

A lokális vagy helyileg előrehaladott nyelőcsőrák gyógyszeres és kombinált kezeléseinek áttekintése

NAGY TÜNDE, RUBOVSKY GÁBOR

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagy Tünde, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth György u. 7–9., e-mail: drnt@freemail.hu

Közlésre érkezett:

2016. március 29.

Elfogadva:

2016. augusztus 4.

A nyelőcsőrák magas mortalitású betegség. A gyógyítás hagyományosan sebészi, de sugár- és kemoterápia megfelelő alkalmazásával a túlélési eredmények jelentősen javíthatóak. A vonatkozó vizsgálatok változatos felépítése, alacsony betegsáma és a részben nem egybevágó eredmények nehezítik az optimális kezelés meghatározását. A legkedvezőbb kimenetellel járó kezelési modalitás kiválasztásában kívánunk segíteni, nem titkoltan a klinikai onkológus szemléletével. Az egészen kezdeti tumorok (maximum pT1b) kezelése továbbra is kizárólag műtéti, a metasztatikus tumoroké palliatív. A többi esetben viszont a kiegészítő terápia, mint a kemo- vagy sugárterápia, illetve ezek kombinációi, valamint a célzott kezelések, a túlélés javulásával járhat. Az adjuváns alkalmazás nehéz, ezért elsősorban a neoadjuváns kezelési formákat illetően rendelkezünk adatokkal. A neoadjuváns kemoterápia is valószínűleg túlélési előnnyel jár, de ez kifejezettebb és evidenciákkal jobban alátámasztott kemoradioterápia esetében. Bizonyos eredmények alapján a kemoirradiációt követően az operáció elhagyása sem feltétlenül hátrányos a beteg számára, de ezen eljárás rutinszerűen nem ajánlható. A klasszikus ciszplatin és fluorouracil mellett más platinaderivátumok (carboplatin, oxaliplatin) és a taxánok (docetaxel, paclitaxel) is alkalmazhatóak. Magyar Onkológia 60:288–298, 2016

Kulcsszavak: nyelőcsőrák, kemoradioterápia, neoadjuváns kezelés, túlélés

More than 800 oesophageal tumours are diagnosed each year in Hungary. The disease is characterized by high mortality. The curative treatment traditionally surgical, although the study results of recent decades pointed out that patient outcome can be improved with the proper application of radio- and chemotherapy. The diverse study designs, the low number of recruited patients and the sometimes conflicting results make the determination of optimal treatment difficult. The aim of this work is to facilitate the choice of treatment modality with the best outcome, especially with the view of medical oncologists. The treatment remains surgery for very early tumours (up to pT1b) and palliative therapy for tumours with metastasis. In other cases additional therapy, such as chemotherapy, radiotherapy, or their combinations, and targeted therapies, may result in improved survival. There are data mostly for neoadjuvant therapy because patients after surgery are rarely candidates for adjuvant therapy. Neoadjuvant chemotherapy may improve survival over surgery alone, but this improvement is more pronounced and supported by more evidence for neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT). Certain results suggest that in selected cases after neoadjuvant CRT omission of surgery might not compromise survival, but the routine omission of surgery is not advised. However, the agent given concomitantly to radiotherapy may have importance. Besides cisplatin and fluorouracil other platinum derivatives (carboplatin, oxaliplatin) and taxanes (docetaxel, paclitaxel) can be used without compromising survival but with more favourable toxicity profile.

Nagy T, Rubovszky G. Review of medical or combined treatment of local or locally advanced oesophageal cancer. Hungarian Oncology 60:288–298, 2016

Keywords: oesophageal cancer, chemoradiotherapy, neoadjuvant treatment, survival

Rövidítések:

KT: kemoterápia; **RT:** radioterápia; **KRT:** kemoradioterápia; **SCC:** laphámrák; **AC:** mirigyhámrák; **TRIMODÁLIS TERÁPIA:** kemoradioterápia + műtét; **5-FU:** 5-fluorouracil; **CF:** ciszplatin + folyamatos 5-FU; **DCF:** docetaxel + ciszplatin + folyamatos 5-FU; **FOLFOX:** oxaliplatin + leukovorin + folyamatos 5-FU; **mFOLFOX:** módosított FOLFOX; **EGFR:** epidermális növekedési faktor; **HER2:** humán epidermális növekedési faktor receptor 2-es típusa; **HGF:** hepatocita növekedési faktor; **VEGF:** vaszkuláris endoteliális növekedési faktor; **TKI:** tirozinkináz-gátló; **cMET:** met (protoonkogén) gén által kódolt fehérje; **OS:** teljes túlélés; **mOS:** medián OS; **PFS:** progressziómentes túlélés; **mPFS:** medián PFS

BEVEZETÉS

A nyelvősdaganat incidenciája Magyarországon kevéssel 800 felett van évente. A férfiakban mintegy négyszer gyakrabban fordul elő, előfordulása 45 éves kor felett kezd meredeken nőni és 55–60 év között éri el a maximumát. A betegség mortalitása igen magas, akár 84% is lehet, a lokálisan előrehaladott betegség 5 éves túlélése pedig 15–34% között alakul. A gyógyítás sarokköve továbbra is a műtét, azonban a nem egészen korai daganatok, mint a nyirokcsomó-pozitív vagy cT2, illetve ennél nagyobb daganatok esetében sok evidencia áll rendelkezésre, melyek szerint a kiegészítő kezelés – mint a kemo- vagy sugárterápia, ezek kombinációi, vagy a célzott kezelések – a túlélést kedvezően befolyásolja. A klinikai vizsgálatokra jellemző, hogy felépítésük nagyon változatos, az egyes modalitásokat (kemoterápia, sugárkezelés, műtét) különböző sorrendben és egymással kombinálva is (kemoradioterápia, KRT) vizsgálták. A vizsgálatba bevont betegek száma korlátozott (ritkán haladja meg a százat) és nem mindig homogén: a nyelvőcső különböző szakaszainak daganatai, a stádium és szövettan szerint is keveredve szerepelnek. Az eredmények ennek megfelelően sokszor nem koherensek, ami nehezíti az optimális kezelési mód kiválasztását. A kezelés megtervezése mindig multidiszciplináris bizottság feladata. A kiegészítő kezelések integrálásához kíván segítséget nyújtani ez az összefoglaló munka, nem titkoltan a klinikai onkológus szemszögéből.

A kezelések indikációinál a betegséget (kiterjedtség, célzott kezeléseknél a szövettani, immunhisztokémiai típus), a beteg állapotát (korát, kísérőbetegségeket) és a rendelkezésre álló helyi tapasztalatokat (szakosodott nyelvőcsősebész, belgyógyász-onkológus, sugárterapeuta) kell figyelembe venni.

A nyelvőcsőrák kezelésében alkalmazható szisztémás kezelések: kemoterápia sugárkezeléssel kombinálva (kemoradioterápia, KRT); kemoterápia önmagában (KT); kemoterápia célzott kezelésekkel kombinálva.

KEMORADIOTERÁPIA

Számos randomizált, III. fázisú vizsgálat eredményét ismertették a szakirodalomban. Gyakorlatilag mindegyikben platina-alapú (ciszplatin, carboplatin, oxaliplatin) kombináció szerepelt

sugárkezeléssel. A posztoperatív alkalmazást megnehezítik az operáció szövődményei, ezért ez a kezelési mód nem terjedt el.

A neoadjuváns kemoradioterápia alkalmazása kapcsán a morbiditás és a mortalitás emelkedésének kérdése nem egyértelmű. Néhány szerző az anasztomóziselégtelenség növekedéséről, a mortalitás 7–12%-os emelkedéséről számolt be, míg mások nem észlelték a halálozás növekedését. Egy közelmúltban megjelent amerikai felmérés 1939 nyelvőcső-daganatos beteg adatait elemezte egy prospektíven töltött adatbázis adatai alapján. Az 1939 özofagektómián átesett betegből 708 kapott neoadjuváns kezelést (36,5%). Sajnos azt nem közlik a szerzők, hogy mi az egyedüli neoadjuváns kemoterápia, sugárkezelés és kemoradioterápia aránya. A posztoperatív mortalitásban és morbiditásban nem találtak különbséget (1).

Az eddigi vizsgálatok nem tisztázták, mely stádiumban hagyható el biztonságosan a neoadjuváns kezelés. Az amerikai ajánlás (2) már kedvezőtlen pT1b (nagyobb mint 2 cm vagy dedifferenciált) daganatnál is indokoltnak tartja alkalmazását, míg az európai ajánlás csak T3–4 vagy nyirokcsomó-pozitív betegségben (3). Valószínűleg a neoadjuváns kemoirradiáció rizikócsökkentő hatását kell mérlegelni a várható mellékhatásokkal és szövődményekkel szemben. Az európai ajánlás mellett ezért arra alkalmas pácienseknél T2 stádiumban is megfontolandó lehet alkalmazása.

A kemoradioterápia alkalmazható:

- definitív céllal: inoperábilis vagy felső harmadi betegségben +/- megelőző, indukciós kemoterápia;
- neoadjuváns céllal: operábilis betegségben (trimodális ellátás: kemoradioterápia, majd műtét);
- adjuvánsan.

Definitív célú (műtét nélküli) kemoradioterápia (KRT) inoperábilis betegségben

A kezelés legfőbb célja az életminőség javítása, a nyelési képesség fenntartása. Megfelelő válaszadás esetén néhány beteg esetében hosszú progressziómentes túlélés (PFS) (4) is elérhető.

Az *RTOG 8501 (5) vizsgálatban* a konkomitáló kemoterápia hasznát vizsgálták az egyedüli sugárkezeléssel szemben. A vizsgálat randomizált részébe 123 beteget vontak be, majd további 69 beteget kezeltek a kemoradioterápiás karon (nem randomizált kohorsz). Távoli metasztázissal nem vontak be páciens (T1–3 N0–1 M0). A kemoterápia folyamatos 5-FU és ciszplatin kombinációja (CF) volt: 1000 mg/m² 5-FU-t alkalmaztak 4 napig naponta a sugárterápia 1. és 5. hetében, valamint 75 mg/m² ciszplatint az 1. és 5. hét első napján, melyet 50 Gy sugárkezeléssel kombináltak. A sugárkezelés befejezését követően még két ciklust alkalmaztak változatlan dózissal. Ezzel szemben 64 Gy sugárkezelést adtak monoterápiában a másik karon. A betegek döntő többségének laphámrákja volt (82%). A vizsgálat mind a medián túlélésben (12,5 vs. 8,9 hó), mind az 5 éves túlélésben (26% vs. 0%) előnyt igazolt a kemoradioterápia javára a csak radioterápiával szemben (1. táblázat). Más kemoterápiás kombinációkat is vizsgáltak már.

1. TÁBLÁZAT. A cikkben említett klinikai vizsgálatok

KLINIKAI VIZSGÁLAT		FÁZIS	BETEG-SZÁM	SUGÁR-TERÁPIA	KEMOTERÁPIA	EREDMÉNYEK	
TÍPUSA	NEVE					OS	mOS (mPFS)
Definitív kemoradioterá- pia vs. radioterápia	RTOG 8501 / Herskovic		123	50 vs. 64 Gy	5-FU-ciszpl.	(5 év) 26% vs. 0%, p<0,001	14 vs. 9 hó
Definitív kemoradio- terápia 1 vs. definitív kemoradioterápia 2	PRODIGE-5 / ACCORD-17	III.	267	50 Gy	5-FU + ciszpl. vs. FOLFOX		mPFS 9,7 vs. 9,4 hó
Indukciós kemoterápia 1 vs. 2 + definitív kemora- dioterápia	RTOG 9405 / Ajani	II.	72	50,4 Gy	5-FU-ciszpl.+paclit. vs. ciszpl. + paclit.		29 vs. 15 hó
Kemoradioterápia + műtét vs. műtét	CROSS / van Hagen	III.	363	41,4 Gy	heti paclit. 51 mg/ m ² + carbopl. AUC 2		49 vs. 24 hó, p=0,003
	FFCD 9901 / Mariette	III.	195	45 Gy	heti 5-FU + másod- hetente ciszpl.	(3 év) 47,5% vs. 53%, p=0,94	
Indukciós kemoterápia + kemoradioterápia + műtét	Ajani	II.	126	50,4 Gy	oxalipl. + oxalipl. 5-FU		45,6 vs. 43,7 hó, p=0,69
	Yoon	II.	97	46 Gy	S1 és oxalipl.	(2 év) 60,7% vs. 63,7%, NS	
Indukciós kemoterápia + kemoradioterápia +/- műtét	Stahl		172	40 vs. 65 Gy	FLEP + ciszpl.- etop.		16,4 (műtét) vs. 14,9 hó, NS
Kemoradioterápia +/- műtét	FFCD 9102 / Bedenne		259	46 vs. 20 Gy	5-FU + ciszpl.		17,7 vs. 19,3 hó, NS
Műtét +/- adjuváns kemoradioterápia	Bédard	II.	38	50,4-59,4 Gy	5-FU + ciszpl. +/- epirubicin		48 vs. 18 hó, p=0,001
Műtét + adjuváns kemoradioterápia	Adelstein	II.	50	50,4-59,4 Gy	5-FU + ciszpl.	40%	
Műtét + adjuváns kemo- vs. kemoradioterápia	Tachibana	retros- pektív	103	42+10 Gy	5-FU + ciszpl.	(5 év) 50% vs. 38%, p=0,97	
Műtét + adjuváns sugár- vs. kemoradioterápia	Chen	retros- pektív	304	50 Gy	ciszpl. + paclit.	(5 év) 38% vs. 47%, p=0,03	
Műtét +/- neoadjuváns kemoterápia	MRC OE02	III.	802		2 ciklus 5-FU + ciszpl.	(5 év) 23% vs. 17,5%, p=0,03	
Műtét + neoadjuváns kemo- vs. neoadjuváns kemo- + kemoradiote- rápia	Stahl	III.	119	30 Gy	5-FU + ciszpl.+ leukovorin	(3 év) 28% vs. 47%, p=0,007	
	Burmeister	II.	75	35 Gy	2 ciklus 5-FU + ciszpl.		29 vs. 32 hó, p=0,83
Műtét +/- adjuváns kemoterápia	JCOG 9204		242		2 ciklus 5-FU + ciszpl.	(5 év) 52% vs. 61%, p=0,13	
Műtét +/- perioperatív kemoterápia	MAGIC		503		3+3 ciklus ECF	(5 év) 36% vs. 23%, p=0,009	
	FNCLCC és FFCD	III.	224		2-3 + 3-4 ciklus 5-FU + ciszpl.	(5 év) 38% vs. 24%, p=0,02	

OS, teljes túlélés; mOS, medián OS; NS, nem szignifikáns

A *PRODIGE-5/ACCORD-17* [6] vizsgálatban 267, maximum IV/A stádiumú nyelőcsődaganatot kezeltek. Az RTOG 8501 vizsgálatban alkalmazott ciszplatin-5-FU kezelést 6 ciklusban adott FOLFOX adásával hasonlították össze. A FOLFOX + RT hasonló túlélési adatokat eredményezett, mint az RTOG vizsgálatban alkalmazott kezelési séma (medián PFS 9,7 vs. 9,4 hónap), de lényegesen kevésbé toxikusnak bizonyult (toxicitással összefüggő halálozás 1 vs. 6 beteg, $p=0,006$). A FOLFOX-karon a neuropátia és transzamináz-emelkedés, a ciszplatinkaron a vesefunkció-zavar és nyálkahrtya-gyulladás volt gyakoribb.

Elsősorban a neoadjuváns elrendezésben vizsgálták a taxán és platina párosítását. A leggyakrabban alkalmazott paclitaxel (50 mg/m²) és carboplatin (AUC2, hetente 5 hétig) kombináció valószínűleg legalább olyan hatékony, mint a platina és 5-FU kombinációja [7], ezért a definitív kezelésben elfogadott séma.

A fenti eredmények alapján általánosan elfogadott, hogy olyan betegeknél, akik műtetre nem alkalmasak vagy azt elutasítják, a kemorradiáció a választandó terápia (ESMO-ajánlás, IA evidencia) [3].

Indukciós kemoterápia, majd definitív kemoradioterápia (KRT) (KRT-t megelőzően alkalmazott kemoterápia)

A helyileg előrehaladott nyelőcső-daganatos betegek közel 75%-ában a kórlefelvétel során távoli áttét jelenik meg, emiatt a KRT-t megelőző kemoterápia racionális választás. Miután korai vizsgálatok alapján ez megvalósíthatónak látszott, és a diszfágiás panaszok a betegek csaknem 90%-ában csökkentek, ezért további vizsgálatok történtek. Általában helyileg előrehaladott, de operábilis betegeket vontak be az indukciós kemoterápiás vizsgálatokba. Fázis III-as vizsgálat hiányában azonban az irányelvekbe nem került be.

Az RTOG 0113 fázis II-es vizsgálatban [8] 72 beteg vett részt. Az indukciós kezelés 5-FU (5×700 mg/m²), ciszplatin (5×15 mg/m²) és paclitaxel (200 mg/m²) vagy ciszplatin (75 mg/m²) és paclitaxel (175 mg/m²) volt, melyet hasonló kombinációval (5-FU+paclitaxel vagy ciszplatin+paclitaxel) szinkron alkalmazott 50,4 Gy összdózisú sugárkezelés követett. A medián túlélésben (29 hónap az 5-FU-s karon vs. 15 hónap) nem volt szignifikáns különbség, és a toxicitási adatok is hasonlóak voltak (p -értéket nem közöltek).

Neoadjuváns célú kemoradioterápia (KRT) operábilis betegségben (trimodális ellátás) +/- indukciós kemoterápia

A kezelés módja gyakorlatilag azonos a definitív KRT-s fejezetben részletezettekkel. Azonban míg inoperábilis betegek esetében a kezelés célja alapvetően palliatív, addig itt a cél az operabilitás, illetve a teljes gyógyulási arány javítása. A kérdésben végzett vizsgálatok sokszor ellentmondó eredménnyel zárultak. Számos klinikai vizsgálat és metaanalízis alapján ugyanakkor igazolható, hogy a neoadjuváns kemoradioterápia túlélési előnyt biztosít a lokális nyelőcsődaganatban szenvedő betegek számára a csak műtéti ellátáshoz képest. Több nagy, prospektív, randomizált fázis III-as vizsgálat közül az

alábbi kettőben például szignifikáns túlélési előnyt mértek a kemoradioterápia javára a csak sebészi ellátással szemben.

A CROSS vizsgálatban [9] 363, potenciálisan reszekábilis nyelőcső- vagy nyelőcső-gyomorszáj átmeneti (GOJ) daganatos beteget randomizáltak (T2-3 N0-1, 86 SCC, 273 AC, 4 egyéb, többségében disztális nyelőcső, 11% GOJ) preoperatív kemoradioterápiára (heti paclitaxel 50 mg/m² + carboplatin AUC2, konkromittáló radioterápia 41,4 Gy 5 héten keresztül) vagy csak sebészi ellátásra. A kombinált kezelést jól tolerálták a betegek, a posztoperatív morbiditásban és mortalitásban nem volt érdemi különbség. A komplett reszekciós (R0) arány 92% vs. 69% volt a kombinált kezelés javára, és 29% volt a patológiai komplett remisszió (pCR) aránya a kemoradioterápiát kapottaknál. A 36 hónapos átlagos utánkövetéskor a teljes túlélésben (49 hó vs. 24 hó) is szignifikáns volt a különbség. A hároméves túlélési arány 58%, illetve 44%, az ötéves túlélés 47% és 34% volt. A pCR-arány magasabb volt laphám- (SCC), mint mirigyhám-karcinóma (AC) hisztológiával (49% vs. 23%, $p=0,008$), bár a szövettani altípus nem befolyásolta a prognózist.

A CALGB 9781 vizsgálatban [10] 500 nyelőcső- vagy GOJ daganatos, I-III. stádiumú beteg kezelési eredményét tervezték összehasonlítani, azonban a lassú, elégtelen betegbeválasztás (56 beteg: 42 AC, 14 SCC) miatt idő előtt bezárni kényszerültek. A kezelés során pCR-t értek el a kombinált kezelési karra került értékelhető 25 betegből 10 esetben (40%). A perioperatív szövődményekben nem volt mérhető különbség. Az 5 éves teljes túlélés 39%, illetve 16% volt, mely nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

A negatív eredményű vizsgálatok közül az FFCD 9901-ben [11] a preoperatív kemoradioterápia hatékonyságát kisméretű, reszekábilis daganatok esetében vizsgálták. 195, I. vagy II. stádiumú (T1N0/N+, T2N0/N+ v T3N0) beteget randomizáltak preoperatív kemoradioterápiás karra (2 ciklus 5-FU 800 mg/m² naponta 1-4. és 29-32. napon, plusz ciszplatin 75 mg/m² a ciklus 1. vagy 2. napján, mindkét ciklusban, plusz 45 Gy konkurrens radioterápia), vagy csak sebészi ellátásra. 94 hónapos medián utánkövetéskor nem volt a 3 éves teljes túlélésben szignifikáns különbség (47,5 vs. 53%). Nem volt olyan alcsoport sem (nyirokcsomó-pozitív, II/IIIa stádium, mirigyhám- vagy laphámrák), melyben túlélési előnyt mértek volna. Ez alapján lehetséges, hogy a korai betegségben szenvedők számára a kombinált kezelés valóban nem nyújt túlélési előnyt, de az is lehet, hogy a vizsgálat túlélés tekintetében alultervezett volt.

Több metaanalízis is foglalkozott a nyelőcsőrákos betegek trimodális kezelése, ill. kizárólag műtéti ellátása túlélésre gyakorolt hatásának összehasonlításával. Ezek közül Sjoquist és mtsai tanulmánya [12] volt a legutóbbi. A legjelentősebb 12 neoadjuváns KRT-vizsgálatot tartalmazta. A neoadjuváns kemoradioterápia mortalitáscsökkentő hatása szignifikánsnak bizonyult (HR: 0,78, 95% CI 0,70-0,88), mely 2 évnél 8,7%-os abszolút túlélési előnyt jelentett a betegek számára. Ennek mértéke nem függött a szövettani típustól, és nem

járt fokozott perioperatív mortalitással. Számos vizsgálatba gyomortumoros betegeket is bevontak, de ennek a metaanalízisnek az az erőssége, hogy csak nyelvőcső-daganatos betegek adatait vette figyelembe.

A hagyományosnak mondható ciszplatin-5-FU kezelés mellett az utóbbi időben egyre kedvezőbb kombináció a paclitaxel adása platina mellé. Egy közelmúltban megjelent metaanalízisben 10 vizsgálat eredményét elemezték, és a paclitaxel-platina hatását hasonlították össze a platina-5-FU hatékonyságával. Az elemzés ismételtén a neoadjuváns KRT előnyét igazolta, mindkét kombinációval. A halálozás kockázatát mindkét kemoterápiás kombináció szignifikánsan csökkentette, de ez az előny markánsabban jelent meg a taxános karon [szignifikanciát csak laphámrák esetén ért el] (7).

Kiseb vizsgálatok a docetaxel és platina kombinációját is hatékonynak találták (13, 14). Egy nemrég megjelent retrospektív elemzésben az a 60 beteg, aki docetaxelt is kapott (DCF), jobban járt, mint az a 149 beteg, akinél a kemoterápia CF volt (15).

A perioperatív kezelés intenzifikálása

Több klinikai vizsgálat egybevágó eredménye alapján a perioperatív kezelésre adott válasz, különösen a pCR a jobb teljes túlélés indikátora. 22 vizsgálat eredménye alapján a kezelés következtében pCR-t elérő betegek túlélési esélyei két-háromszor jobbak voltak azokénál, akiknél a neoadjuváns kemoradioterápia után a műtéti reszekátumban maradék daganat volt kimutatható. A neoadjuváns kezelések intenzifikálása során a kemoradioterápiát megelőző kemoterápia alkalmazását, illetve a kombinációs szerek számának emelését vizsgálták. A sugárterápia dózisának intenzifikálása az INT0123 vizsgálatban (16) sem a túlélésben, sem a lokális kontrollban nem eredményezett javulást.

Neoadjuváns kemoterápiát követően alkalmazott kemoradioterápia (indukciós kemoterápia + neoadjuváns KRT) kapcsán két kérdést kell tisztázni. Az egyik, hogy a kemoradioterápián túl adott kemoterápia előnyösebb-e, mint magában a KRT. A másik, hogy hatékony kemoterápiás kombinációval kiváltható-e a KRT. Az első kérdést illetően nem áll rendelkezésre fázis III-as randomizált vizsgálat, ezért erre biztonsággal nem lehet válaszolni. A közölt fázis II-es vizsgálatokban az indukciós kemoterápiás kombináció irinotecan-ciszplatin (17, 18), docetaxel-ciszplatin (19), oxaliplatin-5-FU/S1 (20, 21) volt, ami a KRT alatt is változatlan volt. Az R0 reszekció aránya (65–80%) és a túlélési adatok is a KRT-val összevethetőek voltak. A két publikált randomizált vizsgálatban sem detektáltak előnyt az indukciós kemoterápia mellett. Ajani és mtsai közleményében 126 beteg esetében a mOS 45,6 vs. 43,7 hó volt, pCR 13% volt az indukciós KT nélkül, míg 26% az indukciós KT-t kapók között (20). Yoon és mtsai vizsgálatában 97 beteget vontak be, a 2 éves PFS 58,4% vs. 58,6% volt, a 2 éves OS 60,7% vs. 63,7%, pCR 23,4% az indukciós KT nélküli, míg 38% az indukciós KT-t kapó csoportban (nem szignifikáns eltérések, a p-adatokat nem közölték) (21), ezért fázis III-as vizsgálatot a szerzők nem

is javasolnak. Fázis III-as vizsgálat hiányában nem került be a javasolt opciók közé. Meg kell azonban jegyezni, hogy a KRT-s vizsgálatokban a kemoterápia általában túlnyúlik a KRT idején (pl. további 2 ciklus csak KT), ezért a szerzők a valós életben reális elrendezésnek tartják, hogy a sugárterápiás terminusig – ha az hosszabb – már a kemoterápia megkezdődjék. A másik kérdés, a neoadjuváns KT és KRT összevetése a kemoterápiás részben kerül elemzésre.

A kombinációs szerek számának emelése során általában paclitaxellel, oxaliplatinnal vagy carboplatinnal történtek a vizsgálatok. Bár a kemoradioterápia során alkalmazott gyógyszeres kezelések intenzifikálásának korai eredményei biztatóak (15, 22–24), a toxicitás emelkedésének teljes túlélési előnnyel történő ellensúlyozása kérdéses. További fázis III-as vizsgálatok szükségesek a hagyományos, például 5-FU/ciszplatin kombinációval szembeni előny bizonyítására.

Műtét indikációja neoadjuváns kezelést követően

A kemoradioterápiára jól reagáló, laphámrákos betegek számára a műtéti megoldás javaslata jelenleg nem egyértelmű, ugyanis e betegcsoportban a túlélési előny-adatok még az 1990-es évekbeli kezelési eredményekből (25–27) származnak.

A laphámrákos nyelvőcső-daganatos betegek nem műtéti ellátásának vizsgálati eredményei

Negatív vizsgálatok (túlélési előnyt nem, azonban jobb lokális kontrollt eredményeztek): Az alábbi két randomizált klinikai vizsgálat során közvetlenül hasonlították össze a trimodális terápiát (ennek során a betegek műtéti ellátása is megtörtént a KRT-t követően) a kemoradioterápiával laphámrákos betegeknél. Stahl vizsgálatában (28) 172 beteget (T3-4 N0-1, M0, SCC) vontak be: 3 ciklus FLEP (bólus 5-FU, leukovorin, etopozid, ciszplatin) kemoterápiás kezelést 40 Gy összdózisú ciszplatin- és etopozidtartalmú kemoradioterápia követett, majd vagy obszerválták a betegeket, vagy megoperálták őket. A sebészi karon a 86 beteg közül 62-t megoperáltak. A teljes túlélésben mindezek ellenére nem volt érdemi különbség (mOS műtéttel 16,4 hó vs. 14,9 hó, $p > 0,05$), míg a két éves PFS az operáltak számára volt előnyösebb (64 vs. 41%). A Cox regressziós analízis alapján az indukciós kezelésre adott klinikai válasz volt az egyetlen független prognosztikus faktor a teljes túlélés tekintetében (HR: 0,30, $p < 0,0001$). A kezeléssel összefüggésbe hozott mortalitás magasabb volt a sebészi karon (12,8% és 3,5%). Megjegyzendő: a sugárterápiás dózis és a kemoterápia intenzitása is alacsonyabb volt a hagyományosan alkalmazott kezelésekhöz képest. Az FFCD 9102 vizsgálatban (29) 259, helyileg előrehaladott, operábilis laphámrákos beteget alacsonyabb dózisú kemoradioterápiát követően randomizáltak két karra. Amennyiben terápiás választ észleltek a bevezető kezelés mellett, megoperálták őket (A kar) vagy komplettálták a KRT-t (B kar). A teljes túlélésben nem volt szignifikáns különbség a két kezelési csoport között (17,7 vs. 19,3 hó retrospektíven). A három hónapos mortalitás azonban magasabb volt a műtéti karon (9,3% vs. 0,8%, $p = 0,002$).

Pozitív vizsgálat (túlélési előny tekintetében): A korábban részletezett FFCD 9102 vizsgálat 192 betege közül 111 a kemoradioterápiára nem reagálnak számított. E 111 beteg közül azoknál, akik a vizsgálatból kikerülve mégis korai műtéten estek át, az átlagos túlélés lényegesen hosszabb volt (30) azokkal szemben, akiket nem operáltak meg (17,1 vs. 6,1 hó, $p < 0,001$), ugyanakkor e túlélési adat nem különbözött a vizsgálaton belül randomizáltakéhoz képest ($p = 0,58$). A reszekábilis laphámrákos betegek neoadjuváns KRT-t követő ellátásában endoszkópos komplett remisszió (eCR) hiányában a műtét az elsődlegesen választandó ellátás, míg eCR esetén a nem műtéti ellátás is mérlegelhető az operatív mortalitás és a lokoregionális kontroll óvatos mérlegelésével.

A mirigyhámrákos nyelőcső-daganatos betegek nem műtéti ellátásának vizsgálati eredményei igen korlátozottak. Az MD Andersonban (31) 276, nyelőcső-mirigyhámrák miatt definitív KRT-val kezelt beteg (CT tervezett: 4D-CT, IMRT, 50,4 Gy, T3: 83%, N1: 69%, M0: 87%, 37%-uk indukciós kemoterápiát is kapott) adatainak retrospektív feldolgozása alapján az 54 hónapos medián utánkövetésnél 92 (33%) beteg esetében nem volt kimutatható betegség az utolsó orvosi vizsgálat során, míg lokális kiújulás 140 (51%), távoli disszemináció 144 (52%) esetben volt igazolható. Egy másik retrospektív adatfeldolgozás alapján (32) (egy centrum 11 éves anyagában 154, nyelőcső-mirigyhámrák miatt kezelt beteg közül 60-an definitív KRT-ban, míg a többiek trimodális ellátásban részesültek) a túlélés szignifikánsan magasabb volt a műtéten átesettek körében (medián túlélés: 4,6 vs. 1,9 év, 5 éves OS: 44% vs. 36%). A reszekábilis mirigyhámrákos betegek számára a neoadjuváns célú KRT-t követő műtét a preferált elsődleges kezelés annak ellenére, hogy jelenleg nem áll rendelkezésünkre elegendő adat a nem sebészi ellátás tekintetében. A pCR-arány is lényegesen alacsonyabb a laphámrákokban elértékhez képest.

Adjuváns célú kemoradioterápia

Az adjuváns KRT alkalmazásáról jelenleg prospektív, randomizált fázis III-as vizsgálat eredményének hiányában nem áll rendelkezésünkre elég adat ahhoz, hogy pontos indikációját meghatározhatjuk. Az INT 0116 vizsgálat alapján az adjuváns KRT-nak a csak sebészeti ellátással szemben szignifikáns túlélést biztosító hatása csak azon nyirokcsomó-pozitív gyomor- vagy GOJ, nyelőcső-gyomorszáj átmeneti lokalizációjú daganat miatt operált betegek esetében volt kimutatható, akiknél D2 limfadenektómia nem történt (D2 limfadenektómia – nemcsak a periventrikuláris, hanem a bal arteria gastrica, az arteria hepatica, az arteria coeliaca, a lép- és léphilusi nyirokcsomók is eltávolításra kerülnek). A többi, legfőképpen mellkasi nyelőcső-laphámrákban szenvedő beteg esetében alkalmazásának haszna nem egyértelmű.

Kemoradioterápia vagy obszerváció

Egy retrospektív vizsgálatban (33) 38, nyirokcsomó-pozitív nyelőcsődaganat miatt műtéten átesett beteg adjuváns KRT-t követő (konkomittáló vagy szekvenciális RT plusz ciszplatin

és 5-FU +/- epirubicin) túlélési eredményeit hasonlították össze csak műtéti ellátásban részesült betegek eredményeivel. A lokális kontroll (35% vs. 13%) és az átlagos túlélés (48 hó vs. 18 hó) is jobbnak bizonyult az utókezeltek esetében, csakúgy, mint a teljes túlélés. Egy másik prospektív fázis II-es vizsgálatban (34) is hasonló eredményre jutottak. 50, helyileg előrehaladott nyelőcsődaganat miatt operált beteg (90% T3, 81% N+, 13% extraregionális N+) kapott adjuváns KRT-t (RT 50,4–59,4 Gy plusz konkomittáló ciszplatin és 5-FU). A 47 hónapos átlagos utánkövetéskor a 4 évre kivetített túlélés 41% volt, mely lényegesen jobb az ebben a betegcsoportban várhatótnál.

KRT vagy csak radioterápia

Az adjuváns KRT előnyét 304 mellkasi, nyirokcsomó-pozitív nyelőcső-laphámrák miatt operált betegnél vizsgálták az adjuváns sugárkezeléshez képest egy retrospektív tanulmányban. Az analízis (35) alapján az 5 éves teljes túlélés (47% vs. 39%) és a betegségkontroll is szignifikánsan jobbnak bizonyult a kemoterápiában is részesülők között.

KRT vagy KT

Egy korábbi prospektív, 45 beteget vizsgáló tanulmányban (36) nem volt kimutatható sem túlélési (5 évnél 50% vs. 38%, $p = 0,97$), sem lokoregionális kontroll javulás a kombinált kezelési karon lévők esetében (ciszplatin plusz 5-FU 5 héten át plusz 50 Gy sugárkezelés 5 héten át vs. ciszplatin plusz 5-FU 5 héten át).

Érdeemes megjegyezni, hogy a nyelőcsődaganat két fő szövettani típusa különbözik egymástól a patogenezis, az epidemiológia, a tumorbiológia és a prognózis szempontjából is. A perioperatív mortalitás a laphámráknál magasabb, feltehetően a daganat lokalizációjából (a felső harmadi nyelőcsődaganatok posztoperatív halálozása szignifikánsan magasabb) és a társbetegségekből adódóan. A műtétet követő kiújulás elsődleges lokalizációja tekintetében is különböznek: míg a felső- és középső harmadi nyelőcsődaganat általában lokoregionálisan újul ki, addig a mirigyhámrák jellemzően távoli áttét formájában. Ennek ellenére a nyelőcső-mirigyhámrák prognózisa kedvezőbb a laphámrákénál, különösen korai stádiumban. Ennek egyik oka leginkább a korai nyirokérintettség alacsonyabb előfordulása lehet. Nincs elég bizonyító erejű adat arra nézve, hogy a szövettani típus befolyásolná a kezelés kimenetelét, ugyanakkor ismert, hogy laphámrák esetén kemoradioterápia után gyakoribb a patológiai komplett válasz.

KEMOTERÁPIA

A monoterápiás szerekre adott alacsony, 15–25% közti válaszadási arány miatt a kombinációs kezelések az elterjedtebbek. Ebben az esetben a várható válaszadási arány 25–45%-ra emelkedik. Hazánkban a jelenleg is rutinszerűen alkalmazott kombinált kezelés mind a lokálisan előrehaladott, mind az áttétes betegség esetében a ciszplatin-5-FU

kombináció. Nemzetközi tapasztalatok alapján azonban más kombinációk is hatékonyak, illetve hármas kombináció adása is mérlegelhető, különösen jó általános állapotú betegek esetében (platina: ciszplatin, carboplatin, oxaliplatin, fluoropirimidin: 5-FU, capecitabin, taxán: docetaxel, paclitaxel). A kemoterápiát alkalmazhatjuk a korábban tárgyalt KRT részeként vagy annak kiegészítéseként, neoadjuvánsan vagy adjuvánsan, illetve disszeminált betegségben palliációként.

Neoadjuváns kemoterápia

A kombinált preoperatív kemoterápiás vizsgálatok sokszor kis betegszámon történtek, ezért megfelelő értékelésük igen nehéz. Ugyanakkor az MRC OE02 vizsgálatába 802 beteget randomizáltak 2 ciklus preoperatív ciszplatin + 5-FU kombinációs kezelésre vagy primeren sebészi ellátásra. Az 5 éves teljes túlélés 23%, illetve 17,1% volt a neoadjuváns kezelés javára. A hatékonyság mindkét fő szövettani altípusban kimutatható volt [37]. Sjoquist korábban említett metaanalízisében 9, neoadjuváns kemoterápiát egyedüli műtéttel összehasonlító vizsgálatba bevont 1981 beteg adatait dolgozta fel [11]. A kemoterápia a teljes betegcsoportban csökkentette a mortalitást (HR 0,87, $p=0,005$). Hisztológiai alcsoport szerint nézve a mirigyhámrák esetén a szignifikancia megmaradt, a laphámrák esetén nem. Mindezek alapján az operábilis nyelőcsődaganat kezelésében a neoadjuváns kombinált kemoterápia alkalmazása a csak sebészi ellátáshoz képest előnyösebbnek látszik.

Ugyanakkor kérdéses, hogy a neoadjuváns KT alternatívája lehet-e a neoadjuváns KRT-nak. Ebben a kérdésben három közlemény áll rendelkezésre. Stahl és munkatársai [38] 119 beteget vontak be alsó harmadi vagy junkcióban elhelyezkedő mirigyhámrákkal. Az egyik karon 15 hetes kemoterápiás kezelés (ciszplatin + leukovorin + folyamatos 5-FU) után műtetre került sor, a másik karon 12 hetes hasonló kemoterápia után konkromittáló 3 hetes kemoradioterápia (alacsony dózisu RT és konkromittáló ciszplatin + etopozid) után történt a műtét. A pCR-arány szignifikánsabb magasabb volt a kemoradioterápiát is tartalmazó karon (2% vs. 15,6%), de nem volt szignifikáns különbség az átlagos (21 vs. 31 hó) és a 3 éves teljes túlélés tekintetében (28% vs. 47%) a két kezelési csoport között. Burmeister munkacsoportja [39] 75 mirigyhámrákos beteg bevonásával hasonló eredményeket kapott: szignifikánsan előnyösebb volt a KRT a pCR (31% vs. 8%) és az R1 reszekció (11% vs. 0%) tekintetében, de a medián túlélés, bár 3 hónappal hosszabb volt (29 és 32 hó), nem bizonyult szignifikánsnak. Sjoquist metaanalízisében a két vizsgálat együttes értékelésével sem kapott szignifikáns különbséget. Analíziséből kihagyta Swisher retrospektív vizsgálatát [37], aki az MD Anderson központban fázis II/III vizsgálatokban kezelt 157 beteg eredményét dolgozta fel. Többségében mirigyhámrák (85%), T3 (73%) és nyirokcsomó-negatív (57%) betegek kezelésével a KRT előnyösebbnek tűnik a pCR (4% vs. 28%) és a 3 éves túlélés (29% vs. 48%) tekintetében is. A PFS és az OS rizikója szignifikánsan kisebb volt a KRT mellett.

Adjuváns kemoterápia

A kezdeti stádiumban operált nyelőcsőrákos betegek túlélési adatai is igen szerények, mely feltehetően a korai mikroszkópos szórás eredménye. Adjuváns kemoterápiás vizsgálat mindezek ellenére nem vagy alig történt. Az E8296 kis esetszámú, fázis II-es vizsgálatban [40] radikálisan R0-ra operált alsó harmadi nyelőcső- (n=9), GOJ (n=34) és gyomortumoros (n=12) betegeket kezeltek 3-4 hetente 4 ciklus paclitaxel (175 mg/m²) + ciszplatin (75 mg/m²) kemoterápiával. A T2N1-2 vagy T3/4 stádiumú betegek közül 49 (89%) volt nyirokcsomó-pozitív. A 4 éves átlagos utánkövetéskor a két- és hároméves teljes túlélési adatok 60%, illetve 44% voltak retrospektíven. Rutinellátásként kontrollcsoport hiányában nem ajánlható önmagában a kemoterápia, további fázis III-as vizsgálatok szükségesek. Az egyetlen randomizált vizsgálat [41] Japánban zajlott, ahol 242, nyelőcső-laphámrák miatt operált beteget randomizáltak csak sebészeti ellátásra vagy posztoperatív kemoterápiára, melynek során a betegek 2 ciklus ciszplatin-5-FU kezelésben részesültek. Az 5 éves betegségmentes túlélés kedvezőbb volt a kemoterápiás karon (45% vs. 55%), azonban az ötéves teljes túlélés eredményeiben nem volt szignifikáns különbség (61% vs. 52%). A kockázatcsökkenés a nyirokcsomó-pozitív alcsoportban volt a legmarkánsabb. Az adjuváns kezelés rövid időtartama, valamint az a tény, hogy a tervezett kezelést teljes mértékben csak a betegek 75%-a kapta meg, a túlélési eredményeket alapvetően befolyásolhatta.

Az alapbetegség, a betegek gyenge általános és tápláltsági állapota, társbetegségeik, a jelentős műtéti terhelés következtében az adjuváns kezelés nehezen kivitelezhető, ezért a műtét előtti daganatellenes terápia hatékonyságát célszerű optimalizálni. Jelenleg a nyelőcsőrák miatt operált betegek adjuváns célú kemoterápiája nem tekinthető rutinellátásnak.

Perioperatív kemoterápia

A perioperatív kemoterápia alapját két fázis III-as randomizált vizsgálat adja, melyekbe nyelőcső mellett gyomor-mirigyhámrákos pácienseket is bevontak. A MAGIC vizsgálatba [42] bevont 503 beteg 23%-ának, míg a FNCLCC/FFCD vizsgálatba [43] bevont betegek 75%-ának indult ki nyelőcsőből vagy junkcióból a daganata. Mindkét vizsgálat a perioperatív kezelés szignifikáns előnyét igazolta a csak műtéti ellátással szemben.

KEMOTERÁPIA CÉLZOTT KEZELÉSEKKEL KOMBINÁLVA (2. táblázat)

Új célzott kezelések

Az új célzott kezelések célja a daganatok aberráns jelátviteli útjában különböző molekuláris célpontok gátlása. Kifejezetten nyelőcsődaganatban végzett ilyen irányú fázis III-as klinikai vizsgálat nem történt, azonban a gyomordaganatos vizsgálatokban általában a GOJ-tumoros betegek is részt vehettek, ezért ezek az eredmények leginkább az alsó harmadi nyelőcső-mirigyhámrák kezelésére tűnnek kiterjeszhetőnek.

2. TÁBLÁZAT. Célzott kezelések

CÉLPONT	ARÁNY	VIZSGÁLAT	KEZELÉS	EREDMÉNY
HER2-overexpresszió	7–22%	ToGA fázis III	+/- trastuzumab/CX	S
			crizotinib	
			FOLFOX +/- tivantinib	folymatban
			ECX +/- rilotumumab	NS
EGFR-overexpresszió	27–64%	EXPAND fázis III	CX +/- cetuximab	NS
			pilot study Ling et al.	CX +/- nimotuzumab
		REAL 3	EOX +/- panitumumab	OS-csökkenés szignifikáns!
		TyTAN fázis II	heti paclitaxel +/- lapatinib (másodvonal)	NS
		TRIO-013 / LOGIC	CO +/- lapatinib (első vonal)	NS
VEGF		AVAGAST fázis III	CX +/- bevacizumab	NS
		REGARD fázis III	ramucirumab	S
		RAINBOW fázis III	paclitaxel +/- ramucirumab	S
		Quins fázis III	apatinib (placebokontroll harmadvonal)	S
		INTEGRATE fázis II	regorafenib (placebokontroll másod- vagy harmadvonal)	S (PFS)
		fázis II	DC +/- sorafenib (első vonal)	
cMET-overexpresszió		METGastric fázis III	mFOLFOX +/- onartuzumab	folymatban
		fázis I	crizotinib (harmadvonal, pilot study)	
		fázis II	FOLFOX +/- tivantinib	
mTOR		GRANITE1 fázis III	everolimus	NS
PD-1		KEYNOTE 012	pembrolizumab	
PARP		fázis II	paclitaxel +/- olaparib	S

S, szignifikáns; NS, nem szignifikáns

HER2-t túlzottan expresszáló gyomor- és GOJ-daganatok kezelése

A nyelőcső-kardia átmeneti és gyomordaganatok az elődaganathoz hasonlóan kb 7-22%-ban overexpresszálják a HER2-t [44]. A HER2-pozitivitás gyakoribb az intesztinális szövettani típusban, mint a diffúzban [44]. Kimutatása IHC- és FISH-módszerrel zajlik. Az értékelés módosított kritériumok szerint történik, mivel az emésztőszervi lumenális membrán nem lehet érintett. A HER2-overexpresszió prediktív faktora a HER2-gátló kezelésre adott válasznak. A trastuzumab hatékonyságának vizsgálatát HER2-pozitív előrehaladott gyomor- és GOJ-adenokarcinómában a ToGA fázis III-as klinikai vizsgálatban [45] végezték el. A vizsgálat szignifikáns medián teljes túlélési előnyt mutatott (13,8 vs. 11,1 hó) a biológiai kezelésben részesülők javára. Jelenleg a trastuzumab alkalmazása jelenti platina/fluorouracil ke-

moterápiával kombinálva a fenti indikációban a standard kezelést első vonalban.

Anti-EGFR kezelés gyomor- és GOJ-daganatban

Gyomordaganatban az EGFR overexpressziója [46] 27–64%. A cetuximab részben humanizált anti-EGFR antitest. Az egyik legutóbbi fázis III-as vizsgálatban (EXPAND trial) [47] a capecitabin-ciszplatin kombinációhoz adott cetuximab nem nyújtott klinikai előnyt a csak kemoterápiával kezelt betegek eredményeihez képest. A nimotuzumab EGFR elleni humanizált antitest a standard, ciszplatin-5-FU kemoterápiához adva egy korai/pilot vizsgálatban [48] jó terápiás választ eredményezett laphám eredetű nyelőcsőrákos betegeknél. A teljesen humanizált anti-EGFR antitest, a panitumumab EOX kemoterápiás kombinációval [49] történő alkalmazásakor a túlélés szignifikáns csökkenését észlelték (11,3 vs. 8,8

hónap). Az EGFR kis molekulású tyrozinkináz-inhibitorai (pl. erlotinib, gefitinib) csak nagyon mérsékelt aktivitást mutattak fázis II-es vizsgálatok során. A HER2-t és EGFR-t egyaránt gátló lapatinib sem másodvonásban (TyTAN) [50] heti paclitaxellel kombinálva, sem első vonalban (TRIO-013/LOGiC) [51] capecitabinnal és oxaliplatinnal együtt nem bizonyult hatékonynak. Mindezek alapján az anti-EGFR kezelés sem monoterápiában, sem kemoterápiával kombináltan nem javasolt az előrehaladott GOJ- vagy gyomordaganat standard kezelésében.

cMET-gátlók alkalmazása

A cMET jelátviteli út aberrációja a gyomor- és nyelőcső-mirigyhámrákokban esetében is gyakori, a ligandum/receptor overexpressziója vagy a c-MET gén amplifikációja formájában. Jelenleg az onartuzumabot, mely egy direkt cMET receptor gátló monoklonális antitest, mFOLFOX6 kombinációval vizsgálják metasztatikus, HER2-negatív, cMET-pozitív gyomor- és GOJ-mirigyhámragasztó esetében (NCT01662869). A crizotinib, mely a cMET kis molekulású inhibitora, hatékonynak látszik a cMET-amplifikált gyomor- és GOJ-mirigyhámragasztók esetében is [52]. A másik cMET-TKI, a tivantinib hatékonyságát jelenleg FOLFOX kombinációban vizsgálják hasonló indikációban (NCT01611857). Az anti-HGF mAb rilotumumab ECX kombinációval alkalmazva ugyanezen betegcsoportban minimális túlélési előnyt mutatott [53].

Angiogenezisgátló kezelés

A VEGF-ellenes monoklonális antitest bevacizumab kombinált kemoterápiával előrehaladott gyomordaganatban nem javasolt, mert fázis III-as vizsgálati eredmények alapján [54] túlélési előnyt nem biztosít a betegek számára. A ramucirumab szelektív VEGFR-2-gátló antitest alkalmazása két klinikai vizsgálatban [55, 56] igazolt túlélési előnyt előkezelte gyomordaganatos betegekben. Az orálisan aktív VEGFR-2-gátló apatinib [57], a VEGFR-1,3 gátló regorafenib [58], és a VEGFR 1,2,3, multitarget tyrozinkináz-gátló sunitinib és sorafenib [59–61] fázis II-es és korai vizsgálati részben ígéretes, részben változó eredményűek voltak, ezért jelenleg klinikai vizsgálaton kívüli rutinszerű alkalmazásuk nem ajánlott.

Egyéb célzott, biológiai szerek

Az mTOR-gátló everolimusszal eddig előnyt nem igazoltak [GRANITE-1 vizsgálat], az anti-PD-1 pembrolizumabbal

(NCT01848834) és az orális PARP-inhibitor olaparibbal vizsgálatok folyamatban vannak (NCT01924533).

ÖSSZEFOGLALÁS

A nyelőcsődaganat ellátása multidiszciplináris feladat. A társszakmák szoros együttműködésével érhető el a legjobb terápiás eredmény ebben az egyébként nagyon rossz prognózisú betegségben. Az eddigi evidenciák alapján kimondható, hogy T1N0 stádiumú betegségben a műtéti ellátás elegendő, és még T2N0 esetén is kérdéses a kiegészítő terápia, elsősorban a KRT haszna. Kiterjedtebb (T3–4 vagy N1) operábilis nyelőcsőrák esetében sem preoperatív, sem posztoperatív kemoterápia önmagában elsődlegesen nem ajánlható. A neoadjuváns kemoradioterápia a jelenleg ismert leghatékonyabb kezelés, mely pCR esetében különösen kedvező túléléssel jár. Napjainkban még operábilis esetekben is (T1–2, N1, M0 vagy T3N0M0) a preoperatív kemoradioterápiát követő műtét a multidiszciplináris kezelés egyre gyakrabban ajánlott módja. Ugyanakkor megfelelően kiválasztott nyelőcső-laphámrákos betegek számára a primer, definitív kemoradioterápia műtét nélkül is eredményes kezelési lehetőség lehet (lehetőleg klinikai vizsgálat keretében). Műtetre akkor van feltétlenül szükség, ha a primer kemoradioterápiával nem sikerül klinikai komplett remissziót elérni, vagy ha a daganat kiújul. Nyirokcsomó-érintettség esetén (pN+), amennyiben neoadjuváns kezelés nélkül történt a műtéti ellátás, adjuváns kezelés mérlegelése javasolható. Ebben az esetben a posztoperatív kezelés kemoterápia vagy KRT lehet (mirigyhámrákban a kemoterápia, míg laphámrákban a KRT a preferált kezelési mód).

Jelenleg nem áll elegendő adat rendelkezésünkre ahhoz, hogy a szövettani típus szerint határozzuk meg az optimális nem sebészi kezelést. Az eddigi eredményekből az valószínűsíthető, hogy a neoadjuváns KRT mind laphám-, mind mirigyhámrák esetén egyértelműen hatékony, míg a neoadjuváns kemoterápia inkább csak mirigyhámrák esetén. Ez alapján mirigyhámrákban a preoperatív vagy perioperatív kemoterápia elfogadható, de nem preferált terápiás lehetőség.

A célzott kezelések szerepét jelenleg intenzíven vizsgálják. Rutinszerűen a HER2-pozitív nyelőcső-gyomorszáj átmeneti daganatok kezelésében ajánlható.

További klinikai vizsgálatok szükségesek a nyelőcsőrák különböző szövettani típusaiban a kezelési eredmények szempontjából elemzésével kapcsolatban. Az egyik legsürgetőbb kérdés a nem sebészi ellátás megítélése volna.

IRODALOM

1. Mungo B, Molena D, Stem M, et al. Does neoadjuvant therapy for esophageal cancer increase postoperative morbidity or mortality? *Dis Esophagus* 28:644–651, 2015
2. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
3. www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Oesophageal-Cancer
4. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 16:1104–1109, 1992
5. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326:1593–1598, 1992
6. Conroy T, Galais MP, Raoul J. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGES/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 15:305–314, 2014
7. Huang TC, Hsu CH, Lin CC, et al. Systematic review and network meta-analysis: neoadjuvant chemoradiotherapy for locoregional esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 45:1023–1028, 2015
8. Ajani JA, Winter K, Komaki R, et al. Phase II randomized trial of two non-operative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol* 26:4551–4556, 2008
9. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074–2084, 2012
10. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 26:1086–1092, 2008
11. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 32:2416–2422, 2014
12. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12:681–692, 2011
13. Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 23:253–259, 2010
14. Ma HB, Di ZL, Wen J, et al. Prospective, open, multicentre phase I/II trial to assess safety and efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy with docetaxel and cisplatin for esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 45:169–175, 2015
15. Nomura M, Oze I, Abe T, et al. Impact of docetaxel in addition to cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant treatment for resectable stage III or T3 esophageal cancer: a propensity score-matched analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 76:357–363, 2015
16. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20:1167–1174, 2002
17. Rivera F, Galán M, Tabernero J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1430–1436, 2009
18. Ison DH, Minsky BD, Ku GY, et al. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 118:2820–2827, 2012
19. Ruhstaller T, Widmer L, Schuller JC, et al. 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* 20:1522–1528, 2009
20. Ajani JA, Xiao L, Roth JA, et al. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 24:2844–2849, 2013
21. Yoon DH, Jang G, Kim JH, et al. Randomized phase 2 trial of S1 and oxaliplatin-based chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:489–496, 2015
22. van de Schoot L, Romme EA, van der Sangen MJ, et al. A highly active and tolerable neoadjuvant regimen combining paclitaxel, carboplatin, 5-FU, and radiation therapy in patients with stage II and III esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 15:88–95, 2008
23. Jatoi A, Martenson JA, Foster NR, et al. Paclitaxel, carboplatin, 5-fluorouracil, and radiation for locally advanced esophageal cancer: phase II results of preliminary pharmacologic and molecular efforts to mitigate toxicity and predict outcomes: North Central Cancer Treatment Group (N0044). *Am J Clin Oncol* 30:507–513, 2007
24. Conroy T, Yataghène Y, Etienne PL, et al. Phase II randomised trial of chemoradiotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 103:1349–1355, 2010
25. 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* 18:455–462, 2000
26. Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, et al. Outcome results of the 1996–1999 patterns of care survey of the national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23:2325–2331, 2005
27. McKenzie S, Mailey B, Artinyan A, et al. Improved outcomes in the management of esophageal cancer with the addition of surgical resection to chemoradiation therapy. *Ann Surg Oncol* 18:551–558, 2011
28. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23:2310–2317, 2005
29. Bedenne L, Michel P, Bonché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25:1160–1168, 2007
30. Vincent J, Mariette C, Pezet D, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *Eur J Cancer* 51:1683–1693, 2015
31. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 32:3400–3405, 2014
32. Shridhar R, Freilich J, Hoffe SE, et al. Single-institution retrospective comparison of preoperative versus definitive chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol* 21:3744–3750, 2014
33. Bédard EL, Incullet RI, Malthaner RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer* 91:2423–2430, 2001
34. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Oncol* 4:1264–1269, 2009
35. Chen J, Pan J, Liu J, et al. Postoperative radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:671–677, 2013
36. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 29:580–587, 2003
37. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 90:892–898, 2010
38. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27:851–856, 2009
39. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 47:354–360, 2011
40. Armanios M, Xu R, Forastiere AA, et al. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 22:4495–4499, 2004

41. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. 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* 21:4592–4596, 2003
42. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20, 2006
43. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 29:1715–1721, 2011
44. Koopman T, Smits MM, Louwen M, et al. HER2 positivity in gastric and esophageal adenocarcinoma: clinicopathological analysis and comparison. *J Cancer Res Clin Oncol* 141:1343–1351, 2015
45. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. 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* 376:687–697, 2010
46. Cronin J, McAdam E, Danikas A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in high-grade dysplasia and adenocarcinoma of the esophagus and may represent a biomarker of histological progression in Barrett's esophagus (BE). *Am J Gastroenterol* 106:46–56, 2011
47. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:490–499, 2013
48. Ling Y, Chen J, Tao M, et al. A pilot study of nimotuzumab combined with cisplatin and 5-FU in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 4:58–62, 2012
49. Wadell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:481–489, 2013
50. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN – a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 32:2039–2049, 2014
51. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: the TRIO-013/LOGIC trial. *J Clin Oncol* 31(Suppl):abstr LBA4001, 2013
52. Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib. *J Clin Oncol* 29:4803–4810, 2011
53. Iveson T, Donehower RC, Davidenko I, et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 15:1007–1018, 2014
54. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 30:2119–2127, 2012
55. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383:31–39, 2014
56. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, et al. RAINBOW: A global phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (14T-IE-JVBE). *J Clin Oncol* 32(Suppl 3):abstr LBA7, 2014
57. Qin S. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 32(Suppl):abstr 4003, 2014
58. Pavlakis N, Sjoquist KM, Tsobanis E, et al. INTEGRATE: A randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced oesophagogastric cancer (AOGC): A study by the Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) – Final overall and subgroup results. *J Clin Oncol* 33(suppl):abstr 4003, 2015
59. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 29:1449–1458, 2011
60. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, et al. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 28:2947–2951, 2010
61. Yi JH, Lee J, Lee J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 106:1469–1474, 2012