

Stemplės vėžio kompleksinis gydymas (apžvalga)

Alvydas Česas, Aleksandras Bagajevs¹

Klaipėdos ligoninės Chemoterapijos skyrius, ¹Krūtinės ląstos chirurgijos skyrius

Raktažodžiai: radioterapija, chemoterapija, chemoradioterapija, taksanai.

Santrauka. Stemplės vėžys – didžiausią geografinio paplitimo įvairovę turintis piktybinis navikas. JAV 2002 metais užregistruota apie 13100 stemplės vėžiu sergančių pacientų ir 12600 mirusiųjų nuo šios ligos. Sergamumas stemplės vėžiu Lietuvoje nėra labai aukštas. Lietuvos vėžio registro duomenimis, per 2001 metus nustatyti 163 stemplės vėžio susirgimo atvejai (t. y. 4,7 atvejo 100 tūkst. gyventojų).

Pagrindiniai stemplės navikų etiologiniai faktoriai ir stemplės vėžį predisponuojančios būklės yra rūkymas, alkoholinių gėrimų vartojimas, dietos režimas ir kiti genetiniai faktoriai.

Stemplės vėžio gydymas yra labai sudėtingas, nes tik kompleksinis gydymas pagerina išgyvenamumo rodiklius. Tik chirurginis gydymas, išskyrus 0 ir I stemplės vėžio stadijas, yra mažai efektyvus. Tik radioterapijos panaudojimas per pastaruosius penkerius metus labai susiaurėjo ir įgavo tik paliatyvų pobūdį. Radioterapija naudojama greitam rijimo funkcijos atkūrimui iki operacijos siekiant sumažinti naviko dydį ir padaryti naviką operabiliu. Po operacijos (įprastai 50–60 Gy) spindulinė terapija skiriama siekiant sumažinti vietinio naviko ataugimo atsiradimo galimybę. Tačiau šie spindulinio gydymo metodai neprailgina išgyvenamumo.

Chemoterapijos vaidmuo gydant stemplės vėžį, tapo reikšmingesnis tik pastarąjį dešimtmetį. Sukurta naujos kartos citostatinių medikamentų, pažangių citostatinių medikamentų vartojimo metodikų, atsirado galimybių taikyti didesnes citostatikų dozes ir saugiai pašalinti šalutinius reiškinius, kurie sąlygojo mirtingumo padidėjimą. Didžiausias chemoterapijos vaidmuo yra jos taikymas kartu su spinduline terapija. Ikioperacinė chemoterapija, lyginant su chirurginiu gydymu, įrodyta ir prospektyviųjų studijų. Paskutinės klinikinės I–II fazės studijos pateikia daug vilčių teikiančių rezultatų skiriant taksanų, cisplatinos, fluoropirimidino derivatų, topoizomazės inhibitorių, gemcitabino derinius kartu su radioterapija, tačiau galutinių išvadų (išgyvenamumo, laikotarpio be ligos atsinaujinimo) gali tekti laukti kelerius metus. Metastazavusio ar vietiskai progresuojančio stemplės vėžio atvejais taikomas paliatyvus chemoterapinis gydymas. 5-Fluoruracilo ir cisplatinos derinys, mitomicinas prailgina išgyvenamumą lyginant su geru palaikomuoju gydymu, tačiau statistiškai nepatikimai.

Įvadas

Stemplės vėžys – didžiausią geografinio paplitimo įvairovę turintis piktybinis navikas. Sergamumas stemplės vėžiu ir mirtingumas nuo jo įvairiose šalyse gali skirtis net 200 kartų. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, didžiausias mirtingumas išlieka Kinijoje, Puerto Rike, Singapūre, Rusijoje ir Kaspijos baseino geografinėje platumoje. Kinijoje sergamumas taip pat labai skiriasi, pvz., sergamumas Hebi provincijoje yra 139,9 iš 100 tūkst. gyventojų, o Hunyuan provincijoje tik 1,43 iš 100 tūkst. gyventojų. JAV 2002 metais apie 13100 pacientų diagnozuotas stemplės vėžys ir 12600 mirė nuo šios ligos (1). Ser-

gamumas stemplės vėžiu Lietuvoje nėra labai aukštas. Lietuvos vėžio registro duomenimis, per 2001 metus nustatyti 163 stemplės vėžio susirgimo atvejai (t. y. 4,7 atvejo 100 tūkst. gyventojų) (2). Sergamumo pasiskirstymo pagal geografinius parametrus priežastys jokiose epidemiologinėse studijose neištirtos, tačiau tikėtina, kad įtakos turi išoriniai veiksniai bei mityba (1). Vyrai serga net septynis kartus dažniau negu moterys. Juodosios rasės žmonės serga tris kartus dažniau negu baltosios.

Išgyvenamumo analizė rodo, kad per pastaruosius 30 metų pagerėjo diagnostika bei gydymo galimybės, tačiau daugiau kaip 50 proc. diagnozuojamų stemplės

navikų yra inkurabilūs. Mirtingumas išlieka labai aukštas: net 123 ligoniai Lietuvoje mirė per vienerius metus nuo diagnozės nustatymo (2). Maždaug 35 proc. pacientų, kuriems taikytas kompleksinis chemoradio-terapinis ir chirurginis gydymas, gyvena dvejus metus be ligos atsinaujinimo.

Etiologiniai ir rizikos faktoriai

Pagrindiniai stemplės vėžio histologiniai tipai yra du: plokščialąstelinė karcinoma ir adenokarcinoma. Prieš 10–15 metų dažniau buvo diagnozuojama plokščialąstelinė stemplės karcinoma, tačiau pastaruosius penkerius metus stemplės adenokarcinomos tipo navikų skaičius pradėjo didėti ir 2003 m. pasiskirstymas yra vienodas (po 50 proc.) tarp abiejų navikų histologinių tipų. Dar vienas pastebėjimas, kuris nurodomas epidemiologinėse studijose yra tas, kad plokščialąstelių stemplės karcinomų skaičius jau daugelį metų nekinta, o adenokarcinomų skaičius auga. Šį augimą nulemia stemplės-skrandžio jungties adenokarcinomos navikų dažnėjimas. Šie navikai anksčiau buvo priskiriami skrandžio kardialinės dalies navikams, tačiau pagal anatominį naviko metastazių plitimą jie turėtų būti priskiriami stemplės navikams (4). Prie retų stemplės navikų galima priskirti: plokščialąstelinę karcinomą su sarkomatoidiniais intarpais, adenoidcistinę karcinomą, mukoepidermoidinę karcinomą, sarkomą, limfomą ir kitus, kurie kartu sudaro apie 2 proc. visų stemplės piktybinių navikų.

Pagrindiniai stemplės navikų etiologiniai faktoriai ir stemplės vėžį predisponuojančios būklės yra:

- cigarečių rūkymas (sergamumas du kartus didesnis negu nerūkančiųjų) (5);
- alkoholis (ypač padidėja reliatyvi rizika susirgti stemplės navikais nesaikingai dažnai vartojant stiprius alkoholinius gėrimus) (5);
- dieta (didelis riebalų, mažas baltymų kiekis maiste, mažo kaloringumo dieta didina stemplės navikų riziką) (5);
- Baretto stemplė yra ikivėžinė būklė, kuriai progresuojant gali išsivystyti stemplės adenokarcinoma (6);
- dėl gastroezofago reflukso ligos vyksta adenomatozinė epitelio metaplazija;
- tylozė, t. y. genetinė liga, kuriai būdinga delnų odos hiperkeratoze ir stemplės papilomos. Ji perduodama autonominiu dominantiniu būdu ir yra paveldima;
- kaustiko ekspozicija, stemplės divertikulai, antriniai ir pirminiai navikai (apie 4 proc. ligonių, kurie serga galvos ir kaklo navikais, suseraga stemplės plokščialąsteline karcinoma), žmogaus papilomos viruso

DNR (panašus į epidermoidinės stemplės karcinomos sergamumą Japonijoje).

Gydymas

Kaip jau minėta, stemplės vėžio gydymas yra labai sudėtingas, nes tik kompleksiškas gydymas pagerina išgyvenamumo rodiklius. Vien chirurginis gydymas, išskyrus 0 ir I vėžio stadijos stemplės, yra mažai efektyvus. Žemiau pateiktoje lentelėje yra įvairių stadijų stemplės navikų penkerių metų išgyvenamumo, taikant skirtingus gydymo metodus, rezultatai.

Tik apie 50 proc. pacientų, sergančių stemplės vėžiu, būna kliniškai neišplitusi ligos stadija. Pagal NCCN (*National Comprehensive Cancer Network, 2003*) rekomendacijas, kliniškai vietiškai neišplitusį stemplės vėžį galima gydyti tik chirurginiu būdu arba skiriant chemoterapiją kartu su radioterapija. Penkerių metų išgyvenamumas yra toks pat (1). Tačiau daug geresni gydymo rezultatai, kai stemplės navikai gydomi kompleksiskai.

Radioterapija

Kaip savarankiško gydymo metodo panaudojimas per pastaruosius penkerius metus labai susiaurėjo ir įgavo tik paliatyvų pobūdį. Radioterapija kaip savarankiškas gydymo metodas, taikomas greitam rijimo funkcijos atkūrimui prieš operaciją siekiant sumažinti naviko dydį ir padaryti naviką operabiliu. Po operacijos (įprastai 50–60 Gy) spindulinė terapija skiriama siekiant sumažinti vietinio naviko ataugimo galimybę. Tačiau visi šie spindulinio gydymo metodai nepailgina išgyvenamumo (3). Skirdami radioterapinį gydymą, daugelis autorių išskiria prognostinius faktorius, kuriais remiantis, galima pasirinkti racionalesnį bei saugesnį gydymo metodą. Bloga prognozė: vyriška lytis, naviko ilgis daugiau kaip 10 cm, apatinis stemplės 1/3 ir didelio laipsnio obstrukcija bei svorio kritimas. Geresnė prognozė: moteriška lytis, naviko ilgis iki 5 cm, viršutinis stemplės 1/3, nėra arba nedidelio laipsnio obstrukcija. Radioterapija yra blogiau už chemoradio-terapiją, todėl rekomenduotinas pastarasis gydymo metodas. Tačiau esant sunkesnei ligonio būklei, šis metodas vis dar taikomas.(7).

Brachiterapijos (intraertminė spindulinė terapija) panaudojimas kartu su išorine spinduline terapija (RTOG studijoje 9207) mažina ligos vietinio atsinaujinimo galimybę, bet nepailgina išgyvenamumo (3). Brachiterapija žymiai padidina gydymo sukeltą mirtingumo riziką, todėl ją rekomenduojama taikyti tik spindulinės terapijos centruose, kur yra gerai parengta specialistų komanda.

Fotodinaminė terapija fotofrinu ir argono lazeriu

Lentelė. Pacientų, sergančių skirtingomis stemplės vėžio stadijomis, penkerių metų išgyvenamumo rodikliai taikant skirtingus gydymo metodus (1)

Stadijos	Standartinis gydymas	Penkerių metų išgyvenamumas (proc.)
0 stad. (TisN0M0)	Operacija	Daugiau kaip 90
I stad. (T1N0M0)	Operacija	Daugiau kaip 70
Ila stad. (T2-3N0M0)	Operacija, chemoradioterapija arba kompleksinis gydymas	15–30
Ilb stad. (T1-2N1M0)	Operacija, chemoradioterapija arba kompleksinis gydymas	10–30
II stad. (T3N1M0 ar T4N bet koks M0)	Chemoradioterapija Paliatyvi rezekcija, jei T3a	Mažiau nei 10
IV stad. (T bet koks N, bet koks M1)	Radioterapija ± dilatacija ± chemoterapija	Retai

leidžia efektyviai pašalinti disfgijos reiškinius neoperabiliais stemplės navikais sergantiems ligoniams. Prospektyvusis, randomizuotas multicentrinis klinikinis tyrimas įrodė, kad, taikant fotodinaminę terapiją ir argono lazerį, vienos grupės pacientams žymiai sumažėja disfgija lyginant su taikomais dviem gydymo metodais (chemoterapija ir radioterapija) antros grupės pacientams (8).

Chemoterapija

Chemoterapijos vaidmuo, gydant stemplės vėžį, tapo reikšmingesnis tik pastarąjį dešimtmetį. Sukurta naujos kartos citostatinių medikamentų, pažangių citostatinių medikamentų vartojimo metodikų, atsirado galimybės taikyti didesnes citostatikų dozes ir saugiai šalinti šalutinius reiškinius, kurie sąlygo davė mirtiną padidėjimą.

Ikioperacinė chemoterapija, kaip savarankiškas gydymo metodas, taikomas rečiau, nes tik trys nedideli randomizuoti klinikiniai tyrimai parodė išgyvenamumo naudą lyginant su operacija. TMRC studijoje buvo skiriami du chemoterapijos kursai (skirta cisplatinos 80 mg/m² ir 5-Fu 1 g/m² 96 val. nepertraukiama infuzija). Ikioperacinė chemoterapija padidino radikalių stemplės rezekcijų skaičių ir nepadidino operacinio mirštamumo. Šios studijos įrodytas ilgesnis išgyvenamumas, lyginant su operacija, tačiau tik chemoterapijai jautrių navikų grupėje. Šių studijų metaanalizė parodė, kad nėra statistiškai patikimo ilgesnio išgyvenamumo skiriant tik chemoterapiją iki operacijos lyginant tik su chirurginiu gydymu.

Didžiausias chemoterapijos vaidmuo yra derinyje su spinduline terapija. Pirmųjų klinikinių tyrimų, kur buvo skiriama chemoradioterapija, pastebėtas aukštas

pooperacinis mirtingumas, kuris siekė net 26 proc. Vėlesnės studijos parodė, kad tobulėjanti spindulinės terapijos technika ir efektyvios priemonės, šalinančios chemoterapijos nepageidaujamus reiškinius, sumažino pooperacinį mirtingumą iki 4–11 proc., o išgyvenamumo medianą prailgino iki 29 mėnesių, penkerių metų išgyvenamumą prailgino iki 34 proc. (3). Ikioperacinės chemoterapijos nauda, lyginant su chirurginiu gydymu, įrodyta ir prospektyviųjų studijų (9). Į studiją (RTOG 85-01) buvo įtraukta 113 pacientų su stemplės adenokarcinoma. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės ligoniai buvo gydomi chemoradioterapija iki operacijos (2 kursai 5-Fu ir cisplatinos kartu skiriant 40 Gy spindulinės terapijos per 15 frakcijų), antros grupės ligoniai buvo gydomi tik chirurginiu būdu. Vidutinis išgyvenamumas statistiškai ilgesnis buvo kombinuoto gydymo grupėje palyginus tik su chirurginio gydymo grupe (atitinkamai – 16 ir 11 mėn.). Trejų metų išgyvenamumas taip pat buvo geresnis kombinuoto gydymo grupėje (32 ir 6 proc.).

Į Mičigano universiteto studiją buvo įtraukta 100 pacientų, kurie suskirstyti į analogiškas grupes. Pirmos grupės pacientams skirtas chemoradioterapinis gydymas, antros – tik operacinis. Stebėjimo laikotarpis šios studijos – net 8,2 metų, tačiau galutinių duomenų dar nėra. Trejų metų išgyvenamumas tik chirurginio gydymo grupėje buvo 16 proc., kombinuoto gydymo – 30 proc.

Šiose studijose baziniai medikamentai buvo cisplatiną ir 5-fluoruracilą. Paskutinės klinikinės I–II fazės studijos pateikia daug vilčių teikiančių rezultatų skiriant taksanų, cisplatiną, fluoropirimidino derivatų, topoizomerazės inhibitorių, gemcitabiną derinant su radioterapija, tačiau galutinių išvadų (išgyvenamumo, laikotarpio be ligos atsinaujinimo) gali tekti laukti ke-

letą metų (10).

Metastazavusio ar vietiškai progresuojančio stemplės vėžio atvejais taikomas paliatyvus chemoterapinis gydymas. 5-Fluoruracilo ir cisplatinos derinys, mitomicinas prailgina išgyvenamumą lyginant su geru palaikomuoju gydymu, tačiau statistiškai nepatikimai ($p>0,05$).

Apibendrinimas

Stemplės vėžys – vienas iš labiausiai nuo geografinių ypatybių priklausantis piktybinis navikas. Sergamumas įvairiose pasaulio vietose gali skirtis net 200 kartų. Pagrindiniai rizikos faktoriai, predisponuojantys stemplės vėžį, išlieka rūkymas ir stiprių alkoholinių gėrimų nesaikingas vartojimas. Dar nėra visiškai aiški

genetinių, paveldimų ligų įtaka, formuojantis stemplės vėžiui. Dažniausiai besimptomis ankstyvų stadijų navikų augimas apsunkina ankstyvą diagnostiką, todėl daugiau kaip 50 proc. navikų diagnozuojami jau vietiškai išplitę arba metastazavę. Tokiais atvejais taikytas tik chirurginis gydymas išgyvenamumo neprailgina. Todėl daugelio klinikinių studijų rezultatai rodo, kad chemoradioterapiniam ir operaciniam gydymui turi būti standartinė gydymo metodika visais stemplės vėžio atvejais (išskyrus 0 ir I stadijos navikus). Paliatyvus chemoterapinis arba spindulinis gydymas mažina ligos sukeltus simptomus, tačiau neprailgina išgyvenamumo. Naujos kartos medikamentai, vartojami klinikiniuose tyrimuose, rodo didelį naviko atsaką į chemoterapiją, tačiau išgyvenamumo analizės kol kas nėra.

Combined treatment of esophageal cancer: a review

Alvydas Česas, Aleksandras Bagajėvas¹

Department of Chemotherapy, ¹Department of Thoracic Surgery, Klaipėda Hospital, Lithuania

Key words: chemotherapy, radiation, chemoradiation, taxanes.

Summary. While still relatively uncommon in many countries, esophageal cancer is fatal in the vast majority of cases. In the USA, estimated 13,100 of new cases were diagnosed in 2002. In Lithuania, 163 new cases were diagnosed in 2001. Evidence for an association between environment, diet and esophageal cancer comes from the profound differences in incidence observed in different parts of the world. While the overall outlook for patients diagnosed with esophageal cancer has improved in the last 30 years, most patients are still present with advanced disease and their survival remains poor. Commonly etiology and risk factors of esophageal cancer are: cigarettes and alcohol, diet and other genetics factors. Only in 50% of patients with esophageal cancer clinically localized disease is present. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines state that patients with clinically localized disease may be treated with resection or chemotherapy plus radiation. The overall survival rates for either surgery alone or combined chemotherapy and radiation appear equivalent. Chemoradiation as primary management of localized esophageal cancer has been shown to be superior in radiation alone. A series of randomized trials have demonstrated that adjuvant postoperative chemoradiation does not offer a survival advantage to patients with esophageal cancer. The superiority of preoperative chemoradiation over surgery alone in esophageal cancer has been demonstrated in a prospective trials. Recently published phase I and II studies have demonstrated moderate response rates to taxanes in esophageal cancer. Taxanes and irinotecan in combinations with platinum compounds and fluoropyrimidines are being tested in regimes with radiation.

Correspondence to A. Česas, Department of Chemotherapy, Klaipėda Hospital, 5808 Klaipėda, Lithuania

Literatūra

1. Pazdur R, et al. Cancer management. A multidisciplinary approach. 6th ed. PRR Melville, New York; 2002.
2. Kurtinaitis J, Aleknavičienė B, Tamašauskienė J. Lietuvos vėžio registras: pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2001 metai. (Lithuanian register of cancer: basic oncologic help results in Lithuania.) 2001.
3. Gaspar LE, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (RTOGS 9207). Cancer 2000;88(5):988-95.
4. Vincent T, DeVita F Jr. Cancer principles and practice of oncology. 5th ed. Lippincott-Raven; 1997.
5. Kabat GC, et al. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Cancer Sauses Control 1993;4:123.

6. Stein HJ, et al. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. *Dysphagia* 1993;8:276.
7. Coia LR, et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 2000;18(3):458-62.
8. Maier A. Palliation of advanced esophageal carcinoma by photodynamic therapy and irradiation. *Ann Thor Surg* 2000;69(4):1006-9.
9. Urba SG, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):305-13.
10. Ilson DH, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluoruracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2000;16:316-23.

Straipsnis gautas 2003 09 05, priimtas 2003 11 06

Received 5 September 2003, accepted 6 November 2003