

ЕНДОСКОПИЈА У ДИЈАГНОСТИЦИ И ЛЕЧЕЊУ ИНОПЕРАБИЛНОГ КАРЦИНОМА ЈЕДЊАКА НАКОН РАДИОТЕРАПИЈЕ И КОМБИНОВАНЕ РАДИОХЕМИОТЕРАПИЈЕ

Јеремија ЈОСИФОВСКИ, Љиљана РАДОШЕВИЋ-ЈЕЛИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Лечење иноперабилног (локално узнапредовалог) карцинома једњака је и данас предмет бројних клиничких истраживања за успешно лечење. Потребна је комбинација више онколошких модалитета, најчешће радиотерапије и хемиотерапије. Ова комбинација, примењена као неоађувантна или конкомитантна, довела је до побољшања резултата лечења. Локална контрола је велики проблем и данас, јер већина болесника умире од локалног "неуспеха" лечења. Због тога је велика важност процена локалне контроле, тј. процена одговора тумора на спроведено лечење. Из тих разлога, у Институту за онкологију и радиологију Србије спроведена је студија на 52 болесника са локално узнапредовалим тумором једњака лечених, у првој групи од 25 болесника, само радиотерапијом, а у другој групи од 27 болесника, комбинованом радио-хемиотерапијом.

Претерапијска евалуација, процена степена стенозе једњака, као и регресија тумора на спроведено лечење учињена је код свих болесника двома методама: радиографијом и ендоскопијом. Није било статистички значајне разлике међу испитиваним методама ($p > 0.05$). Ипак, радиографијом је верификован нешто већи број комплетних регресија тумора (6 у првој групи и 5 у другој групи болесника) у односу на ендоскопски налаз (3 у првој групи и 2 у другој групи болесника), при чему је хистолошком провером искључено присуство тумора. Исто тако, методом радиографије забележен је већи број парцијалних ремисија тумора у односу на ендоскопску методу (10 према 4 у првој и 6 према 3 парцијалне ремисије у другој групи болесника).

Ендоскопија је валиднија метода од радиографије за праћење одговора тумора једњака на примењену терапију.

Кључне речи: ендоскопија, неоплазма једњака, туморски одговор

УВОД

Комбиновање радиотерапије (RT) са хемиотерапијом (HT) је у употреби већ 20 година. Ова комбинација локалне и системске терапије треба својим симултаним дејством да делује на локорегионалну и на системску болест. Хемиотерапијски агенси као што су цисплатин, 5-флуороурацил (5-FU) и митомицин, имају потенцирајуће дејство на радиотерапију, тако да њихова истовремена апликација повећава радијацијом изазвано „убијање ћелија“.

Процена одговора на лечење езофагеалног карцинома комбинованим приступом - хемиорадиотерапијом - је тешка. Досадашњи резултати су често контрадикторни (1,2), те је и циљ наше ретроспективне студије био да се радиографском и ендоскопским процедурама упореде: степен стенозе, локализација тумора, процена одговора тумора на спроведену терапију.

МЕТОД РАДА

У периоду од јануара 1993. до децембра 1996. године, 52 болесника са одмаклим карциномом једњака стадијума III T3/T4 N1,2, M0, укључени су у студију. Болесници су подељени у две групе. Група од 25 болесника (20 мушког и 5 женског пола, просечне старости 59,3 год.) третирана је комбинованим приступом: радиоте-

рапијом са конкомитантном хемиотерапијом (+СТ); упоредна група (n=27) болесника (22 мушког и 5 женског пола, просечне старости 61,2 год.) лечена је само радиотерапијом, на исти начин као и претходна.

Код свих болесника је потврђена патохистолошка дијагноза планоцелуларног карцинома једњака.

Зрачна терапија. Транскутана је спроведена на линеарном акцелератору са туморском дозом од (TD) 60-65 Gy, стандардним фракционирањем са техником 2, 3 и 1 и 4 поља. Ширина зрачног поља била је 10 cm, а горње и доње ивице биле су 3 cm од проксималног и дисталног краја тумора. Брахиотерапија је спроведена на микроселектрону са TD 20 Gy у 1.4 фракције рачунатог на 0.7-1 cm од извора зрачења.

Хемиотерапија. Хемиотерапија је примењивана у комбинацији 5 FU у дози 350-400 mg/m² до максималне дозе 1000 mg/m² и CDDP 30 mg/m² првог, другог и трећег дана. Први циклус је отпочет заједно са почетком, а други и трећи на 21. дан, такође уз зрачење.

Ендоскопија. Езофагогастродуоденоскопија је рађена езофагогастродуоденоскопијом типа Olympus QFQ 30. Параметри комплетне ремисије били су изостанак макроскопски видљивог тумора и несметан пролаз баријума целом дужином једњака. Макроскопски видљив тумор, који је за више од 50 посто био мањи од прет-

	Врста терапије Therapy	
	РТ	РТ + ХТ
Број болесника No of patients	27	25
Локализација тумора радиографски The tumor localisation (radiography)		
Доњи торакални сегмент Lower thoracic segment	3	5
Средњи торакални сегмент Medial thoracic segment	13	13
Горњи торакални сегмент Upper thoracic segment	9	3
Цервикални сегмент Cervical segment	2	4
Просечна удаљеност од инцисива ендоскопска (cm) Mean distance (cm) from incisivum (endoscopy)	22,7 (16-35)	25,2 (17-40)
Просечна ширина лумена радиографски (mm) Mean width (mm) (radiography)	5,8 (3-10)	6,55 (3-10)
Просечна ширина лумена ендоскопски (mm) Mean width (mm) (endoscopy)	5,1 (2-12)	4,6 (2-12)
Хистолошки налаз Histopathology	Carcinoma planocellulare	
Тип тумора радиографски Gross pathology (radiography)		
Улцерозни Ulcer form	7	7
Инфилтративни Infiltrating	20	15
Веgetативни Medullary	0	3
Тип тумора ендоскопски Type of tumor (endoscopy)		
Улцерозни Ulcer form	5	7
Инфилтративни Infiltrating	22	18
Комплетна ремисија Complete remission		
Радиографска Radiography	6	5
Ендоскопска Endoscopy	3	2
Парцијална ремисија Partial remission		
Радиографска Radiography	10	6
Ендоскопска Endoscopy	4	3

Табела 1. Радиографске и ендоскопске карактеристике тумора
Table 1. The tumor characteristics as revealed by radiography and endoscopy

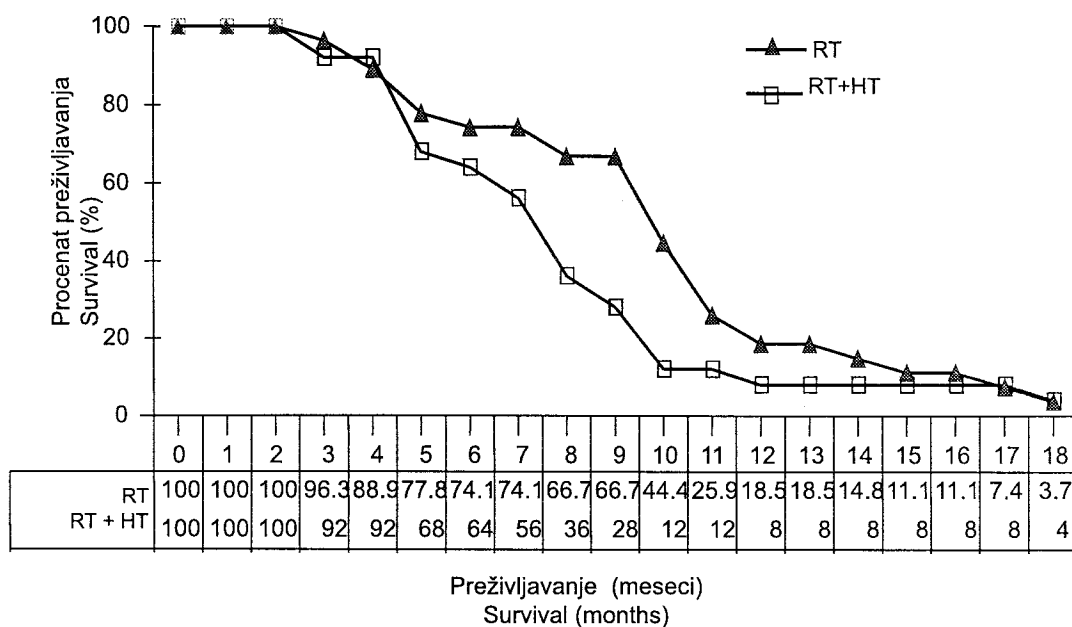
ходне величине уз делимични застој баријума, описиван је као парцијални одговор.

Ендоскопски параметри комплетне ремисије били су регресија тумора у целости, нормалан изглед слузнице изнад и испод тумора, а ребиопсија слузнице на месту ранијег постојања тумора без присуства малигног ткива, присуство пренесених пулсација изнад и испод тумора и одсуство прстенотичне дилатације.

Ендоскопски параметри парцијалне ремисије били су регресија тумора $\geq 50\%$ и ширина лумена приближна промеру ендоскопа, нормалан изглед слузнице изнад и испод тумора, одсуство прстенотичне дилатације, и присуство пренесених пулсација. Ендоскопски параметри прогресије били су прогресија тумора и појава сателитских тумора у околини примарне лезије, даља стеноза лумена, некроза тумора са фистулама, прстенотична дилатација и „укочен једњак“. Локализација и дужина тумора мерени су ендоскопом на основу удаљености од предњих зуба и сврстани у чети-

ри групе. Прва група означавала је удаљеност 16-20 cm од предњих зуба, друга од 20-25 cm, трећа од 25-30 и четврта од 30 cm. до оррае сerratеае пардиае. Тумори су, на основу дужине мерене ендоскопским форцепсом, подељени у три групе: прва је означавала дужину 3-5 cm, друга од 5-10 cm, и трећа група 10 и више cm. Стеноза је, на основу дијаметра мереног ендоскопским форцепсом, подељена у три групе: прва група од 2-5 mm, друга од 5-8 mm и трећа од 8-10 mm. Анализирано је преживљавање у односу на пол, узраст, локализацију и дужину тумора и дијаметар стенозе пре и после терапије. Рачунато је преживљавање без знакова болести у средњем времену праћења од 6-18 месеци, као и преживљавање са знацима болести у времену од 6-12 месеци; укупно преживљавање односило се на временски период од 18-24 месеца.

Статистичка анализа података вршена је Студентовим t -тестом, χ^2 тестом, Фишеровим и Y тестом.



Слика 1. Преживљавање болесника лечених радиотерапијом (RT) и радиохемиотерапијом (RT+HT)
Figure 1. Survival of patients treated by radiotherapy (RT) and radiochemotherapy (RT+HT)

РЕЗУЛТАТИ

У обе групе испитаника тумор је најчешће био локализован у средњем (торакалном) сегменту једњака; разлика између радиографске и ендоскопске верификације није статистички значајна (χ^2 test=5,75; $p>0,05$).

У болесника лечених радиотерапијом радиографски је верификовано 7 тумора улцерозног, а 20 инфилтративног типа; у групи комбиновано лечених било је 8 тумора улцерозног и 15 тумора инфилтративног типа, а у 2 болесника тумор је био мешовитог изгледа. Ендоскопски, у овој групи нађено је 5 тумора улцерозног и 22 инфилтративног типа, а у комбиновано леченој групи болесника, 7 тумора улцерозног и 18 тумора инфилтративног типа.

Радиографском и ендоскопском евалуацијом степена стенозе једњака нису добијене статистички значајне разлике ($p>0,05$) између две групе болесника, али је ендоскопија ипак пружала валидније резултате. Шест болесника лечених радиотерапијом је ушло у комплетну ремисију, што је радиографски верификовано. Међутим, само код три болесника налаз је потврђен ендоскопски и патохистолошки. Пет болесника лечених комбинованом радиохемиотерапијом је имало радиографски комплетну ремисију, а ендоскопска и патохистолошка потврда добијена је само код два случаја. Парцијална ремисија процењена радиографски је добијена код 10 болесника лечених радиотерапијом, а ендоскопском проценом је код четири болесника. У групи комбиновано лечених, однос парцијалне ремисије процењен радиографски и ендоскопски био је 6:3 (Табела 1).

Просечно преживљавање болесника лечених радиотерапијом у односу на почетак терапије износило је 7.3+6.2 месеци, а болесника лечених радиохемиотерапијом 4.9+3.4 месеци, дужина преживљавања болесни-

ка третираних зрачном терапијом креће се у интервалу од 5-10 месеци, а за болеснике на радиохемиотерапији 3.5-6 месеци.

У погледу преживљавања, постоји значајна разлика у корист болесника на зрачној терапији после 7 и 8 ($p<0,001$ и $p<0,001$) месеци од почетка терапије и после 8 и 9 месеци ($p<0,05$ и $p<0,01$) од почетка дисфагије (Слика 1.).

ДИСКУСИЈА

У обе групе болесника, локализација тумора одређена радиографски је била у високој сагласности са ендоскопским налазима. Наши резултати су слични онима Chan-а (3), као и Sun de Ren-а (4), у чијој великој групи болесника ($n=678$) лечених радикалном, 514 је имало тумор у средњој трећини једњака, 115 у горњој трећини и 49 у доњој трећини торакалног једњака.

У обе групе наших болесника је доминирао инфилтративни тип тумора, по чему се наши резултати разликују од других аутора. Тако је у Hishikamae групи од 94 болесника приказано вегетантних тумора 10, вегетантно-улцерозних 32, а инфилтративних 41 (5). Исти аутор је приказао вегетантне туморе у 41/83, инфилтративне у 36/83 болесника, и површинске туморе у 6/83 болесника лечених радикалном радиотерапијом (6). У великом броју ($n=678$) болесника стадијума II и III, 89,5% болесника имало је медуларни тип тумора, 9% вегетантни тумор, а само 1,5% улцерозни и скирусни (4).

У наших болесника лечених радиотерапијом, просечна ширина лумена (степен стенозе) била је 5,8 mm, а у групи комбиновано лечених 6,5mm. Ширина лумена одређена ендоскопијом у болесника лечених радиотерапијом износи 5,1mm, а у комбиновано лечених 4,6mm. Није било значајне разлике у овим вредности-

ма, али је ендоскопија пружила валидније податке. Проходност једњака је била нешто боља у групи болесника лечених радиотерапијом. Исхрана болесника директно зависи од степена стенозе, те је овај податак могуће упоредити са литературним подацима. Тако је у болесника (n=87) лечених радиотерапијом чврсту храну је узимало 19, миксовану 34, а течну 19 болесника, док су парентерално храњена 4 болесника. Од болесника лечених само радиотерапијом (n=69), чврсту храну је узимало 23 болесника, миксовану 31, течну 15, а парентерално се хранило 3 болесника (1).

Комплетну регресију (КР) у групи лечених радиотерапијом смо нашли у 6 болесника; ово је верификовано радиографским путем, а ендоскопски потврђено у само 3 од њих. У групи која је лечена комбиновано, радиографски верификовану КР тумора забележили смо у 5 болесника, што је ендоскопски потврђено само у 2 од њих. Иако разлика није статистички значајна, изгледа да ендоскопија пружа валиднију процену. Парцијална регресија, у радиотерапијом леченој групи верификована у 10 болесника радиографијом, је ендоскопски потврђена само у 4 болесника.

Други аутори (3) су, у комбиновано леченој групи болесника, комплетан локални одговор постигли у 18 болесника (86%); у 14 болесника ово је потврђено ендоскопијом и биопсијом, у 4 болесника езофагографијом. У групи која је само зрачена, комплетан одговор је приказан у 57% болесника, у 4 ендоскопијом, а у 14 радиографијом. У другој студији (5), комплетан одговор добијен је у 22, а парцијални у 27 од 94 болесника.

У болесника (n=34) лечених комбинацијом термо-, хемио- и радиотерапије, радиографски процењиван укупни терапијски одговор износи 8% (7). У болесника (n=17) са одмаклим карциномом једњака лечених хемиотерапијом добар одговор (смањење тумора за 50%), процењен езофагографијом, је постигнут у 14 болесника (8). У радиографској процени ефекта брахи-терапије у рекурентној и одмаклој фази карцинома једњака, комплетни одговор (одсуство видљиве лезије) је добијен у 8%, а парцијални одговор региструје у 67% од 24 оболела (9).

Комбинованим лечењем (RT+HT) постигнута је комплетна ремисија (радиографски и ендоскопски) са биопсијом која је указала на фиброзу без присуства малигног ткива; након хирушке интервенције, у ресектованом препарату једњака у субмукози доказано је присуство малигног ткива (10).

Нису усаглашена мишљења о томе како се процењује одговор тумора - само графијом једњака, ендоскопијом или је потребно узимати и ребиопсију ради хистопатолошке потврде. Комплетни одговор се најчешће дефинише као негативни ендоскопски преглед и/или биопсија и/или негативан налаз на езофагографији 2-3 месеца након спроведене терапије.

У нашој студији, приказали смо одговор тумора на спроведена 2 терапијска модалитета у 2 групе болесника, упоредили радиографске и ендоскопске налазе, као и дужину трајања ремисије. У доступној литератури обично нису раздвојене радиографска и ендоскопска

процена, а туморски одговор се обично приказује заправо унутар преживљавања болесника (11).

Просечно време преживљавања наших болесника лечених радиотерапијом износи 8-13, а болесника лечених хемиорадиотерапијом 7-10 месеци; ова разлика је статистички значајна. Такође, регистрована је статистичка значајност у корист болесника лечених само радиотерапијом, после 7 и 8 месеци од почетка терапије и после 8, 9 и 10 месеци од почетка дисфагије. У истих болесника, двогодишње преживљавање је постигнуто у 37% (6); међутим, други аутори нису добили значајне разлике у преживљавању 150 болесника са локално узнапредовалим карциномом једњака, лечених радиотерапијом или радиохемиотерапијом (једногодишње преживљавање је било 35% за радиотерапијску групу, а 31% за групу комбиновано лечених болесника) (1) У сагласности са нашим су резултати других аутора (5).

У 17 болесника лечених радиохемиотерапијом, локални одговор, процењен радиографски, постигнут је код 82% болесника, док је ендоскопија вршена само у одабраним случајевима. Медијана слободног интервала до релапса је 5 месеци (интервал 2-16). Три болесника су живела дуже, један 51 месец, други 44 месеца и трећи 37 месеци, по спроведеном лечењу (8).

У 32 болесника са локално напредовалим карциномом једњака лечених радиохемиотерапијом, преживљавање је износило 23 месеца (2). Ови резултати, нешто повољнији од наших, постигнути су неoadјувантном терапијом, док су у нашој студији и апликоване конкомитантно (12). Наши резултати указују да ендоскопија, која има своје доказано место у дијагностици карцинома једњака, треба да буде и основно средство за процену одговора тумора на спроведену терапију како би се у проспективним клиничким студијама, које би довеле до побољшања савремене клиничке праксе, комплетни одговори тумора валидније одређивали, а ребиопсијом хистопатолошки потврђивали или искључивали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roussel A, Bleiberg H, Dalesio O. Palliative therapy of inoperable esophageal carcinoma with radiotherapy and Metotrexate: final results of a controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:67-71.
2. Ajani J. Contribution of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. Results and commentary. *Sem Oncol* 1994;21:474-82.
3. Chan A, Wong A, Keith A. Concomitant S. Fluoro-Uracil infusion, Mitomycin C, and radiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:59-64.
4. Sun De Ren. Ten year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:329-34.
5. Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M. et al. High dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1131-35.
6. Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M. et al. High dose rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer. Ten years experience in Hogo College of Medicine. *Radiother Oncol* 1994;21:107-14.
7. Bing-Sen Hou, Quin-Bin Xiong, Ding-Jiu Li. Thermo-chemo-radiotherapy of esophageal cancer. A preliminary report of 34 cases.

- Cancer 1989;64:1777-83.
8. Tapan K, Saikia MD, Suresh H. Intermediate dose metotrexate and cisplatin in the treatment of advanced epidermoid esophageal carcinoma. Response rate and disease free survival. Cancer 1989;63:371-73.
 9. Liu Tai Fu. Oesophageal Brachytherapy: Experience in the People's Republic of China. U: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia, 1996, pp 200-6.
 10. Tsuchiya Y, Onda M, Miyashita M et al. Combined modality therapy for basaloid squamous carcinoma of the esophagus. Hepatogastroenterology 1999;46:2868-71.
 11. Mileusnić D, Josifovski J, Durbaba M, Sarić M, Jelić-Radošević Lj. Combined radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma. J BUON 1999;4:173-78.
 12. Josifovski J. Endoskopska procena odgovora inoperabilnog karcinoma jedwaka nakon radioterapije i kombinovane radiohemioterapije. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1997.

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF TREATMENT OF ESOPHOGEAL CARCINOMA AFTER RADIOTHERAPY AND COMBINED RADIO-CHEMOTHERAPY

Jeremija JOSIFOVSKI, Ljiljana RADOŠEVIĆ-JELIĆ
Institute for oncology and radiology of Serbia - Belgrade

Treatment of inoperable (locally advanced) esophagus cancer, even today, has been a subject of numerous clinical researches. Combination of several clinical modalities is needed, of radiotherapy and chemotherapy the most frequently. This combination applied as neoadjuvant or concomitant brought to improvement of treatment results of these patients. Local control is still a big problem, since majority of these patients die of local treatment "failure". Because of that, estimation of the local control is very important, ie. assessment of the tumor response the treatment. For those reasons, a study has been conducted on 52 patients with locally advanced esophagus tumor, who in the first group of 25 patients, were treated only by radiotherapy, and in the second group of 27 patients, by combined radio-chemotherapy. Pretherapy evaluation, evaluation of esophagus stenosis, as well as the tumor regression to conducted treatment, were done in all patients by radiography and endoscopy and the

findings were compared: there was no statistically significant difference between investigated methods ($p>0.05$). although bigger number of the tumor complete regressions was verified by radiography (6 in the first group and 5 in the second group of patients) in relation to endoscopic finding (3 in the first group and 2 in the second group of patients), which had no microscopical evidence of remaining disease. Partial tumor regression made greater differences between investigated methods (10:4 in the first group and 6:3 in the second group of patients).

Key words: endoscopy, oesophagus neoplasma, tumor response

Dr Jeremija Josifovski
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Pasterova 14
11000 Beograd