typu a hypercholesterolemie (a vyšší vstupní skoring dle CCI).

Pro mortalitu závislou na rakovině jsou v našem tříletém sledování dominantní tyto rizikové faktory: WL ≥ 5 %, BMI < 21, mužské pohlaví a kuřáctví.

Naše sledování prokázalo, že adekvátní nutriční intervence u nemocných ve skupině A (kteří akceptovali PEG) zlepšuje QOL i toleranci onkologické léčby, stejně jako mnoho komplikací zdravotního stavu s potřebou hospitalizace.

## Literatura

- Zvolsky M, Nechanska B, Kralikova E. The use of diagnoses related to tobacco use in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk* 2012; 151(12): 573–578.
- Dusek L, Pavlik T, Majek O et al. Odhady incidence, prevalence a počtu onkologických pacientů léčených protinádorovou terapií v letech 2015–2020, analýza Národního onkologického registru. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 30–43. doi: 10.14735/amko201530.
- Dusek L, Muzik J, Gelharova E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
- Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
- Čelakovský P, Betka J, Plzák J (eds). *Krční metastázy*. Havlíčkův Brod: Tobiáš 2012: 17–317.
- Elia M, Stratton R. On the ESPEN guidelines for nutritional screening 2002. *Clin Nutr* 2004; 23(1): 131–132.
- Fearon KC. The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. *Clin Nutr* 2012; 31(5): 577–582. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.012.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22(4): 415–421.
- Lochs H, Allison SP, Meier R et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 180–186.

- Chroust K, Finek J, Zemanek P et al. Experience in data management of the clinical retrospective project in Czech and Slovak oncology centres (IKARUS Project). *Klin Onkol* 2009; 22(4): 163–167.
- Soeters PB, Schols AM. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(5): 487–494. doi: 10.1097/MCO.0b013e32832da243.
- Sobotka L (ed.). *Basics in clinical nutrition*. Praha: Galén 2004: 16–723.
- Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG et al. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(12): E1397–E1407. doi: 10.1152/ajpendo.00397.2012.
- Younes RN, Noguchi Y. Pathophysiology of cancer cachexia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000; 55(5): 181–193.
- Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr* 2007; 26(6): 667–676.
- Smiechowska J, Utech A, Taffet G et al. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *J Investig Med* 2010; 58(3): 554–559. doi: 10.2311/JIM.0b013e3181cf91ca.
- Soeters PB, Sobotka L. The pathophysiology underlying the obesity paradox. *Nutrition* 2012; 28(6): 613–615. doi: 10.1016/j.nut.2011.10.010.
- Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C et al. Total nutritional manipulation in humans: report of a cancer patient. *Clin Nutr* 1996; 15(4): 207–209.
- Bozzetti F. Continuing: biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(12): 1077–1078.
- Bozzetti F. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 2009; 17(3): 279–284. doi: 10.1007/s00520-008-0476-3.
- Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87(2): 172–200. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.006.
- Bozzetti F. Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr* 2013; 32(5): 876. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.003.
- Bozzetti F. Nutrition, hydration, and patient's preferences at the end of life. *Support Care Cancer* 2015; 23(6): 1487–1488. doi: 10.1007/s00520-014-2591-7.
- Socher SH, Martinez D, Craig JB et al. Tumor necrosis factor not detectable in patients with clinical cancer cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(8): 595–598.
- Solheim TS, Laird BJ. Evidence base for multimodal therapy in cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6(4): 424–431. doi: 10.1097/SPC.0b013e328359b668.
- Solheim TS, Blum D, Fayers PM et al. Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: three peas in a pod? – analysis from a multicenter cross sectional study. *Acta Oncol* 2014; 53(4): 539–546. doi: 10.3109/0284186X.2013.823239.
- Linkos.cz [internetová stránka]. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká republika; c2000-06. Dostupné z: www.linkos.cz.
- Cancer.org [homepage on the Internet]. American Cancer Society. Available from: www.cancer.org.
- Haškocová H (ed.). *Lékařská etika*. Praha: Galén 2002: 272.
- Wood K. Audit of nutritional guidelines for head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *J Hum Nutr Diet* 2005; 18(5): 343–351.
- Zadák Z (ed.). *Výživa v intenzivní péči*. Praha: Grada publishing 2008: 542.
- Ptáček R, Bartůněk P et al (eds). *Etické problémy medicína na prahu 21. století*. Praha: Grada publishing 2014: 520.

33. Sochor M, Slama O. Management chronické a akutní bolesti u pacientů s nádorovými chorobami. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 94–98.
34. Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer – a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2012; 11: 27. doi: 10.1186/1475-2891-11-27.
35. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 245–259.
36. Lee JH, Machtay M, Unger LD et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(8): 871–875.
37. Loser C, Aschl G, Hebuterne X et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005; 24(5): 848–861.
38. Nicholl MB, Lyons DA, Wheeler AA et al. Repeat PEG placement is safe for head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol* 2014; 35(2): 89–92. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.12.001.
39. Raykher A, Correa L, Russo L et al. The role of pre-treatment percutaneous endoscopic gastrostomy in facilitating therapy of head and neck cancer and optimizing the body mass index of the obese patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(4): 404–410. doi: 10.1177/0148607108327525.
40. Reilly JJ. Does nutrition management benefit the head and neck cancer patient? *Oncology (Williston Park)* 1990; 4(6): 105–115.
41. Schutz T, Valentini L, Herbst B et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition – summary. *Z Gastroenterol* 2006; 44(8): 683–684.
42. Schutz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on enteral nutrition. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 203–209.
43. Vassilopoulos PP, Filopoulos E, Kelessis N et al. Competent gastrostomy for patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1998; 6(5): 479–481.
44. Weijts TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA et al. Routes for early enteral nutrition after esophagectomy. A systematic review. *Clin Nutr* 2015; 34(1): 1–6. doi: 10.1016/j.clnu.2014.07.011.
45. Pai PC, Chuang CC, Tseng CK et al. Impact of pre-treatment body mass index on patients with head-and-neck cancer treated with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(1): e93–e100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.071.
46. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11): 1245–1251.
47. Charlson M, Wells MT, Ullman R et al. The Charlson comorbidity index can be used prospectively to identify patients who will incur high future costs. *PLoS One* 2014; 9(12): e112479. doi: 10.1371/journal.pone.0112479.
48. Karnofsky DA, Ellison RR, Golbey RB. Selection of patients for evaluation of chemotherapeutic procedures in advanced cancer. *J Chronic Dis* 1962; 15: 243–249.
49. Takenaka Y, Takemoto N, Nakahara S et al. Prognostic significance of body mass index before treatment for head and neck cancer. *Head Neck* 2015; 37(10): 1518–1523. doi: 10.1002/hed.23785.
50. Carmack CL, Basen-Engquist K, Gritz ER. Survivors at higher risk for adverse late outcomes due to psychosocial and behavioral risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(10): 2068–2077. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0627.
51. Silander E, Nyman J, Bowe M et al. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck* 2012; 34(1): 1–9. doi: 10.1002/hed.21700.
52. So WK, Chan RJ, Chan DN et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment – a systematic review. *Eur J Cancer* 2012; 48(15): 2391–2408. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.005.
53. Nelke KH, Pawlak W, Gerber H et al. Head and neck cancer patients' quality of life. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(6): 1019–1027. doi: 10.17219/acem/37361.
54. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365–376.
55. Bozzetti F. Quality of life and enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(5): 661–665. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830a7099.
56. Petruson KM, Silander EM, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight loss in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27(4): 302–310.
57. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques VP et al. Quality of life in gastrointestinal cancer: what is the impact of nutrition? *Acta Med Port* 2006; 19(3): 189–196.
58. Sat-Munoz D, Moran MA, Solano-Murillo P et al. EORTC QLQ-C30 questionnaire role as predictor for malnutrition risk in head and neck cancer Mexican patients. *Nutr Hosp* 2012; 27(2): 477–482. doi: 10.1590/S0212-16112012000200019.
59. Aaronson NK. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 1991; 67 (Suppl 3): 844–850.
60. Aaronson NK, Snyder C. Using patient-reported outcomes in clinical practice: proceedings of an International Society of Quality of Life Research conference. *Qual Life Res* 2008; 17(10): 1295. doi: 10.1007/s11136-008-9422-6.
61. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 1008–1019.