

KEMOTERAPIJA RAKA POŽIRALNIKA

Borut Štabuc

Izvleček

Predoperativna kemoterapija s cisplatinom in drugimi citostatiki (bleomicin, vindesin, vinblastin, 5-fluorouracil, doksorubicin in etopozid) kljub visokemu odstotku objektivnih odgovorov (14-64%) bistveno ne izboljša preživetja radikalno operiranih bolnikov. Po predoperativni kemoterapiji je radikalna (R0) resekcija mogoča pri 47 do 80 % bolnikov. Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih predoperativno s kemoterapevtiki in nato operiranih, je med 10 in 23 mesecev.

S kemoterapijo, s kombinacijo dveh ali treh citostatikov, dosežemo pri 17 do 55 % bolnikov z napredovalim rakom požiralnika objektivni odgovor. Odgovor na zdravljenje je običajno kratkotrajen, v povprečju traja 3 do 8 mesecev.

Kemoterapija skupaj z obsevanjem je najučinkovitejši način zdravljenja. S kombiniranim zdravljenjem dosežemo v povprečju 70 % objektivnih odgovorov, več kot tri leta preživi 16 do 31 % bolnikov. Tovrstno zdravljenje je standardno zdravljenje pri vseh bolnikih, pri katerih kirurško zdravljenje ni mogoče.

Uvod

Kirurško zdravljenje in/ali obsevanje je še vedno standarden način zdravljenja bolnikov z rakom požiralnika. Vendar je preživetje bolnikov še vedno zelo slabo. Srednje preživetje je po radikalnem lokalnem zdravljenju okrog 12 mesecev in le 2 do 20 % bolnikov, zdravljenih z radikalno operacijo in/ali obsevanjem, preživi 5 let (1). V zadnjih letih poskušamo izboljšati preživetje bolnikov s sistemskim zdravljenjem. S citotoksičnimi učinkovinami (citostatiki) zdravimo bolnike z napredovalim rakom in bolnike z neodstranljivim rakom, pri katerih operativno zdravljenje ni mogoče. Tovrstno zdravljenje pogosto kombiniramo z obsevanjem. S predoperativnim sistemskim zdravljenjem, skupaj z obsevanjem ali brez njega, želimo zmanjšati tumor, povečati možnost kirurške odstranitve tumorja, uničiti mikrozasevke v okolici požiralnika in v oddaljenih organih ter podaljšati preživetje bolnikov.

Med citotoksičnimi učinkovinami so se pri zdravljenju raka požiralnika kot najučinkovitejši pokazali cisplatin, bleomicin, 5-fluorouracil, mitomicin-C, doksorubicin in metotreksat. Po zdravljenju s posameznimi učinkovinami se tumor zmanjša za več kot 50 % ali pri 10 do 40 % bolnikov celo izgine. Zdravljenje s kombinacijo več citotoksičnih učinkovin omogoča boljši odziv, kot ga dobimo z eno samo učinkovino. Objektivni odgovor na zdravljenje z več citostatiki dobimo pri 15 do 55 % bolnikov (2).

Uspešnost sistemskega zdravljenja ocenjujemo glede na dosežen objektivni odgovor na zdravljenje, podaljšanje preživetja in zmanjšanje bolezenskih

simptomov. Pri bolnikih, zdravljenih predoperativno s kemoterapevtiki, je objektivni odgovor na zdravljenje velikokrat težko izmeriti. Zato odzivnost na zdravljenje pri takih bolnikih kljub ezofagoskopiji, kontrastni ezofagografiji in CT slikanju prsnega koša lahko le ocenimo kot dober ali delen odgovor glede na dolžino in debelino tumorja, širino požiralnika, globino oziroma velikost ulceracij in zmanjšanje disfagije. O popolnem odgovoru na zdravljenje govorimo, kadar s slikovnimi preiskavami ne moremo ugotoviti tumorja in če po večkratnem krtačenju sluznice požiralnika ali po več biopsijah ne ugotovimo rakavih celic oziroma če po operaciji patolog ne najde tumorja. Pri bolnikih z metastatskim rakom ocenjujemo odzivnost na zdravljenje po veljavnih kriterijih s primerjanjem velikosti in števila zasevkov pred zdravljenjem in po njem. Učinek paliativnega zdravljenja na primarni tumor v požiralniku ocenjujemo po zmanjšanju disfagije.

Preživetje bolnikov je odvisno od razširjenosti raka, splošnega stanja zmogljivosti bolnika in predhodnega zdravljenja. Znano je, da je pri bolnikih, ki so odgovorili na zdravljenje, in pri bolnikih, pri katerih je bila napravljena radikalna operacija, preživetje daljše kot pri bolnikih, pri katerih objektivni odgovor ni bil dosežen in operacija ni bila radikalna. Razen radikalnega zdravljenja je najpomembnejši prognostični dejavnik shujšanje. Bolniki, ki so pred zdravljenjem izgubili več kot 15 % telesne teže, imajo slabšo prognozo kot tisti, pri katerih se telesna teža ni zmanjšala.

Rak požiralnika je v 90 % rak povrhnjih, epidermoidnih celic, zato večina kliničnih raziskav obravnava sistemsko zdravljenje skvamoznega raka. Manjše število kliničnih raziskav kaže, da je sistemsko zdravljenje z istimi učinkovinami in enakimi kombinacijami enako učinkovito tudi pri žlezem raku požiralnika.

Stranski učinki sistemskega zdravljenja so odvisni od izbora učinkovin, velikosti odmerka in kombinacije citostatikov. Najpogostejši so: slabost, bruhanje, stomatitis, driska, izpadanje las, supresija kostnega mozga in okvare ledvic. Zaradi sistemskega zdravljenja komplikacije kirurškega zdravljenja niso pogostejše in tudi kakovost življenja bolnikov ni bistveno poslabšana.

Predoperativna kemoterapija

Rak požiralnika običajno odkrijemo ko se pojavi disfagija. Kljub temu, da je rak klinično omejen samo na požiralnik, so pri večini bolnikov že prisotni mikrozasevki v okolici požiralnika in v oddaljenih organih. Zato radikalno lokalno zdravljenje ni preveč uspešno. S sistemskim zdravljenjem teoretično lahko uničimo mikrozasevke in zmanjšamo možnost nastanka klonov rakavih celic, rezistentnih na kemoterapijo. Z rastjo tumorja se namreč ta možnost veča. S predoperativno kemoterapijo tako povečamo uspešnost radikalnega lokalnega zdravljenja. Zaradi zmanjšanja primarnega tumorja so po predoperativni kemoterapiji mogoče bolj radikalne operacije. Po odzivnosti tumorja na predoperativno zdravljenje se po operaciji lažje odločimo za pooperativno kemoterapijo.

Prospektivne klinične raziskave so pokazale, da kombinirana predoperativna kemoterapija s cisplatinom in drugimi citostatiki (bleomicin, vindesin, vinblastin, 5-fluorouracil, doksorubicin in etopozid) kljub visokemu odstotku objektivnih odgovorov bistveno ne izboljša srednjega preživetja bolnikov z operabilnim

rakom. Objektivni odgovor na zdravljenje so ugotovili pri 14 do 64 % bolnikov, popoln odgovor pa pri manj kot 3 % bolnikov. Radikalna (R0) resekcija je bila mogoča pri 47 do 80 % bolnikov (1,3). Srednje preživetje bolnikov, zdravljenih predoperativno s kemoterapevtiki in operacijo, je bilo med 10 in 23 meseci (tabela 1). Po predoperativni kemoterapiji niso ugotovili večjega odstotka kirurških komplikacij. Stranski učinki kemoterapije so bili prehodni in niso bistveno zmanjšali kakovosti življenja bolnikov.

Ker je bilo preživetje bolnikov, ki so pred operacijo prejeli kemoterapijo, enako kot pri bolnikih, zdravljenih s predoperativnim obsevanjem in nato operiranih, so mnogi zadržani do tovrstnega zdravljenja in ga priporočajo le v okviru prospektivnih kliničnih raziskav. Natančna analiza v klinične raziskave vključenih bolnikov, ki so pred operacijo prejeli kemoterapijo, je pokazala:

1. Pri teh bolnikih je bolezen lokalno bolj napredovala, bolniki pa so bili v slabšem splošnem stanju zmogljivosti kot bolniki, ki predoperativno kemoterapije niso prejeli;
2. število vključenih bolnikov je bilo majhno;
3. bolniki so prejeli le dva cikla kemoterapije, in to v manjših odmerkih, kot se priporoča;
4. nekateri bolniki po operaciji niso bili ustrezno zdravljeni.

Danes priporočajo vsaj 3 predoperativne in vsaj 2 pooperativna cikla kemoterapije s cisplatinom in 5-FU.

Tabela 1. Predoperativna kemoterapija bolnikov z resektabilnim rakom požiralnika

Raziskava	Način zdravljenja	Število bolnikov	Odgovor na zdravljenje	R0 resekcija	Srednje preživetje
Coonley (4)	CDDP/bleo	43	14%	53%	10 mes.
Forastiere (5)	CDDP/vinb	11	64%	80%	14 mes.
Kies (6)	CDDP/5-FU	26	42%	NN	18 mes.
Kelsen (7)	CDDP/vinde/ bleo	38	55%	NN	10 mes.
Ajani (8)	CDDP/5-FU etopozid	35	49%	78%	23 mes.
Ajani (9)	CDDP/dokso etopozid	27	52%	80%	10 mes.

CDDP= cisplatin, bleo=bleomicin, vinb=vinblastin, vind=vindezin, dokso=doksorubicin, 5-FU =5-fluorouracil, NN= ni določeno

Kemoterapija lokalno napredovalega in metastatskega raka požiralnika

Zdravljenje lokalno napredovalega in metastatskega raka je lahko le paliativno. Zdravljenje s posamičnimi citotoksičnimi učinkovinami (cisplatin, bleomicin, 5-fluorouracil, mitomicin-C, doksorubicin, vindezin in metotreksat) ni preveč učinkovito. Odgovor na zdravljenje je med 10 in 40%. Odgovori so kratkotrajni, saj se bolezen najkasneje po 3 mesecih ponovi (4,10,11). Učinkovitost posamičnih citostatikov je odvisna od predhodnega zdravljenja s kemoterapevtiki in obsevanjem, od tumorske mase, umestitve zasevkov, velikosti odmerka zdravila in od bolnikovega splošnega stanja zmogljivosti. Zdravljenje z dosedaj znanimi posamičnimi citostatiki ni umestno, ker ne vpliva na preživetje bolnikov, bistveno ne zmanjša bolezenskih simptomov in zaradi stranskih učinkov poslabša kakovost življenja bolnikov.

Zdravljenje z dvema ali več citostatiki omogoča boljši odziv, kot ga dobimo z enim samim. S kombiniranim zdravljenjem dosežemo 17 do 55 % objektivnih odgovorov. Popolni odgovori so redki. Odgovor na zdravljenje je običajno kratkotrajen; v povprečju traja 3 do 8 mesecev (tabela 2). V EORTC prospektivni raziskavi so pri 70 bolnikih ugotovili objektivni odgovor na zdravljenje s cisplatinom, v odmerku 100 mg/m², in s 5-FU v odmerku 1000mg/m², dano prvi do peti dan, pri 38 % bolnikov in le pri 11 % bolnikov, zdravljenih samo s cisplatinom. Ker je sistemsko zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom požiralnika dokaj neučinkovito in lahko poslabša kakovost življenja bolnikov, lahko tako zdravimo le izbrane bolnike v okviru kliničnih raziskav.

Tabela 2. Kemoterapija lokalno napredovalega in metastatskega raka požiralnika

Raziskava	Način zdravljenja	Število bolnikov	Odgovor na zdravljenje	Srednje preživetje
Coonley (4)	CDDP/bleo	17	17%	4 mes.
Chapman (10)	CDDP/vinb/ MBGB	36	11%	3,4 mes.
Gisselbrecht(11)	CDDP/5-FU/dokso	21	33%	8 mes.
DeBasi (12)	CDDP/5-FU/alop	37	35%	8 mes.
Iizuka (13)	CDDP/5-FU	35	34%	NN

CDDP= cisplatin, bleo=bleomicin, vinb=vinblastin, MBGB=metilgluksal-bis-gvanilhidrazon, vindezin, dokso=doksorubicin, 5-FU =5-fluorouracil, alop=alopurinol, NN=ni določeno

Kemoterapija raka požiralnika, skupaj z obsevanjem

Rak požiralnika običajno odkrijemo v kasnem stadiju. Po kemoterapiji, ki je najučinkovitejša pri majhnih tumorjih, velikokrat opazimo izginotje metastaz, le redko pa izginotje primarnega raka požiralnika. Zato je lahko kombinacija kemoterapije z obsevanjem učinkovit način zdravljenja. Ob tem nekateri citosta-

tiki, kot sta 5-FU in cisplatin, povečajo učinek obsevanja. Prospektivne klinične raziskave (tabela 3) so pokazale, da je tovrstno zdravljenje bolj učinkovito od samo obsevalnega zdravljenja. S kombiniranim zdravljenjem dosežemo v povprečju 70 % objektivnih odgovorov (13,14,15). 16 do 31 % bolnikov preživi več kot 3 leta (3). Kombinirano zdravljenje pomembno zmanjša odstotek lokalnih ponovitev raka in oddaljenih zasevkov. Za sedaj je najbolj učinkovita kombinacija 5-FU, v odmerku 1000 mg/m², prvi do četrta dan, in cisplatin, v odmerku 75 mg/m², vsake 3 do 4 tedne, skupaj z obsevanjem, s celokupno dozo 50Gy.

Stranskih učinkov je pri kombiniranem zdravljenju več kot pri sami kemoterapiji ali samem obsevanju. Zaradi teh učinkov zdravljenje pri visokem odstotku bolnikov ni umestno.

Do sedaj raziskave še niso dokazale, da je kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem bolj učinkovito od radikalnega kirurškega zdravljenja. Zato je tovrstno zdravljenje umestno le pri bolnikih, kjer operativno zdravljenje ni mogoče. Kljub temu, da predoperativna kemoterapija, kombinirana z obsevanjem, omogoči večji odstotek radikalnih operacij kot samo predoperativno obsevanje, je takšno zdravljenje umestno le v okviru kliničnih raziskav.

Tabela 3. Kemoterapija, kombinirana z obsevanjem, pri neresektabilnem raku požiralnika

Raziskava	Način zdravljenja	Število bolnikov	Odgovor na zdravljenje	Srednje preživetje
RTOG (14)	CDDP/5-FU/RT	61	73%	31%
	RT	60	60%	0%
EORTC (15)	MTX/RT	75	NN	12%
	RT	69	NN	6%
NCI(16)	CDDP/5-FU/M/RT	28	75%	16%
	RT	31	58 %	6%

CDDP= cisplatin, 5-FU =5-fluorouracil, M=mitomicin-C, RT=obsevanje, NN=ni določeno

RTOG=Radiation Therapy Oncology Group, EORTC=NCI=National Cancer Institute Brazil,

Zaključek

Standardno zdravljenje bolnikov z operabilnim rakom požiralnika je kirurško zdravljenje, kombinirano z obsevanjem ali brez njega. Standardno zdravljenje bolnikov, pri katerih kirurško zdravljenje ni mogoče, je kombinirano zdravljenje z dvema ali več citostatiki in obsevanjem. Kljub obetavnim rezultatom še vedno ni potrjeno, da predoperativna kemoterapija, skupaj z obsevanjem ali brez njega vidneje izboljša preživetje kot radikalno kirurško zdravljenje.

Vloga kemoterapije pri zdravljenju raka požiralnika še ni popolnoma poznana. Kemoterapija ima mnogo stranskih učinkov, ki lahko poslabšajo kakovost življenja bolnikov. Za sedaj se sistemsko zdravljenje, bodisi samo ali v kombinaciji z obsevanjem in kirurškim zdravljenjem, lahko izvaja le v okviru kliničnih raziskav.

Literatura

1. Roth JA, Lichter AS, Putman JB, Forastiere AA. Cancer of the esophagus. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practise of oncology*. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 776-17.
2. Bhansali MS, Vaidya JS, Bhatt RG et al: Chemotherapy for the carcinoma of the esophagus: A comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and historical control studies. *Annals of Oncol* 1996; 7; 355-9.
3. Minsky BD. Radiation therapy alone or combined with chemotherapy in the treatment of esophageal cancer. In: *Recent Results in Cancer Research*. Vol 142. Berlin: Springer-Verlag 1996: 218-35.
4. Coonley DJ, Bains M, Hilaris B, et al. Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. *Cancer* 1984; 54;2341-47.
5. Forastiere A, Gennis MK, Orringer M, et al. Cisplatin, vionblastine and mitoguazone chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 15;1143-48.
6. Kies MS, Rosen ST, Tsang TK, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987; 60; 2156-60.
7. Kelsen D, Minsky B, Smith B, et al. Preoperative therapy for esophageal cancer: A randomised comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8;1352-61.
8. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, et al. Evaluation of pre and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 1990; 8; 1231-4.
9. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, et al. High-dose chemotherapy with GM-CSF for resectable adenocarcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol (Abstract 472)* 1991;10;151.
10. Chapman R, Fleming TR, Van Dame J, et al. Cisplatin, vinblastine and mitoguazone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Treat Rep* 1987; 71; 1185-91.
11. Giselbrecht C, Calvo F, Mignot L, et al. Fluorouracil, adriamycin and cisplatin combination chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. *Cancer* 1983;52;974-8.
12. DeBasi P, Sileni VC, Salvagno L, et al. Phase II study of cisplatin, 5-FU, and allopurinol in advanced esophageal cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70;909-10.
13. Iizuka T, Kagegawa T, Ide H, et al. Phase II study of CDDP+5-FU for squamous esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol (Abstract 496)* 1991;10;157.

14. Herskovic A, Martz L, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326;1593-8.
15. Roussel A, Jacob JH, Jung GM, et al. Controlled clinical trial for the treatment of patients with inoperable esophageal carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 1988; 2;21-30.
16. Araujo CMM, Soughami L, Gil RA, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67;2258-61.