

Regresja guza i poprawa przełykania u chorych na zaawansowanego T3/T4 płaskonabłonkowego raka przełyku po definitywnej radio-chemioterapii

Zuzanna Guzel, Andrzej Szawłowski, Krzysztof Jeziorski

Wstęp. Chorzy z rakiem płaskonabłonkowym przełyku są z reguły diagnozowani w późnym stadium zaawansowania choroby, kiedy możliwości radykalnego leczenia są już bardzo ograniczone. Celem pracy była ocena krótko- i długoterminowych efektów leczenia skojarzonego: radio- i chemioterapii miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku, w szczególności ocena regresji guza i poprawy przełykania.

Materiał i metoda. W okresie od 1997 do 2000 roku 35 chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku przeżyło leczenie według programu definitywnej chemio-radioterapii. Mężczyźni: 31, kobiety: 4, średni wiek: 51 lat. Zaawansowanie guza przełyku: T4 – 5, T3 – 30, węzły chłonne: N0 – 8, N1 – 27. Zaburzenia przełykania oceniane przed leczeniem wg WHO: III° – 17%, II° – 46%, I° – 37%. Napromienianie prowadzono we frakcjonowaniu konwencjonalnym (2 Gy/frakcję, 5 razy w tygodniu) do łącznej dawki: na guz 56-60 Gy, na powiększone węzły chłonne 54-60 Gy, elektywnie na węzły chłonne 40-44 Gy. Jednocześnie podawano 2 kursy leczenia chemicznego: 5-fluorouracyl 800 mg/m²/24h (D1-4, D22-25), cisplatynę 80 mg/m² (D1, D22). Po tygodniu od zakończenia teleradioterapii stosowano miejscowe podwyższenie dawki: 6 Gy metodą brachyterapii wewnątrzprzełykowej HDR. W trakcie badań kontrolnych po leczeniu pacjenci byli obserwowani pod kątem funkcji przełykania, wagi, kontroli bólu. Oceniano miejscowy efekt leczenia i skutki uboczne.

Wyniki. Szybka poprawa przełykania w trakcie leczenia zachowawczego wystąpiła u 20/35 chorych (57%). Długotrwałą poprawę przełykania, po roku od zakończenia leczenia, obserwowano u 19/35 chorych (54%), u 31% chorych po radio-chemioterapii nie stwierdzano objawów utrudnienia przełykania. Średni czas trwania poprawy wynosił 11 miesięcy. Długotrwałe utrzymywanie się poprawy przełykania dotyczyło wyłącznie tych chorych, u których stwierdzono znaczące zmniejszenie dysfagii już w trakcie leczenia zachowawczego. Odsetek odpowiedzi guza przełyku na radio-chemioterapię, oceniany badaniami obiektywnymi, wyniósł 52%: kontrolę miejscową (całkowitą regresję zmiany) uzyskano w 26% przypadków, progresję w ciągu roku od zakończenia leczenia obserwowano u 34% chorych. Mediana czasu do progresji guza wyniosła 5,4 miesiąca. U 20% chorych stwierdzono rozsiew nowotworu, mediana czasu do ujawnienia przerzutów: 8 miesięcy. Mediana przeżycia po leczeniu: 12,5 miesiąca. Obserwowany czas przeżycia: 1 rok: 54%, 2 lata: 31%, 3 lata: 23%.

Wnioski. 1. Radio-chemioterapia chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (T3/T4) wydaje się być skuteczną metodą leczenia, zapewniającą kontrolę dysfagii i bólu. 2. Szybkość i stopień uzyskanej poprawy przełykania w trakcie leczenia stanowią ważny czynnik prognostyczny co do trwałości poprawy. 3. Względnie niski odsetek (26%) całkowitej regresji po leczeniu zachowawczym chorych na miejscowo zaawansowanego raka przełyku skłania do poszukiwania bardziej skutecznych metod leczenia skojarzonego.

Słowa kluczowe: rak przełyku, radioterapia, leczenie skojarzone

Wstęp

W większości krajów na całym świecie, z wyjątkiem Japonii, rak płaskonabłonkowy przełyku (rpp) jest na ogół rozpoznawany dopiero w zaawansowanym stadium (III°, IV°). Prowadzi to do ograniczonych możliwości leczenia radykalnego ze względu na niskie wskaźniki resekcyjności/operacyjności oraz niekorzystne rokowanie u pacjentów z rpp T3/T4 N0-1 i na ogół wiąże się z paliatywnym ukierunkowaniem terapii. Głównymi jej celami są ograni-

czenie miejscowego rozwoju choroby i złagodzenie dysfagii.

Na podstawie korzystnych wyników badania Herzkovica [1] oraz szeregu badań o charakterze randomizowanym [2-4] radioterapię skojarzoną z chemioterapią zaczęto uważać za skuteczny sposób leczenia rpp o zaawansowaniu lokoregionalnym. Jednak pomimo licznych wysiłków zmierzających do poprawy wyników terapii zachowawczej, definitywna, skojarzona chemio- radioterapia nadal wiąże się z wysokim odsetkiem (około 50%) przetrwałych zmian miejscowych lub nawrotów choroby [5-8].

Mając powyższe na uwadze, przystąpiliśmy do badania klinicznego mającego na celu ocenę krótko- i długoterminowych skutków leczenia skojarzonego metodami

radio- i chemioterapii lokoregionalnie zaawansowanego rpp pod względem poprawy przełykania, regresji guza, ograniczenia bólu i zwiększenia masy ciała.

Material

W okresie od czerwca 1997 r. do października 2000 r. 57 pacjentów z histologicznie potwierdzonym rpp T3/T4, N0-1 było poddawanych leczeniu zachowawczemu metodą radioterapii lub radio-chemioterapii.

Chorzy ci nie kwalifikowali się do wykonania operacji jako podstawowej metody leczenia albo ze względu na lokalizację guza w szyjnym odcinku przełyku, albo na miejscowe zaawansowanie choroby, lub też z uwagi na istotne obciążenie chorobami współistniejącymi, czy zły stan ogólny. Istniała również niewielka grupa chorych, którzy odmówili poddania się zaproponowanej operacji. Grupę 35 pacjentów leczono zgodnie z protokołem badania fazy II skojarzoną radio- i chemioterapią. Pozostałych 22 pacjentów poddano ostatecznie leczeniu paliatywnemu ze względu na choroby współwystępujące lub pogorszenie stanu wydolności w trakcie leczenia.

Podstawowymi i dodatkowymi punktami końcowymi wykonywanego badania były: wykonalność proponowanego leczenia skojarzonego, ograniczenie miejscowego rozwoju choroby, przeżycie ogólne, przeżycie bez objawów choroby, charakterystyka niepowodzeń leczenia oraz poprawa funkcji połykania i czas utrzymywania się tej poprawy. Ostatecznie poddaliśmy ocenie 35 pacjentów leczonych zgodnie z protokołem. Ich średni wiek wynosił 51 lat, zakres: 21–73 lata. Mediana spadku masy ciała przed leczeniem wynosiła 6,1 kg (zakres: 0–17 kg).

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli I.

Tab. I. Charakterystyka pacjentów

	Liczba	%
Mężczyźni	31/35	88,5%
Kobiety	4/35	11,5%
Stopień zaawansowania guza:		
T3	30/35	86%
T4	5/35	14%
Węzły chłonne:		
N0	8/35	23%
N1	27/35	77%
MILYM	7/35	20%
Lokalizacja guza w przełyku:		
górny	7/35	20%
środkowy	13/35	37%
dolny	15/35	43%
Stan sprawności wg WHO:		
1°	31/35	89%
2°	4/35	11%
Dysfagia przed leczeniem wg WHO:		
1°	13/35	37%
2°	16/35	46%
3°	6/35	17%

Metody

Napromienianie prowadzono we frakcjonowaniu konwencjonalnym do łącznej dawki 56-60 Gy na guz, 54-60 Gy selektywnie na powiększone węzły chłonne i 40-44 Gy elektywnie na regionalne węzły chłonne. Radioterapię łączono z 2 kursami leczenia chemicznego obejmującego podawanie 5-fluorouracylu w dawce

800 mg/m²/24h (doby: 1-4, 22-25), cisplatyny w dawce 80 mg/m² (doby: 1 i 22). Po tygodniu od zakończenia teloradioterapii stosowano jednorazowe, miejscowe podwyższenie dawki o 6 Gy metodą wysokodawkowej brachyterapii wewnątrzprzełykowej z zastosowaniem izotopu Ir¹⁹².

W trakcie badań kontrolnych po leczeniu oceniano u pacjentów czynność połykania według skali punktowej. Dokumentowano zmiany masy ciała i skuteczność kontroli bólu. Wykonywano ezofagogram, gastroskopię i badanie metodą tomografii komputerowej w celu oceny stopnia regresji guza, jak również późnych skutków radioterapii.

Wyniki

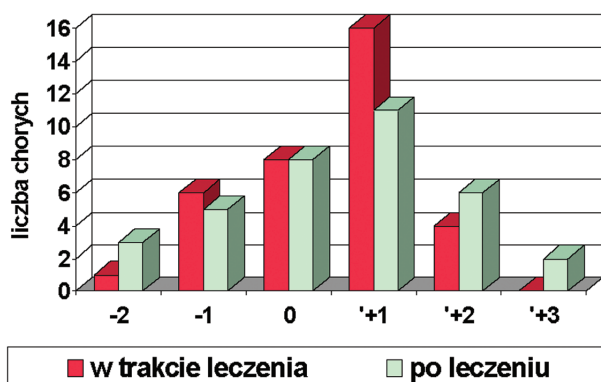
Czynność połykania

Stan czynności połykania u pacjentów przed leczeniem przedstawiono w Tabeli II. Utrudnienie połykania pokarmów w postaci stałej ocenia się jako dysfagię łagodnego stopnia – 1°, trudnienie połykania pokarmów w postaci półstałej – jako umiarkowaną dysfagię – 2°, a pokarmów w postaci płynnej – jako dysfagię ciężkiego stopnia – 3°. Dysfagię stwierdzano u wszystkich pacjentów poddanych analizie, przy czym u 17% z nich miała ona charakter ciężki. Przy użyciu powyższej punktacji oceniano czynność połykania przed leczeniem oraz po jego zakończeniu. Wyniki tej oceny przedstawiono w Tabeli II.

Tab. II. Stopień nasilenia dysfagii (zaburzeń przełykania) u chorych poddanych leczeniu zachowawczemu. Stan przed i po leczeniu

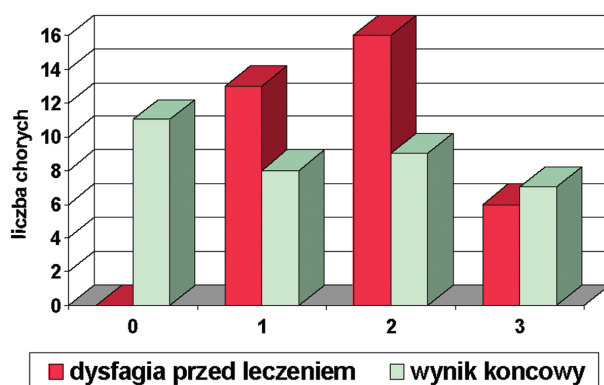
Skala zaburzeń przełykania	Przed leczeniem n (%)	Maksymalna poprawa po leczeniu n (%)
Bez dysfagii – 0° (spożywa wszystkie pokarmy)	0	11 (31%)
Niewielka dysfagia – 1° (dieta przetarta)	13 (37%)	8 (23%)
Umiarkowana dysfagia – 2° (przełyka tylko płyny)	16 (46%)	9 (26%)
Ciężka dysfagia – 3° (nie przełyka niczego)	6 (17%)	7 (20%)

Zmianę czynności połykania definiowano jako wzrost lub spadek punktacji oceniającej tę czynność o jeden lub kilka stopni w stosunku do stanu pierwotnego. U 20/35 pacjentów (57%) stwierdzono początkową poprawę dysfagii w trakcie 6 tygodni stosowania leczenia skojarzonego. U 8 pacjentów nie odnotowano zmian, a u następnych 7 doszło do pogorszenia czynności połykania (Ryc. 1.). W trakcie obserwacji u 14/35 chorych (40%) stwierdzono dalsze obniżenie stopnia ciężkości dysfagii w ciągu od 1 do 7 miesięcy po radioterapii. U 19/35 – 54% pacjentów wykazano trwałą poprawę po 1 roku obserwacji. U 31% wszystkich leczonych pacjentów nie stwierdzano objawów dysfagii po 1 roku (65% osób, które przeżyły 1 rok). Minimalny okres utrzymywania się poprawy dysfagii wynosił 23 dni, maksymalny – 44,7 miesięcy; średni – 11 miesięcy.

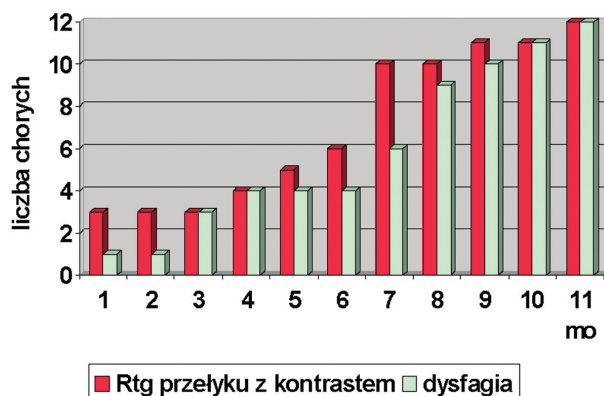


Ryc. 1. Zmiana nasilenia zaburzeń przełykania określona jako poprawa (+) lub pogorszenie (-) dysfagii o jeden stopień lub więcej w stosunku do stanu przed leczeniem. Poprawa przełykania wystąpiła u 20/35 (57%) chorych w trakcie leczenia. U 19/35 – 54% chorych poprawa utrzymywała się rok po zakończeniu leczenia

Czynność połykania udało się utrzymać przez dłuższy okres wyłącznie u pacjentów z początkową zaznaczoną jej poprawą w trakcie leczenia. Ogólną liczbę pacjentów ze zmianą punktacji oceny połykania o jedną lub kilka jednostek ustalono w analizie retrospektywnej i przedstawiono na Rycinie 2. Dalsze zmiany czynności połykania



Ryc. 2. Pacjenci pogrupowani w zależności od stopnia dysfagii. U 31% chorych (wszyscy po szybkiej i znaczącej poprawie przełykania w trakcie leczenia) utrzymał się długotrwały efekt poprawy przełykania w postaci całkowitego ustąpienia dysfagii



Ryc. 3. Pogorszenie przełykania oceniane subiektywnie (nasilenie dysfagii) i obiektywnie (wynik badania Rtg przełyku) w odstępach co miesiąc przez rok po leczeniu. U 12/35 chorych (34%) wystąpiły narastające trudności w przełykaniu towarzyszące progresji guza przełyku

oceniano w okresie obserwacji po leczeniu w odstępach miesięcznych.

Istnieje ograniczona możliwość długoterminowej oceny czynności połykania u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowana względnie krótką przeżywalnością tych osób. Dlatego okres obserwacji u pacjentów z progresją po terapii ograniczono do jednego roku. Na rycinie 3 przedstawiono wyniki jednorocznej obserwacji stadium dysfagii u 12 z 35 (34%) pacjentów, u których doszło do upośledzenia czynności połykania.

Kontrola miejscowa

Wszystkie badania w ramach obserwacji były wykonywane regularnie co 1 miesiąc przez rok, a następnie co 3 miesiące.

Odpowiedź ze strony guza oceniano według kryteriów radiograficznych (badanie z podaniem barytu, tomografia komputerowa) i na podstawie badania endoskopowego z wykonaniem biopsji, o ile było to możliwe. Całkowitą regresję (CR) orzekano wówczas, gdy nie stwierdzano obecności guza w badaniu radiologicznym z podaniem barytu oraz w badaniu endoskopowym. Częściową regresję (PR) zdefiniowano jako zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza o ponad 50%. Stabilną chorobę (SD) stwierdzano, gdy doszło do spadku masy guza o mniej niż 50% lub do jej wzrostu o nie więcej niż 25%. Progresję miejscową (progresję choroby, PD) orzekano, gdy udokumentowano ponad 25% zwiększenie rozmiarów guza pierwotnego, albo węzłów chłonnych. Uogólnienie choroby (SR) rozpoznawano na podstawie stwierdzenia przerzutów odległych.

Uzyskano ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie na poziomie 52%, a CR wyleczenie miejscowe stwierdzono u 26% pacjentów po roku (Tab. III). Progresję miejscową (PD) po leczeniu obserwowano u 17% pacjentów po 6 miesiącach i u 34% po 12 miesiącach. Mediana czasu do progresji guza wynosiła 5,4 miesiąca. Rozsiew choroby odnotowano u 20% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia przerzutów wynosiła 8 miesięcy.

Tab. III. Efekt leczenia oceniany po roku metodami obiektywnymi – badaniami endoskopowymi i radiologicznymi

Wynik leczenia	Liczba chorych	Procent
Całkowita regresja (CR)	9/35	26%
Regresja częściowa (PR)	9/35	26%
Bez zmian (SD)	5/35	14%
Progresja miejscowa (PD)	12/35	34%
Rozsiew choroby (PD)	7/35	20%

Toksyczność

Powikłania bezpośrednie

W analizowanej grupie 35 pacjentów tolerowało pełne dawki napromieniania i chemioterapii, zgodnie z protokołem. Stwierdzono dobrą tolerancję leczenia skojarzonego.

Nie doszło do zgonów spowodowanych wystąpieniem toksyczności. U 3% pacjentów wystąpiło ciężkie zapalenie przełyku (stopnia 3 według kryteriów CTC), a u 31% pacjentów – umiarkowane zapalenie przełyku (stopnia 2). Żaden z tych chorych nie wymagał przerwania ani opóźnienia leczenia, a obserwowane powikłania skutecznie łagodzone zastosowanym leczeniem farmakologicznym. U 17% pacjentów odnotowano ciężkie objawy toksyczności hematologicznej, z powodu których wymagali oni tymczasowego wstrzymania leczenia.

Przeciętny spadek masy ciała odnotowany w trakcie leczenia wynosił 1,5 kg.

U omawianych pacjentów podstawowe znaczenie miały powikłania późne, ponieważ wpływały one na ich zdolność połykania. Całkowita częstość występowania powikłań po roku wyniosła 25%. U 4/35 (11%) pacjentów rozwinęły się umiarkowane lub ciężkie zwężenia wymagające poszerzenia, a u 5/35 (14%) pacjentów doszło do powstania przetoki tchawiczno-przełykowej, co wiązało się z koniecznością wprowadzenia endoprotezy. Poza jednym przypadkiem wszystkie przetoki miały związek z leczeniem (występowały u chorych z guzami w stadium T3).

Zmiany masy ciała były powiązane z czynnością połykania i z progresją guza. Podczas obserwacji po leczeniu wartość tego parametru zwiększyła się o średnio 2,8 kg (zakres: -4 – +10 kg).

Leczenie pozwalało na skuteczne opanowanie bólu. Tylko u 5 z 35 pacjentów (14%) konieczne było podawanie narkotycznych środków przeciwbólowych w okresie obserwacji po leczeniu.

Przeżywalność

W całej grupie 35 pacjentów mediana okresu przeżycia wynosiła 12,5 miesiąca, wskaźnik przeżywalności 1 roku wynosił 54%, 2 lat – 31%, a 3 lat – 23%.

Omówienie wyników

Zaawansowany rpp T3/T4, N0-1 nieuchronnie wiąże się ze złym rokowaniem i sprawia ogromne trudności terapeutyczne chirurgom i onkologom. W przypadku pacjentów z tą chorobą, którzy nie kwalifikują się do wykonania operacji jako leczenia z wyboru, proponuje się schematy zachowawczego postępowania wielokierunkowego. Jest to częsta praktyka kliniczna, za której słuszością przemawiają wyniki szeregu badań klinicznych [1, 6, 7, 9, 10]. Jednak w rzeczywistości, podobnie jak w przypadku metod chirurgicznych, bardzo niewielu pacjentów kwalifikuje się do tego typu postępowania. Dlatego właśnie w większości przypadków definitywne leczenie zachowawcze prowadzi wyłącznie do uzyskania ogólnego efektu paliatywnego. Jest to wynik niepowodzenia terapii pod względem wpływu na lokoregionalny rozwój zmian chorobowych. Nawet w randomizowanych badaniach klinicznych nad skojarzoną chemio- i radioterapią [3, 5, 8] wskaźnik częstości miejscowych niepowodzeń leczenia sięgał 50%. Skuteczne podanie wystarczająco wysokiej

całkowitej dawki promieniowania jest utrudnione wskutek ograniczeń anatomicznych oraz chorób współistniejących. Próby uzyskania skutecznej kontroli miejscowej oraz długotrwałego przeżycia po leczeniu skojarzonym (np. poprzez zastosowanie operacji łącznie ze skojarzeniem chemio- i radioterapii) są ograniczone do stadiów I i II choroby.

Celami postępowania zachowawczego u pacjentów leczonych paliatywnie są: zmniejszenie bólu, utrzymanie doustnego przyjmowania pokarmów, eliminacja refluksu i zarzucania wstecznego treści pokarmowej oraz zapobieganie aspiracji treści przewodu pokarmowego do płuc. Podstawowymi celami definitywnej skojarzonej radioterapii i chemioterapii są: długotrwała kontrola miejscowa, poprawa ogólnego czasu przeżycia i poprawa czasu przeżycia bez objawów choroby.

W naszym badaniu pacjentów poddano napromienianiu do całkowitej dawki 60 Gy metodą teleradioterapii z równoczesnym stosowaniem chemioterapii i miejscowym, jednorazowym podwyższeniem dawki o 6 Gy metodą brachyterapii wewnątrzprzełykowej. Przedstawiony schemat leczenia skojarzonego był wykonalny. Pozwolił on na uzyskanie poprawy dysfagii u 54% pacjentów, którzy odbyli pełny kurs leczenia, i na długotrwałe miejscowe wyleczenie nowotworu u 26% chorych w tej grupie.

Aby zwiększyć wskaźnik miejscowego ograniczenia rozwoju zaawansowanego nowotworu zastosowano skojarzenie radio- i chemioterapii z dodatkową brachyterapią HDR. Ta strategia leczenia wydaje się obiecująca, jako że wiąże się z możliwą do opanowania toksycznością i z niewielkim odsetkiem ostrych powikłań na poziomie 4-8% [11-13]. Jednak w naszym badaniu nie udało się jednoznacznie stwierdzić, czy dodatkowa brachyterapia przyczyniła się do regresji guza w dłuższym terminie. Również wskaźnik jej powikłań odległych jest względnie wysoki – 12% przetok związanych z leczeniem raczej zniechęca do dalszego stosowania tej metody we wspomaganie teleradioterapii. W innych badaniach [10, 14, 15] stwierdzono podobne wskaźniki częstości występowania przetok po leczeniu skojarzonym, co sugeruje ostrożne podchodzenie do wspomagającej brachyterapii po teleradioterapii wysokimi dawkami promieniowania.

Przedstawiony schemat leczenia pozwala na uzyskanie natychmiastowej, znacznej poprawy połykania u większości pacjentów poddawanych leczeniu raka przełyku. Jednak regresja guza w trakcie leczenia i po jego zakończeniu, objawiająca się znaczną subiektywną poprawą czynności połykania, nie była w większości przypadków na tyle duża, aby zapewnić ograniczenie miejscowego rozwoju nowotworu w dłuższym czasie. Kluczowym czynnikiem rokowniczym uzyskania istotnej odpowiedzi na zastosowanie skojarzenia chemio- i radioterapii była natychmiastowa poprawa połykania łącznie z obiektywną poprawą stwierdzaną w badaniu radiologicznym wykonanym pod koniec kursu radioterapii.

Podawana w literaturze częstość nawrotów miejscowych po nie chirurgicznym leczeniu raka przełyku wynosiła od 40% do 60% [1, 7]. Wskaźnik niepowodzeń miejscowych leczenia w naszym badaniu sięgał 48% po ro-

ku. Jako że większość przypadków niepowodzeń występuje w pierwszym roku [5, 14, 16], wydaje się to być względnie dobry wynik.

Metody kliniczne nie pozwalają na dokładne zidentyfikowanie pacjentów z całkowitą regresją choroby po leczeniu zachowawczym, dlatego za wyleczone z nowotworu można uważać wyłącznie osoby z wieloletnim przeżyciem. Tylko u tych chorych zachowanie dobrej czynności połykania może stać się uproszczonym wskaźnikiem miejscowej kontroli choroby. Jak podali już inni autorzy [17], szybkie przywrócenie prawidłowej czynności połykania (w trakcie leczenia) ma istotną wartość prognostyczną w odniesieniu do trwałej kontroli guza w omawianej grupie pacjentów.

Przeprowadzono analizę retrospektywną leczonych pacjentów. Mediana przeżycia w całej grupie wynosiła 12,5 miesiąca, ze wskaźnikami przeżywalności po 12, 24 i 36 miesiącach wynoszącymi odpowiednio 54%, 31% i 23%.

Dane literaturowe zawierają podobne wyniki. W badaniu Herscovica 3 lata przeżyło 20% pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu [5].

W badaniach Minsky'ego [7] aktuarialny wskaźnik przeżycia po 3 latach wyniósł 30%, a mediana przeżycia 20 miesięcy. Leczył on 38 pacjentów metodą chemioterapii neoadiuwantowej z późniejszą skojarzoną chemio- i radioterapią, przy czym udało mu się uzyskać wskaźnik 47% całkowitych remisji po terapii. Warto podkreślić, że jedynie u 34% pacjentów z tej grupy rozpoznano guzy w stadium T3. Wskaźnik loko-regionalnych niepowodzeń leczenia w omawianej próbie klinicznej wyniósł 39%.

W innym badaniu prowadzonym przez zespół RTOG [10] mediana okresu przeżycia wynosiła 11 miesięcy, a odsetek osób, które przeżyły 2 lata, wyniósł 31%.

Aktuarialny wskaźnik przeżycia po 3 latach podany przez Calaisa [14] wynosił 27%, przy czym odsetek kontroli miejscowej sięgnął 57%. Lokalnie lub regionalnie niepowodzenia leczenia odnotowano u 43% pacjentów, mediana czasu do niepowodzenia miejscowego wyniosła 8 miesięcy, a mediana czasu do wystąpienia przerzutów odległych – 11 miesięcy. Po bliższym przyjrzeniu się danym na temat stratyfikacji pacjentów okazuje się, że jedynie u 55% z 53 leczonych osób stwierdzano guza stadium T3/T4.

W prospektywnym badaniu fazy III dotyczącym radioterapii z eskalacją dawki przeprowadzonym przez Minsky'ego [8] odsetek miejscowych niepowodzeń leczenia przekroczył 50%, a wskaźniki przeżycia 2 lat wynosiły 31% i 40% w dwóch leczonych grupach (całkowita dawka wynosiła 50,4 Gy wobec 64,8 Gy w dawkach 1,8 Gy na frakcję). W tym randomizowanym badaniu nowotwór w stadium T3/T4 stwierdzano odpowiednio u 44% i 49% pacjentów ze 109 leczonych w każdej z grup. Gill wykazał w swoim badaniu [18] całkowitą remisję po leczeniu u 50% pacjentów. Również Chan [16] osiągnął kontrolę miejscową w 68% przypadków. W jego materiale chorobę w stadium III rozpoznano jedynie u 30% pacjentów, przy czym nie stwierdzono żadnego przypadku guza T4. Przeżywalność 2 lat w tej podgrupie sięgnęła 25%.

W badaniu przeprowadzonym przez Coię [17] kontrolę miejscową udało się uzyskać u 25 ze 102 (25%) pacjentów. Wynik ten jest podobny do naszego. Coia stwierdził porównywalną poprawę czynności połykania u osób leczonych w tym badaniu zarówno paliatywnie, jak i radykalnie, przy czym mediana czasu przeżycia wynosiła 8 miesięcy.

W badaniu zespołu RTOG [10], w którym zastosowano BRT po teleradioterapii, obserwowano odsetek niepowodzeń loko-regionalnych na poziomie 63%, zwężenia przełyku u 10% pacjentów, pojawienie się przetok u 12% pacjentów, a skumulowaną częstość występowania przetok do końca pierwszego roku na poziomie 17,5%. Wyniki te są również podobne do wyników przedstawionych w naszym badaniu.

Pacjenci z zaawansowanymi guzami stopnia T3/T4 są na ogół kierowani do leczenia paliatywnego. Ci z nich, u których stwierdza się lepszy stan ogólny, są włączani do badań, do których kwalifikuje się również mniej zaawansowane przypadki nowotworu. Nasze badanie, wykonane w grupie pacjentów z guzem w stadium T3/T4, wskazuje, że u osób, które nie kwalifikują się do wykonania operacji, leczenie niechirurgiczne w celu radykalnego wyleczenia choroby może zapewnić znaczną poprawę dysfagii u ponad połowy pacjentów z zaawansowanym nowotworem, przy czym u 26% z nich prowadzi do całkowitej regresji guza i do normalizacji czynności połykania w dłuższym okresie. W przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których miejscowe zmiany chorobowe są zbyt zaawansowane, aby można ich było skierować na operację, uzasadnione wydaje się podjęcie próby równoczesnego, zastosowania skojarzonej chemio- i radioterapii.

Wnioski

Skojarzenie chemio- i radioterapii w leczeniu chorych z zaawansowanym rpp T3/T4 N0-1, stosowane jako terapia pierwszego rzutu, wydaje się być skuteczną metodą ograniczania dysfagii i bólu w krótkim i dłuższym terminie.

Szybkość i stopień początkowej poprawy połykania stanowią właściwe narzędzie prognostyczne do oceny stanu tej czynności w długim okresie po leczeniu.

Względnie niski odsetek 26% przypadków miejscowych wyleczeń, wynikający z zaawansowanego stadium choroby u naszych pacjentów, wskazuje na potrzebę prowadzenia dalszych poszukiwań skuteczniejszych metod leczenia chorych na ten nowotwór o złym rokowaniu.

Dr n. med. Zuzanna Guzel

Klinika Nowotworów

Górnego Odcinka Układu Pokarmowego

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Herskovic A, Martz K, Ar-Sarraf M i wsp. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-8.
2. Araujo C, Souhami L, Gil R i wsp. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67: 2258-61.
3. Sichy B, Ryan L, Haller J i wsp. Interim report of EST 1282 Phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus stage I and II. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 105. autor?
4. Wong RKS, Malthaner RA, Zuraw L i wsp. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: A practice guideline. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003; 55: 930-42.
5. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A i wsp. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 277-84.
6. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A i wsp. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999; 281: 1623-7.
7. Minsky BD, Neuberger D, Kelsen DP i wsp. Final report of intergroup trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 517-23.
8. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ i wsp. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-74.
9. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR i wsp. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C, and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 20: 29-36.
10. Gaspar LE, Winter K, Kocha WI i wsp. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy for patients with localised carcinoma of the esophagus (RTOG study 9207) final report. *Cancer* 2000; 88: 988-95.
11. Fietkau R, Grabenbauer GG, Sauer R. Radiotherapy of esophageal cancer. Results following radiotherapy alone and simultaneous radiochemotherapy and intracavitary irradiation. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 69-78.
12. Hareyama M, Nishio M, Kagami Y i wsp. Intracavitary brachytherapy combined with external-beam irradiation for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 235-40.
13. Minsky B D. Palliation of esophageal cancer: Palliative external-beam radiation therapy and combined modality therapy. *Dis Esoph* 1996; 9: 86-89.
14. Calais G, Dorval E, Louisot P i wsp. Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stages IIB and III esophageal carcinoma: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 769-75.
15. Yorozu A, Dokiya T, Oki Y. High-dose-rate brachytherapy boost following concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 271-5.
16. Chan A, Wong A. Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 265-70.
17. Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE i wsp. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 1993, 71: 281-6.
18. Gill PG, Denham JW, Jamieson GG i wsp. Patterns of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiotherapy either as sole treatment or followed by surgery. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1037-43.

Otrzymano: 3 lutego 2006 r.

Przyjęto do druku: 6 kwietnia 2006 r.