

# Leczenie skojarzone raka przełyku

Michał Janiszewski<sup>1</sup>, Ludmiła Grzybowska-Szatkowska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I Oddział Radioterapii. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli

<sup>2</sup> Zakład Onkologii. Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

## STRESZCZENIE

Rak przełyku jest nowotworem o złym rokowaniu (5-letnie przeżycie dotyczy około 10% chorych) i stanowi około 2% wszystkich nowotworów w Polsce. Na świecie zajmuje ósme miejsce pod względem zachorowalności oraz szóste pod względem umieralności wśród nowotworów. Rak przełyku jest nowotworem w którym wiele czynników wpływa na wybór strategii leczenia. Do tych czynników zaliczamy między innymi stopień zaawansowania nowotworu jak i typ histopatologiczny. Podstawowe metody leczenia tego nowotworu to leczenie operacyjne oraz radiochemioterapia. Jedną z najbardziej trudnych decyzji podejmowanych przy planowaniu leczenia jest ustalenie operacyjności nowotworu i związanego z tym ustalenia dalszego postępowania. W niniejszym artykule dokonano przeglądu literatury potwierdzającego skuteczność danego sposobu postępowania w zależności od stopnia zaawansowania i typu histopatologicznego nowotworu.

**Słowa kluczowe:** rak przełyku, radioterapia, chemioterapia, leczenie skojarzone

**Adres do korespondencji:** Michał Janiszewski  
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, 20-090 Lublin  
E-mail: j.janis@wp.pl

**Liczba słów:** 3083 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 29

**Received:** 15.07.2017

**Accepted:** 15.09.2017

**Published:** 29.09.2017

## WSTĘP

Rak przełyku jest nowotworem stosunkowo rzadkim w Polsce o złym rokowaniu (5-letnie przeżycie dotyczy około 10% chorych) i stanowi około 2% wszystkich nowotworów w Polsce [1]. Na świecie zajmuje ósme miejsce pod względem zachorowalności (w 2012 r zanotowano 456 nowych zachorowań) oraz szóste pod względem umieralności (w 2012 r zanotowano około 400 zgonów) wśród nowotworów [2]. Zarówno krzywa zachorowalności jak i umieralności na ten nowotwór w Polsce od lat utrzymuje się na podobnym poziomie. Najtrudniejszą decyzją wydaje się być zaplanowanie leczenia już po uzyskaniu wyniku histopatologicznego potwierdzającego rozpoznanie nowotworu. Nie tylko stopień zaawansowania klinicznego, stan sprawności ogólnej, przebyte i aktualne choroby współistniejące, ale również typ histologiczny i lokalizacja nowotworu ma znaczący wpływ na wybór strategii postępowania. Nie można również zapomnieć o ważnym aspekcie jakim jest współpraca między chirurgami, onkologami klinicznymi oraz radioterapeutami. Z tego powodu przy podejmowaniu decyzji odnośnie kwalifikacji chorego do leczenia, powinny odbywać się konsylia z udziałem specjalistów wyżej wymienionych dziedzin oraz lekarza radiologa.

Z uwagi na niespecyficzne i często bagatelizowane przez chorych wczesne objawy raka przełyku, nowotwór ten rozpoznawany jest z reguły w znacznym stopniu zaawansowania.

## Leczenie w niskich stopniach zaawansowania

U pacjentów, u których rozpoznano nowotwór w niskich stopniach zaawansowania – Tis/HGD (Tumour in situ/High-grade dysplasia), T1a (tzw rak śródśluzówkowy) możliwe jest zastosowanie endoskopowej resekcji śluzówki (EMR-endoscopic mucosal resection) lub ablacji. Leczenie to powinno być jednak poprzedzone bardzo dokładną diagnostyką zarówno obrazową jak i endoskopową i być prowadzone w ośrodkach

o najwyższej referencyjności. Naciekanie warstwy podśluzowej przez nowotwór czyli zaawansowanie T1b jest już wskazaniem do bardziej agresywnego leczenia – operacji lub radiochemioterapii.

### Leczenie choroby zaawansowanej

U pozostałych chorych z rozpoznaniem raka przełyku w stopniach wyższych leczonych z założeniem radykalnym wskazana jest operacja lub leczenie skojarzone. Trudności z ustaleniem najwłaściwszego postępowania są u chorych z rakiem przełyku odcinka piersiowego (stopnie cT2-T4, N0-N+, M0). W chwili obecnej nie ma jednoznacznie ustalonego postępowania w tym odcinku przełyku. Do wyboru są trzy opcje terapeutyczne: samodzielna operacja, radiochemioterapia z następową operacją, operacja z następową radiochemioterapią (w przypadku braku radykalności zabiegu), samodzielna radiochemioterapia (zalecana przede wszystkim u chorych z przeciwwskazaniami do operacji lub u chorych nie wyrażających zgody na zabieg operacyjny). Z punktu widzenia radioterapeuty, przy przygotowywaniu planu napromieniania, kluczowa jest informacja czy chory jest planowany do leczenia operacyjnego, bowiem od tego zależy dawka całkowita podana z radioterapii. Niestety chirurdzy tylko w niektórych przypadkach są pewni co do możliwości przeprowadzenia operacji po radioterapii. Radioterapeuta staje więc często przed wyzwaniem ustalenia dawki całkowitej nie wiedząc jak potoczą się losy chorego. Ocena skuteczności leczenia wykonywana jest już w różnym czasie po zakończonym napromienianiu i możliwość „dodania” kilku frakcji w przypadku braku następowej operacji jest niezasadna z radiobiologicznego punktu widzenia.

### Samodzielna radioterapia lub chemioterapia

Dotychczasowe wyniki badań klinicznych wyraźnie wykazały, że samodzielna radioterapia (zarówno teleradioterapia jak i brachyterapia) może być stosowana wyłącznie w leczeniu paliatywnym. Stosowane frakcjonowanie przy użyciu wiązek zewnętrznych to 10 frakcji po 3 Gy lub 5 frakcji po 4 Gy. Jedną z opcji paliatywnego postępowania jest brachyterapia. W przypadku brachyterapii stosuje się napromienianie od jednej frakcji po 10 Gy do 2-3 po 6-7 Gy. [3,4,5] Samodzielna radioterapia znajduje również zastosowanie u tych chorych, którzy nie wyrażają zgody na zabieg operacyjny lub

są zdyskwalifikowani z zabiegu z powodu chorób współistniejących i nie są kandydatami do leczenia skojarzonego – radiochemioterapii.

Również samodzielna chemioterapia nie znalazła zastosowania w leczeniu radykalnym.

### Samodzielna operacja

Metoda ta jeśli jest już proponowana dotyczy raczej chorych z rozpoznaniem innym niż szyjny odcinek przełyku, gdzie preferowaną metodą jest radiochemioterapia z uwagi na

podobne wyniki odległe oraz brak okaleczającego charakteru jaki niesie za sobą zabieg operacyjny. Wyniki 2-letniego przeżycia chorych po samodzielnym leczeniu operacyjnym wahają się od 26 do 37% [6,7].

### Samodzielna radiochemioterapia

Istotne znaczenie w wyborze postępowania leczniczego ma lokalizacja raka przełyku oraz typ histopatologiczny. W lokalizacji szyjnej raka płaskonabłonkowego preferowaną metodą jest samodzielna radiochemioterapia. W przypadku uzyskania całkowitej remisji po leczeniu, nie jest zalecana następową operacją gdyż nie ma ona wpływu na przeżycia całkowite, a jedynie na zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych przy dużym ryzyku śmiertelności związanej z leczeniem (w grupie z następową operacją ryzyko zgonu – 12,8% w stosunku do 3,5% samodzielnej radiochemioterapii,  $P = 0,03$ ) [8]. Pewne kontrowersje budzi ustalenie dawki całkowitej radioterapii. Część radioterapeutów uważa, nie co w analogii do leczenia nowotworów głowy i szyi, że dawka 60 Gy lub nawet 66 Gy powinna być standardem (czego dopuszczają zalecenia Polskiej Unii Onkologicznej). Odmienne zalecają wytyczne amerykańskie – National Comprehensive Cancer Network (NCCN wersja 2.0 2016) [9], które wskazują na dawkę całkowitą rzędu 50–50.4 Gy. W badaniach klinicznych stosowane dawki w chemioradioterapii neoadjuwantowej wahają się od 30 Gy do 64,8 Gy. W badaniu Radiation Therapy Oncology Group 94-05 (RTOG 9405) [10] porównano podwyższoną dawkę całkowitą radioterapii (64,8 Gy) do standardowej dawki (50,4 Gy). Dodatkowa dawka 14,4 Gy była podawana jako tak zwany „boost”, czyli na obszar guza a nie regionalnych węzłów chłonnych. Nie uzyskano jednak wzrostu przeżywalności chorych ani poprawy w kontroli miejscowo-regionalnej. Stwierdzono nawet większą umieralność w grupie chorych poddanych radioterapii z użyciem wyższej dawki całkowitej jednak bez jedno-

znacznego związku z wyższą dawką (siedem spośród jedenastu zgonów wystąpiły u pacjentów, którzy otrzymali dawkę 50,4 Gy lub mniejszą) [10]. Próbę odpowiedzi na sens eskalacji dawki całkowitej w radioterapii raka przełyku podjęli również amerykańscy badacze De, Rhome, Ducate, Buckstein [11]. Dokonali Oni na podstawie analizy Narodowej Bazy Danych w USA (The National Cancer Data Base – NCCDB) zastosowania różnych dawek całkowitych w radiochemioterapii oraz ich wpływu na przeżycia całkowite. Przeanalizowali wyniki leczenia chorych w stadium zaawansowania I-III w latach 2004-2013, którzy otrzymali dawkę nie mniejszą niż 50 Gy oraz nie większą niż 74 Gy. Autorzy dokonali stratyfikacji do 3 grup. Pierwsza grupa dotyczyła chorych, którzy otrzymali standardową dawkę 50-50,4 Gy („niską”), druga grupę dawkę między 50,4 a 66 Gy („średnią”). Trzecią grupę stanowili chorzy, którzy mieli dawkę eskalowaną do 66-74 Gy („wysoką”). Ponownie nie stwierdzono aby „średnie” ( $P=0,15$ ) oraz „wysokie” ( $P=0,39$ ) dawki radioterapii miały wpływ na zwiększenie odsetka przeżyć całkowitych (OS-overall survival). Analiza OS z uwzględnieniem jedynie podziału na dawkę 50-50,4 Gy a powyżej  $> 50,4$  Gy również nie wykazała istotnych różnic statystycznych. Co ciekawe zdecydowana większość chorych poddanych analizie (73%) otrzymała dawki większe niż zalecane przez NCCN oraz przez RTOG 94-05. Zysk z zastosowania wyższych dawek w niektórych badaniach odnosił się tylko do wydłużenia okresu do wznowy lokoregionalnej.

Wydaje się że zastosowanie techniki radioterapii z modulowaną intensywnością dawki (Intensity-modulated radiotherapy – IMRT) w nowotworach przełyku oraz połączenia przełykowo-żołądkowego umożliwi w niektórych przypadkach zmniejszenie obszaru napromieniania i bezpieczne podanie dawki 60 Gy, a nawet 66 Gy [12]. Obecnie niezalecane jest napromienianie dawką elektywną niezajętych węzłów chłonnych [12].

W marcu 2017 r ukazała się publikacja [13] dotycząca retrospektywnej analizy chorych z rakiem przełyku leczonych radiochemioterapią opartą o paklitaksel z karboplatiną. Oceniono 66 pacjentów leczonych w dwóch ośrodkach onkologicznych. Schemat leczenia był podobny jak w badaniu CROSS (Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study) czyli radioterapia z wiązki zewnętrznej (28 frakcji 1.8 Gy) w połączeniu z podawaniem 1 raz w tygodniu karboplatyny ( $AUC = 2$ ) oraz

paklitakselu (50 mg / m<sup>2</sup>) przez 6 tygodni. Średnie przeżycie całkowite wyniosło 13 miesięcy (95% confidence interval [CI] 4,7-21,5 miesiąca), a 2-letni okres czas przeżycia osiągnięto u 30% pacjentów (95% CI:18%-42%). Po dwóch latach u 26% pacjentów doszło do wznowy miejscowej (95% CI:15%-37%), a u 49% pojawiły się przerzuty odległe (95% CI:36%-64%). Objawy dysfagii ustąpiły u 70% chorych po 3 miesiącach od zakończenia leczenia. Główną toksyczność stanowiły powikłania hematologiczne. Aktualnie nie ma bezpośrednio badania klinicznego, które porównało by schemat oparty na paklitakselu z karboplatiną z od dawna już stosowanymi 4 cyklami 5 fluorouracylu z cisplatiną, którego skuteczność została potwierdzona między innym w badaniu RTOG 85-01 . W badaniu tym wykazano zysk z dodania chemioterapii do radioterapii w postaci zarówno średniego przeżycia (14 vs. 9 miesięcy), jak i 5-letniego przeżycia całkowitego (27% vs. 0%) [14].

Ciekawą analizą wydawałaby się ocena wpływu długości, a nie głębokości nacieku raka przełyku na wyniki odległe radiochemioterapii. Gdyż nie głębokość nacieku, a długość nacieku ma większy wpływ na obszar, który będzie napromieniany, a co za tym idzie również na toksyczność leczenia.

## Leczenie przedoperacyjne

W celu zmniejszenia nawrotów miejscowych lub rozsiewu do narządów odległych poszukiwane są różne metody leczenia skojarzonego.

W krajach Europejskich leczenie przedoperacyjne opiera się głównie na zastosowaniu radiochemioterapii. Natomiast w Japonii standardem leczenia przed operacyjnego jest samodzielna chemioterapia. Japońscy lekarze niechętnie podchodzą do radiochemioterapii zwracając uwagę, że większość badań dotyczyła chorych z gruczolakorakiem (w populacji japońskiej dominującym typem histologicznym jest rak płaskonabłonkowy), a najczęściej stosowanym zabiegiem nie była ezofagektomia przezklatkowa z pełną trójpolową limfadenektomią, która wg opinii japońskich lekarzy prowadzi do lepszej kontroli miejscowej (W Europie i USA częściej praktykowanym zabiegiem jest limfadenektomia dwupolowa w zakresie węzłów chłonnych śródpiersia i nadbrzusza) minimalizując ryzyko powikłań [14].

Bardzo ważnym badaniem które powinno dać odpowiedź jaki schemat leczenia jest najsukuczniejszy, jest obecnie trwające trój ramienne

badanie III fazy (Japan Clinical Oncology Group – JCOG1109, NExT study) [15] rozpoczęte w listopadzie 2012 r w Japonii, w którym analizowane są 3 schematy leczenia poprzedzające ezofagektomię z limfadenektomią: chemioterapia PF (cis-platyna, 5-fluorouracyl), chemioterapia DCF (docetaxol, cis-platyna, 5-fluorouracyl) lub chemioradioterapia w oparciu o schemat PF u chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. Pacjenci w grupie z chemioterapią PF otrzymują 2 cykle w oparciu o cisplatinę 80 mg/m<sup>2</sup> 1 dz oraz 5-fluorouracyl 800 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1–5 co 3 tygodnie. Pacjenci w grupie z chemioterapią DCF otrzymują 3 cykle w oparciu o docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup>, cisplatinę 70 mg/m<sup>2</sup> 1 dzień oraz 5-fluorouracyl 750 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1–5, co 3 tygodnie. Pacjenci w grupie z radiochemioterapią otrzymują 2 cykle w dawce cisplatiną 75 mg/m<sup>2</sup> 1 dzień oraz 5-fluorouracyl 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1–4, powtarzanych co 4 tygodnie z jednoczasową radioterapią w dawce 41.4 Gy/23 fr. Planowane jest włączenie 501 pacjentów w ciągu 6,25 roku. Głównym punktem końcowym jest całkowite przeżycie, a drugorzędowymi punktami końcowymi są: przeżycie wolne od progresji, odsetek radykalnej mikroskopowo resekcji (R0), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, odsetek pełnych odpowiedzi patologicznych oraz zdarzenia niepożądane.

Badanie Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study (CROSS) [16] rozpoczęte w 2004 roku wykazało zysk z zastosowania leczenia skojarzonego w postaci przedoperacyjnej chemioradioterapii (5 podań karboplatyny AUC 2 mg/ml/min oraz paklitaksel 50 mg/m<sup>2</sup>) w stosunku do samodzielnej operacji. Dawka w radioterapii wynosiła (41.4 Gy/23 frakcje), a w obszarze napromieniania nie znajdowały się pola elektywne. Ok. 82 % chorych stanowili chorzy z nowotworem dolnego odcinka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego. 75% stanowili chorzy z rozpoznaniem raka gruczołowego. Resekcją mikroskopowo radykalną (R0) w grupie chorych z przedoperacyjną radiochemioterapią uzyskano u 92% względem 69% chorych poddanych samej operacji. U 23% chorych na raka gruczołowego potwierdzono histopatologicznie całkowitą odpowiedź. Odsetek chorych przeżywających 5 lat wynosił odpowiednio 47% vs 34%, a mediana przeżycia całkowitego 49 miesięcy vs 24 miesiące. Co ciekawe podobne długoterminowe wyniki uzyskano u chorych zarówno z rakiem gruczołowym jak i płaskonabłonko-

wym. Badanie to było ważne z jeszcze jednego powodu, bowiem wykazało mniejszą toksyczność niż dotychczas stosowana radiochemioterapia w oparciu o cisplatinę i 5-fluorouracyl. Na chwilę obecną nie ma wyników badań, które bezpośrednio porównywały by oba schematy leczenia.

Chińscy badacze dokonując metaanalizy [17] dotyczącej zastosowania przedoperacyjnej radiochemioterapii przeglądając 1120 badań zakwalifikowali do niej tylko 16 badań (z udziałem około 849 pacjentów). Połączone wyniki po raz kolejny wskazują na zysk z radiochemioterapii przedoperacyjnej względem samej operacji. Zysk dotyczył przeżycia 1-rocznego (risk ratio [RR]: 1,07, 95% CI: 1,02-1,13), 3-letniego (RR: 1,26, 95% CI: 1,14-1,39) i 5-letniego (RR: 1,36, 95% CI: 1,18-1,56). Co ważne nie wykazano aby radiochemioterapia przedoperacyjna miała wpływ na wzrost śmiertelności pooperacyjnej (RR: 1,17, 95% CI: 0,56-2,44) (17).

Obecnie trwa nabór do badania III fazy (NCT01726452 – NEOadjuvant Trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric Junction International Study (Neo-AEGIS) [18], które ma za zadanie porównać bezpośrednio schemat chemioterapii stosowany w badaniu MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) oraz schemat chemioradioterapii zgodny ze stosowanym w badaniu CROSS. Do badania będą kwalifikowani chorzy z rozpoznaniem cT2-3 N0-1 M0 raka gruczołowego przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego (Gastroesophageal Junction Cancer – GEJ).

Badacze z Uniwersytetu Medycznego w Atlancie [19] dokonali retrospektywnej analizy ponad 11 tysięcy pacjentów z rozpoznaniem raka przełyku. Z analizy wykluczyli pacjentów leczonych wcześniej z powodu innego nowotworu, chorych z rakiem przełyku odcinka szyjnego w stopniu zaawansowania T1N0 oraz z przerzutami odległymi. Wyniki jakie uzyskali wskazują na zysk z leczenia skojarzonego w porównaniu do samodzielnej radiochemioterapii: odpowiednio – średnie przeżycie 32,5 miesiąca vs 14,2 miesiąca, a odsetek 10 letnich przeżyć – 23.8% vs 6.1%.

### Indukcyjna chemioterapia

Niedawno publikowane były wyniki badania II fazy SAKK 75/02 (Swiss Group for Clinical Cancer Research) [20], w którym przeanalizowano zastosowanie indukcyjnej chemioterapii w oparciu o cisplatinę 75 mg/m<sup>2</sup> i docetaksel



75 mg/m<sup>2</sup> w 1 i 22 dniu z następującą radiochemioterapią z cisplatyną 25 mg/m<sup>2</sup> i docetakselem 20 mg/m<sup>2</sup> 1 x w tygodniu. Następnie chory był kierowany na operację. W badaniu tym dawka całkowita radioterapii wynosiła 45 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8 Gy. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 36,5 miesiąca, a mediana przeżycia bez nawrotu choroby wyniosła 22,8 miesiąca. Ze wszystkich włączonych pacjentów do badania 82% zakończyło terapię neoadjuwantową i przeżyło 30 dni po zabiegu.

### Chemoterapia PF w porównaniu do DCF

W odniesieniu do chemioterapii wyniki zastosowania schematu PF pozostają niezadowolające pod kątem kontroli miejscowej, toksyczności i korzyści dla wyniku z zastosowania następczej operacji. Wskazane jest więc poszukiwanie bardziej skutecznych schematów w celu poprawy rokowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku. Terapia DCF jest obiecującym schematem, ponieważ niektóre doniesienia wykazały doskonałe wyniki kontroli miejscowej zarówno klinicznej jak i patologicznej. Jednakże problemy z tym schematem obejmują wysoką częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego, w tym gorączki neutropenicznej, utraty apetytu, biegunki lub zaparcie oraz ogólnego zmęczenia. Ważne wydaje się więc opracowanie również odpowiedniego schematu leczenia wspomagającego, które mogłoby ograniczyć skutki działań niepożądanych. Yokota i współpracownicy [21] porównali skuteczność samodzielnej chemioterapii DCF względem chemioterapii PF jako chemioterapii indukcyjnej dla miejscowo zaawansowanego nowotworu złośliwego przełyku. Uzyskali oni u 6 z 16 pacjentów otrzymujących schemat DCF odpowiedź histologiczną na leczenie w porównaniu do 1 z 14 pacjentów, których stosowano schemat PF. Stwierdzili oni, że chemioterapia indukcyjna DCF może być opcją do klasycznej terapii początkowo nierozstrzygalnego, lokalnie zaawansowanego raka przełyku. Schemat DCF nie powodował zwiększonych powikłań pooperacyjnych w porównaniu z schematem PF. Również przerzuty odległe po operacji obserwowano u 7/10 pacjentów ze schematem PF w porównaniu do 5/12 pacjentów z DCF.

### Chemioterapia okołoperacyjna

Uznana rolę w leczeniu raka gruczołowego zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego w sta-

dium zaawansowania lokoregionalnego ma chemioterapia okołoperacyjna oparta o schemat ECF (epirubicyna, cisplatyna i 5-fluorouracyl w ciągłym, 21-dniowym wlewie) lub PF (cisplatyna, 5-fluorouracyl) składająca się z 3 cykli przed i 3 cykli po operacji co potwierdziło badanie MAGIC [22, 23]. Postępowanie takie w stosunku do samego zabiegu zwiększa częstość doszczętnych resekcji oraz znacząco wydłuża czas przeżycia (z 20 miesięcy na 24 miesiące), poprawa 2 i 5 letniego przeżycia wyniosła odpowiednio z 31 do 45% oraz z 23 do 36%.

### Radioterapia/radiochemioterapia pooperacyjna

Według zaleceń NCCN (2.2016) [9] w raku płaskonabłonkowym po resekcji R0 zalecana jest obserwacja, a w przypadkach resekcji mikroskopowo (R1) lub makroskopowo (R2) nieradykalnej - chemioradioterapia w oparciu o 5-fluorouracyl. W odniesieniu do raka gruczołowego wg NCCN u chorych po zabiegu radykalnym z rozpoznanymi przerzutami do węzłów chłonnych lub w wybranych przypadkach >pT2 dopuszcza się zastosowanie radiochemioterapii, która jest również standardem w przypadkach zabiegów R1, R2.

W przypadkach zabiegów radykalnych u chorych z rakiem płaskonabłonkowym zastosowanie radioterapii pooperacyjnej nie ma wpływu na rokowanie. Natomiast w raku gruczołowym dolnej części przełyku zastosowanie pooperacyjnej radioterapii zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich i zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych. Chociaż niedawno ukazane chińskie badanie kliniczne [24] na 265 pacjentach z płaskonabłonkowym rakiem przełyku w stopniu zaawansowania II-III wykazało zysk z zastosowania pooperacyjnej radioterapii zarówno jako mediany czasu przeżycia całkowitego (26 vs 34 miesiące) jak i mediany czasu przeżycia wolnego od choroby (21 vs 29 miesięcy) (95% CI 17,9-24,0 vs 95% CI 18,8-31,2; P = 0,048) [24]. Autorzy jednak nie przedstawili informacji dotyczących radykalności zabiegu [24].

Ostatnio pojawiają się również pojedyncze doniesienia, że w przypadkach wznowy po leczeniu operacyjnym można zrezygnować z naświetlania elektrywnego regionalnych węzłów chłonnych co wpływa korzystnie na odsetek przeżyć całkowitych [25].

### Pooperacyjna chemioterapia

W randomizowanym badaniu III fazy (Japan Clinical Oncology Group Study - JCOG9204)

[26] wykazano zysk w okresie 5-letniego przeżycia bez choroby (55% vs 45%,  $P=0,037$ ) po zastosowaniu chemioterapii pooperacyjnej w oparciu o cisplatynę oraz 5-fluorouracyl (schemat PF) w stosunku do samego zabiegu chirurgicznego u chorych z zaawansowanym regionalnie płaskonabłonkowym rakiem przełyku, a także zysk z zakresie 5-letniego całkowitego przeżycia (61% vs 52%,  $P = 0.13$ ).

W kolejnym randomizowanym badaniu fazy III (Japan Clinical Oncology Group Study – JCOG9907) [27] potwierdzono poprawę przeżycia po zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii według schematu PF w stosunku do pooperacyjnej chemioterapii PF. Analiza wykazała, że odsetek chorych przeżywiających 5 lat wyniósł 43% w grupie chorych u których zastosowano pooperacyjną chemioterapię oraz 55% w grupie chorych z przedoperacyjną chemioterapię (hazard ratio [HR] – 0,73; 95% CI 0,54-0,99;  $P = 0,04$ , mediana obserwacji pacjentów wyniosła 61,6 miesięcy). Z uwagi na lepsze wyniki leczenia przedoperacyjnego chemioterapii pooperacyjna stosowana jest wyjątkowo rzadko. W dotychczas opublikowanych analizach nie wykazano znamiennej poprawy przeżycia chorych po zastosowaniu takiej kolejności leczenia, a jedynie tendencję do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby.

## Leczenie celowane

W rakach przełyku i żołądka odnotowano zmienną częstość występowania nadekspresji EGFR, wynoszącą od 30 do 90% [28]. Ekspresja EGFR wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Spostrzeżenia te stanowiły podstawę rozpoczęcia badań dotyczących oceny skuteczności cetuksymabu u chorych na raka żołądka i przełyku w skojarzeniu z chemioterapią i chemioradioterapią.

W chwili obecnej nie ma terapii molekularnej raka przełyku. Crosby i wsp. [28], oceniali wpływ cetuksymabu dodanego do radiochemioterapii radykalnej opartej na schemacie PF

u chorych z zlokalizowanym rakiem płaskonabłonkowym oraz gruczołowym. Grupa chorych leczona z dodaniem cetuximabu miała krótszy okres przeżycia całkowitego oraz wyższą toksyczność w porównaniu do chorych, u których stosowano tylko radiochemioterapię. W związku z tym obecnie, nie zaleca się dodawania cetuksymabu do standardowej chemioterapii i radioterapii u pacjentów z rakiem przełyku.

Dotychczas jedynym powszechnie akceptowanym lekiem z grupy leków celowanych jest trastuzumab stosowany u chorych z przerzutowym rakiem gruczołowym połączenia przełykowo-żołądkowego, u których stwierdzono amplifikację genu HER2. Stało się tak po opublikowaniu badania 3 fazy – ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) [29] w którym wykazano zysk z dodania trastuzumabu do chemioterapii (capecytabina lub dożylnie podawany 5-fluorouracyl w połączeniu z cisplatyną) względem samej chemioterapii w postaci przedłużenia mediany przeżycia całkowitego pacjentów o 2,7 miesiąca – odpowiednio 13,8 i 11,1 miesiąca ( $HR = 0,74$ ; 95% CI: 0,6–0,91;  $p = 0,0046$ ). Przy czym częstość i stopień powikłań leczenia skojarzonego nie odbiegał istotnie w stosunku do grupy chorych, u których nie stosowano trastuzumabu.

## WNIOSKI

Mnogość sposobów leczenia, których skuteczność leczenia jest ciągle analizowana, trudności diagnostyczne oraz z reguły rozległe zaawansowanie i zły stan ogólny chorych powodują, że pacjenci z rozpoznaniem raka przełyku są chorymi, u których wyjątkowo trudno jest zaplanować optymalne leczenie.

Mimo wielu badań na chwilę obecną nie ma przełomu w leczeniu tego nowotworu. Pod znakiem zapytania stoją terapie celowane, które według pojedynczych doniesień nie spełniły pokładanych w nich nadziei, ale wymagają dalszych analiz.

1. Krajowy rejestr nowotworów. <http://onkologia.org.pl/rak-przelyku-2>
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F i wsp. GLOBOCAN 2012 Oesophageal Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
3. Dobbs J, Morris S, Roques T (red.) Practical radiotherapy planning. Fourth Edition 2009; s.301
4. Feldmann HJ, Grosu A, Molls M. Palliation of esophageal cancer: endoluminal brachytherapy. *Diseases of the Esophagus* 1996; 9: 90–97.
5. Weigel TL, Frumiento C, Gaumintz E. Endoluminal palliation for dysphagia secondary to esophageal carcinoma. *Surg. Clin. North. Am.* 2002; 82 (4): 747–761.
6. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial *Lancet* 2002;359: 1727– 1733.
7. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J i wsp. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 20;27(30):5062-7
8. Stahl M, Stuschke M, Lehman N i wsp.. Chemioradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of esophagus. *J. Clin. Oncology* 2005; 23:2310-2317
9. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)
10. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg R.J 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: 1167-1174
11. De B, Rhome R, Doucette J, Buckstein M. Dose escalation of definitive radiation is not associated with improved survival for cervical esophageal cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(4):1-10
12. Wu AJ., Bosch WR., Chang D.T i wsp Expert Consensus Counting guidelines for esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology* 2015 15;92(4):911-20.
13. van Ruler MA, Peters FP, Slingerland M i wsp. Clinical outcomes of definitive chemoradiotherapy using carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer . *Dis Esophagus* 2017;30(4): 1-9.
14. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M i wsp. The intergroup/RTOG 85-01 concurrent chemoradiation regimen for Japanese esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 2006 ;53(72):863-8.
15. Nakamura K, Kato K, Igaki H i wsp. Three-arm Phase III Trial Comparing Cisplatin Plus 5-FU (CF) Versus Docetaxel, Cisplatin Plus 5-FU (DCF) Versus Radiotherapy with CF (CF-RT) as Preoperative Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer (JCOG1109, NEXt Study) *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43(7):752-5.
16. van Hagen P, Hulshof MCM, van Lanschot J.B i wsp. For the CROSS Group - Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer *N Engl J Med* 2012; 366:2074-208
17. Wang DB, Sun ZY, Deng LM i wsp. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Improving Survival Outcomes for Esophageal Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *Chin Med J (Eng),* 2016;129(24):2974-2982.
18. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Baeksgaard L i wsp. - NEOadjuvant Trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric Junction International Study (Neo-AEGIS) *BMC Cancer.* 2017; 3;17(1):401.
19. Naik KB., Liu Y., Goodman M i wsp. Concurrent chemoradiotherapy with or without surgery for patients with resectable esophageal cancer: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017; 15;123(18):3476-3485.
20. Ruhstaller T., Widmer L., Schuller JC i wsp. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02). *Ann Oncol* 2009;20(9):1522-8.
21. Yokota T, Hatooka S, Ura T i wsp. Docetaxel plus 5-fluorouracil and cisplatin (DCF) induction chemotherapy for locally advanced borderline-resectable T4 esophageal cancer. *Anticancer Res* 2011; 31(10): 3535-41.
22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20,
23. Ychou M, Boige V, Pignon JP, i wsp. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
24. Zou B , Jing P, Liu Y i wsp. Postoperative chemoradiotherapy improves survival in patients with stage II–III esophageal squamous cell carcinoma: An analysis of clinical outcomes. *Thorac Cancer.* 2016; 7(5): 515–521.
25. Jingu K, Umezwa R, Yamamoto T, i wsp. Elective nodal irradiation is not necessary in chemoradiotherapy for postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2017 ; 1;47(3):200-205.
26. Ando N, Lizuka T, Ide H i wsp. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study — JCOG9204. *J. Clin. Oncol.* 2003;15;21(24):4592-6.
27. Ando N, Kato H, Igaki H i wsp. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907), *Ann Surg Oncol.*; 2012;vol.19:68-74
28. Hurt CN , Nixon LS, Griffiths GO i wsp. SCOPE1: a randomised phase II/III multicentre clinical trial of definitive chemoradiation, with or without cetuximab, in carcinoma of the oesophagus *BMC Cancer* 2011; 11:466
29. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, i wsp. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 376(9742):687-97