

Dr. Pápai Zsuzsanna
 Állami Egészségügyi Központ
 Budapest

A nyelőcsődaganat onkológiai kezelése

A nyelőcsőrák incidenciája világszerte növekszik, ezen belül is kifejezett az adenocarcinomák előfordulásának növekedése. Ezek a daganatok általában a nyelőcső alsó szakaszán, illetve az oesophagogastricus junctioban alakulnak ki. Előfordulásuk jelentős földrajzi eltéréseket mutat, ami főleg a táplálkozási szokásokkal függ össze, és nem örökletes tényezők következménye. Gyakorisága Európában és Észak-Amerikában 3-8/100000/év, míg Afrikában és Ázsiában 170/100000/év. A daganatos megbetegedések közül világszerte a 9. a fejlődő országokban az 5. leggyakoribb daganat. A nyelőcső carcinoma előfordulási aránya jelentős különbséget mutat a nemek között, az országok között, a különböző etnikumok között még azonos országon belül is, és a különböző országok azonos etnikumai között is. A nemek közti megoszlás férfi:nő=5:1, míg a fejlődő országokban szinte kiegyenlített. A betegségre hajlamosító rizikótényezők a dohányzás, a tömény alkoholfogyasztás, a forró táplálék, valamint a fűszerek alkalmazása.

A megbetegedésnek világszerte rossz a hosszú távú prognózisa, Európában 8%, az Egyesült Államokban 13-17%.

A nyelőcsőrák tünetei

A nyelőcsőrák leggyakoribb tünetei a nyelési elégtelenség (dysphagia), a fogyás, emésztetlen táplálék hányása. Előfordulhat occult vérzés következtében kialakuló anaemia, illetve manifest vérzés miatt jelenkező haematemezis, melaena. Esetlegesen mellkasi, nyaki, epigastriális fájdalom is szerepel a betegség tünetei között. Tapintási leletként a supraclavicularis nyirokcsomó áttét hívhatja fel a figyelmet a betegségre.

A nyelőcsőrák kezelése

Azoknál a betegeknél, akiknél a nyelőcsőrák csak helyileg észlelhető, általában a sebészeti beavatkozást tekintik standard kezelésnek, azonban az eredmények nem kielégítőek. Multimodális kezeléseket alkalmaznak a sebészeti eredmények javítása érdekében, ezekbe tartozik a kemoterápia és a radioterápia is. A multimodális kezelések bizonyos válogatott betegcsoportban gyógyulást eredményezhetnek sebészeti beavatkozás nélkül is. A helyileg előrehaladott, illetve áttétes betegségben szenvedőknél általánosságban nem javasolt a sebészi eltávolítás, a kemoradioterápiát kell előnyben részesíteni. A betegség ellátásában, a dysphagia csökkentésében az oki kezelések kiegészítésében fontos szerepet játszanak a mechanikus jellegű beavatkozások is, amelyek közé tartozik a tágtítás és a különböző stent-ek behelyezése is.

A LOKALIZÁLT NYELŐCSŐRÁK KEZELÉSE

Sebészet

Azoknál a betegeknél, akiknél lokalizált nyelőcső carcinomára derül fény az optimális staging-et követően, a kezelés célja a gyógyulás, ezért sebészi beavatkozás a standard kezelés, melyet az alábbi közlemény is alátámaszt.

Management of early esophageal cancer

Theisen J, Feith M, Stein HJ, Siewert JR.

Adv Surg. 2007;41:229-39.

A korai nyelőcsődaganatot, akár láphámsejtes, akár adenocarcinoma különbözőképpen kell kezelni, mert eltérő az eredetük, a patogenézisük, és a klinikai jellemzőik. A kezelési lehetőségek többértékek,

az endoszkópos mucosectomiától kezdve, a széles rezekcióig a lymphadenectómiával, egészen az ablációig. Ezek közül a beavatkozások közül egyiket sem lehet általánosságban ajánlani. Az általános irányelv helyett, inkább egyedi elbírálás javasolható, melyet befolyásol a daganat környezeti infiltrációja, mélysége a mucosába ill., a submucosába, a nyirokcsomó metasztatizis jelenléte, vagy hiánya, az intestinális metaplázia hosszúsága, és az egyéb komorbid betegségek.

Endoscopos eltávolítás javasolható azon esetekben, ahol m1 és m2 laphámsejtes carcinoma és azon esetekben, akiknél izolált az elváltozás, intraepitheliális vagy mucosalis a daganat. Sebészi rezekció javasolt, ha a daganat a submucosába hatol, és multicentrikus elhelyezkedésű. Limitált rezekció jejunum interpozícióval, akiknél korai adenocarcinómát dignosztizáltak, szemben a laphámcarcinomával.

A kuratív resectio ellenére is az 5 éves túlélés nem magasabb 20%-nál. A csak sebészeti beavatkozással elérhető kedvezőtlen kimenetel javítása érdekében számtalan stratégiával próbálkoztak, ezek közé tartozik a praeoperatív kemoterápia, a preoperatív sugárkezelés, a preoperatív kemoradioterápia és a definitív kemoradioterápia sebészeti beavatkozás nélkül, vagy bizonyos esetekben későbbi sebészi beavatkozással együtt.

Preoperatív kemoterápia

A preoperatív kemoterápia alkalmazásának célja a primer tumor méretének csökkentése, és a mikrometasztatizisok eliminálása, s ezáltal a betegségmentes túlélés, illetve a teljes túlélés időtartamának növelése. A két legnagyobb klinikai vizsgálat adatai ellentmondóak a preoperatív kemoterápia értékelésével kapcsolatban. Néhány klinikai vizsgálat alapján a túlélés vonatkozásában előnyösnek bizonyult, a csak sebészi beavatkozással szemben, s ez alapján a preoperatív kemoterápiát Európában elfogadták. Észak-Amerikában a klinikai gyakorlatot jelentősen befolyásolta az amerikai Intergroup munkacsoport által végzett klinikai vizsgálat kezdeti negatív eredményei, azonban az elmúlt év során e munkacsoport vizsgálatai is igazolták a neoadjuvans kemoterápia hatékonyságát bizonyos esetekben.

Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer.

Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG; Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup.

J Clin Oncol. 2007 Aug 20;25(24):3719-25.

A vizsgálat összehasonlította a kemoterápia + sebészi kezelés, ill. csak sebészi kezelés hatékonyságát lokalizált nyelőcsődaganatban. A resectió típusát, a kezelésre adott válaszreakció (tumor respons) mértékét, és a túlélés szempontjait vizsgálták. A kemoterápiás csoportban praeoperatív ciszplatin + 5 FU kezelésben részesültek a betegek, majd resectió törént. (RO, R1, R2, vagy nem volt resectio). Az elsődleges végpont az össztúlélés, a betegségmentes túlélés, a recidiva kialakulásának mértéke, és a kemoterápiától kialakult remiszió effektivitásának vizsgálata volt.

Eredmények: 260 beteg részesült praeoperatív kemoterápiában, ebből 227 a kezelést követően műtéten esett át. RO resectiót lehetett végezni 59%-ban a csak sebészi karon, míg 63%-ban a kemoterápia+sebészi karon. Ötéves betegségmentes túlélést a betegek 32%-ban észleltek, akiknél RO resectiót lehetett végezni, és mindössze 5% volt a betegségmentes túlélő azon esetekben, ahol a resectió típusa R1 volt. Azon betegeknél, ahol a resectio R1, R2, vagy nem lehetett resectiót végezni, az átlag túlélésben nem volt különbség. Azon betegcsoportban, ahol a kemoterápiát követően tumor regresszió alakult ki, a túlélés meghosszabbodott.

Következtetés: lokalizált nyelőcsődaganatban hosszabb túlélés észlelhető azon beteg csoportnál, akiknél RO resectiót lehetett végezni, a műtét előtt alkalmazott kemoterápia az RO resectió elvégzésének esélyét növelte.

Azonban az elmúlt évek során egyre jobban előtérbe került a multimodális kezelés alkalmazása, így az önmagában alkalmazott kemoterápiát csak nagyon szelektív esetekben végzik.

Preoperatív radioterápia

Ismert, hogy a potenciálisan kuratív resectio után is gyakori a lokoregionális kiújulás. A preoperatív sugárkezelés jobb helyi kontrollt biztosíthat, ezért növelheti a túlélést. Klinikai vizsgálatok nem igazolták ezt a feltételezést, ezért a preoperatív radioterápia nem javasolható önálló standard kezelésként.

Radiokemoterápia (CRT)

Kombinált kemo-radioterápiás kezelésre sebészeti beavatkozással, vagy anélkül, annak érdekében kerül sor, hogy az önmagában alkalmazott sugárkezelésen túl kihasználják a kombinált kezelés additív vagy szinergikus hatását. A kombinált kezelés ezt a hatást részben a helyi betegség lokális ellátásának javítása, részben a távoli, okkult metasztázisok miatti későbbi kiújulás csökkentése révén érheti el. Ez a kezelési stratégia javíthatja a resectios arányt is. Egyes klinikai vizsgálatokban a preoperatív radiokemoterápiával kezelt betegek 24%-ánál alakult ki (patológiai komplett remisszió) pCR. Klinikai vizsgálatokból származó adatok összesített értékelése azt mutatta, hogy a radiokemoterápia előnyösebb, mint az önmagában alkalmazott sugár-, ill gyógyszeres kezelés a túlélés szempontjából.

Ez alapján napjainkban világszerte a preoperatív kemoradioterápia tekinthető a legszélesebb körben elterjedt terápiás modalitásnak.

Ezt bizonyítják az alábbi vizsgálatok eredményei is.

Prospective cohort comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy in patients with oesophageal cancer.

Morgan MA, Lewis WG, Crosby TD, Escofet X, Roberts SA, Brewster AE, Harvard TJ, Clark GW
Br J Surg. 2007 Dec;94(12):1509-14.

Akár a kemoterápiát, akár a radiokemoterápiát elfogadott neoadjuvans kezelési formának tekintették a T3, No-1, Mo nyelőcsődaganat esetén. A szerzők e két kezelési forma hatékonyságát, eredményességét hasonlították össze.

1998 december - 2001 január között 88 beteg részesült neoadjuvans radiokemoterápiában (két ciklus cisplatin + 5 FU, valamint 45 Gy összdózisú sugárkezelésben, valamint konkurens kemoterápia), 117 beteg csak neoadjuvans kemoterápiát kapott (76 beteg két ciklus, míg 41 beteg 4 ciklus kezelésben részesült). A vizsgálat végpontja a túlélés volt.

Eredmények: A kemoradioterápiában részesülteknél, a postoperatív morbiditási és mortalitási arány 47% (40 beteg), és 10% (7 beteg), míg 56% (46 beteg), és 1% (1 beteg) a csak kemoterápiás karon ($p = 0.008$). A kumulatív 5 éves túlélés 35%, a kemoradioterápiát követően, és 25% a csak kemoterápiában részesülteknél ($p = 0.032$).

A neoadjuvans kemoradioterápia hatékonyabb kezelés e betegcsoportban.

Posztoperatív adjuvans kezelés

Az adjuvans kemoterápiás kezelés sok solid tumorban előnyösnek bizonyult. Ugyanakkor a nyelőcső eltávolítása során kifejezettebb a perioperatív morbiditás, ezért ritkábban van lehetőség adjuvans kezelés elvégzésére. A postoperatív kemoterápiával illetve kemoradiotherápiával ugyanakkor egyes klinikai vizsgálatok szerint túlélési előnyt jelenthetnek.

Esophageal cancer: adjuvant therapy.

Ku GY, Ilson DH.

Cancer J. 2007 May-Jun;13(3):162-7

A nyelőcsődaganat az agresszív daganatok közé sorolható. Az elmúlt évek vizsgálatai akár a kemoterápia, akár a sugárkezelés hatékonyságát vizsgálták, mind a preoperatív, mind a postoperatív alkalmazásban, akár a laphámsejtes, akár az adenocarcinoma különböző klinikai vizsgálatokban, azt állapították meg, hogy a kemoterápia szemben a csak sebészi kezeléssel növeli a túlélést, azonban a kemo-

terápiát kiegészítve radiokemoterápiával növeli az esélyét a kuratív resectionnak, csökken a recidiva kialakulásának esélye, és szignifikánsan növeli a pathologiai remisszió kialakulását. A kombinált praeeoperatív radiokemoterápia a javasolható kezelési forma a lokalizált nyelőcsődaganatban.

A definitív radiokemoterápia egyenértékűnek tűnik a túlélést tekintve a radiokemoterápiát követő sebészi beavatkozással, azonban a lokális kontroll szempontjából a radiokemoterápiát követő műtét hatékonyabb. A gastrooesophagealis junctió adenocarcinomában a postoperatív kemoterápia, vagy kemoradioterápia növeli a túlélést, főleg ha műtét előtt nem részesült a beteg onkológiai kezelésben. A jelenlegi vizsgálatok az újabb vegyületek, mint a Taxán, irinotecan, valamint a target kezelés irányában folynak.

A nyelőcsődaganatok kezelésének kiválasztása a daganat lokalizációjától, a tumor kiterjedésétől, a beteg általános állapotától és a kísérőbetegségektől is függ, ezért az optimális terápia megválasztása még számos kérdést vet fel napjainkban is. A carcinomák viszonylag korán adnak nyirok- és haemato-gen áttétet, azért az ún. RO-nak tartott resectiók (makroszkóposan tumormentes) esetében is gyakori a kiújulás. Az ötéves túlélés valamennyi stadiumot összevetve 2-8%. A kombinált kezelés, mely neoadjuvans kemoradioterápiából áll, bekerült a napi rutin ellátásba, különösen észak Amerikában, azonban a kezelési stratégia megválasztása szempontjából a kombinált kezelés helye még továbbra is számos vitára ad lehetőséget. Az alábbi metanalízis a különböző terápiás modalitások hatékonyságát hasonlította össze.

Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis.

Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.

Lancet Oncol. 2007 Mar;8(3):189-90

A rezekabilis nyelőcsődaganatok kezelése az elmúlt évek során többféle módon történt, nem volt egységes álláspont, vagy csak sebészi beavatkozás történt, vagy neoadjuvans kemoradioterápia, vagy csak neoadjuvans kemoterápia.

A vizsgálat célja a különböző terápiás modalitások hatékonyságának összehasonlítása volt, randomizált vizsgálatok alapján egy metaanalízissel. A metaanalízishez a különböző adatbázisokat használták, mint a medline, cancerlit, embase, és a jelentősebb kongresszusok absztrakcjait 1980- tól. 10 randomizált vizsgálat, neoadjuvans radiokemoterápia versus sebészet (n= 1209), és 8 vizsgálat neoadjuvans kemoterápia, versus sebészet önmagában (n=1724).

A hazard ratio az összes eset esetében, a mortalitás a neoadjuvans kemoradioterápia, versus sebészet 0.81 (0.71-0.99; p=0.04), a két éves túlélésben az abszolút különbség 13%. Hasonló eredményeket tapasztaltak a két különböző szövettani altípusban is 0.84 (0.71-0.99; p=0.04) a laphámsejtesben, és az 0.75(0.59-0.95; pp=0.02) adenocarcinomában. A hazard ratio a neoadjuvans kemoterápiában 0.90(0.81-1.00; p = 0.05), a két éves túlélés 7%.

Nem volt szignifikáns különbség a mortalitásban az összes esetet tekintve a kemoterápiában a SCC betegek esetén, de mégis szignifikáns különbség mutatkozott az adenocarcinomában szenvedő betegek javára. p=0.014.

A vizsgálat alapján a szerzők megállapították, hogy szignifikáns különbség mutatkozott a preoperatív radiokemoterápia javára a túlélést illetően, szemben a csak sebészi karral, és szignifikánsan jobb eredmény volt észlelhető a kemoterápiára adott válaszban az adenocarcinomában szenvedők esetén.

Indukciós kemoterápia

Az eredmények javítása céljából újabb kezelési stratégiákat vezettek be. A neoadjuvans indukciós kemoterápia, melyet radiokemoterápia követ jobb eredményeket mutat a csak radiokemoterápiával

szemben. E szerint a műtét előtti kemoterápiára adott válasz alapján dönthetünk a további kezelés megtervezéséről. Az indukciós kemoterápia fontosságát jelenleg elfogadottnak tekinthetjük világszerte.

The addition of induction chemotherapy to preoperative, concurrent chemoradiotherapy improves tumor response in patients with esophageal adenocarcinoma.

Gemici C.

Cancer. 2007 Apr 1;109(7):1448-9;

Ebben a vizsgálatban a szerzők az indukciós kemoterápia, melyet neoadjuvans kemoradioterápia követett hatékonyságát hasonlították össze, a csak neoadjuvans radiokemoterápiával. Retrospektív 247 beteg adatai alapján végezték a vizsgálatot, lokálisan előrehaladott, nyelőcső adenocarcinoma esetén 1997 és 2003 között. A kezelésre kialakult válaszreakciót (RR), az össztúlélést (OS), a betegségmentes túlélés (PFS) vizsgálták. 117 beteg részesült indukciós kemoterápiában, majd neoadjuvans radiokemoterápiában (CCRT) és 130 beteg kapott neoadjuvans kemoradioterápiát (CRT) a műtétet megelőzően. A CCRT kezelésben részesült betegek esetén a response rata 64%-nak bizonyult, szemben a másik csoporttal (RCT) 51%. (odds ratio 1.73; $p=0.035$). A CCRT csoportban az átlag túlélési idő 55 hónap, és a 3 éves össztúlélés 59%; a CRT csoportban az átlag túlélés 25 hónap, és a 3 éves túlélés 41% (HR: 0.69), ($p=0.047$). A CCRT csoportban a átlagos betegségmentes túlélés (MPFS) 43 hónap, és a 3 éves betegségmentes túlélés 54%. a CRT csoportban az átlag betegségmentes túlélés 18 hónap, és a betegségmentes túlélés 36%. (HR 0.72, $p=0.047$). A stadium III/ IVA kisebb betegcsoport esetében az átlag össztúlélés 51 hónap, a 3 éves össztúlélés 58% a CCRT csoport esetén, versus 20 hónap, 28% a CRT csoportban. (HR 0.57, $p=0.019$).

Következtetés: EAC betegek esetén a CCRT kezelés szignifikánsan növelte a tumor választ, szemben a CRT terápiával, valamint az OS, és a betegségmentes túlélés is növekedett azon betegek esetén akik a CCRT kezelésben részesültek szemben a hagyományos CRT-vel, még azon kis betegcsoport esetén is, akik előrehaladott stádiumban voltak.

Impact of induction chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy on operative morbidity and mortality in patients with locoregional adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.

Fujitani K, Ajani JA, Crane CH, Feig BW, Pisters PW, Janjan N, Walsh GL, Swisher SG, Vaporciyan AA, Rice D, Welch A, Baker J, Faust J, Mansfield PF

Ann Surg Oncol. 2007 Apr;14(4):1305-11.

Hasonló eredményekről számolnak be az alábbi vizsgálatban is. A műtét következtében kialakuló morbiditást, ill magasabb mortalitási arányt a betegek életkora és az obesitás befolyásolja.

Átfogó értekezést nyújt a nyelőcsődaganatok kezelési modalitásairól az alábbi közlemény.

Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities.

Mariette C, Piessen G, Triboulet JP.

Lancet Oncol. 2007 Jun;8(6):545-53.

Tradicionálisan a sebészi rezektiót tekintették a legjobb kezelésnek nyelőcsődaganatban, azonban az 5 éves túlélés csak sebészi kezelést követően 25%. Ezért az elmúlt évek során számos vizsgálat történt a különböző multidiszciplináris terápiák, mint neoadjuvans kemoterápia, kemoradioterápia, sugárterápia, sebészet és a kombinációnak hatékonyságának igazolására. Ezen különböző kezelési formák helye és szerepe a nyelőcsődaganatok kezelésében még további kutatása tárgya, az optimalis lehetőség megtalálására.

Az eddig publikált munkák alapján: sebészet a standard kezelése a Stadium I és IIa betegségnek, melyet lehetséges kemoterápiával ill. kemoradioterápiával kiegészíteni a IIb stadiumban.

A helyileg előrehaladott esetekben Stadium III.-ban a neoadjuvans kemoterápiát, ill. kemoradioterápiát követő sebészi beavatkozás javasolt. Egyes esetekben csak adenocarcinómában kemoterápia alkalmazás is elfogadható. Azokban az esetben, akiknél a kemoradioterápiát követően morfológiai regresszió alakul ki, a sebészi kezelés mérlegelendő, ugyanis ezen esetekben a túlélés azonos a kemoradioterápiát követő sebészi beavatkozással, de alacsonyabb a kezelés következtében kialakuló morbiditás. Azonban a kemoterápiát vagy kemoradioterápiát követő műtét után lokális kontroll javul, mellyel növelhető a túlélés. Ezen beavatkozásokat olyan centrumokban kell végezni, ahol számos ilyen jellegű műtétet végeznek. Azon esetekben, ahol a neoadjuvans kemoradioterápiát követően nem alakul ki morfológiai response, a sebészi kezelés feltétlenül indokolt, illetve recidiváló daganat alakult ki a definitív radiokemoterápiát követően.

DEFINITIV RADIOKEMOTERÁPIA

Preoperatív kemoradioterápia összehasonlítva a definitív kemoradioterápiával

A kemoradiotherápia a reagáló betegek számára, egyes klinikai vizsgálatok szerint végleges ellátásnak tekinthető. Így bizonyos szelektált esetben a definitív CRT alternatív kezelésnek tekinthető, a nagy sebészeti beavatkozás elkerülésére. Azonban gondos mérlegelést igényel a beteg kiválasztás, annak eldöntésére, hogy vajon melyik betegnél lehet eltekinteni a sebészeti beavatkozástól.

Ez további kérdéseket vet fel, a definitív radiokemoterápiát követően mely esetekben javasolt a műtéti beavatkozás. Az alábbi közlemények e témakörrel foglalkoznak.

Salvage oesophagectomy after local failure of definitive chemoradiotherapy.

Gardner-Thorpe J, Hardwick RH, Dwerryhouse SJ.

Br J Surg. 2007 Dec; 94(12):1572;

A definitív radiokemoterápia az egyik terápiás lehetőség helyileg előrehaladott nyelőcsődaganat kezelésére. A kemoradioterápia általában 50-66-Gy besugárzásból, valamint vele együtt adott 5 Fu+ Cisplatin tartalmú kemoterápiából áll. Amennyiben a definitív radiokemoterápiával nem lehet elérni a lokális kontrollt, akkor ebben az esetben a salvage oesophagectomia az egyetlen esély az élettartam megnövelésére. Az elmúlt évek publikációi alapján készítették a szerzők az alábbi összefoglaló közleményt, 105 beteg adatai alapján. A demográfiai jellemzők, a sebészi beavatkozás indikációja, a resectió típusa, a beavatkozás eredményessége, és a szövődmények szempontjából vizsgálták az adatokat. Eredmények: a centrumokban átlagosan 1-3 műtétet végeztek évente. Az anastomosis varrat elégtelenségét 17.1%-ban észlelték az összműtetre számítva, a kórházi mortalitási ráta 11.4%. Az ötéves túlélési ráta 25-35%-os sikerült emelni. A prognosztikai faktor, mely a túlélést befolyásolta pozitív irányban a RO resectió lehetősége volt ($p=0.006$) és az eltelt hosszabb időszak a radiokemoterápiát követően kialakult recidiva között ($p=0.002$). Az oesophagectomia a definitív radiokemoterápiát követően szelektált betegcsoportban kivitelezhető, annak ellenére, hogy technikailag meglehetősen nehéz. Restaging vizsgálatok a radiokemoterápiát követően, fontosak. (endoscopia, a PET_CT). Azonban erre alkalmas (általános állapotukat tekintve) betegek esetén a RCT-t követő oesophagectomia javasolható, ha RO resectió végezhető az élettartam meghosszabbítása céljából.

Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy.

Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, Nagai K

Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Nov;55(11)

Az előző vizsgálatához hasonló eredményekről számolnak az alábbi japán vizsgálat szerzői is. Arra keresték a választ, hogy vajon a definitív radiokemoterápiát követően a salvage oesophagectomia milyen eredményekkel jár. Retrospektív vizsgálták azon betegek adatait, akik 2000 Augusztus - 2006 Április között a National Cancer Center east-ben kezeltek 5 FU + Cisplatin kemoterápiával + 50Gy konkur-

rens sugárkezelésben részesültek. Klinikopatológiai háttér, a szövődmények, és a túlélés szempontjából vizsgálták az adatokat. 46 beteget (42 ffi) a szövettani diagnózis laphámsejtes carcinoma volt, a radiokemoterápiát követően salve oesophagectomiában részesítették. Az átlag életkor 61 év volt (43-72). 26 esetben PR; 4 betegnél PD; 3 beteg SD; a kemoradioterápiát követően. 13 esetben észleltek relapszust CR -t követően; A műtét transthoracalis oesophagectomia volt, nyirokcsomó dissectióval, és a rekonstrukció gyomor, vagy colon pótlással történt. Postoperatív szövődmény 5 esetben pneumonia; varratelégtelenség 10; sebfertőződés 3; anasztomosis szűkület 2; n. rekkurens paresis 4; pyothorx 2; myocardialis infarctus 1; trachea necrosis 1 esetben fordult elő. A műtétet követő harminc napon belül 4 haláleset és további 3 eset 30 napon túl. Az átlag túlélés 12 hónap volt, míg a kemoradioterápiához képest 22 hónap. A 3 éves túlélési idő 17%, 3 beteg túlélése több mint 3 év volt. A morbiditási és a mortalitási arány ugyan magas, ezen betegcsoportban, azonban néhány hosszú túlélő is volt, így bizonyos szelektált betegcsoportban javasolható kezelési forma.

Nyelőcsődaganatban még nem használt vegyület hatékonyságát vizsgálták radiokemoterápiával kiegészítve, az alábbi szerzők.

Definitiv chemo-radiotherapy (CRT) with folfox 4 or 5 FU-cisplatin as first line treatment for patients with inoperable esophageal cancer : final results of randomized phase II. study.

Conroy T., Yataghene P., Etienne L., Michel P., Senellart J., Raoul L., Mineur M., Mirabel A., Adenis. ASCO 2007 Chicago Abstr.4532

Jelenleg a standard kezelési forma radiokemoterápiában az 5 FU + Cisplatin. kombináció. A szerzők egy multicentrikus fázis II. vizsgálat formájában az alkalmazott kezelési séma hatékonyságát vizsgálták. Az "A" karon a betegek kéthetes ciklusban FOLFOX 4, 85 mg/ m² Oxaliplatin, leucovorin 200 mg/ 2, 5 Fu bolusban 400 mg/ m², majd folyamatos infúzióban 600 mg/m² kezelésben részesültek az 1.2. napon. Az első 3 ciklust a radioterápia alatt alkalmazták, aztán további 3 ciklus a sugárkezelést követően. A "B" karon 4 ciklus Ciplatin 75 mg/m² 1.napon, 5 FU 1000mg/ m² 1-4 napon, az első 2 ciklus a sugárterápiával együtt, majd 2 ciklus azt követően került beadásra. Mindkét karon 50 Gy irradiációba részesültek (2 Gy-s frakciókban 5 napig). A kezelésre adott választ, esophagoscopiával és CT -vel értékelték, a kezelést követő 15. héten.

Eredmények: 97 beteget vizsgáltak (A/B = 53/44, 19% adenocarcinoma, 81% laphámsejtes carcinoma. Az átlagéletkor 59 (39-81), PS 0-1. A betegek 90 %-a értékelhető volt 47/ 40. Az endoscopy CR (ECRR) 44.7% / 30%, az átlag progresszióig eltelt idő (TTP) 15.0 / 9.5 hónap, az átlag ösztülélés 22.7 / 14.7; bizonyult.

Mellékhatás: Grade 3/4 eosophagitis, 8/14, neurotoxicity 13 /2%,.

Következtetés: Az új kombináció a FOLFOX 4 radioterápiával együtt alkalmazva ígéretesnek tűnik, jó hatékonysággal, elfogadható mellékhatásokkal.

Állapot felmérő vizsgálatok (Staging)

A nyelőcső carcinoma pontos staging vizsgálatai azért fontosak, mert ez alapján lehet meghatározni azokat a betegeket, akiknek legnagyobb valószínűséggel előnye származik az agresszív kezelésből. A staging jelenti továbbra is a legpontosabb módszert a prognózis előrejelzésében. A kezdeti staging vizsgálatok során sor kerülhet CT vizsgálatra, endoszkópos ultrahang vizsgálatra, PET vizsgálatra, és minimálisan invazív sebészeti beavatkozásokra, thoracoscopiára és laparascopiára. A multimodális kezelések megjelenésekor, amely során radioterápiát és kemoterápiát alkalmaznak, illetve műtetre kerül sor, egyre fontosabbá válik, hogy értékeljék ezeknek a képalkotó vizsgálatoknak a pontosságát és azt, hogy ezek hogyan befolyásolják a betegellátással kapcsolatos döntéseket és annak elbírálását, hogy szükség van-e műtét előtti kemoterápia és a sugárkezelésre, illetve, hogy az alkalmazott kemoradiotherápia után a sebészeti beavatkozás elvégzése szükséges-e.

Pozitron emissziós tomográfia

A PET előnyösebb a CT-nél a távoli metasztázisok meghatározásában. Nagyobb pontossággal detektálja a távoli nyirokcsomó metasztázisokat, mint a lokoregionális nyirokcsomó áttéteket. A PET vizsgálat elsődleges előnye a távoli metasztatikus helyek diagnózisa, amely jelentősen befolyásolhatja a beteg ellátásával kapcsolatos terápiás döntéseket. Az indukciós neoadjuvans kemoterápia hatékonyságának le mérésére kezdték alkalmazni a PET vizsgálatokat nyelőcsődaganatokban. A rutinszerűen alkalmazott FDG-PET úgy tűnik, csak korlátozottan alkalmas a terápiás hatékonyság kimutatására, azonban a távoli metasztázis igazolására fontos szerepet tölt be.

Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy.

Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, Munden RF, Hofstetter WL, Macapinlac HA, Correa AM, Mawlawi O, Ajani JA, Komaki RR, Fukami N, Erasmus JJ.
Cancer. 2007 Jan 1;109(1):125-34

A vizsgálat célja, a terápiás hatás igazolása neoadjuvans kemoterápiát követően, valamint a távoli áttét meghatározása műtét előtt.

Módszer: retrospektív vizsgálat, a 88 beteg potenciálisan resecabilis, a műtét előtt neoadjuvans kemoradioterápiában részesültek, CT-PET vizsgálat történt a kemoterápia előtt és után.

Eredmények: 85 beteg neoadjuvans kemoradioterápiában részesült, és 39 még indukciós kemoterápiát is kapott. 55 beteg esetében történt oesophagectomia a CT -PET vizsgálat 8% ban (7) mutatott ki távoli metasztázist.

A CT-PET vizsgálat nem mutatta a patológiai remisziót és a locoregionalis nyirokcsomókat sem a neoadjuvans kemoradioterápiát követően.

A rezidualis makroszkopos malignitást a primer tumoron belül, szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív értéke 57%, 46%, 39%, 64%, míg a rezidualis malignitás a nyirokcsomó részéről 0%, 90%, 0%, 69%.

Következtetés: a lokoregionalis terápiás hatás kimutatására csak korlátozott értékű, míg a távoli metasztázis meghatározásában fontos szerepet játszik.

Palliatív kemoterápia

A metasztatikus betegeknél azért adnak palliatív kemoterápiát, hogy megnyújtsák a túlélést, csökkentsék a tüneteket, javítsák a betegek életminőségét. A különböző khemoterápiás protokollokkal 9-10 hónapos medián túlélés érhető el, az életminőség egyértelmű javítása mellett.

A ciszplatin és a fluorouracil alapú kemoterápiás kezeléseket használják legelterjedtebben az előrehaladott, illetve metastaticus betegségben. A jelenleg folyó klinikai vizsgálatokban értékelik a taxánok, az irinotecan, az oxaliplatin és az orális fluoropyrimidinek szerepét, illetve vizsgálják a túlélésre gyakorolt hatásukat. A molekuláris targetek gátlása, például az EGFR, az angiogenezis gátlása tovább javíthatja a túlélést, miután megértjük ezek optimális integrációját a jelenleg elérhető citotoxikus gyógyszerek kezelése mellett. A metasztatikus esetekben a kombinált kezelések ellenére a túlélés még jelenleg is nagyon alacsony, számos vizsgálat folyik, további, újabb, valamint hatékonyabb vegyületek alkalmazására a terápiás effektus növelése céljából.

Pharmacotherapy for oesophagogastric cancer.

Jackson C, Starling N, Chua YJ, Cunningham D.
Drugs. 2007;67(17):2539-56.

A gyomor daganat a 7., míg a nyelőcsődaganat előfordulása a 9. helyen van Angliában, és betegek több, mint 50%-a helyileg előrehaladott, vagy metasztatikus betegségben szenved. A nyelőcső és az oesophagogastricus junctió tumorainak gyakorisága növekszik. A sebészi beavatkozás, ill. az azt

követő supportív kezelés ellenére a 3 éves túlélés csak műtéttel nagyon alacsony. A műtét előtti, valamint egyes esetekben a postoperatív kemoradioterápiával az eredmények javíthatóak. A nyelőcső laphámsejtes carcinomája definitív radiokemoterápiával kezelve egy alternatív lehetőség a sebészi kezelésnek. A metasztatikus esetekben a kombinált kezelések ellenére a túlélés még jelenleg is kevesebb, mint egy év. A postoperatív kemoterápia a jó általános állapotú betegnél még mindig hatékonyabb a best supportív care-nél. A legtöbb klinikai vizsgálatban a ciszplatin + 5-FU alapú kezelés, valamint antraciklinnel kiegészítve a standard kezelési forma jelenleg. Nincs igazán hatékony másodvonalas terápiás lehetőség. A legújabb vizsgálatok Taxán alapú kezeléssel ígéretesnek tűnnek, valamint a célzott kezelések a VEGF ill. EGFR gátlók alkalmazása jelent újabb reményt a kezelési hatékonyság növelésére.

Új vegyületek, Újabb kombinációk

Retrospective analysis of 27 consecutive patients treated with docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen for advanced esophageal cancer.

Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T, Shimada Y, Watanabe G, Kitano T, Misawa A,
Int J Clin Oncol. 2007 Jun;12(3):224-7.

A vizsgálat célja egy új kombináció hatékonyságának vizsgálata áttétes, előrehaladott nyelőcsődaganatban második vonalas kezeléssel.

Beteganyag: 27 beteget vizsgáltak retrospektív, ambuláns kezelés formájában kezelési séma: 30 mg/m² docetaxol és 40 mg/m² nedaplatin 2 hetente.

Eredmények: a betegek átlagosan 7,4 ciklus kezelésben részesültek. (2-25) CR-t nem észleltek, 11% partialis remissziót mutatott. A betegségkontroll ráta: (parcialis + stabil betegség) 52%. Az átlagos túlélési idő (MST) 11,4 hónap volt. Mellékhatás: GR 3/4 neutropénia 37%, anaemia 19%. Nem észleltek lázas neutropeniát, sem grade 3/4 thrombopeniát sem.

Következtetés: a docetaxol és nedaplatin kombináció hatékonynak mutatkozott, mellékhatás profilja is elfogadható volt, de további nagyobb betegszámú vizsgálat ill. egyéb hatékonyabb kezelések javasoltak az eredmények további javítása céljából.

Concurrent oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma.

O'Connor BM, Chadha MK, Pande A, Lombardo JC, Nwogu CE, Nava HR, Yang G, Javle MM.
Cancer J. 2007 Mar-Apr;13(2):119-24

A szerzők fázis I. vizsgálat során tanulmányozták az oxaliplatin +5FU+ Leucovorin kombináció, és a radioterápia hatékonyságát, és a mellékhatás profilt, a helyileg előrehaladott nyelőcsődaganatokban. 42 beteget választottak a vizsgálatba. A kemoterápiás ciklusok 29 naphól álltak, az 5-FU, Leucovorin kezelés mellett az 1.15.29. napon 85 mg/m² oxaliplatin kezelésben részesültek, az első ciklust radioterápiával együtt alkalmazták. A sugárterápiás mező magába foglalta a regionalis nyirokcsomók területét, a tumor ágyat, az összdózis 50,4 Gy 28 frakcióban. A konkurrens kemoradioterápiát követően további 1-2 ciklus kemoterápiában részesültek a betegek. A műtetre 4 héttel a kemoradioterápia befejezését követően került sor. Azon esetekben, ahol adjuvans kezelést is végeztek 4 héttel a sebészi beavatkozást követően radiokemoterápiában részesültek a betegek.

A betegek átlag életkora 61 év volt (38-78). 37 beteg adenocarcinomában, míg 9 beteg laphámsejtes carcinomában szenvedett. Az első csoportban kemoradioterápiában részesültek a betegek (n=24), a második csoportban (n=24) definitív radiokemoterápiát kaptak, míg a harmadik csoportban (n=3) adjuvans kemoradioterápiát. Az első csoportban 5 betegnél komplett patológiai remisszo; 1 esetben minimalis residuais betegség alakult ki a kezelést követően, a második csoportban 1 betegnél észleltek CR-t, 2 esetben SD, és 6 PD, míg a harmadik csoport esetén 4 esetben volt PR: Az átlag túlélés 21 hónap volt az első csoportban, 12 hónap a másodikban, és nem érte el a 14 hónapot a

harmadik csoport. Mellékhatás: Gr 4 toxicitás a 2 csoportban, Gr 3; 5 esetben az első csoportban. A leggyakrabban előforduló mellékhatások a hypotensió, fáradtság, hasmenés, neurotoxicitás, hányinger.

A hatékonyságra és az elfogadható mellékhatás profil alapján a szerzők javasolják az oxaliplatin alkalmazását a multimodális kezelés részeként.

Second-line combination chemotherapy with docetaxel for cisplatin-pretreated refractory metastatic esophageal cancer: a preliminary report of initial experience.

Tanaka T, Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka Y, Sasahara H, Mori N, Nagano T, Yamana H, Shirouzu K. Chemotherapy. 2007;53(6):449-53.

Gyakran a nyelőcső tumor resectióját követően alakul ki távoli metasztázis, vagy recidíva, annak ellenére, hogy a betegek neoadjuvans kemoradioterápiában részesültek. A Docetaxol+5FU+cisplatin (DCF) kombináció hatékonyságának vizsgálata másodvonalas kezelés formájában.

Beteganyag: 20 beteget választottak a vizsgálatba, akiknél neoadjuvans kemoradioterápia és oesophagectomia után kialakult a metasztázis.

A DFC kombináció: 60 mg/m² Docetaxol, 1 napon, 5FU 500 mg/m² 1-5 napig, cisplatin 10 mg/nap 1-5, melyet 3 hetente ismételtek.

Eredmények: az átlag utánkövetés 8 hónap,(3-24), 20 betegből 1 CR, 6 PR, 6 SD, 7 PD. A progresszióig eltelt átlag idő (median TTP) 4 hónap, átlag össz túlélés (OS) 8 hó. A leggyakoribb mellékhatás a myelosuppresszió GR 3 neutropenia 13 beteg (65%), GR 3 thrombocytopenia 1 beteg (5%), lázas neutropenia 1 beteg (5%).

Következtetés: a DFC kezelési séma ígéretesnek tűnik metasztatikus, recidiváló nyelőcsődaganatban, második vonalban alkalmazva.

Phase II study of docetaxol in combination with oxaliplatin in patients with metastatic or locally advanced esophagogastric cancer previously untreated with chemotherapy for advanced disease. Results of the CECOG study ESGAS.1.2.001.

Hejna M., Zcherl J., Plushing U., Brodowitz T., Zielinski C., Raderer M., ASCO 2007. Chicago, Abstr. 4527

Fázis II. vizsgálat során tanulmányozták a docetaxol, oxaliplatin hatékonyságát kezeletlen, metasztatikus, gastrooesophageal adenocarcinómában. 36 beteget választottak a vizsgálatba, 3 hetente 80 mg/m² docetaxolt, valamint 100 mg/m² oxaliplatint alkalmaztak az 1. napon. A kezelést követően GCSF adására került sor, a neutropenia megelőzésére, valamint ha a hgb szint kevesebb volt, mint 12 mg/dl hetente 3 alkalommal erythropoetin alkalmazására is sor került. A vizsgálat elsődleges végpontja a progresszióig eltelt idő meghatározása volt (TTP). Eredmények: a kezelésre adott válasz 36% (OR); CR 3 (8.3%), PR 10 (27.7%), 15 esetben SD (41.7%), 8 (22%) PD. A progresszióig eltelt átlag idő (MTP) 5.3 hó (1-33), átlag túlélés 9.8 (2.5-35+) hónap volt. Mellékhatás: WHO GR 3/4 neutropenia 6 (17%) esetben, anaemia szintén 6 (17%) alkalommal volt észlelhető. Nem haematológiai mellékhatás mérsékelt volt, hányinger, hányás, mucositis 3 %-ban.

Következtetés: A docetaxol + oxaliplatin kombináció ígéretesnek tűnik előrehaladott nyelőcső adenocarcinoma kezelésében.

A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer.

Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, Pereira P, Teichmann R, Hartmann JT. Anticancer Res. 2007 Jul-Aug;27(4C):2845-8.

Jelen vizsgálatban a szerzők a heti monoterápiába alkalmazott irinotecan hatékonyságát, és mellékhatásait vizsgálták, cisplatin kezelés után recidiváló, vagy metasztatikus nyelőcsődagantós betegek esetén.

Beteganyag és módszer: 14 beteget választottak a vizsgálatba, 100 mg/2 irinotecan monoterápiát

alkalmaztak az 1.8.15. napon melyet 28 naponta ismételték. A kezeléseket progresszióig folytatták, valamint ha nem tapasztaltak GR 3 magasabb toxicitást, akkor a adagot 20 mg -al emelték, amíg 140 mg/m²-maximalis dózsig jutottak.

Eredmények: 13 beteg volt értékelhető, ebből 2 esetben észleltek CR-t 3 esetben SD-t, míg 8 esetben PD. A progresszióig eltelt átlag idő 2 hónap (2-8), átlag túlélés 5 hónap (2-16). Mellékhatás: GR 3 hasmenés (3), láz (1), fájdalom (1).

Következtetés: irinotecan monoterápia közepes hatékonyságot mutatott előrehaladott nyelőcsődaganat másodvonalas kezelésében, mérsékelt mellékhatással.

Target kezelés

Targeted agents and esophageal cancer – the next step?

Aklilu M, Ilson DH.

Semin Radiat Oncol. 2007 Jan;17(1):62-9.

A nyelőcső daganat meglehetősen agresszív betegség, és a daganatos halálozásban vezető szerepet játszik. Habár mind az USA-ban és Nyugat-Európában a laphámsejtes carcinoma előfordulása csökkent, de megkétszereződött az adenocarcinoma előfordulása, mind a nyelőcső, valamint gastrooophagealis junctionban is. Az 5 éves túlélés javulást mutat, 4-ről 14%-ra növekedett, az elmúlt évek során elfogadott és alkalmazott multimodális kezelések eredményeképpen, azonban a megfelelő kezelési hatékonyságát közel sem értük el. A target kezelés, akár az VGFR, mind az EGFR ellenes terápiák alkalmazása egyre sürgetőbbé vált. Klinikai vizsgálatok indulnak e vegyületek hatékonyságának értékelésére ebben a betegség csoportban is.

Hasonlóan vélekednek a szerzők az alábbi közleményben is.

Novel targeted therapies for advanced esophageal cancer.

Lin CC, Papadopoulos KP.

Dis Esophagus. 2007;20(5):365-71.

Targeting EGFR and HER-2 with cetuximab- and trastuzumab-mediated immunotherapy in oesophageal squamous cell carcinoma.

Kawaguchi Y, Kono K, Mimura K, Mitsui F, Sugai H, Akaike H, Fujii H.

Br J Cancer. 2007 Aug 20;97(4):494-501.

E munkacsoport korábban már kimutatta, hogy a nyelőcsődaganatok relatív magas EGFR és HER 2 overexpressziót mutatnak, mely ígéretesnek tűnik a laphámsejtesarcinoma kezelésében. Jelen vizsgálatban 66 beteg közül 12 esetben (18%) észleltek mind EGFR és HER expressziót. A szerzők azt feltételezik, hogy ezen esetekben cetuximab és bevacizumab kombinációs kezelés hatásos lehet.

EGFR, HER2, HER3, expression inoesophageal primary tumours, and corresponding metastases.

Wei Q., Chen L., Sheng L., Nordgren H., Wester K., Carlsson J.

Int. J.Oncol.2007 Sep;31(3)493-9.

Jelen vizsgálatban az EGFR, HER2, HER3, receptorokat vizsgálták immunhisztokémiai módszerekkel a primer tumorból, valamint a nyirokcsomó metasztázisból. A vizsgálat célja volt, hogy vajon ezek a receptorok laphámsejtes nyelőcsődaganatokban kimutathatóak-e, és a target kezelés alapjául szolgálhatnak-e (Iressa, Tarceva, Erbitux).

Phase I/II. study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, oesophageal adenocarcinoma.

Safran H., Dipetrillo T., Akerman P., Evans D., Steinhoff M., Benton D., PUriance J., Goldstein L.,

Kennedy T.

Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. 2007 Feb.1;67 (2) 405-9.

A vizsgálat célja volt meghatározni az össztúlélést helyileg előrehaladott, HER2 overexpressziót mutató nyelőcsőadenocarcinomában, trastuzumab, paclitaxel, cisplatin kombinációt alkalmazva sugárkezeléssel együtt. Fazis I-II vizsgálat, melybe 19 beteget választottak, akiknél 2+/- 3 + HER2 pozitívítást észleltek. A betegek 25mg/m² Cisplatin, 50 mg/m² paclitaxel terápiában részesültek hetente, 6 héten át, sugárkezeléssel együtt (50.4 Gy), valamint 5 héten át heti alkalmazásban kaptak 1.5 vagy 2 mg/ kg trastuzumabot, egy kezdeti lökés bolus (3,4 mg/ kg) Trastuzumab kezelés után. Az átlag túlélés 24 hónap volt, míg a 2 éves túlélés 50%. Mellékhatásként 37%-ban retroperitonealis, portalis adenopathiát észleltek. A trastuzumab kezelés hatékonyságának leírására kis számú beteg állt rendelkezésre, így további vizsgálatok elvégzését javasolják. A HER 2 status meghatározása szükséges a további vizsgálatokban, ha a HER 2 target kezelést választják.

A phase II study of gefitinib monotherapy in advanced esophageal adenocarcinoma: evidence of gene expression, cellular, and clinical response.

Ferry DR, Anderson M, Beddard K, Tomlinson S, Atherfold P, Obszynska J, Harrison R, Jankowski J. Clin Cancer Res. 2007 Oct 1;13(19):5869-75.

A nyelőcsőadenocarcinoma ugyan érzékeny kemoterápiára, de egy idő után rezisztenssé válik. Az EGFR gyakran expresszálódik adenocarcinomában, mely negatív prognosztikai faktornak bizonyult. Beteganyag és módszer: ez egy fazis II. vizsgálat, ahol EGFR tyrosinkináz inhibitor gefitinib (500mg/nap) hatékonyságát vizsgálták, előrehaladott, inoperabilis nyelőcsődaganatban. Az elsődleges végpont a tumor response vizsgálata volt. Az EGFR gátlást is vizsgálták, gen expressziós analízissel a tumor biopsziából kezelés előtt, 8 nappal a kezelés után.

Eredmények: 27 beteget vizsgáltak, 3 betegnél PR alakult ki, és 7 esetben SD, a betegség kontroll ráta (PR+SD) 37%.

Mellékhatás relatív enyhének bizonyult, hasmenés (Gr 3) 19 esetben. Következtetés: A Gefitinib hatékonynak bizonyult adenocarcinomában, elfogadható mellékhatás profillal.

Prognosis

Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy.

Kader AS, Lim JT, Berthelet E, Petersen R, Ludgate D, Truong PT
Am J Clin Oncol. 2007 Oct;30(5)

Az anaemia gyakori velejárója a nyelőcsődaganatban szenvedő betegeknek. Ez a vizsgálat arra kereste a választ, hogy a transzfúzió alkalmazása a kezelés során milyen mértékben, ill. befolyásolja-e a túlélést azon betegek esetében, akik kemoradioterápiában részesültek. 56 beteg, akik nem rezekálható nyelőcsődaganatban szenvedtek 50 Gy irradiációban részesültek 5 héten keresztül, valamint 5FU, Cisplatin kezelés is kaptak. A HGB szintet monitorozták kezelés előtt és a sugárterápia alatt, valamint a transzfúzió adását regisztrálták. Az analízishez Kaplan-Meier, valamint Cox regressziós statisztikai módszereket alkalmaztak.

Eredmények: az ötéves túlélést, és a betegségmentes túlélést vizsgálták, mely 30%; 37%-nak bizonyult. 17 beteg (30%) kapott transzfúziót a kemoradioterápiás kezelés során. A betegek 32%-nak a Hgb szintje 12 g/ dl alatt volt a kezelés megkezdése előtt. Transzfúzió alkalmazása, a kezelés megkezdése előtt, az észlelt alacsony Hgb szintű betegeknek az össztúlélésben szignifikáns különbség mutatott a transzfúziós kezelésben részesített betegek javára. A Kaplan-Meier analízis alapján az ötéves össztúlélés (OS) 65%, a kezelt, versus 21% a nem kezelt esetekben. (p= 0.006) Multivariációs analízis alapján a transzfúzió alkalmazása összefüggést mutat a jobb túléléssel (hazard ratio, 0.26; 95% confidence interval, 0.09-0.075, p=0.01)

Expression of epidermal growth factor receptor in oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome.

Wng KL., Wu TT., Choi IS., Reseetkova E., Correa AM., Hofsteter Wl., Swisher SG., Ajani JA., Rashid A., Albarracin CT.

Cancer 2007.Feb 15;109 (4): 658-67

A nyelőcső ill. oesophagogastricus junctió adenocarcinoma prognóisa a resectiót követően is meglehetősen rossz. A tumor invasió mértéke, a nyirokcsomó status, az elsődleges prognosztikai faktoroknak számítanak. Ismert, hogy a nyelőcső laphámsejtes carcinomájában az EGFR expresszió összefüggést mutat a prognózissal, vajon a nyelőcső adenocarcinomájában is igaz-e ez a megállapítás, erre keresték a válasz a szerzők az alábbi vizsgálatban. 103 beteg szövettani mintáit vizsgálták, (9 beteg stadium I, 23 stadium II, 57 stadium III, míg 14 stadium IV) Az EGFR expressziót immhisztokémiai vizsgálattal értékelték. Eredmények: EGFR expressziót észleltek 33 esetben (32%), melyek patológiai szempontból előrehaladottabb stadiumnak számítottak (T, a N, M). Azon betegek esetében, ahol EGFR expresszió kimutatható volt, rövidebb betegségmentes, és össz túlélést észleltek. ($p=0.001$, $p=0.004$).

Következtetés: EGFR expresszió összefüggést mutat a patológiai előrehaladott stádiummal, attól nem független, és rossz prognosztikai faktornak minősül, mely a betegség kimenetelére irányt mutathat. Hasonló megállapításra jutottak az alábbi japán szerzők is munkájukban.

Epidermal growth factor receptor is a possible predictor of sensitivity to chemoradiotherapy in the primary lesion of esophageal squamous cell carcinoma.

Gotoh M, Takiuchi H, Kawabe S, Ohta S, Kii T, Kuwakado S, Katsu K

Jpn J Clin Oncol. 2007 Sep;37(9):652-7.

Életminőség

Quality of life during potentially curative treatment for locally advanced oesophageal cancer.

Avery KN, Metcalfe C, Barham CP, Alderson D, Falk SJ, Blazeby JM.

Br J Surg. 2007 Nov;94(11):1369-76. Links

Jelen vizsgálat során a betegek egy csoportja definitív radiokemoterápiában részesült, míg a másik csoportban neoadjuvans radiokemoterápiát követően sebészi beavatkozást is végeztek. A betegek életminőség kérdőívet töltöttek ki a kezelés megkezdése előtt, a neoadjuvans kemoradioterápiát követően, majd a sebészi beavatkozás után, valamint a definitív radiokemoterápia megkezdése előtt, valamint utána. A betegek életkorát, nemét, általános állapotát, a stádiumot is figyelembe vették a statisztikai analízis során. 132 beteget választottak a vizsgálatba. 51 csak kemoradioterápiában, míg 80 radiokemoterápiát követően oesophagecomiában is részesült. A legrosszabb életminőségi fokot, számos tünettel a kezelés után észleltek, míg azon betegek akik műtéten is átesetek rosszabb életminőségről számoltak be. Hat hónappal a kezelés befejezését követően az életminőségük javult. A betegek azonban jobb életminőséget tapasztaltak a definitív radiokemoterápiát követően fél évvel, mint azok, akik a neoadjuvans kezelést követően műtéten is átesetek.

Idős kor

Effects of neoadjuvant therapy on perioperative morbidity in elderly patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. Ruol

A, Portale G, Castoro C, Merigliano S, Cagol M, Cavallin F, Chiarion Sileni V, Corti L, Rampado S, Costantini M, Ancona E

Ann Surg Oncol. 2007 Nov;14(11):3243-50.

Az előrehaladott nyelőcsődaganatban alkalmazott neoadjuvans kemoradioterápia, majd ezt követő sebészi beavatkozás elfogadott terápiás elv. Jelen vizsgálatban arra keresték a választ, hogy idős korban

befolyásolja-e a morbiditást, ill. a mortalitást a neoadjuvánsan alkalmazott kemoradioterápia, majd az ezt követő műtéti beavatkozás. 1992 -2005 között egy intézetben végzett kezelések 818 beteget kezeltek ill. operáltak be, ebből 380 volt 70 év alatti és 32 e feletti. A komorbid tényezők mellett (kardialis betegség, vascularis, pulmonalis) a műtét utáni mortalitásban nem volt különbség a két betegcsoport között. A neoadjuváns kemoradioterápia és azt követő műtéti beavatkozásnak az életkor nem lehet kontraindikációja.

Hasonló megállapítást tettek az alábbi vizsgálat szerzői is.

Management of esophageal cancer in patients aged over 80 years.

Ruol A, Portale G, Castoro C, Merigliano S, Cavallin F, Battaglia G, Michieletto S, Ancona E. Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Sep;32(3):445-8. Epub 2007 Jul 23

A nyelőcsődaganatok korszerű kezelése egy komplex feladat, melynek során a kemoterápiás vegyületek összetételének megválasztásától, dózisától, a sugárterápia dózisától, időtartamától, valamint a sebészi technika megválasztásán kívül figyelembe kell venni a prognosztikai tényezőket a betegek általános állapotát, a kezelések következtében kialakuló akut és késői mellékhatásokat is. A multidiszciplináris team működése rendkívül fontos, hogy az egyénre szabott, individualis terápiát alkalmazni lehessen.

Irodalom:

Rizk NP, Seshan VE, Bains MS, Ilson DH, Minsky BD, Tang L, Rusch VW: Prognostic factors after combined modality treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. J Thorac Oncol. 2007 Dec; 2(12):1117-23.

Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, Ilson DH, Minsky BD, Rusch VW: American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. American Joint Committee on Cancer. J Clin Oncol. 2007 Sep 20;25(27):4315-6.

Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, Iyer RB, Pan TS, Macapinlac HA, Erasmus JJ.: PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. Radiographics. 2007 Nov-Dec;27(6):1635-52.

Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, Munden RF, Hofstetter WL, Macapinlac HA, Correa AM, Mawlawi O, Ajani JA, Komaki RR, Fukami N, Erasmus JJ.: Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. Division of Diagnostic Imaging, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030-4009, USA. Cancer. 2007 Jan 1;109(1):125-34.

Theisen J, Feith M, Stein HJ, Siewert JR.: Management of early esophageal cancer. Adv Surg. 2007;41:229-39

Kang SY, Han JH, Lee KJ, Choi JH, Park JI, Kim HI, Lee HW, Jang JH, Park JS, Kim HC, Kang S, Oh YT, Chun M, Kim JH, Sheen SS, Lim HY: Low expression of Bax predicts poor prognosis in patients with locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. Clin Cancer Res. 2007 Jul 15;13(14):4146-53..

Mariette C, Piessen G, Triboulet JP.: Is there still a role for surgery in esophageal carcinoma in 2007? Service de chirurgie digestive et générale, Hopital C. Huriez, place de Verdun. Bull Cancer. 2007 Jan 1;94(1):63-9

Mariette C, Piessen G, Triboulet JP.: Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. Lancet Oncol. 2007 Jun;8(6):545-53.

Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J.: Survival benefits from neoadjuvant

chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):189-90.

Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG.: Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup.

Lee DH, Kim HT, Han JY, Lee SY, Yoon SJ, Kim HY, Lee JS.: A phase II trial of modified weekly irinotecan and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus. *10.J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3719-25. *Links Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Jan;61(1):83-8.

Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M.: Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2705-14.

Kato H, Fukuchi M, Miyazaki T, Nakajima M, Tanaka N, Inose T, Kimura H, Faried A, Saito K, Sohma M, Fukai Y, Masuda N, Manda R, Ojima H, Tsukada K, Oriuchi N, Endo K, Nonaka T, Shioya M, Ishikawa H, Sakurai H, Nakano T, Kuwano H.: Prediction of response to definitive chemoradiotherapy in esophageal cancer using positron emission tomography. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2627-33.

Kim MK, Ryu JS, Kim SB, Ahn JH, Kim SY, Park SI, Kim YH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Cho KJ, Kim JH.: Value of complete metabolic response by (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer.* 2007 Jun;43(9):1385-91.

Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, Lorenzen S, Schuster T, Wiedner H, Herrmann K, Bredenkamp R, Höfler H, Fink U, Peschel C, Schwaiger M, Siewert JR.: PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):797-805.

Siewert JR, Lordick F, Ott K, Stein HJ, Weber WA, Becker K, Peschel C, Fink U, Schwaiger M.: Induction chemotherapy in Barrett cancer: influence on surgical risk and outcome. *Ann Surg.* 2007 Oct;246(4):624-8.

Di Fiore F, Lecleire S, Pop D, Rigal O, Hamidou H, Paillot B, Ducrotté P, Lerebours E, Michel P.: Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2007 Nov;102(11):2557-63.

Choi IK, Seo HY, Sung HJ, Park KH, Kim SJ, Oh SC, Seo JH, Choi CW, Kim BS, Shin SW, Kim YH, Kim JS.: Epirubicin, cisplatin, oral UFT, and leucovorin combination chemotherapy in advanced and metastatic esophageal cancer. *Med Oncol.* 2007;24(1):33-7.

Raja SG, Salhiyyah K, Nagarajan K.: Does neoadjuvant chemotherapy improve survival in patients with resectable thoracic oesophageal cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Oct;6(5):661-4.

Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Marabotti C, Van Cutsem E.: Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. V-325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3205-9.

Kawabata R, Doki Y, Ishikawa O, Nakagawa H, Takachi K, Miyashiro I, Tsukamoto Y, Ohigashi H, Sasaki Y, Murata K, Ishiguro S, Imaoka S.: Frequent brain metastasis after chemotherapy and surgery for advanced esophageal cancers. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jun;54(76):1043-8

Kawaguchi Y, Kono K, Mimura K, Mitsui F, Sugai H, Akaike H, Fujii H.: Targeting EGFR and HER-2 with cetuximab- and trastuzumab-mediated immunotherapy in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2007 Aug 20;97(4):494-501.

Kanai M, Matsumoto S, Nishimura T, Shimada Y, Watanabe G, Kitano T, Misawa A, Ishiguro H, Yoshikawa K, Yanagihara K, Teramukai S, Mitsumori M, Chiba T, Sakai Y, Fukushima M.: Retrospective analysis

of 27 consecutive patients treated with docetaxel/nedaplatin combination therapy as a second-line regimen for advanced esophageal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2007 Jun;12(3):224-7.

Samalin E, Ychou M.: Neoadjuvant treatment in upper gastrointestinal adenocarcinomas: new paradigms from old concepts? *Curr Opin Oncol.* 2007 Jul;19(4):384-9.

Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, Ilson DH, Minsky BD, Rusch VW.: Pathogenesis, diagnosis and therapeutic possibilities of esophageal cancer Siersema PD. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007 Jul;23(4):456-61. 26. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):507-12. Links. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. American Joint Committee on Cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4315-6.

Rizk NP, Seshan VE, Bains MS, Ilson DH, Minsky BD, Tang L, Rusch VW.: Prognostic factors after combined modality treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Thorac Oncol.* 2007 Dec;2(12):1117-2328. *Drugs.* 2007;67(17):2539-56.

Jackson C, Starling N, Chua YJ, Cunningham D.: Pharmacotherapy for oesophagogastric cancer.

Ku GY, Ilson DH.: Esophageal cancer: adjuvant therapy. *Cancer J.* 2007 May-Jun;13(3):162-7.

Gemici C.: The addition of induction chemotherapy to preoperative, concurrent chemoradiotherapy improves tumor response in patients with esophageal adenocarcinoma. *Cancer.* 2007 Apr 1;109(7):1448-9; author reply 1449.

Fujitani K, Ajani JA, Crane CH, Feig BW, Pisters PW, Janjan N, Walsh GL, Swisher SG, Vaporciyan AA, Rice D, Welch A, Baker J, Faust J, Mansfield PF.: Impact of induction chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy on operative morbidity and mortality in patients with locoregional adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol.* 2007 Apr;14(4):1305-11.

Wng KL, Wu TT, Choi IS, Reseetkova E, Correa AM, Hofsteter Wl, Swisher SG, Ajani JA, Rashid A, Albarracin CT.: Expression of epidermal growth factor receptor in oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. *Cancer* 2007.Feb 15;109 (4),: 658-67.

Phase II study of docetaxol in combination with oxaliplatin in patients with metastatic or locally advanced esophagogastric cancer previously untreated with chemotherapy for advanced disease. Results of the CECOG study ESGAS.1.2.001.

Hejna M, Zcherl J, Plushing U, Brodowitz T, Zielinski C, Raderer M.: ASCO 2007. Chicago, Abstr. 4527

Conroy T, Yataghene P, Etienne L, Michel P, Senellart J, Raoul L, Mineur M, Mirabel A, Adenis.: Definitiv chemo-radiotherapy (CRT) with folfox 4 or 5 FU-cisplatin as first line treatment for patients with inoperable esophageal cancer : final results of randomized phase II. study. ASCO 2007 Chicago Abstr.4532.

Gardner-Thorpe J, Hardwick RH, Dwerryhouse SJ.: Salvage oesophagectomy after local failure of definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg.* 2007 Dec;94(12):1572;.

Salvage esophagectomy following definitive chemoradiotherapy. Nishimura M, Daiko H, Yoshida J, Nagai K *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Nov;55(11):461-4; discussion 464-5.

Tanaka T, Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka Y, Sasahara H, Mori N, Nagano T, Yamana H, Shirouzu K.: Second-line combination chemotherapy with docetaxel for cisplatin-pretreated refractory metastatic esophageal cancer: a preliminary report of initial experience. *Chemotherapy.* 2007;53(6):449-53. Epub 2007 Oct 22.

O'Connor BM, Chadha MK, Pande A, Lombardo JC, Nwogu CE, Nava HR, Yang G, Javle MM.: Concurrent oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma. *Cancer J.* 2007 Mar-Apr;13(2):119-24.

Safran H., Dipetrillo T., Akerman P., Evans D., Steinhoff M., Benton D., PUriance J., Goldstein L., Kennedy T.: Phase I/II. study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, oesophageal adenocarcinoma. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* 2007 Feb.1;67 (2) 405-9.

Wei Q., Chen L., Sheng L., Nordgren H., Wester K., Carlsson J.: EGFR, HER2, HER3, expression in oesophageal primary tumours, and corresponding metastases. *Int. J. Oncol.* 2007 Sep;31(3) 493-9.

Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, Pereira P, Teichmann R, Hartmann JT.: A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2845-8.