

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, az országok, 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 (T1, NO), általában a sebészeti beavatkozás tekinthető standard kezelésnek, azonban az eredmények nem kielégítőek. Az elmúlt évek során multimodális kezeléseket alkalmaznak a sebészeti eredmények javítása érdekében, ezek közé 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 tágitás 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

többrétűek, 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 metaplasia hosszúsága, és az egyéb komorbid betegségek.

Endoscopos eltávolítás javasolható azon esetekben, ahol T1 és T2 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 praoperatív 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. Mivel 2007-ben közzétették ezt a pozitív eredményt a neoadjuvans kemoterápiával kapcsolatban, így a 2008-as hasonló közleményeknek is alapját képezi.

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 resectio típusát, a kezelésre adott válaszreakció (tumor respons) mértékét, és a túlélés szempontjait vizsgálták. A kemoterápiás csoportban praoperatív cisplatin + 5 FU kezelésben részesültek a betegek, majd resectio történt. (RO, R1, R2, vagy nem volt resectio). Az elsődleges végpont az össztúlélés, a betegségmentes túlélés, a recidiva kialakulásának mértéke, és a kemoterápiától kialakult remisszió effektivitásának vizsgálata volt.

Eredmények: 260 beteg részesült praoperatív 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 resectio 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 resectio elvégzésének esélyét növelte.

Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS).

van Heijl M, van Lanschot JJ, Koppert LB, van Berge Henegouwen MI, Muller K, Steyerberg EW, van Dekken H, Wijnhoven BP, Tilanus HW, Richel DJ, Busch OR, Bartelsman JF, Koning CC, Offerhaus GJ, van der Gaast A., BMC Surg. 2008 Nov 26;8:21

A sebészi rezekció a golden standard a helyileg előrehaladott (T1-3, NO-1, MO) daganatok esetén. Számos vizsgálatot végeztek csak sebészi beavatkozás, szemben neoadjuvans kemoradioterápia plusz sebészi beavatkozás. Azon betegeknél, ahol a neoadjuvans kemoradioterápiát sebészi beavatkozás követte, a prognózis jobbnak bizonyult. A CROSS vizsgálat során arra keresték a választ, hogy neoadjuvans kemoradioterápiát követően sebészi beavatkozásban részesült betegek esetén szemben a csak műtéttel növekszik-e az átlag túlélés, és hogyan változik a betegek életminősége. Mindkét karra 175-175 beteget választottak be. Vizsgálták, a patológiai remisszió mértékét, a progressziómentes túlélést, az RO resectiók számát, a kezeléstől kialakuló toxicitást, mind adenocarcinómában és laphámsejtes carcinómában külön-külön. A kemoradioterápia Paclitaxel + Carboplatin 5 héten át a műtétet megelőzően, az 1., 8., 15., 22., 29. napon, a sugárkezelés 41.4 Gy, 23 fractioban 1.8 Gy frakciónként 5 alkalommal hetente. A kezelés befejezését követően az első évben 3 havonta, a második évben 6 havonta, és a 3. évtől évente 5 évig követik a betegeket. A vizsgálat eddigi eredményei biztatóak a neoadjuvans kezelés hatékonyságának bizonyításához, és a mellékhatás profil elfogadhatónak tűnik.

Preoperative therapy in esophageal cancer.

Ku GY, Ilson DH.

Clin Adv Hematol Oncol. 2008 May;6(5):371-9.

A helyileg előrehaladott nyelöcsődaganat kezelésében további eredményeket értek el a perioperatív kombinált terápiákkal. A perioperatív kezelés növeli a túlélést a gastrooesophageal junctió adenocarcinómáinak kezelésében szemben a csak sebészi kezeléssel, a radioterápiával kiegészített kemoterápia növeli az RO resectió esélyét és a patológiai response létrejöttét is. Az adenoca. esetében kevésbé érhető el patológiai komplett remisszió, szemben a laphámsejtes daganatokkal, ezen esetekben a neoadjuvans kezelést követően feltétlenül javasolt a műtét. További újabb kemoterápiás szerekekkel, valamint célzott kezeléssel javasolják a perioperatív kezeléseket kiegészíteni.

Long-term results of a phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by esophagectomy for locally advanced esophageal neoplasm.

Pennathur A, Luketich JD, Landreneau RJ, Ward J

Ann Thorac Surg. 2008 Jun;85(6):1930-6; discussion 1936-7.

A fázis II. vizsgálat eredményei alapján úgy tűnik, a systémas praoperatív kemoterápia, melyet műtét követ, ill. adjuvans kemoterápia a resektabilis nyelöcsődaganatban ill. lokalizált esetekben növeli a hatékonyságot. A betegek stádiumai: T2No (n=1), T2,N1 (n=15), T3No (n=13), T3N1 (n=41) a stadiumot CT, endoscopos UH állapították meg. A kemoterápia 2-3 ciklus, cisplatin, 5 FU, és paclitaxel volt. A recidiva kialakulása, és a túlélés volt a vizsgálat elsődleges végpontja. Összesen 70 beteget választottak a vizsgálatba (66 adenoca.; 4 laphámsejtes ca.; 64 fű, 6 nő; az átlagéletkor 60 év; 63 esetben végeztek oesophagectomiát. A perioperatív mortalitas 0%, Az átlag túlélés (median OS: 27.4 hónap). 17 esetben a median OS: 62.8 hó (39.1- 142), 14 esetben recidiva nélküli medián túlélés 79 hónapnak bizonyult (39-138). A nyirokcsomó status a túlélés szempontjából jelentős prediktív faktornak mutatkozott. Azon esetek, akik a perioperatív kemoterápiában részesültek az átlag túlélés 63.4 hó versus 21.5 hó; (p=0.005).

Következtetés: a perioperatív kezelésben részesült esetekben a prospektív vizsgálat szerint, a median átlagtúlélés ill. a recidivamentes túlélés szempontjából pozitív eredménnyel zárult.

Az elmúlt évek során, azonban 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 önmagában nem javasolható önálló standard kezelésként.

Radiokemoterápia (CRT)

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 haematogen áttétet, azért az ún. RO-nak tartott resectiok (makroszkóposan tumormentes) esetében is gyakori a kiújulás. Az öt éves túlélés valamennyi stadiumot összevetve 2-8%. A kombinált kezelés, mely neoadjuvans kemoradioterápiából áll, bekerült a napi rutin ellátásba.

Kombinált kemo-radioterápiás kezelésre sebészeti beavatkozással, vagy a nélkül, 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 metasztatizációk miatti későbbi kiújulás csökkentése révén érheti el. Ez a kezelési stratégia javíthatja a resectio arányát 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.

Multimodality therapy for the curative treatment of cancer of the esophagus and gastroesophageal junction.

Ku GY, Ilson DH.

Expert Rev Anticancer Ther. 2008 Dec;8(12):1953-64.

A helyileg előrehaladott nyelőcsődaganatban a kombinált multimodális kezelés szerepét bizonyítja az alábbi összefoglaló közlemény is. Annak ellenére, hogy a sebészi beavatkozás képezi a sarokkővet a nyelőcsődaganat kezelésének, azonban számos vizsgálat alátámasztja a perioperatív kemoradioterápia jelentőségét a betegség kimenetelében. (a patológiai remisszió lehetősége növekszik, valamint az RO rezekció elvégezhetőségének esélyét is növeli, s ezzel meghosszabbítja a túlélést is). A műtét utáni adjuvans kemoradioterápia elsősorban adenoca. esetén javasolható. További új kemoterápiás szerek ill. a célzott kezelés bevezetését javasolják, valamint a célzott kezelés hatékonyságának le mérésére a PET vizsgálatok használatát.

Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection.

Nakamura T, Ota M, Narumiya K, Sato T, Ohki T, Yamamoto M, Mitsuhashi N

Ann Surg Oncol. 2008 Sep;15(9):2451-7. Epub 2008 Jul 1.

Az oesophagectomia lymphadenectomiával együtt megnöveli a túlélést nyelőcsőcarcinoma esetén, azonban a recidív nyirokcsomó metasztatizációk befolyásolják a betegek túlélését. 68 RO rezekción átesett beteg esetén észleltek recidíváló nyirokcsomó áttétet, ebből 41 beteg multimodális kezelésben részesült, 19 esetben lymphadenectomiát végeztek adjuvans kezeléssel kiegészítve, 22 esetben kaptak definitív radiokemoterápiát, míg 27 eset csak kemoterápia vagy BSC. Eredmények: azon csoportban, akiknél lymphadenectomia történt, majd kemoradioterápia a túlélés magasabb volt, mint a csak kemoterápiában vagy BSC-ben részesültek. ($p=0.0001$). A betegek 79%-a kuratív nyirokcsomó resection esett át, CR 37%, PR 45%, 18% SD észleltek azon esetekben, akiknél kemoradioterápia is történt. A nyirokcsomó metasztatizáció helye a túlélést nem befolyásolta. Következtetés: a multimodális kezelés a túlélést megnövelte.

Phase III. trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781.

Tepper J., Krasna MJ., Niedzwiecki D., Hollis D., Reed CE., Godberg L., Kiel K., Mayer R.
J. Clin. Oncol. 2008 nov.1;26 (31):5133-4.

Az elsődleges kezelés a nyelőcső ill.gastrooesophagealis junctió daganatának a műtét, azonban a perioperatív kemoradioterápia az eredményeket tovább javíthatja számos közlemény szerint. Jelen vizsgálatban a trimodális kezelés ill. csak sebészi beavatkozás hatékonyságát hasonlították össze hosszú utánkövetés után. A kezelésre adott választ, és a túlélést vizsgálták. 470 beteget vontak a vizsgálatba, véletlenszerű randomizációval. Műtét nyirokcsomóeltávolítással, vagy trimodális kezelésben részesültek a betegek. cisplatin 100 mg/m², 5 FU 1000mg/m², 4 napig az első héten, melyet sugárkezelés egészített ki 50.4 GY 5-6 héten át. Ezt követte az oesophagectomia nyirokcsomó eltávolítással kiegészítve. Eredmények: átlag túlélés 4.48 év vs. 1.79 év a trimodális kezelés javára, (p=0.02). 5 éves túlélés 39% vs. 16%, átlagos utánkövetés 6 év volt.

Következtetés: a hosszútávú utánkövetés során igazolódott, hogy az un. trimodális kezelés hatékonyabb a csak sebészi kezeléssel szemben, és standard kezelési eljárásnak tekinthető.

Posztoperatív adjuváns kezelés

Az adjuváns kemoterápiás kezelés sok solid tumorban előnyösnek bizonyult. Ugyanakkor a nyelőcső eltávolítása során kifejezettebb a perioperatív morbiditás, ezért ritkábban van lehetőség adjuváns kezelés elvégzésére. A posztoperatív kemoterápiával, illetve kemoradioterápiával 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 vizsgálatainak akár a kemoterápia, akár a sugárkezelés hatékonyságát vizsgálták, mind a praepoperatív, 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 kemoterápiát kiegészítve radiokemoterápiával növeli az esélyét a kuratív resectionnak, csökken a recidiva kialakulásának esélye, és szignifikánsan növeli a pathológiai remisszió kialakulását. A kombinált praepoperatív 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.

Indukciós kemoterápia

Az eredmények javítása céljából újabb kezelési stratégiákat vezettek be. A neoadjuváns 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.

Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113.

Ajani JA, Winter K, Komaki R, Kelsen DP, Minsky BD, Liao Z, Bradley J, Fromm M, Hornback D, Willett CG.

J Clin Oncol. 2008 Oct 1;26(28):4551-6. Epub 2008 Jun 23. Links.

Indukciós kemoterápia hatékonyságát, definitív radiokemoterápiával kiegészítve, valamint az alkalmazott kezelés mellett fellépő mellékhatás profilt vizsgálták.

Lokalizált nyelvőcsődaganat, az egyik csoport indukciós kemoterápiában részesült 5 FU + cisplatin, majd paclitaxel + 5 FU 50.4 GY sugárkezeléssel kiegészítve (A kar; n=41), a B karra (n=43), ahol a betegek csak radiokemoterápiában, paclitaxel + 5 FU részesültek, Eredmények: az átéagtúlélési idő 28.7.hónap az A karon, míg 14.9 hónap a B karon. Az 1 éves össztúlélés 75.7% volt az A karon, míg a 2 éves túlélés 56% .A mellékhatás profil meglehetősen magasnak bizonyult. Grade 3 (A kar:54%), B kar 43%, míg grade 4 (A kar 24%), B kar 40%. Az indukciós kemoterápia paclitaxellel és a sugárkezelés alatt alkalmazott paclitaxel kombináció sokkal toxikusabbnak tűnik, azonban hatékonyságát tekintve megelőzi a csak radiokemoterápiát.

Átfogó értekezést nyújt a nyelvőcsődaganatok kezelési modalitásairól az alábbi közlemény.

Oesophageal cancer: what's new during the last ten years?

Triboulet JP., Mariette C.

Bull. Cancer,2008 Apr;95 (4)...425-31

Tradicionálisan a sebészi rezektiót tekintették a legjobb kezelésnek nyelvőcsődaganatban, 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 nyelvőcsődaganatok kezelésében még további kutatás 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 adenocarcinomában kemoterápia alkalmazása is elfogadható. Azokban az esetekben, 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.

Oesophagectomia after definitiv chemoradiation in patients with locally advanced oesophageal cancer

Borghesi S., Hawkins MA., Tait D.,

Clin. Oncol. 2008 Apr. 20(3),221-6.

A definitív radiokemoterápia az egyik terápiás lehetőség helyileg előrehaladott nyelvőcsődaganat 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 élet-

tartam megnövelésére. A Royal Marsdenben 1999-2005 között kezelt 182 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 kemoradioterápia és a műtét között átlagosan 5 hónap telt el (1-67). Az átlagtúlélési idő 21.5 hónap(8-90). Az átlagutánkövetési idő a műtétet követően 45.5 hónap, az 1.-2.-3.-éves túlélés 70%-50%-30%-osnak bizonyult. Az átlagos centrumokban 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.

Az előző vizsgálathoz 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.

Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitiv chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.

Yano T., Muto M., Hattori S., Minashi K., Onozawa M., Yoshida S.,
Endoscopy 2008 Sep;40(9): 717-21.

Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma

Tachimori Y., Kanmori N., Hokumura N., Kato H.
J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2009. Jan;137(1):49-54.

Metasztazektomia

A tüdő metasztazektomia elfogadott kezelési modalitásnak számít számos malignus daganat esetén, azonban a nyelőcső daganat tüdőmetasztázisának eltávolítás nem tartozik a rutin beavatkozások közé. A nyelőcsődaganatok tüdő áttéteinek műtéti megoldásáról kevés iradalom áll rendelkezésre.

Disease-free interval length correlates to prognosis of patients who underwent metastasectomy for esophageal lung metastases.

Shiono S, Kawamura M, Sato T, Nakagawa K, Nakajima J, Yoshino I, Ikeda N, Horio H, Akiyama H, Kobayashi K; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan.
J Thorac Oncol. 2008. Sep;3(9):1046-9.

Jelen közlemény a nyelőcsődaganat esetén kialakult pulmonális metasztázisok eltávolításának lehetőségéről számol be.

1984-2006 között egy japán tüdőmetasztázis regiszter szerint 57 nyelőcsődaganat tüdőáttétét operálták meg, ebből 49 esetben volt értékelhető anyag. Perioperatív halálozást nem észleltek. A metasztazektómiát követően 33%-ban észleltek recidivát, az össztúlélés 29.6% volt, az átlagtúlélés 18 hónapnak bizonyult. Azon esetekben, ahol a recidivamentes túlélés 12 hónapnál rövidebbnek bizonyult metasztazektómiát követően, azok rosszabb prognózisúak, szemben azokkal, akiknél a recidiva 21 hónapnál később alakult ki.

Pulmonary resection for metastasis from esophageal carcinoma.

Chen F, Sato K, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008 Oct;7(5):809-12. Epub 2008 Jun 13.

Hasonló eredményekről számol be egy japán intézet is a saját beteganyagából, ahol öt beteg

esetén végeztek metasztazektómiát. A betegségmentes túlélés 13-56 hó (median: 21 hó). wedge resectio, ill. segmentectomia alkalmaztak. Minden beteg postop. kemoterápiában is részesült.

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 kemoterápiára és a sugárkezelésre, illetve, hogy az alkalmazott kemoterápiát követően a sebészeti beavatkozás elvégzése szükséges-e.

Pozitron emissziós tomográfia

Lack of fludeoxyglucose F 18 uptake in posttreatment positron emission tomography as a significant predictor of survival after subsequent surgery in multimodality treatment for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma.

Higuchi I, Yasuda T, Yano M, Doki Y, Miyata H, Tatsumi M, Fukunaga H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Hatazawa J, Monden M.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Jul;136(1):205-12, 212

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 metasztázisok helyek diagnózisa, amely jelentősen befolyásolhatja a beteg ellátásával kapcsolatos terápiás döntéseket. Az indukciós neoadjuvans kemoterápiára hatékonyságának leértékelésére 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. Azonban egyéb jelzőanyagok használata talán pontosabb információt jelenthetne a radiokemoterápiára hatékonyságának megítélésében.

Palliatív kemoterápia

A metasztázisú betegeknél azért adnak palliatív kemoterápiát, hogy megnyújtsák a túlélést, csökkentsék a tüneteket, javítsák a betegek életminőségét. A különböző kemoterápiás 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 gyógyszeres kezelésekként. A metasztázisú esetekben a kombinált kezelésekként a túlélés még jelenleg is nagyon alacsony, számos vizsgálat folyik, további, újabb, valamint hatékonyabb vegyületek alkalmazására a terápiás effektus növelése céljából.

A legújabb vizsgálatok Taxán alapú kezeléssel ígéretesnek tűnnek, valamint a célzott kezelésekként a VEGF ill. EGFR gátlók alkalmazása jelent újabb reményt a kezelési hatékonyság növelésére.

A phase I. trial of definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5 FU (DCF-R) for advanced esophageal carcinoma: Kitasato digestive disease and oncology trial 0501.

Higuchi K., Kouzumi W., Tanaba S., Sasaki T., Hyakawa K.

Radiother. Oncol. 2008 Jun. 87(3):398-404.

A vizsgálat során a docetaxol, cisplatin, 5 FU kombináció hatékonyságát vizsgálták radioterápiával kiegészítve előrehaladott nyelőcsődaganat esetén.

A betegek (n=19) T4, N1 1.15.29. napon docetaxol (20,-30.-40.-mg/m²), cisplatin (40 mg/m²) kezelés plusz folyamatos 5 Fu (400 mg/m²) terápia. 61.3 Gy sugárkezelés. Eredmények RR: 89.5%, CR 42.1%. Mellékhatás myelotoxicitás, oesophagitis. Meglehetősen hatékony, de magas a toxicitása. Fázis II. vizsgálatokat alacsonyabb dózissal javasolják.

Új vegyületek, Újabb kombinációk

Neoadjuvant continuous infusion of weekly 5-fluorouracil and escalating doses of oxaliplatin plus concurrent radiation in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: results of a phase I/II trial.

Lorenzen S, Brücher B, Zimmermann F, Geinitz H, Riera J, Schuster T, Roethling N, Höfler H, Ott K, Peschel C, Siewert JR, Molls M, Lordick F.

Br J Cancer. 2008 Oct 7;99(7):1020-6. Epub 2008 Sep 16.

A szerzők fázis I/II. vizsgálat során tanulmányozták az oxaliplatin + 5FU + radioterápia kombinációt, valamint az oxaliplatin dózis escalációjának a hatékonyságát, és a mellékhatás profilt, a helyileg előrehaladott nyelőcsődaganatokban. Ugyanis az oxaliplatin optimális dózisének és hatékonyságának meghatározása még nem ismert, neoadjuvans kezelésben. Az oxaliplatin dózisát hetente emelték (40, 45, 50 mg/m² és folyamatos 5 FU, 225 mg/m²) kezelést alkalmaztak, sugárkezeléssel kiegészítve. A sebészi beavatkozásra 4-6 héttel a neoadjuvans kemoterápiát követően került sor. Heti 45 mg/m² oxaliplatin és 225mg/m², 5 FU tűnt a tolerálható dózissá. A legerősebb mellékhatásnak a mucositis bizonyult. A kezelést követően a histopatológiai response 63% volt, a betegek 64%-nál történt műtét. RO resectiót lehetett végezni a betegek 80%-nál. Az alkalmazott kombináció ígéretesnek tűnik, mind az RO resectió arányát, mind a szövettani remisszió mértékét tekintve.

Phase I trial of oxaliplatin with fluorouracil, folinic acid and concurrent radiotherapy for oesophageal cancer.

Conroy T, Viret F, François E, Seitz JF, Boige V, Ducreux M, Ychou M, Metges JP, Giovannini M, Yataghene Y, Peiffert D.

Br J Cancer. 2008 Nov 4;99(9):1395-401. Epub 2008 Oct 7.

Hasonló eredményekről számolt be egy másik munkacsoport is, melynek során előrehaladott, inoperabilis. ill. metasztatikus nyelőcsődaganat FOLFOX kezelésével. A kemoterápiát két hetente alkalmazták, 50 Gy konkomittans radioterápiával kiegészítve 5 héten át. Az összétélés OS 48.5%; CR 12%;. Az esződleges daganat esetén a remisszió 62.9% volt. Ez a kombináció hatékonynak bizonyult, elfogadható mellékhatás profillal, további nagyobb betegszámú vizsgálatot javasoltak.

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

Target kezelés

Esophageal cancer: current and emerging therapy modalities.

Ekman S, Dreilich M, Lennartsson J, Wallner B, Brattström D, Sundbom M, Bergqvist M.

Expert Rev Anticancer Ther. 2008 Sep;8(9):1433-48

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 ugyan csökkent, de megkétszereződött az adenocarcinoma előfordulása, mind a nyelőcső, valamint gastrooesophagealis junctióban 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 VEGFR, mind az EGFR ellenes terápiák alkalmazása egyre sürgetőbbé vált. Klinikai vizsgálatok indulnak e vegyületek hatékonyságának értékelésére ebben a betegség csoportban is.

A nyelőcsőadenocarcinoma előfordulásának gyakorisága fokozódik az USA-ban. Az alkalmazott multimodális kezelések ellenére is a sebészi beavatkozást követően az 5 éves túlélés 25%. EGFR expresszió prognosztikai jelentőséggel is bírhat. Számos folyó vizsgálatban EGFR inhibitor alkalmaznak akár monoterápiában, akár kemoterápiával kombinációban, ill. sugárterápiával a hatékonyság fokozása céljából.

Pilot study of gefitinib, oxaliplatin, and radiotherapy for esophageal adenocarcinoma: tissue effect predicts clinical response.

Javle M, Pande A, Iyer R, Yang G, LeVeae C, Wilding G, Black J, Nava H, Nwogu C
Am J Clin Oncol. 2008 Aug;31(4):329-34.

A nyelőcsőadenocarcinoma ugyan érzékeny kemoterápiára, de egy idő után rezisztenssé válik. Az EGFR expresszálódik nyelőcsődaganatban, mely negatív prognosztikai faktornak bizonyult. Bizonyos preklinikai vizsgálatok szinergizmust találtak az EGFR inhibitor gefitinib és oxaliplatin között, melyet radioterápiával egészítettek ki. 250 mg Gefitinib/nap + Oxaliplatin 85 mg/m² 1.15.29. napon és radioterápia 50.4 Gy. A kezelés előtt, ill. után végzett biopsziából EGFR meghatározást végeztek. Jól tolerálható volt a kombináció, de korlátozott aktivitást mutat nyelőcsődaganatban.

mTOR in squamous cell carcinoma of the oesophagus: a potential target for molecular therapy?

Boone J, Ten Kate FJ, Offerhaus GJ, van Diest PJ, Rinkes IH, van Hillegersberg R
J Clin Pathol. 2008 Aug;61(8):909-13. Epub 2008 May 12.

Az mTOR aktivált nyelőcső laphámsejtes carcinomáiban, az mTOR expresszió gátlható rapamicynnal. A vizsgálat célja, kik lennének azok a betegek, akik reagálhatnának neoadjuvans mTOR terápiára. A normal nyelőcső epithelium mTOR negatív, aktivált mTOR expresszió a nyelőcső daganatsejtek cytoplasmájában észlelhető. Az aktivált mTOR expresszió csökkent differenciációval volt észlelhető. Aktivált mTOR az esetek negyedében mutatható ki, ezen betegeknek hatásos lehet az mTOR gátló alkalmazása.

Prognosis

Protein expression profiling in esophageal adenocarcinoma patients indicates association of heat-shock protein 27 expression and chemotherapy response.

Langer R, Ott K, Specht K, Becker K, Lordick F, Burian M, Herrmann K, Schrattenholz A, Cahill MA, Schwaiger M, Hofler H, Wester HJ
Clin Cancer Res. 2008. Dec 15;14(24):8279-87.

Kezelés előtt biomarkerek meghatározása biopsziából, helyileg előrehaladott nyelőcső adenocarcinomában.

34 beteg került a vizsgálatba neoadjuvans 5 FU + cisplatin kezelésben részesültek a sebészi beavatkozás előtt. A kezelésre adott választ PET CT-el vizsgálták 2 héttel a kezelés után. Explorativ kvantitativ és qualitative protein expresszió analízist végeztek melyhez izotoppal jelölve vizsgálták a protein extraktumot. Szelektív biomarkereket vizsgáltak immunhisztokémiával és PCR-al. Eredmények: proteomic analysis HSP 27, HSP 60, glucose regulated protein GRP 94, GRP 78, számos cytoskeletális proteint vizsgáltak melyeknek preterapiás felhalmozódása különbözött szignifikánsan a responderek és nonresponderek között. Alacsonyabb HSP 27 expressziót észleltek a nonresponderek vs. responderek között (p= 0.049 vs. 0.032). További vizsgálatok szükségesek.

Hasonló eredményekről számolnak be az alábbi vizsgálatban is.

Expression and clinical significance of glucose regulated proteins GRP78 (BiP) and GRP94 (GP96) in human adenocarcinomas of the esophagus.

Langer R, Feith M, Siewert JR, Wester HJ, Hoefler H.
BMC Cancer. 2008 Mar 10;8:70.

Impact of VEGF and VEGF receptor 1 (FLT1) expression on the prognosis of stage III esophageal cancer patients after radiochemotherapy.

Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E.

Strahlenther Onkol. 2008 Aug;184(8):416-20.

A magas VEGF expresszió a klinikai kimenetellel negatív korrelációban van. A VEGF receptor 1 (FLT) prognosztikai értéke még tisztázatlan. Retrospektív analízis, 68 St. III. nyelőcsődaganat esetén a VEGF FLT expresszió és a túlélés közti összefüggés és a locoregionalis control. A stadium (T3-4), N(0-1), kezelés (radiokemoterápia + műtét vs. csak radiokemoterápia), valamint erythropoetin adagolás a sugárkezelés közben., valamint a HGB szint mérés a sugár alatt.

Eredmények: OS befolyással volt a Stadium, sebészi beavatkozás és a hgb szint > mint 12 g/dl. Sugárkezelés előtt a tumor VEGF expresszió negatív korrelációt mutatott a kimenetellel. ill. az össztúléléssel.

The impact of tumor expression of erythropoietin receptors and erythropoietin on clinical outcome of esophageal cancer patients treated with chemoradiation.

Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 May 1;71(1):152-9. Epub 2007 Oct 29.

Hasonló eredményekről számol be az alábbi közlemény erythropoetin alkalmazását követően. Magas Epo-R expresszió úgy tűnik a betegség kimenetelét negatívan befolyásolja. Azon betegek, akiknél alacsony expresszió észlelhető, és erythropoetin terápiában részesülnek a betegség jobb prognózisúnak bizonyult. Ezen adatokat nagyobb betegszámon javasolják igazolni.

Impact of hemoglobin level on survival in definitive chemoradiotherapy for T4/M1 lymph node esophageal cancer.

Zenda S, Hironaka S, Boku N, Yamazaki K, Yasui H, Fukutomi A, Yoshino T, Onozawa Y, Nishimura T. Dis Esophagus. 2007; 21(3):195-200.

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. 48 beteg akik nem rezekálható nyelőcsődaganatban szenvedtek 50 Gy irradiációban részesültek 5 héten keresztül, valamint 5FU, Cisplatin kezelést is kaptak. A HGB szint kezelés előtt és a sugárterápia alatt, valamint a transzfúzió adását regisztrálták. Minden betegnél nézték a HGB szintet a kezelésekk előtt. és amennyiben alacsony volt ismételték. A kezelés előtti Hgb szint és 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 tartnszfúziót 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 észlelt alacsony Hgb szintű betegeknek az össztúlélésben szignifikáns különbség mutatkozott a transzfúzió javára. A stadiumon kívül fontos prognosztikai faktor, ha a kezelés előtt a Hgb szint 13 g/ dl alatt van. A Kaplan-Meier analízis alapján az ötéves OS 65% versus 21% a kezelt, versus 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).

Életminőség

Quality of life during neoadjuvant treatment and after surgery for resectable esophageal carcinoma.

van Meerten E, van der Gaast A, Looman CW, Tilanus HW, Muller K, Essink-Bot ML.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 May 1;71(1):160-6. Epub 2007 Dec 31.

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 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 vizsgáltba. 51 csak kemoradioterápiában, míg 80 radiokemoterápiát követően oesophagecomiában is részesült. A legrosszabb életminőségi fokot, számos tünettől a kezelés után észlelték, míg azon betegek akik műtéten is átestek 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 átestek.

Idős kor

Neoadjuvant carboplatin and vinorelbine followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck or oesophageal squamous cell carcinoma: a phase II study in elderly patients or patients with poor performance status.

Koussis H, Scola A, Bergamo F, Tonello S, Basso U, Karahontzitis P, Chiarion-Sileni V, Pasetto L, Ruol A, Loregian L, Lora O, Bottin R, Marioni G, Donach M, Jirillo A.

Anticancer Res. 2008 Mar-Apr;28(2B):1383-8.

Az előrehaladott nyelőcsődaganatokban 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, ill. milyen kevésbé toxikus, valamint jobban tolerálható kombinációt alkalmazzanak.

A vizsgálat célja, neoadjuvans carboplatin és vinorelbin kombináció hatékonyságának, és mellékhatás profiljának vizsgálata 70 év feletti betegek esetén helyileg előrehaladott nyelőcsődaganatok kezelésében. Kezelési séma 3 ciklus carboplatin az 1. napon, és 25 mg/m² vinorelbin az 1.8. napon 21 naponta ismételve, melyet kemoradioterápia követ. Sugárkezelés heti carboplatinnal kiegészítve (70 GY). 35 beteget választottak a vizsgálatba az átlag életkor 68 év (42-85). A betegek 77%-nál tapasztaltak remissziót a kezeléstől CR :2; PR 25 beteg esetén. TTP 10.2 hó, 31.5%-a a betegeknek élt két évvel a kezelést követően is. Mellékhatás: haematologiai toxicitás grade 3-4 37.2%; gastrointestinalis 57%. Az alkalmazott kombináció hatékonynak tűnik és a mellékhatását tekintve tolerálható idősebb korban is.

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 kezeléseket követő kimenetelben kialakuló akut és késői mellékhatásokat is. A multidiszciplináris team működése rendkívül fontos, hogy az egyénre szabott, individualis terápiát alkalmazni lehessen.

Irodalom:

1. Pennathur A, Luketich JD, Landreneau RJ, Ward J.: Long-term results of a phase II trial of neoadjuvant chemotherapy followed by esophagectomy for locally advanced esophageal neoplasm. Ann Thorac Surg. 2008 Jun;85(6):1930-6; discussion 1936-7.
2. Ku GY, Ilson DH.: Multimodality therapy for the curative treatment of cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Expert Rev Anticancer Ther. 2008 Dec;8(12):1953-64.
3. Ku GY, Ilson DH.: Preoperative therapy in esophageal cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2008 May;6(5):371-9.
4. van Heijl M, van Lanschot JJ, Koppert LB, van Berge Henegouwen MI, Muller K, Steyerberg EW, van Dekken H, Wijnhoven BP, Tilanus HW, Richel DJ, Busch OR, Bartelsman JF, Koning CC, Offerhaus GJ, van der Gaast A.: Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). BMC Surg. 2008 Nov 26;8:21.

5. Nakamura T, Ota M, Narumiya K, Sato T, Ohki T, Yamamoto M, Mitsuhashi N.: Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2451-7. Epub 2008 Jul.
6. Ajani JA, Winter K, Komaki R, Kelsen DP, Minsky BD, Liao Z, Bradley J, Fromm M, Hornback D, Willett CG.: Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4551-6. Epub 2008 Jun 23. Links.
7. Chen F, Sato K, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H.: Pulmonary resection for metastasis from esophageal carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 Oct;7(5):809-12. Epub 2008 Jun 13.
8. Shiono S, Kawamura M, Sato T, Nakagawa K, Nakajima J, Yoshino I, Ikeda N, Horio H, Akiyama H, Kobayashi K; *Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan*.: Disease-free interval length correlates to prognosis of patients who underwent metastasectomy for esophageal lung metastases. *J Thorac Oncol*. 2008 Sep;3(9):1046-9.
9. Veuilleux V, Rougier P, Seitz JF.: The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(6):947-63.
10. Ekman S, Dreilich M, Lennartsson J, Wallner B, Brattström D, Sundbom M, Bergqvist M.: Esophageal cancer: current and emerging therapy modalities. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Sep;8(9):1433-48.
11. Javle M, Pande A, Iyer R, Yang G, LeVe C, Wilding G, Black J, Nava H, Nwogu C.: Pilot study of gefitinib, oxaliplatin, and radiotherapy for esophageal adenocarcinoma: tissue effect predicts clinical response. *Am J Clin Oncol*. 2008 Aug;31(4):329-34.
12. Boone J, Ten Kate FJ, Offerhaus GJ, van Diest PJ, Rinkes IH, van Hillegersberg R: mTOR in squamous cell carcinoma of the oesophagus: a potential target for molecular therapy? *J Clin Pathol*. 2008 Aug;61(8):909-13. Epub 2008 May 12.
13. Langer R, Ott K, Specht K, Becker K, Lordick F, Burian M, Herrmann K, Schrattenholz A, Cahill MA, Schwaiger M, Hofler H, Wester HJ.: Protein expression profiling in esophageal adenocarcinoma patients indicates association of heat-shock protein 27 expression and chemotherapy response. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15;14(24):8279-87. Links.
14. Langer R, Feith M, Siewert JR, Wester HJ, Hoefler H.: Expression and clinical significance of glucose regulated proteins GRP78 (BiP) and GRP94 (GP96) in human adenocarcinomas of the esophagus. *BMC Cancer*. 2008 Mar 10;8:70.
15. Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E.: Impact of VEGF and VEGF receptor 1 (FLT1) expression on the prognosis of stage III esophageal cancer patients after radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2008 Aug;184(8):416-20.
16. Rades D, Golke H, Schild SE, Kilic E.: The impact of tumor expression of erythropoietin receptors and erythropoietin on clinical outcome of esophageal cancer patients treated with chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 May 1;71(1):152-9. Epub 2007 Oct 29.
17. Lorenzen S, Brücher B, Zimmermann F, Geinitz H, Riera J, Schuster T, Roethling N, Höfler H, Ott K, Peschel C, Siewert JR, Molls M, Lordick F.: Neoadjuvant continuous infusion of weekly 5-fluorouracil and escalating doses of oxaliplatin plus concurrent radiation in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: results of a phase I/II trial. *Br J Cancer*. 2008 Oct 7;99(7):1020-6. Epub 2008 Sep 16.
18. Conroy T, Viret F, François E, Seitz JF, Boige V, Ducreux M, Ychou M, Metges JP, Giovannini M, Yataghene Y, Peiffert D.: Phase I trial of oxaliplatin with fluorouracil, folinic acid and concurrent radiotherapy for oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2008 Nov 4;99(9):1395-401. Epub 2008 Oct 7.
19. Koussis H, Scola A, Bergamo F, Tonello S, Basso U, Karahontzitis P, Chiarion-Sileni V, Pasetto L, Ruol A, Loreggian L, Lora O, Bottin R, Marioni G, Donach M, Jirillo A.: Neoadjuvant carboplatin and vinorelbine

followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck or oesophageal squamous cell carcinoma: a phase II study in elderly patients or patients with poor performance status. *Anticancer Res.* 2008 Mar-Apr;28(2B):1383-8.

20. *Triboulet JP., Mariette C.:* Oesophageal cancer: what's new during the last ten years? *Bull.Cancer*,2008 Apr; 95 (4)...425-31.
21. *Tepper J., Krasna MJ., Niedzwiecki D., Hollis D., Reed CE., Godberg L., Kiel K., Mayer R.:* Phase III. trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J.Clin.Oncol.*2008 nov.1:26 (31):5133-4.
22. *Borghesi S., Hawkins MA., Tait D.,:* Oesophagectomy after definitiv chemoradiation in patients with locally advanced oesophageal cancer. *Clin.Oncol.*2008. Apr. 20(3),221-6.
23. *Yano T.,Muto M., Hattori S., Minashi K., Onozawa M., Yoshidaq S.,:* Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitiv chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2008. Sc;40(9): 717-21.
24. *Tachimori Y., Kanmori N., Hokumura N., Kato H.:* Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J.Thoraci Cardiovasc. Surg.* 2009.Jan;137(1):49-54.
25. *Higuchi K., Kouzumi W., Tanaba S., Sasaki T., Hyakawa K.:* A phase I. trial of definitiv chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5 FU (DCF-R) for advanced esophageal carcinoma: Kitasato digestive disease and oncology trial 0501. *Radiother. Oncol.* 2008.Jun. 87(3);398-404.
26. *Higuchi I, Yasuda T, Yano M, Doki Y, Miyata H, Tatsumi M, Fukunaga H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Hatazawa J, Monden M.:* Lack of fludeoxyglucose F 18 uptake in posttreatment positron emission tomography as a significant predictor of survival after subsequent surgery in multimodality treatment for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jul;136(1):205-12, 212.
27. *Zenda S, Hironaka S, Boku N, Yamazaki K, Yasui H, Fukutomi A, Yoshino T, Onozawa Y, Nishimura T.:* Impact of hemoglobin level on survival in definitive chemoradiotherapy for T4/M1 lymph node esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2008;21(3):195-200.
28. *Tetzlaff ED, Correa AM, Komaki R, Swisher SG, Maru D, Ross WA, Ajani JA.:* Significance of thromboembolic phenomena occurring before and during chemoradiotherapy for localized carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Dis Esophagus.* 2008;21(7):575-81. Epub 2008 May 2.
29. *van Meerten E, van der Gaast A, Looman CW, Tilanus HW, Muller K, Essink-Bot ML.:* Quality of life during neoadjuvant treatment and after surgery for resectable esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 May 1;71(1):160-6. Epub 2007 Dec 31.