

Lokal İleri Evre Özefagus Kanserinde Kemoradyoterapi Deneyimimiz

Chemoradiotherapy Experience in Locally Advanced Esophageal Cancer

İlknur ALSAN ÇETİN¹, P.Fulden ÖNCÜ YUMUK², Beste M. ATASOY¹, Faysal DANE², Hale Başak ÇAĞLAR¹, Roman İBRAHİMOV¹, Hasan Fevzi BATİREL³, Ufuk ABACIOĞLU¹

¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada lokal ileri evre özefagus kanseri tanısıyla neoadjuvan/definitif kemoradyoterapi (KRT) uygulanan hastaların sonuçlarının bildirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Histolojik tanısı skuamöz hücreli 10, adenokarsinom 4, adenoskuamöz karsinom 1 olan, T3N0M0 5 veya T3N1M0/T4N0M0 10, toplam 15 hasta geriye dönük olarak incelendi. Ortanca radyoterapi dozu 50 Gy (1,8-2 Gy/gün, 5 fraksiyon/hafta) olup eş zamanlı kemoterapi radyoterapinin ilk ve son hafta sisplatin ve 5-florourasil olarak uygulandı.

Bulgular: Eş zamanlı kemoterapinin kesintisiz uygulanabilirlik oranı %80 idi. Medyan takip 15 ay (aralık, 3-70 ay) idi. Neoadjuvan olarak tedavi edilen beş hastadan birinde lokal progresyon, üçünde uzak metastaz izlendi. Baştan definitif KRT planlanan hastalardan üçüne (%30) evrede küçülme izlenerek cerrahi önerildi. İki yıllık lokal kontrol (LK) %22, uzak metastazsız sağkalım (UMSK) %45 ve genel sağkalım (GSK) %31 olarak saptandı. Derece III disfaji oranı %6 idi.

Sonuç: Lokal ileri evre özefagus kanserinde tedavi tartışmalıdır. Cerrahi şansını elde eden hastalarda daha uzun sağkalım ve lokal kontrol bildirilirken üçlü modalite tedavilerin yapılabilirliği merkezin deneyimi ile sınırlıdır. Bu nedenle tüm hastalar bireysel olarak ve multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmelidir. (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;25:74-7)

Anahtar Kelimeler: Cerrahi, Lokal ileri evre, Kemoradyoterapi, Özefagus kanseri

Abstract

Objective: In this study, we report our neoadjuvant/definitive chemoradiotherapy (CRT) experience in locally advanced esophageal cancer patients.

Patients and Methods: A total of 15 patients were retrospectively evaluated. Histological diagnosis were as follows: squamous cell 10, adenocarcinoma 4, adenosquamous carcinoma 1. Initial stage was T3N0M0 5 or T3N1M0/T4N0M0 10. Radiotherapy was administered at median of 50 Gy (1.8-2 Gy/day, 5 fractions/week) and cisplatin and 5-fluorouracil were given concurrently on the first and the last week of radiotherapy.

Results: Continuous applicability of concurrent chemoradiotherapy was 80%. Median follow-up was 15 months (range, 3-70 months). One of the five patients who were treated with neoadjuvant approach had local progression, and three had distant metastasis. Three patients (30%) who were planned to be treated with definitive CRT had downstaging and surgery was recommended. Two-year local control rate was 22%, distant metastasis-free survival rate was 45% and overall survival rate was 31%. Grade III dysphagia was observed in 6% of patients.

Conclusion: Treatment of locally advanced esophageal cancer remains controversial. Although patients who had surgery were reported to have longer survival and better local control rates, the feasibility of triple-modality treatment is limited to the center's experience. For this reason, all patients should be evaluated individually with a multidisciplinary approach. (Marmara Medical Journal 2012;25:74-7)

Key Words: Chemoradiotherapy, Esophageal cancer, Locally advanced stage, Surgery

Giriş

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 istatistiklerine göre yıllık beklenen yeni özefagus kanseri hastası 16.640 ve beklenen ölüm 14.500'dür¹. Yüksek oranda letal seyreden hastalıkta tanı anında hastaların üçte ikisi inoperabl olarak değerlendirilmektedir^{2,3}. Erken evre dışında opere edilebilir hastalarda tek başına cerrahi ile 3 yıllık sağkalım %20 civarındadır⁴. Benzer şekilde tek başına radyoterapiyle alınan sonuçlar da yüz güldürücü değildir⁵. Buna karşılık, cerrahiye eş zamanlı kemoradyoterapinin neoadjuvan olarak eklenmesiyle sağkalım sonuçları, patolojik tam cevap ve R0 rezeksiyon oranları artmaktadır⁶. Multimodalite tedavilerin incelendiği meta-analizler de bu sonucu desteklemektedir⁷⁻¹¹.

Eş zamanlı definitif kemoradyoterapi (KRT) yapılan hastalarda sonuçlar iyileşmesine rağmen lokal yineleme oranları hâlâ %50 civarındadır. Beş yıllık sağkalım oranlarıysa %10-%20'yi geçmemektedir^{5,12-15}. Bununla birlikte KRT sonrası cerrahinin yapılabildiği hastalarda artan lokal kontrol ve sağkalım sonuçları umut vericidir¹⁶⁻²⁰. Ancak üç tedavi modalitesinin birlikte kullanılması toksisiteyi arttırdığından, bu multidisipliner yaklaşımın olduğu deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir¹⁶⁻²¹.

Bu çalışmada, lokal ileri evre özefagus kanseri tanısı olarak merkezimizde eş zamanlı definitif KRT uygulanmış hastaların geriye dönük incelemesi yapılarak sağkalım ve toksisite analizleri üzerinden tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar için kurulmuş Etik Kurul'un onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Tablo I. Hasta ve hastalık özellikleri

	n (%)
Hasta sayısı	15
Cinsiyet	
Kadın	4 (18)
Erkek	11(72)
Yaş	
Medyan	52
Aralık	17- 82
Tümör yerleşimi	
Servikal	1 (6,6)
Üst	2 (13,3)
Orta	4 (26,6)
Alt	8 (53,3)
Histoloji	
Skvamöz hücreli	10 (66,6)
Adenokarsinom	4 (26,6)
Adenoskuamöz	1 (6,6)
Evre	
IIA (T3N0M0)	5 (33)
III (T3N1M0 veya T4N0M0)	10 (66,6)

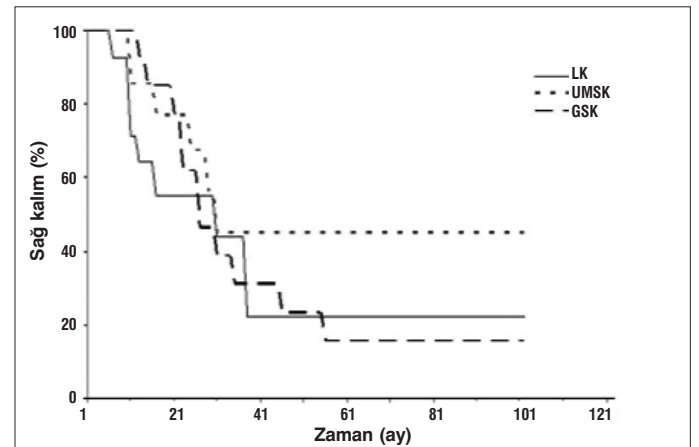
Ekim 1997 ile Mart 2009 tarihleri arasında Radyasyon Onkolojisi Kliniğine özefagus kanseri tanısıyla başvurmuş 32 hasta geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan genel durum bozukluğu ya da metastatik hastalık nedeniyle palyatif ve/veya tek başına radyoterapi (RT) almış hastalar dışında eş zamanlı KRT almış 15 hasta analizlere dahil edildi. Tüm hastaların Karnofsky Performans Skoru ≥ 70 olup hasta ve hastalığa ait özellikler Tablo I'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda tanı, endoskopik inceleme ile tümör dokusundan alınan örneğin patolojik değerlendirilmesi sonucu konmuştu. Evreleme amaçlı kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT), abdominal BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Görüntüleme ile şüpheli lenf nodu pozitifliği düşünülen hastalarda mediastinal lenf nodu değerlendirmesi mediastinoskopiyle yapıldı.

Tüm hastaların tedavisinde bilgisayarlı tedavi planlama sistemi kullanıldı. 2000 yılından sonra tüm hastalarda planlama sistemine aktarılan BT görüntüleri üzerinden hedef hacim çizilerek konformal planlama yapıldı. Klinik hedef hacim için %95 ile %107'lik izodoz aralığı seçildi. Eksternal RT 1,8-2 Gy/gün konvansiyonel şemaya göre uygulandı. Tedavinin I. fazında ön-arka iki alandan tümör bölgesine süperior-inferior doğrultuda 5 cm ekleyerek 45-50,4 Gy; tedavinin II. fazında (boost) ön-arka/oblik iki ya da üç-dört alandan tümör bölgesine süperior-inferior doğrultuda 2 cm eklenerek 5.4-14.4 Gy verilmiş olup ortanca toplam doz 50 Gy (45-59.4 Gy) idi. Servikal özefagus yerleşimli bir hastanın tedavisi 50 Gy'de medulla spinalis alan dışında bırakılarak ± 2 cm'lik tedavi alanına 2 Gy/gün'den toplam 66 Gy uygulandı. RT medyan 5 haftada tamamlandı.

Eş zamanlı kemoterapi (KT) böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda RT'nin ilk ve son haftası sisplatin 75 mg/m² (1.gün) ve 5-florourasil 1g/m² (1-4. gün) IV olarak verildi.

İstatistiksel Analiz

Sağkalım analizlerinde tanı tarihi başlangıç olarak kabul edildi. Sağkalım tanımlamalarında lokal kontrol (LK), uzak metastazsız sağkalım (UMSK) ve genel sağkalım (SK) kullanıldı. Buna göre tanı anından klinik, endoskopik ya da radyolojik olarak lokal hastalık progresyonun saptandığı zamana kadar geçen süre LK; uzak metastazın saptandığı zamana kadar geçen süre UMSK ve herhangi bir nedene bağlı olarak tanıdan ölüme kadar geçen süre SK tanımlamasında kullanıldı (Şekil 1). Sağkalım analizi için Kaplan Meier metodu uygulandı.



Şekil 1. İki yıllık lokal kontrol (LK), uzak metastazsız sağkalım (UMSK), genel sağkalım (GSK) sonuçları

Bulgular

Sağkalım Değerlendirmesi

Tüm hastalarda radyoterapi planlanan şekilde tamamladı. Analiz sırasında yaşayan ve hastaliksız olarak takip edilen bir hasta vardı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 5 hastada (%33) uzak metastaz (3 akciğer, 2 kemik, 1 karaciğer) ve 11 hastada (%73) lokal progresyon saptandı.

Tanı anında T3N0M0 olarak değerlendirilen beş hastadan biri tedavi sonu sispatine bağlı böbrek toksisitesi nedeniyle takibin 3. ayında kaybedildi. Bir hastada lokal progresyon izlenirken üç hastada uzak organ metastazına bağlı ölüm oldu. Baştan lokal ileri evre olduğu düşünülen hastalardan üçünde KRT sonrası takipte klinik ve radyolojik olarak evrede küçülme (downstaging) saptanarak cerrahi önerildi. Bu hastalardan biri operasyonu kabul etmedi. Opere olan diğer iki hastadan birinde postoperatif patoloji piyesinde %80 regresyon saptandı. Bu hasta analiz sırasında relapsız olarak 70 aydır takipteydi. Dış merkezde opere olan diğer hasta postoperatif dönemde kaybedildi. Bir hasta 66. ay takibinde lokal ve sistemik hastalık progresyonu olmaksızın kalp yetmezliği tanısıyla kaybedildi.

Tüm grupta ortanca takip 15 ay (aralık, 3-70 ay), ortanca sağkalım 13 ay (aralık, 3-70 ay), LK 9 ay (aralık, 4-70 ay) ve UMSK 16 ay (aralık, 7-70 ay) idi. Skuamöz hücreli kanser alt tipinde ise medyan sağkalım 15 ay idi. Tüm grupta iki yıllık LK oranı %22, UMSK %45 ve GSK %31 olarak saptandı.

Eş zamanlı KRT'nin Uygulanabilirliği ve Yan Etki Değerlendirmesi

Eş zamanlı KT 12 (%80) hastada planlandığı şekilde ve kesintisiz olarak uygulandı. Kemoterapisi kesilen bir hastada derece III disfaji izlenmişken, diğer bir hastada pansitopeni görüldü. Başka bir hastada serum kreatinin değerinin 1,5 g/dL'nin üzerine çıkması sonucu kemoterapisi sonlandırıldı.

Yan etkilerin değerlendirilmesinde Genel Toksikite Kriterleri (CTC) v3.0 kullanıldı²². Bu kriterlere göre derece II iştahsızlık %34, derece II bulantı %27, derece II kilo kaybı %34, derece II halsizlik %20 oranında izlenirken disfaji hem derece II (%54) hem de derece III (%6) olarak görüldü.

Tartışma

Amerikan Radyoterapi Onkoloji Cemiyetinin (RTOG) 85-01 numaralı çalışmasında lokal ileri özefagus kanserinde definitif kemoradyoterapi (fluorourasil ve sispatine eş zamanlı 50 Gy RT) tek başına 64 Gy RT ile karşılaştırılmış ve 5 yıllık sağkalım oranları %32'ye karşılık %12 ile kombine kolda avantajlı bulunmuştur^{5,14}. Cerrahi düşünülmemekle tüm hastalarda baştan definitif kemoradyoterapi planlanmış olan çalışmamızda ise iki yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %22 ve %31'dir.

Özefagus kanserinin submukozal yayılım gösterme özelliğinden dolayı Herskovic ve ark.^{5,14} çalışmalarında başlangıç tedavi alanı (I. faz) olarak supraklavikuler alandan özefago-gastrik bileşkeye kadar tüm özefagusu seçmiş ve bu hacime 30 Gy uygulamış, ardından alan küçültmesiyle (II. faz) tümör bölgesine süperior-inferior yönde 5 cm ekleyerek 20 Gy vermişlerdir. Çalışmamızda bundan farklı olarak RT alanı baştan tümör bölgesine 5 cm eklenmesiyle

oluşturulmuş, alan küçültmesi sırasında da tümöre 2 cm eklenmiştir. Bu tedavinin korkulan bir yan etkisi olan derece III disfaji %6 olarak izlenmiş ve eş zamanlı KRT'nin uygulanabilirliği de %80 olarak gerçekleşmiştir. Toksikite açısından günlük pratik ve literatür dikkate alındığında eş zamanlı KT'nin verilebilirlik oranı yüksektir.

Eş zamanlı KRT çalışmalarında patolojik tam cevap oranı %25 ile %40 arasında bildirilmektedir^{5,12-15}. KRT ile sağkalım sonuçlarının iyileştirilmesine rağmen lokal başarısızlık hâlâ %50'ler düzeyindedir¹⁸⁻²¹. Çalışmamızda da lokal progresyon %73 oranında izlenmiştir. Minsky ve ark.²¹ tarafından lokal kontrolü arttırmak amacıyla yapılan ve KT ile eş zamanlı RT dozunun artırıldığı (50 Gy karşılık 65 Gy) çalışmada ise genel sağkalımda artış (2 yıl için %31'e karşılık %40) izlenmiş ancak bu sonuç lokal kontrole yansımamıştır. Üstelik yüksek doz kolunda kabul edilemez toksisite (ölüm oranı %1'e karşılık %11) görülmüştür. Özefagus kanserinde tek başına RT dozunu arttırmanın yararının olmadığı, lokal kontrolde daha etkin tedavilere gerek olduğu açıktır.

Cerrahi öncesi tek başına indüksiyon KT'nin yerini araştıran çalışmalarda tam cevap elde edilemezken KT sonrası yapılan cerrahide mortalite oranı %4 ile %10 arasında değişmektedir^{6,16-18}. Neoadjuvan KRT'nin ardından cerrahinin tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığı meta-analizlerde ise sağkalım oranları neoadjuvan tedavi lehine görünmektedir⁸⁻¹⁰.

Çalışmamızda KRT sonrası evre küçülmesi izlenen üç hastadan ikisinde cerrahi seçeneği tartışılmış, kabul eden iki hastada uygulanmıştır. Üçlü modalite tedavinin uygulandığı bu iki hastadan biri 70 aydır relapsız takiptedir. Aynı hastanın patoloji piyesinde KRT sonrası primer tümörde %70 regresyon izlenmiştir. Kemoradyoterapiyi takiben cerrahinin uygulandığı üçlü modalite tedavilerinde tam cevabı oranı %20-30 düzeyindedir¹⁰. Ancak üçlü tedavinin henüz uzun dönem sonuçları yoktur. Çalışmamızda opere olan diğer hasta postop dönemde kaybedilmiştir. Gebski ve ark.⁷ 10 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizlerinde üçlü tedaviyle mortalite hazard oranını 0,81 olarak bulunmuşlardır. İki yıllık mutlak sağkalım artışı ise %13'dür. Histolojik alt gruplar dikkate alındığında skuamöz ve adenokanser arasında cevap oranlarının farklı olduğu bildirilmektedir¹⁹. Burmeister ve ark.¹⁹ üçlü modalite uygulanan hastaların incelendiği çalışmalarında skuamöz hücreli kanser alt tipinin sağkalım avantajı gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda incelenen hastalardan 10'u skuamöz hücreli kanser alt tipine sahiptir. Tüm grupta GSK süresi ortanca 13 ay iken bu hastalarda 15 aydır.

Lokal agresif özelliği bilinen bu kanser türünde çalışmamızda takipler sırasında %33 hastada sistemik progresyon izlenmiştir. Eş zamanlı tedavi sırasında verilen KT subklinik metastazları engellemeye yetmemektedir. Üçlü tedavi sonrası adjuvan KT'nin sağkalıma katkısı açık olmakla beraber adjuvan sistemik tedavi gerekli görülebilmektedir.

Sonuç

Lokal ileri evre özefagus kanserinde cerrahi şansını elde eden hastalarda daha uzun sağkalım ve daha iyi lokal kontrol bildirilirken üçlü modalite tedavilerin yapılabilirliği merkezin deneyimi ile sınırlı olduğunda bu hastalar multidisipliner yaklaşımın yapıldığı merkezlerde tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300. doi: 10.3322/caac.20073
2. Sagar PM, Gauperaa T, Suc-Ling H, et al. An audit of the treatment of the cancer of the oesophagus. *Gut* 1994; 35: 941-5.
3. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1820-8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19961015)78:8<1820
4. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Eng J Med* 1998; 339:1979-84.
5. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf MV, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Eng J Med* 1992; 326: 1593-8.
6. Boset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Eng J Med* 1997; 337: 161-7.
7. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226–34. doi:10.1016/S1470-2045(07)70039-6
8. Greer SE, Goodney PP, Sutton JE, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A meta-analysis. *Surgery* 2005; 137:172-7. doi:10.1016/j.surg.2004.06.033
9. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53:925-30. doi:10.1136/gut.2003.025080
10. Urschel JD, Vasani H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-43. doi:10.1016/S0002-9610(03)00066-7
11. Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, et al. Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: A systematic review and decision analysis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1257-64. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.11.061
12. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, et al. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C, and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36. doi:10.1016/0360-3016(91)90134-P
13. Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L, et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:930-42. . doi:10.1016/S0360-3016(02)04278-5
14. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group JAMA*. 1999; 281:1623-7.
15. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84.
16. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160-8. doi: 10.1200/JCO.2005.04.7118
17. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:462-7. doi: 10.1056/NEJM199608153350702
18. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-13.
19. Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: A randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:659-68. doi:10.1016/S1470-2045(05)70288-6
20. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. 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;26:1086-92. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.9593
21. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. 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.
22. Common Toxicity Criteria v.3.0. <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/default.htm>. Erişim tarihi 16.09.2011