

KOMPLEXNÍ LÉČBA KARCINOMU JÍCNU

COMPLEX THERAPY OF ESOPHAGEAL CANCER

ZEMANOVÁ M.¹, PAZDRO A.², NOVÁK F.³, HALUZÍK M.⁴, PAZDROVÁ G.¹, SMEJKAL M.², KRÍŽOVÁ J.⁴, PETRUŽELKA L.¹

1 ONKOLOGICKÁ KLINIKA I.LF UK VFN, PRAHA

2 III. CHIRURGICKÁ KLINIKA I. LF UK FNM, PRAHA

3 IV. INTRNÍ KLINIKA I.LF UK VFN, PRAHA

4 III. INTERNÍ KLINIKA I.LF UK VFN, PRAHA

Souhrn: Incidence karcinomu jícnu v ČR stoupá a úmrtnost je přibližně 90% roční incidence, dlouhodobě přežívá jen 5% nemocných. Neuspokojivé výsledky chirurgické léčby a vysoké procento neresekabilních pokročilých stadií vedou k hledání dalších účinných léčebných postupů. Pro léčbu inoperabilního lokalizovaného stadia je standardním postupem konkomitantní chemoradioterapie s kombinací cisplatina a fluorouracil s výsledky blízkými se chirurgickým. Přidání jedné modality - radio-terapie nebo chemoterapie k operaci, ať již předoperačně nebo adjuvantně, dosud neprokázalo prospěch pro přežívání nemocných, i když zejména předoperační chemoterapie zůstává na základě velké randomizované studie z poslední doby v centru zájmu jako potenciálně prospěšný postup. Multimodální postup – kombinace předoperační chemoradioterapie s následnou resekci jícnu - se začíná prosazovat do klinické praxe na základě důkazů z několika randomizovaných studií a metaanalýz. Neoadjuvantní chemoradioterapie má na druhou stranu vyšší riziko pooperační mortality. Do budoucna je nutné formulovat prognostické a prediktivní faktory, které lépe umožní individuální volbu léčebného postupu. Paliativní léčba pokročilého stadia umožňuje zlepšit kvalitu života. Ačkoli použití cytostatik poslední generace přináší mírné zlepšení, je pravděpodobné, že konvenční chemoterapií nebude již možné dosáhnout významného pokroku a toto je očekáváno od cílených léků, které zasahují procesy jako je tyrosin kinázová signální trasa, apoptóza, regulace buněčného cyklu a angiogeneze.

Klíčová slova: Karcinom jícnu, multimodální léčba, konkomitantní chemoradioterapie

Summary: Esophageal cancer has increasing incidence in Czech Republic with 90% mortality yearly and only 5% long term survivors. Poor results of surgery and high proportion of advanced non-operable cases tend to involvement of new more successful management. Concurrent chemoradiotherapy using doublet of cisplatin plus 5-fluorouracil is standard approach for the treatment of advanced localised stage with results similar to surgical series. Combination of preoperative or adjuvant radiation or chemotherapy with surgery had no survival benefit except for one large randomised study of preoperative chemotherapy from last time. Multimodal treatment with preoperative chemoradiotherapy and consecutive surgery is beneficial based on evidence from several randomised trials and meta-analyses. On the other hand, neoadjuvant chemoradiotherapy increases risk of perioperative mortality. New prognostic and predictive factors are needed for individualisation of treatment in the future. Palliation has influence on quality of life. Last generation of conventional cytotoxic drugs has small treatment improvement, but its role is probably limited and significant advance is awaited from drugs targeting processes as tyrosine kinase signal pathway, apoptosis, cell cycle regulation and angiogenesis.

Key words: Esophageal cancer, multimodal treatment, concurrent chemoradiotherapy

Úvod

Incidence karcinomu jícnu stoupá, v ČR je v současné době přibližně 400 nových případů ročně, a za posledních 20 let se zdvojnásobila (1). Podíl mužů a žen je 5:1. Úmrtnost je přibližně 90% roční incidence, dlouhodobě přežívá jen 5% nemocných, horší prognózu má jen karcinom jater, pleury a pankreatu (2). 50% nemocných má vzdálené metastázy již v době stanovení diagnózy a u zbývajících 50% s lokalizovaným onemocněním se metastázy objeví u velké většiny v dalším průběhu choroby. U mužů v ČR je karcinom jícnu na desátém místě v úmrtnosti na zhoubný nádor (1).

V posledních letech se zvyšuje podíl adenokarcinomů a lokalizací v distální jícnu, v západní Evropě a USA přesahuje podíl adenokarcinomů v publikovaných souborech 50%. U nás je tento trend zatím méně nápadný a statistické údaje nejsou zveřejňovány v ročence ZN, ale podle zdrojů onkologického registru také v ČR podíl adenokarcinomu v incidenci nádorů jícnu vzrostl – z 5% v roce 1985 na 17% v roce 2000 (3).

Identifikované rizikové faktory pro dlaždicové karcinomy - tabák, alkohol - jsou zcela jiné, než rizikové faktory pro rozvoj adenokarcinomů. Se zvýšeným rizikem vzniku adenokarcinomu je spojena přítomnost Barretova jícnu a převažující příčinou Barretovy metaplasie je chronický reflux, jehož vznik je spojován se zvýšenou aciditou po eradikaci *H.pylori* a též s narůstající obezitou populace (4, 59).

Chirurgická léčba

Resekce jícnu je standardním léčebným postupem pro nemocné s operabilním nálezem, s dlouhodobým přežíváním do 20%. Výsledky chirurgické léčby se v posledních letech zlepšily, ale tento pokrok je ovlivněn více než zlepšením účinnosti chirurgické terapie samotné spíše pokroky v předoperačním stagingu, výběrem pacientů a pooperační péči s poklesem pooperační úmrtnosti pod 5% (60). Druh operace (transtorakální versus transhiátová resekce) nebo její rozsah ve smyslu radikální lymfadenektomie mediastinálních, krčních a celiakálních uzlin nemá vliv na délku přežití, i když význam rozšířené lymfadenektomie se stále studuje (5). Jednoznačný vliv na výsledky chirurgické léčby má zkušenost chirurga – nejdelší přežívání a nejnižší pooperační mortalita je zjišťována v centrech s vysokým počtem provedených resekcí (61). Omezená úspěšnost chirurgické léčby je dána povahou onemocnění, zejména těsnou souvislostí jícnu s mediastinálními orgány, která limituje radikalitu zdánlivě resekabilních případů hlavně v krčním a v horním hrudním úseku (62). Bohatě lymfatické zásobení vede k časnému metastazování do regionálních uzlin, v době operace je pozitivita uzlin až 80%, a velmi často je přítomný mikrometastatický rozsev. To vše je příčinou recidiv, ať lokoregionálních nebo vzdálených. Snaha zlepšit léčebné výsledky vede k zavádění dalších léčebných modalit kromě operace.

Předoperační radioterapie

Kombinace předoperační radioterapie (RT) a operace ve srovnání s operací samotnou byla předmětem 6 randomizovaných studií. Dávka RT se pohybovala od 20 Gy v 10 frakcích do 53 Gy v 20 frakcích. Jejich metaanalýza byla publikována v r. 2002 v kanadském Practice Guideline Report # 2-11(6). Nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v mortalitě (RR – risk ratio, 1,01, 95% CI, 0,88 – 1,16, $p=0,90$). Ani v další publikované metaanalýze (7), která se mírně lišila vynecháním 1 studie, nebyl zjištěn významný rozdíl, i když zde byl nesignifikantní trend ve prospěch předoperační radioterapie (RR, 0,89, 95% CI, 0,78 – 1,01, $p=0,62$).

Jedna randomizovaná studie hodnotila předoperační radioterapii versus pooperační radioterapii – bez významného rozdílu (8). Jedna japonská studie se týkala porovnání předoperační plus pooperační RT versus pooperační RT samotné, s horším přežíváním ve skupině před i pooperační RT, kde bylo také vyšší % pooperačních komplikací (9).

Předoperační radioterapie samotná není doporučována jako součást standardní léčby.

Pooperační radioterapie

Pooperační radioterapie ve srovnání s operací samotnou byla hodnocena ve 4 randomizovaných studiích. Metaanalýzou ve výše zmíněné Guideline (6) nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v mortalitě v 1 roce mezi oběma rameny: operace + RT versus operace (RR 1,32, 95% CI 0,99 – 1,77, $p=0,06$), to znamená nesignifikantní trend k horšímu přežití pro chirurgii + RT. Četnost lokálních recidiv byla nižší ve dvou studiích s radioterapií, ale za cenu zvýšené morbidit.

Předoperační chemoterapie

Vzhledem k systémové povaze karcinomu jícnu s vysokou četností vzdálených metastáz a vysoké pravděpodobnosti mikrometastatického rozsevu v době lokální léčby se jeví použití systémové chemoterapie racionální. V průběhu 90tých let bylo publikováno celkem 8 randomizovaných studií s tématem předoperační chemoterapie versus operace samotná, chemoterapie byla vždy s cisplatinou. Dvě z nich zařazovaly navíc ještě chemoterapii pooperační (10,11), bez významného vlivu na přežití ve srovnání s operací samotnou. Dvě další (12, 13) uváděly statisticky významný vliv na medián přežití nebo na 2leté přežití, ale protože chyběla data pro 1 leté přežití, nebyly zahrnuty do metaanalýzy 4 studií (6), kde nebyl rozdíl mezi skupinou s chemoterapií a bez ní. Zejména pozitivní výsledek britské studie (13), která hodnotila více než 800 pacientů, vzbuzuje nový zájem o použití předoperační chemoterapie v této indikaci.

Pooperační chemoterapie

Pooperační chemoterapie, nejčastěji užívaná forma adjuvantní systémové léčby u jiných nádorových lokalizací, byla u karcinomu jícnu zkoumána ve 3 randomizovaných studiích. Ve všech studiích byla chemoterapie v kombinaci s cisplatinou. V žádné jednotlivě ani v metaanalýze ze dvou z nich nebyl zjištěn významný rozdíl na riziko úmrtí ve 3 letech (14,15,16,6)

Předoperační chemoradioterapie

Neuspokojivé výsledky chirurgické léčby samotné nebo kombinace dvou léčebných modalit vedly k zkoumání multimodálního postupu – kombinace předoperační chemoradioterapie s následnou resekci jícnu, která by mohla ovlivnit přežívání pacientů. Teoreticky předoperační chemoradioterapie přináší časnou terapii mikrometastáz a může usnadnit resekci snížením stadia nemoci. U nemocných s karcinomem jícnu je pravděpodobněji lepší tolerance předoperační terapie než eventuelní pooperační léčby. Kombinace chemoterapie a radioterapie jako předoperační léčba měla výrazné klinické a patologické odpovědi v nerandomizovaných studiích (23). V těchto studiích bylo celkem konzistentně dosahováno 20% a více pato-

logicky potvrzených kompletních remisí po resekci jícnu. Přispevek resekce jícnu k vyléčení ale je nejasný, protože některé studie naznačují, že dlouhodobé přežívání dosahují jen nemocní s kompletní remisí po chemoradioterapii (24). Jiné studie ale dokazují, že i nemocní s residuálním nálezem po CHRT mohou mít po resekci významné dlouhodobé přežití (25). V každém případě dosažení patologické kompletní remise (pCR) po chemoradioterapii je prakticky ve všech studiích hodnoceno jako nezávislý faktor prognózy dlouhodobého přežití. Jediná randomizovaná studie porovnávající chemoradioterapii samotnou versus předoperační chemoradioterapii plus operaci, publikovaná v r. 2002 (26) neshledala rozdíl mezi léčebnými skupinami, ani medián ani dvouleté přežití se nelišily, ale byla vyšší časná mortalita v chirurgickém rameni. Randomizovaných studií porovnávajících operaci samotnou s předoperační chemoradioterapií s následnou resekci je poměrně málo, jsou většinou málo početné a jejich výsledky nejsou konzistentní (27, 28, 29). Přesto se v průběhu 90. let zejména v USA multimodální postup prosazoval do klinické praxe jako standardní léčba. V letech 1992–1994 bylo předoperační CHRT s následnou resekci léčeno 10 % nemocných s karcinomem jícnu, zatímco v letech 1996–1999 to bylo 26% pacientů (30). Organizování další kontrolované randomizované studie na toto téma naráželo na neochotu zařazovat pacienty do ramene s operací samotnou.

V letech 2002–2003 byly uveřejněny celkem 4 metaanalýzy kontrolovaných randomizovaných studií, které porovnávají chemoradioterapii s operací proti operaci samotné.

Urshel analyzoval celkem 9 studií s 1 116 pacienty (31). Tato metaanalýza prokázala prospěch předoperační chemoradioterapie ve smyslu statisticky významného prodloužení 3letého přežití, tento rozdíl byl výraznější, pokud byly hodnoceny jen studie s konkomitantní CHRT, sekvenční postup neměl na 3leté přežití vliv. Neoadjuvantní chemoradioterapie byla spojena s nižší četností resekci, ale vyšším počtem kompletních R0 resekci. U neoadjuvantní CHRT bylo méně lokoregionálních recidiv, ale četnost vzdálených relapsů se v obou skupinách nelišila. Ve skupině s chemoradioterapií byl zjištěn nesignifikantní, ale naléhavý trend zvýšené pooperační mortality, ale nelišil se počet plicních komplikací v obou souborech.

Další metaanalýza prezentovaná na ASTRO meetingu v r. 2002 (32) a později v plném textu (33) - zahrnovala 6 randomizovaných studií jen konkomitantní předoperační CHRT proti operaci samotné a rovněž prokázala signifikantní vliv na 3-leté přežití. I zde byla vyšší pooperační mortalita u multimodálního postupu, tentokrát statisticky významná.

V dalších dvou metaanalýzách nebyl rozdíl mezi předoperační chemoradioterapií versus operací statisticky významný, ale v kanadských Guidelines z r. 2002 (6) bylo jako referenční interval posuzováno 1 leté přežití s NS trendem $p=0,12$. V poslední metaanalýze Kaklamakose (34) bylo u neoadjuvantní chemoradioterapie zjištěno absolutní zvýšení 2 letého přežití o 6,3 % oproti resekci samotné, ale statisticky nevýznamné.

Tyto důkazy nasvědčují tomu, že zejména pro nemocné v dobrem celkovém stavu a v mladším věku by měl být multimodální postup založený na předoperační konkomitantní chemoradioterapii s následnou resekci metodou volby.

Nechirurgická léčba lokalizovaného stadia

Část nemocných bez známků vzdálených metastáz nemůže podstoupit operaci buď pro lokálně neresekabilní nález nebo pro kontraindikace s ohledem na celkový stav a přidružené choroby. Radioterapie je účinnou lokální metodou v léčbě karcinomu jícnu, ale podle rozsáhlé retrospektivní analýzy (17) nepřesahuje 5 leté přežití léčených 6 %, s mediánem 10–12 měsíců a výsledky jsou ve srovnání s chirurgickou léčbou horší (18,8). Od 80 let byla zkoumána možnost kombinace chemoterapie a radioterapie a užívání této metody se rozšiřovalo. V USA v letech 1992–1994 převažovala definitivní chemora-

dioterapie (CHRT) u 52% léčených, zatímco radioterapií samotnou bylo léčeno 23% pacientů (19). Chemoradioterapie u karcinomu jícnu většinou využívá kombinace cisplatinu, méně často mitomycinu s kontinuální infusí 5-fluorouracilu, buď několikadenní nebo dlouhodobě, většinou jsou podávány 2–3 cykly. Dávky radioterapie kolísají od 30 do 60 Gy.

V průběhu 90. let byla publikována řada randomizovaných klinických studií III. fáze porovnávajících radioterapii samotnou oproti chemoradioterapii sekvenční nebo konkomitantní. Analýza těchto studií publikovaná v roce 2003 (20) cituje 9 studií konkomitantní terapie a 5 studií sekvenční CHRT oproti RT samotné, z nichž největší význam pro rozšíření konkomitantní chemoradioterapie do klinické praxe měla studie RTOG (21). Podle této analýzy má konkomitantní chemoradioterapie lepší účinek s absolutní redukcí 1leté úmrtnosti z 67 a 56 % a s redukcí četnosti lokálních recidiv z 69 na 55 % oproti RT samotné. Sekvenční chemoradioterapie se svým efektem od RT samotné neliší. Vedlejší účinky, zejména gastrointestinální a hematologické, byly výraznější u nemocných léčených konkomitantní CHRT, ale nebyl rozdíl v pozdní toxicitě mezi oběma léčenými skupinami. Dlouhodobě přežívání nemocných po konkomitantní chemoradioterapii je 16–26 % s mediánem kolem 15 měsíců. Tyto výsledky se blíží výsledkům udávaným v chirurgických souborech. Pro tyto důkazy je konkomitantní chemoradioterapie doporučována jako standardní postup u inoperabilních pacientů nebo u vysokého operačního rizika při lokalizovaném karcinomu. Nerandomizované srovnání mezi definitivní chemoradioterapií a radikální operací u nemocných s T2-3N0-1M0 dlaždicovým karcinodem jícnu japonských autorů (22) naznačuje trend pro lepší účinnost chemoradioterapie, bez statistické významnosti.

Nové perspektivy léčby

Přes tento mírný pokrok se přežívání nemocných po předoperační chemoradioterapii pohybuje mezi 25 – 35 %, jen v podskupině s patologicky kompletní remisí v resekatu přesahující 50 % a při velmi nízkém počtu lokálních relapsů je nejčastější příčinou úmrtí metastatický rozsev. To je impulsem k hledání nových postupů.

Jednou z možností je podat více cyklů indukční chemoterapie před chemoradioterapií, nebo adjuvantní chemoterapii po operaci. Užití indukční chemoterapie má potenciální výhody, protože může zmírnit dysfagii před zahájením RT, omezit potřebu zavedení enterální výživové sondy v průběhu chemoradioterapie a je většinou možné dodržet plánované dávky. V porovnání s tím je podávání chemoterapie v pooperačním období často zne-možněno intolerancí nemocného.

Samostatnou kapitolou přesahující rozsah tohoto článku je technika radioterapie – otázka objemu, dávky, frakcionace a významu zařazení brachyterapie do léčebného algoritmu. Další studovanou možností je zařazení nových cytotoxických látek do studií s kombinovanou léčbou, zejména taxanů, irinotekanu nebo oxaliplatinu.

Paklitaxel prokázal aktivitu u karcinomu jícnu, v monoterapii byla dosažena četnost odpovědí 32% (35) u lokálně pokročilých inoperabilních a metastazujících případů. Kombinace karboplatina a paklitaxel byla použita u více typů nádorů s výhodným poměrem efektivita/toxicita (36, 37).

Výsledky studie fáze II – předoperační chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie u karcinomu jícnu kombinací karboplatina a paklitaxel byly publikovány na ASCO 2000 (38) a bylo zde dosaženo 20% patologické kompletní remise a 33% mikroskopické residuální choroby s mediánem přežití 22 měsíců, ovšem u malého souboru nemocných. Kombinace cisplatinu s paklitaxelem (39) nebo cisplatinu, 5-fluorouracil a paklitaxel konkomitantně s hyperfrakcionovanou RT (40) vedla ovšem k nadměrné eskalaci nežádoucích účinků. Meluch (41) přidal paklitaxel ke kombinaci karboplatina a 5-fluorouracil podávaný v dlouhodobé kontinuální infusí konkomitantně s radioterapií u nemocných s karcinodem jícnu stadia I-III,

kteří byli potenciálně resekabilní a operabilní. Tento režim byl ověřen na souboru 49 pacientů, s velmi dobrou tolerancí a účinností – pCR bylo 46% a u dalších 30% léčených bylo v resekatu jícnu jen mikroskopické residuum. Dlouhodobá kontinuální infuze 5-FU je pravděpodobně účinnější než podání v jiných schématech, maximalizuje se radiosenzibilizační účinek léku a je nižší slizniční toxicita (42).

Irinotekan s cisplatinou byl hodnocen ve studii fáze I (43) a slibné výsledky jsou obsaženy v recentních studiích fáze II (44,45). Dalšími cytostatiky testovanými ve studiích fáze II předoperační chemoradioterapie je docetaxel (46) a oxaliplatinu (47). Prospěch nových kombinací by měl být ovšem ověřen kontrolovanými randomizovanými studiemi. V této souvislosti začíná být zkoušejícím stále jasnější, že jsme pravděpodobně dosáhli meze prospěšnosti, které může být dosaženo konvenční cytostatickou terapií. Do budoucna se klinický výzkum zaměří na identifikaci molekulárních nádorových markerů, které předpovídají resistenci k CHT a na identifikaci molekulárních nádorových cílů, které by mohly být zasaženy novými látkami. Zájem je také o hodnocení odpovědi na CHRT za použití nových zobrazovacích metod, jako je PET.

Možným markerem citlivosti nebo resistance na CHT je například stupeň exprese cílového enzymu pro 5-FU, tymidilát syntázy (TS) (48). Dalším znakem by mohl být gen ERCC-1, který je spojován s resistencí na cisplatinu (48), známka exprese tubulinových isoformů v nádoru jako projev resistance na taxany (49), nebo exprese topoisomerázy-1, cílového enzymu irinotekanu (50).

Do klinického vývoje rychle vstupují nové cílené léky, zejména látky zasahující trasu pro receptory růstových faktorů - například inhibitory klíčového enzymu tyrosin kinázy nebo látky inhibující nádorovou angiogenesi, další slibnou skupinu jsou také inhibitory cyklooxygenázy-2(54).

Nejslibnější jsou zatím látky, které inhibují signální trasu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGF-R). Monoklonální protilátka C-225, cetuximab, která blokuje EGF-R, jeví syngonii s chemo a radioterapií ve studiích fáze I a II u nádorů hlavy a krku, NSCLC a kolorektálního karcinomu (51,52). Studie u karcinomu jícnu se plánují. Výsledky léčby karcinomu jícnu inhibitory tyrosin kinázy EGF-R jako ZD-1839 (gefitinib) byly již prezentovány v několika sděleních (53,54). Nicméně zavádění těchto nových cílených molekul do standardní klinické praxe je stále na samém počátku v oblasti klinického zkoušení.

Nutriční podpora

Nepříznivý nutriční stav nemocných s karcinodem jícnu je velmi častým jevem a častěji než u jiných malignit může být prů-nikem více kausálních vlivů. V první řadě u nemocných s karcinodem jícnu vede progredující dysfagie trvající někdy řadu měsíců k významnému poklesu váhy, přibližně v 30–50% případů překračující 10 kg nebo 10% tělesné hmotnosti. U části nemocných je přítomen astenický habitus při abusu alkoholu, kouření a nesprávných stravovacích návycích již před vznikem dysfagie (55). Na poklesu váhy se může podílet i nádorová kachektizace v důsledku pokročilého onemocnění. Úbytek na váze více než 10% za 3-6 měsíců před diagnózou nádorového onemocnění je považován za nepříznivý prognostický faktor (56) a někdy může být kontraindikací radikálního multimodálního postupu (57). V případě, že u nemocného s hraničním nebo i normálním stavem nutrice během chemoradioterapie pokračuje váhový úbytek, je úspěšné dokončení léčebného postupu včetně radikální operace ohroženo. Navíc u významné části nemocných (cca 30%) dochází v důsledku konkomitantní chemoradioterapie k přechodnému zhoršení dysfagie v důsledku postiradiační esofagitidy, a chemoterapie svým emetogenním účinkem také může ztrátu na váze prohlubovat. U nemocných s iniciální ztrátou váhy jsou tyto vedlejší účinky často výraznější (58), bývá nižší PS a kontraindikace k operaci. Tyto souvislosti mohou být příčinou horší prognózy nemocných s před-

léčebnou a během terapie pokračující ztrátou váhy. Důsledná a systematická nutriční podpora nemocných léčených konkomitantní chemoradioterapií může zlepšit léčebné výsledky. Základní opatření spočívají v udržení možnosti enterálního přívodu potravy – při těsné stenose jícnu je indikováno zavedení nasogastrické, resp. nasojejunální sondy. Expandibilní metalický stent není při radikálním léčebném záměru vhodný, protože může zvýraznit nežádoucí účinky chemoradioterapie a znesnadňuje nebo i znemožňuje zamýšlený chirurgický výkon. Per os nebo do sondy je podávána enterální výživa doplňková nebo plná podle denního kalorického příjmu a vývoje tělesné hmotnosti. Podpurná parenterální výživa je nutná v některých indikovaných případech zejména při komplikacích v průběhu terapie.

Terapie pokročilého stadia

Většina onemocnění karcinomem jícnu je v současné době zjišťována ve stadiu generalizovaném, to znamená se vzdálenými metastázami, kdy není šance na úspěch léčby s kurativním záměrem, ať už operační nebo kombinované. Tito nemocní mají očekávanou délku života kolem 6 měsíců a většinou významné symptomy nemoci.

Paliativní lokální metody

Vzhledem k tomu, že hlavním problémem nemocných s pokročilým karcinomem jícnu je dysfagie až úplná afagie většinou doprovázená nutriční karencí, má rychlé řešení této obtíže velký význam pro kvalitu života těchto pacientů. V současné době s explozivním rozvojem endoskopických intervenčních metod ustoupila do pozadí nutnost paliativní by-pass operace a metodou volby je zavedení expandibilního, nyní většinou metalického stentu. Význam paliativní radioterapie po zavedení stentu je nejistý. I když někteří autoři doporučují radioterapii po tomto výkonu s ohledem na možné mírné prodloužení přežití (63), může naopak ozáření vést k většímu riziku vzniku píštěle nebo krvácení (64). Efekt RT na zmírnění dysfagie se může uplatnit v těch případech, kdy expandibilní stent není dosažitelný, nebo jej není možné zavést z technických důvodů – zejména při lokalizaci nádoru těsně nad kardií. V těch případech, kdy se nezdaří udržet průchodnost jícnu, je nezbytné zavést enterální výživu cestou perkutánní endoskopické eventuelně chirurgické gastrostomie.

Paliativní chemoterapie

U nemocných s karcinomem jícnu ve IV. klinickém stadiu je chemoterapie účinná, ale její vliv na prodloužení života je nejistý a vedlejší účinky významné (65–67). Cytostatika aktivní v monoterapii jsou cisplatina, 5-fluorouracil, mitomycin, pro

adenokarcinomy gastroesofageálního přechodu též látky používané u karcinomu žaludku – adriamycin, metotrexat, etoposid. Nejčastěji užívaná kombinace pro léčbu nádoru jícnu je cisplatina a 5-fluorouracil s četností odpovědi 25–45 % a mediánem přežití 7 měsíců. V klinických studiích fáze II jsou zkoušena cytostatika poslední generace jako je paklitaxel, docetaxel a irinotekan (68–71).

Součástí těchto novějších studií je hodnocení kvality života a ovlivnění symptomů, z kterých vyplývá, že zmírnění dysfagie koresponduje s četností protinádorové odpovědi v rozsahu cca 40–50 % a u těchto nemocných dochází též k příznivému ovlivnění kvality života. Prospěch těchto nových kombinací je ovšem nutné ověřit v randomizovaných studiích. Na základě dosavadních zkušeností lze doporučit chemoterapii u mladších nemocných, s aktivním přístupem k léčbě, v dobrém celkovém stavu.

Závěry

Resekce jícnu je standardním léčebným postupem pro nemocné s operabilním nálezem, s dlouhodobým přežíváním do 20 %. Předoperační nebo pooperační radioterapie samotná není doporučována jako součást standardní léčby.

U inoperabilních pacientů nebo u vysokého operačního rizika při lokalizovaném karcinomu je standardním postupem konkomitantní chemoradioterapie.

Zejména pro nemocné v dobrém celkovém stavu a v mladším věku by měl být metodou volby multimodální postup založený na předoperační konkomitantní chemoradioterapii s následnou resekcí.

Dosažení patologické kompletní remise po chemoradioterapii je hodnoceno jako nezáviselý faktor prognózy dlouhodobého přežití. Předoperační hodnocení odpovědi na CHRT za použití nových zobrazovacích metod, jako je PET, by mohlo pomoci identifikovat respondery od non-responderů na neoadjuvantní léčbu.

Úbytek na váze více než 10 % za 3–6 měsíců před diagnózou nádorového onemocnění je považován za nepříznivý prognostický faktor. Důsledná a systematická nutriční podpora nemocných léčených konkomitantní chemoradioterapií může zlepšit léčebné výsledky.

Ačkoli použití cytostatik poslední generace přináší mírné zlepšení, je pravděpodobné, že konvenční chemoterapii nebude možné dosáhnout eradikace mikrometastáz a významný pokrok v léčbě je očekáván od cílených léků, které zasahují procesy jako je tyrosin-kinázová signální trasa, apoptóza, regulace buněčného cyklu a angiogeneze.

Podporováno grantem IGA MZ ČR 7530-3

Literatura

1. Novotvary 2000 ČR, ÚZIS ČR 2004, str.68
2. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14, suppl.5:128
3. Onkologický registr, 2004, osobní komunikace
4. Ginsberg RJ: Cancer treatment in the elderly. *J Am Coll Surg* 1998;187(4):427
5. Wu PC, Posner MC. Význam chirurgické léčby v terapii karcinomu jícnu. *The Lancet Oncology – české vydání* 2003;2(4):277-285
6. Malthaner R, Wong RKS, Rumble RB et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer. *Practice Guideline Report #2/11*, April 16, 2002. http://www.cancercare.on.ca/access_PEBG.htm
7. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (oesophageal cancer collaborative group). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;41(3):579-83
8. Fok M, McShane J, Law SYK et al. Prospective randomised study in the treatment of oesophageal carcinoma. *Asian J Surg* 1994;17:223-9
9. Iizuka T, Ide H, Kakegawa T et al. Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 1988;93:1054-8

10. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM et al. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:242-8
11. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery with surgery alone for localized esophageal cancer. *A Engl J med* 1998;339:1979-84
12. Kok TC, van Lanschoot J, Siersema PD et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized controlled trial. *Proc ASCO* 1997;16:277a. Abstract 984
13. Bonn D. Medical research council (MRC) randomised phase III trial of surgery with or without pre-operative chemotherapy in resectable cancer of the oesophagus. *Lancet Oncol* 2000;May:5
14. Pouliquen X, Levard H, Hay JM et al. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. *French Associations for Surgical Research. Ann Surg* 1996;223:127-33
15. Ando A, Iizuka T, Ide H et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:205-9

16. Ando A, Iizuka T, Ide H et al. A randomized trial of surgery alone vs surgery plus postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9204). *Proc ASCO* 1999;18:269a. Abstract 1034
17. Earlam R, Cunha-Mêlo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67: 457-61
18. Earlam R. An MRC prospective randomised trial of radiotherapy versus surgery for operable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:8-12
19. Coia LR, Minsky BD, Berkey BA et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 patterns of care study. *J Clin Oncol* 2000;18(3):455-62
20. Wong RKS, Malthaner RA, Zuraw L et al. 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(4): 930-42
21. 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). *JAMA* 1999;281:1623-27
22. Hironaka S, Ohtsu A, Boku A et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3NanyM0 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57(2):425-33
23. Malhaire JP, Labat JP, Lozac P et al. Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2): 429-37
24. Leichman L, Herskovic A, Leichman CG et al. Preoperative therapy for squamous-cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987; 5: 365-370
25. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C et al. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1118-23
26. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc ASCO* 2002;21:130a. Abstract 519
27. Walsh TN, Noonan A, Hollywood D et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *A Engl J Med* 1996;335(7):462-67
28. Bosses JF, Gignoux M, Triboulet JP et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *A Engl J Med* 1997;337(3):161-7
29. 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(2):305-13
30. Suntharalingam M, Moughan J, Coia L et al. The national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus: results of the 1996-1999 patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(4):981-7
31. Urschel JD, Vasan 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
32. Fiorica F, Camma C, Venturi A et al. Preoperative radiotherapy and chemotherapy in patients with esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002.; 54(2Suppl):130. Abstract 220
33. Fiorica F, DiBona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53(7): 925-30
34. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(7):754-61
35. Ajani JA, Ilson DH, Daughery K et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1086-1091
36. Schiller JH, Harrington D, Sandler A et al. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:1a
37. Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zolnick B et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol* 1998, 16:255 – 260
38. Berg D., Clamon G., Riggs C Jr. et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin chemotherapy combined with radiation and surgery for the treatment of patients with epidermoid or adenocarcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19: 321a
39. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicky LA et al. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *J Clin Oncol* 2000, 18 (10):2032-2039
40. Wright CD, Wain JC, Lynch TJ et al. Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy: a phase I and II study. *J thor Cardiovasc Surg* 1997, 114:811-816
41. Meluch AA, Hainsworth JD, Gray JR et al. Preoperative combined modality therapy with paclitaxel, carboplatin, prolonged infusion 5-fluorouracil and radiation therapy in localized esophageal cancer: preliminary results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *The Cancer J* 1999, (2):84-91
42. Meta-analysis Group in cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16:301-308.
43. Anderson S, Ilson D, Bains M et al. Phase I trial of cisplatin and escalating dose irinotecan given weekly with concurrent radiation in locally advanced esophageal cancer. *Proc ASCO* 2001, 20: abstract 629
44. Ajani JA, Komaki R, Walsh GL et al. CPT-111 plus cisplatin as induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in resectable carcinoma of the esophagus and GE junction. *Proc ASCO* 2001, 20:abstract, 521
45. Knox JJ, Darling G, Guindi M et al. A phase II study to assess the efficacy of combined preoperative irinotecan/cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy followed by surgery for potentially resectable esophageal cancer. *Proc ASCO* 2004, 23: abstract, 4063
46. Pasini F, DeManzoni G, Durante E et al. High pathological response rate in esophageal cancer after neoadjuvant radiotherapy and concomitant weekly chemotherapy with dose escalating of docetaxel. *Proc ASCO* 2004, 23: abstract, 4059
47. Leichman L, Pendyala L, Leichman CG. Definitive and neoadjuvant therapies for esophageal and gastroesophageal junction tumors: a look back and toward the future. *Semin Oncol.* 2003, 30(4),suppl 11, 11-18 .
48. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998, 16: 309-316
49. Kavallaris M, Kuo DYS, Burkhardt CA et al. Taxol-resistant epithelial ovarian tumours are associated with altered expression of specific beta-tubulin isotypes. *J Clin Invest* 1997, 100:1282-1293
50. Pommier Y, Leterre F, Fesen MR et al. Cellular determinants of sensitivity and resistance to DNA topoisomerase inhibitors. *Cancer invest* 1994, 12: 530-542
51. Raben D, Helfrich B, Chan D et al. Anti-EGFR antibody potentiates radiation and chemotherapy cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo. *Proc ASCO* 2001, 20: abstract, 1026
52. Saltz L, Rubin M, Hochster H et al. Cetuximab plus irinotecan is active in CPT-11-refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. *Proc ASCO* 2001, 20: abstract, 7
53. Ferry DR, Anderson M, Beddows K et al. Phase II trial of gefitinib (ZD 1839) in advanced adenocarcinoma of the esophagus incorporating biopsy before and after gefitinib. *Proc ASCO* 2004, 23: abstract, 4021
54. Vervenne WL, Bollen JM, Bergman JJGH et al. Evaluation of the antitumor activity of gefitinib (ZD 1839) in combination with celecoxib in patients with advanced esophageal cancer. *Proc ASCO* 2004, 23: abstract 4054.
55. Gallus S, LaVecchia C, Levi F et al. Leanness and squamous cell oesophageal cancer. *Annals of Oncol.*2001,12(7):975-979
56. Hennequin C, Gayet B, Sauvanet A et al: Impact on survival of surgery after concomitant chemoradiotherapy for locally advanced cancers of the esophagus. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001,49(3): 657-664
57. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al.: Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent 5-fluorouracil/cisplatin chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A phase II study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1998, 40:1061-1066
58. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D: Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Europ J Cancer*, 1998, 34(4):503-509
59. Pázdro A, Šmejkal P, Tvrdouň J, Šmejkal M: Barrettův jícen – přehled za 10 let. *Česká a Slovenská gastroenterologie a hepatologie* 2001, roč. 55, č. 4, s. 142 –146
60. Pafko P, Kabát : Therapy of spinocellular carcinoma of the esophagus. *Rozhl Chir.* 1994 Feb;73(1):24-5. Czech.
61. Pázdro A: Chirurgie jícnu in Pafko et al: Causae mortis v chirurgii II – monografie, Grada, 2004
62. Pafko P, Betka J, Kabat J. Karcinom krčního jícnu. *Rozhl Chir.* 1994 Mar;73(2):69-71. Czech.
63. Kharadi MY, Qadir A, Khan FA et al: Comparative evaluation of the therapeutic approaches in stage III and IV squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with conventional radiotherapy and endoscopic treatment in combination and endoscopic treatment alone : a randomized prospective trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1997,39 (2): 309-320
64. Nishimura Y, Nagata K, Katano S et al: Severe complications in advanced esophageal cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents: a questionnaire survey of the Japanese society fo esophageal diseases. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 2003, 56 (5): 1327-1332
65. Schmid EU, Alberts AS, Greef F, et al. The value of radiotherapy or chemotherapy after intubation for advanced esophageal carcinoma – a randomized trial. *Radioth Oncol.* 1993, 28:27-30
66. Levard H, Pouliquen X, Hay JM, Fingerhut A, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced esophageal squamous carcinoma: a multicentre randomized controlled trial. The French Association for Surgical Research. *Uer. J Surg* 1998, 164:849-857
67. Bleiberg H, Controy T, Paillet B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997, 33:1216
68. Polee MB, Eskens FA, van der Burg ME et al. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br. J Cancer* 2002, 86: 669-673
69. Ajani JA. Docetaxel for gastric and esophageal carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 2002, 16(6 suppl 6):89-96
70. Enzinger PC, Ilson DH. Irinotecan in esophageal cancer . Review. *Oncology (Huntingt)* 2000, 14(12 suppl 14):26-30