

Klinik Çalışma

Yassı Epitel Hücreli Özefagus Kanseri Hastalarda Küratif Kemoradyoterapi Sonuçları

Maruf Nart, Mustafa İzmirli

Özet

Amaç: Özefagus kanseri insidansı ve mortalitesi yüksek olan bir malignitedir. Bu retrospektif çalışmada, kemoradyoterapi uygulanan özefagus kanseri tanılı hastaların sağkalım sonuçları ve çeşitli faktörlerin sağkalım üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada küratif kemoradyoterapi uygulanan 30 özefagus kanseri tanılı hastanın verileri retrospektif olarak gözden geçirilmiştir.

Bulgular: Genel sağkalım için takip süresi 2.77 ay ile 81.17 ay arasında değişmekte olup, medyan takip süresi 15.36 aydır. Medyan genel sağkalım 16.33 ay olup, 2 yıllık ve 3 yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla %34.0 ve %22.7'dir. Hastalısız sağkalım için takip süresi 2.53 ay ile 81.17 ay arasında değişmekte olup, medyan takip 13.26 aydır. Medyan hastalısız sağkalım 14.86 ay olup, 2 yıllık ve 3 yıllık hastalısız sağkalım süreleri sırasıyla %30.5 ve %22.9'dur. Sağkalımı etkileyen faktörlerden uygulanan KT kür sayısının 3 veya daha fazla olması tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak özefagus kanserlerinde sağkalım sonuçları günümüzde de yeterli ve beklenen düzeyde değildir. Yeni KT ajanları ve hedefe yönelik tedavilerle ve IMRT ve 4-D konformal RT'nin uygulanabilir olmasıyla daha az toksik ve etkili tedavilerin randomize çalışmalarla araştırılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Özefagus kanseri, prognostik faktörler, kemoradyoterapi, sağkalım

Özefagus kanseri, kadınlara nazaran erkeklerde daha sık görülen bir kanser olup sıklık bakımından dünyada 6. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise 4. sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde, özellikle de Van yöresinde mide kanseri ile birlikte ilk sıradaki kanserler arasında yer almaktadır (2). Kuzey-Orta Çin ile Orta Asya Cumhuriyetleri ve Kuzey İran'a uzanan yüksek risk alanında görülen vakaların yüzde 90'ı skuamöz hücreli karsinomdur (SCC) (3,4) ve ülkemizdeki sonuçlar da benzerdir (2). Amerika SEER verilerine göre özefagus kanserinin 5 yıllık sağkalım oranları 1975-1977 yılları arasında %5 iken 2001-2007 arasında %19'a çıkmıştır (5), bu

veriler aslında hastalığın tanı anında ne kadar ilerlemiş olabileceğini göstermektedir (6).

Erken evre özefagus kanserinde cerrahi, uygulanabiliyorsa standart tedavidir ancak bu tedavinin tek başına kullanılabilirliği tartışmalıdır (7). Başvuru anında hastaların sadece %30-40'ında potansiyel olarak rezeke edilebilecek tümör kitlesi vardır. Cerrahi serileri içeren bazı yayınlarda tek başına cerrahinin 5 yıllık sağkalım oranları %15-20 olarak bildirilmiştir (8,9). Tek başına Radyoterapi (RT) ile de birinci, ikinci ve beşinci yıllara ait sağkalım oranları %18, %8 ve %6 olarak saptanmıştır (10). Sağkalım oranlarındaki bu kötü tablo özellikle lokalize tümörler için cerrahi öncesi veya sonrası ek tedavileri gündeme getirmiştir. RT ile eşzamanlı Kemoterapi (KT) uygulanması radyasyon sensitizasyonunu ve mikrometastatik hastalığın kontrolünü sağlar (11,12). Yapılan randomize çalışmalarda sisplatin bazlı KT'nin RT'ye eklenmesi sağkalım oranlarında iyileşmeler sağlamıştır (13-15).

Bu çalışmada, kliniğimize başvuran ve küratif kemoradyoterapi (KRT) uygulanan inop özefagus karsinomlu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Van

Yazışma Adresi: Uzm Dr. Maruf NART

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Van

Tel: 0530 413 74 05

E-posta: marufnart@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 08.10.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 26.11.2013

Gereç ve Yöntem

Özefagus SCC tanısı konulan ve Mayıs 2007 ile Eylül 2012 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde küratif KRT uygulanan 30 hasta retrospektif olarak taranarak değerlendirildi.

Hastalar tedavi öncesi detaylı hikaye, fizik muayene, laboratuvar tetkikler ve görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve patolojik verileri ile uygulanan tedaviler, tedaviye bağlı görülen yan etkiler kaydedildi. Performans durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skorlarına göre belirlenmiştir. Klinik evrelemede AJCC-2010 evreleme sistemi kullanılmıştır. Evrelemede ve cevap değerlendirilmesinde endoskopik ve radyolojik veriler kullanılmıştır. Erken ve geç yan etkiler EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer / Radiation Therapy Oncology Group) kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Simülasyon tomografisi çekimi supin pozisyonda yapılmış ve hastalarda immobilizasyon amaçlı wingboard ve ayak desteği kullanılmıştır. RT alanı primer tümör, lenfatik alan tutulumlarına ve anatomik yapılarla bağlı kalınarak kraniokaudal yönlerde 4-5 cm, yanlarda 1 cm marj verilerek klinik hedef hacmi ve set up hataları için de 0.5 cm marj verilerek planlanan hedef hacmi oluşturulmuştur. RT 28 fraksiyonda 5040 cGy doz veriecek şekilde 3-boyutlu konformal planlanmıştır.

Hastalısız sağkalım süresi, tanı tarihinden lokal nüks veya progresyon ve/veya uzak metastaz gelişene kadar geçen süre olarak; genel sağkalım süresi ise tanı tarihinden ölüme veya yaşayan hastalar için hasta bilgilerinin güncelleştirildiği tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için yüzde (%) değerleri ve ortanca (medyan) değerler kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier metodu, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli analizler için log rank testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler Cox regresyon testi ile yapıldı. İstatistiksel değer olarak p'nin 0.05'den küçük olduğu değerler ($p \leq 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 30 hastanın, 13'ü erkek (% 43.3), 17'si kadındı (% 56.7). Hastaların yaş aralığı 29 ile 76 arasında

değişmekte olup ortanca (medyan) yaş 46'dır. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de ve klinik-patolojik tümör özellikleri tablo 2'de özetlendi.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Kadın	17	56.7
	Erkek	13	43.3
Yaş	≥ 50	15	50.0
	< 50	15	50.0
Aile Öyküsü	Var	2	6.7
	Yok	16	53.3
	Bilinmiyor	12	40.0
Sigara Alışkanlığı	Var	15	50.0
	Yok	15	50.0
Performans durumu	0-1	22	73.3
	2	8	26.7

Tablo 2. Klinik-Patolojik tümör özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Tümör Lokalizasyonu	15-24 cm	6	20.0
	25-32 cm	19	63.3
	33-40 cm	5	16.7
Tümör Çapı	≥ 5 cm	15	50.0
	< 5 cm	15	50.0
Evre (TNM)	IB	2	6.7
	IIA	7	23.3
	IIB	3	10.0
	IIIA	4	13.3
	IIIB	1	3.3
	IIIC	13	43.3
T İnvazyon Derinliği (TNM)	T2-3	18	60.0
	T4	12	40.0
Lenf Tutulumu (TNM)	Nx	20	66.7
	N1	6	20.0
	N2	3	10.0
	N3	1	3.3
Histolojik Grad	İyi differensiye	1	3.3
	Orta differensiye	4	13.3
	Kötü differensiye	5	16.7
	Bilinmiyor	20	66.7

Medyan radyoterapi dozu 5040 cGy (4500-5940 cGy) olarak medyan 39 (33-76) günde uygulanmıştır. Eş zamanlı RT ve KT toplam 25 hastaya (% 83.3) uygulanmış olup bunların 14'üne (% 46.7) haftalık KT, 11'ine de (%36.7)

standart Cisplatin –5- Fluorouracil KT’ si uygulanmıştı. RT esnasında uygulanan KT kür sayısı medyan 1 olup en az 1, en fazla 6 kür (haftalık Cisplatin) KT uygulanmıştı. Verilen toplam KT kür sayısı 1 ila 6 arasında değişmekte olup medyan 2’dir. Toplam 15 hastaya (% 50.0) 2 kür ve altında KT uygulanmıştır (Tablo 3).

Tedavi esnasında 13 hastada (% 43.3) herhangi bir hematolojik yan etki görülmezken, 1 hastada (% 3.3) grad 3, 1 hastada (% 3.3) grad 4 hematolojik yan etki görüldü. GİS’e ait herhangi bir yan etki 5 hastada (% 16.7) görülmezken 2 hastada (% 6.7) grad 3 yan etki görüldü, grad 4 yan etki hiç görülmedi (Tablo 4).

Tablo 3. Kemoterapi uygulamasının özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
KT Kür Sayısı	≥2	15	50.0
	<2	15	50.0
RT sırasında uygulanan KT	Yok	5	16.7
	Haftalık CDDP	14	46.7
	Standart CF	11	36.7

Tablo 4. Toksikite değerlendirilmesi

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Toksisite	Yok	5	16.7
	Var	25	83.3
Hematolojik toksisite	0	13	43.3
	1	9	30.0
	2	6	20.0
	3	1	3.3
	4	1	3.3
GİS toksisite	0	5	16.7
	1	14	46.7
	2	9	30.0
	3	2	6.7
	4	0	0

Tablo 5. Tedavi cevap değerlendirilmesi

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Tedavi Cevabı	Tam	2	6.7
	Parsiyel	2	6.7
	Stabil	11	36.7
	Progresyon	2	6.7
	Bilinmiyor	14	43.3

Hastalara en erken birinci ay kontrollerinde cevap değerlendirilmesi yapıldı, sonuçlar Tablo 5’te görülmektedir.

KRT sonrası takiplerde endoskopik ve radyolojik değerlendirmeyle yapılan kontrollerde 21 hastada (% 70.0) nüks saptanmadı, 2 hastada

(% 6.7) lokal nüks saptandı, 4 hastada (% 13.3) uzak metastaz saptandı, 3 hastada (% 10.0) ise lokal nüks ve uzak metastaz saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların takip bilgileri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Nüks	Yok	21	70.0
	Lokal	2	6.7
	Uzak	4	13.3
	Lokal + Uzak	3	10.0
Metastaz yeri	Yok	23	76.7
	Akciğer	4	13.3
	Kemik	3	10.0
Hastaların Durumu	Hastaliksız	7	23.3
	Ex	14	46.7
	Nüksle ex	9	30.0

Genel sağkalım için takip süresi 2.77 ay ile 81.17 ay arasında değişmekte olup, medyan takip süresi 15.36 aydır. Medyan genel sağkalım 16.33 ay olup, 2 yıllık ve 3 yıllık genel sağkalım değerleri sırasıyla % 34.0 ve % 22.7’dir. Genel sağkalım grafiği Şekil 1’de gösterilmiştir.

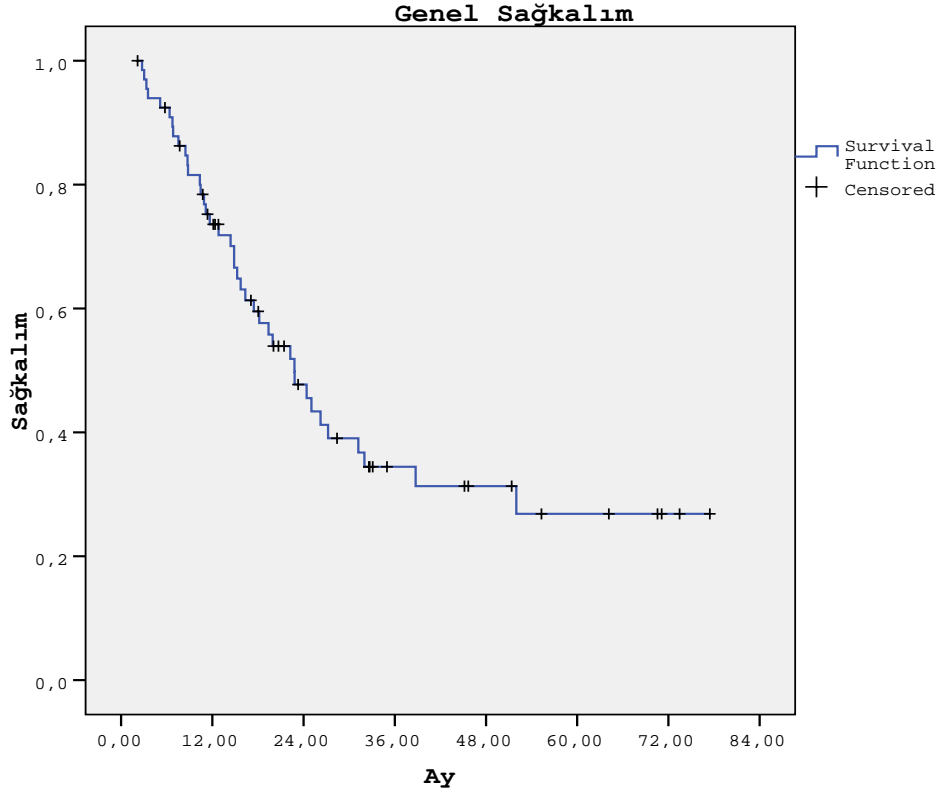
Hastaliksız sağkalım için takip süresi 2.53 ay ile 81.17 ay arasında değişmekte olup, medyan takip 13.26 aydır. Medyan hastaliksız sağkalım 14.86 ay olup, 2 yıllık ve 3 yıllık hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla % 30.5 ve % 22.9’dur. Hastaliksız sağkalım grafiği Şekil 2’de gösterilmiştir.

Prognozu etkileyebilecek hasta kaynaklı faktörlerden cins, yaş, aile öyküsü, sigara kullanımı, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, performans durumu; hastalık kaynaklı T, N, evre, uygulanan KT sayısı, toplam RT süresi ile tedavi toksisitesine ait genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım değerleri tablo 7’de özetlenmiştir. Histolojik grad 20 hastada bilinemediği için tabloya dahil edilmedi.

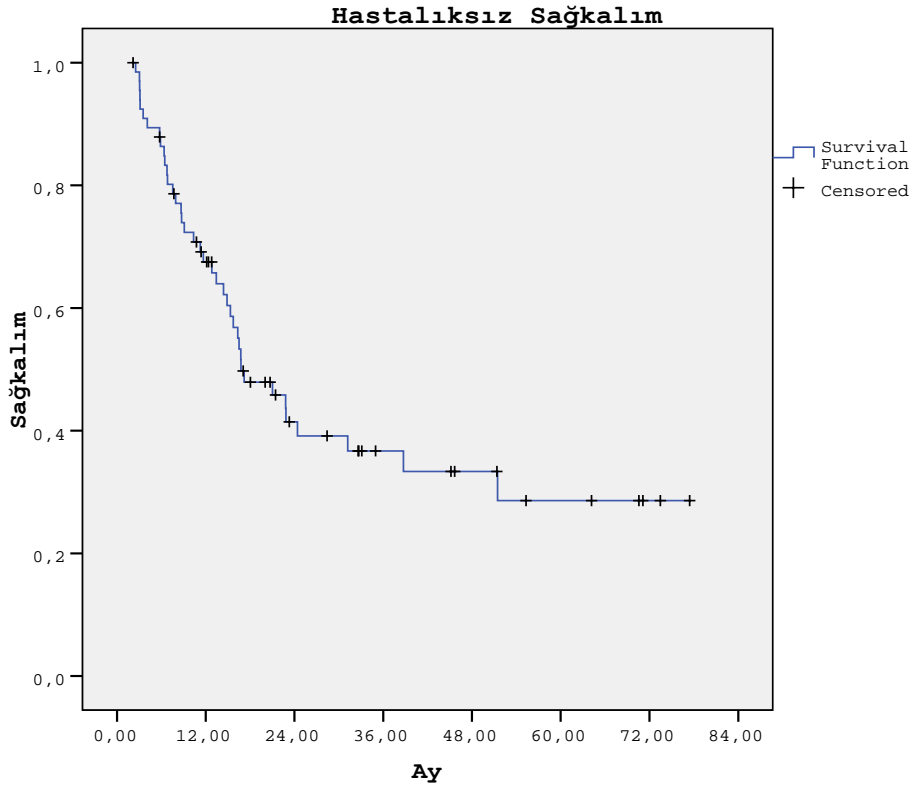
İki kür ve daha az KT uygulanan hastalar ile 3 kür ve daha fazla KT uygulanan hastalar arasındaki genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırasıyla P=0.003, P=0.010) (Tablo 7). KT kür sayısına göre genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım grafiği Şekil 3 ve Şekil 4’de gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde anlamlı parametre bulunmadı.

Tartışma

Erken evre özefagus kanserinde mümkünse cerrahi standart tedavidir ancak başvuru anında hastaların sadece %30-40’ında potansiyel olarak rezeke edilebilecek tümör kitlesi vardır. Cerrahi



Şekil 1. Genel sağkalım.



Şekil 2. Hastaliksız sağkalım.

Tablo 7. Hasta Özellikleri, Tümör ve Tedavi Özelliklerine Göre Sağkalım Analiz Tablosu

Özellik		GSK Ay Medyan	GSK 2 Yıl%	P	HSK Ay Medyan	HSK 2 Yıl%	P
Yaş	≤50	14.86	36.0	0.544	11.66	28.6	0.449
	>50	18.60	33.3		18.60	33.3	
Cinsiyet	Kadın	22.83	47.2	0.823	14.86	20.2	0.649
	Erkek	19.40	48.2		18.60	44.9	
Aile Öyküsü	Var	6.83	--	0.823	6.83	--	0.893
	Yok	16.33	35.2		16.33	28.1	
Sigara	Yok	23.26	44.0	0.089	23.26	44.0	0.062
	Var	10.90	24.0		8.73	16.7	
Lokalizasyon	15-24	17.46	33.3	0.292	8.73	33.3	0.508
	25-32	16.33	40.2		16.33	34.4	
	33-40	7.53	--		7.53	--	
Performans	0-1	17.46	34.3	0.520	14.86	29.5	0.591
	2	5.13	33.3		3.53	33.3	
Tümör Çapı	<5 cm	16.33	29.6	0.786	14.86	30.0	0.891
	≥5cm	18.60	38.1		16.50	30.5	
TNM Evre	1B-2B	18.60	41.7	0.809	18.60	41.7	0.650
	3A-3C	14.86	27.9		11.66	21.6	
TNM Tümör	T2-T3	16.33	37.0	0.720	16.33	37.0	0.470
	T4	11.66	29.2		8.73	23.0	
TNM Nod	N 1	14.86	32.6	0.718	14.86	16.0	0.729
	Nx	17.46	35.0		11.66	35.0	
Başv-RT Süre	≥7 Gün	18.60	33.3	0.813	18.60	34.0	0.780
	<7 Gün	10.36	33.3		10.36	25.0	
KT Kür Sayısı	2 kür ve az	8.73	16.0	0.003	7.93	16.0	0.010
	3 kür ve fazla	31.20	60.0		31.20	60.0	
Toksosite	Grad 0-2	14.86	29.2	0.339	11.66	25.2	0.314
	Grad 3-4	52.0	75.0		51.46	75.0	

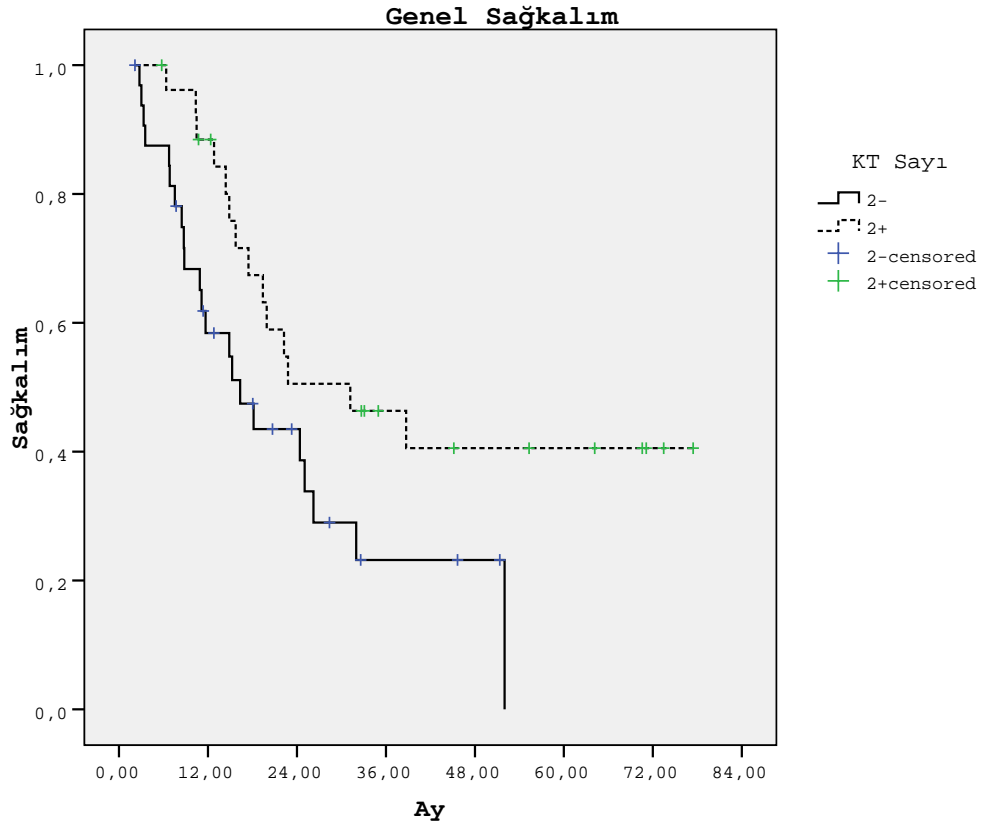
serileri içeren bazı yayınlarda tek başına cerrahinin 5 yıllık sağkalım oranları %15-20 olarak bildirilmiştir (16,17). Tek başına RT (60-66 Gy, 6-6.6 hafta) uygulamalarında da 5 yıllık sağkalım yüzdeleri %15-20 olarak bildirilmiştir (18-20). Tek başına RT verilen 8400 hastayı değerlendiren bir çalışmada birinci, ikinci ve beşinci yıllara ait sağkalım oranları %18, %8 ve %6 olarak saptanmıştır (10). Sağkalım oranlarındaki bu kötü tablo nedeniyle cerrahi tedavinin tek başına kullanılabilirliği tartışmalıdır ve lokalize tümörler için cerrahi öncesi veya sonrası ek tedavileri gündeme getirmiştir (7,21).

Son iki dekatta lokal özefagus kanserinin tedavisinde büyük değişimler geçirmiştir. Tek başına lokorejyonel tedavi düşük tedavi başarısı gösterdiğinden sistemik KT'lerin tedaviye eklenmesi ile lokal kontrol arttırılırken uzak mikrometastazlar kontrol edilmeye çalışılmış ve radyasyonun olumsuz etkileri hafifletilmeye çalışılmıştır. Eşzamanlı KRT uygulamalarında

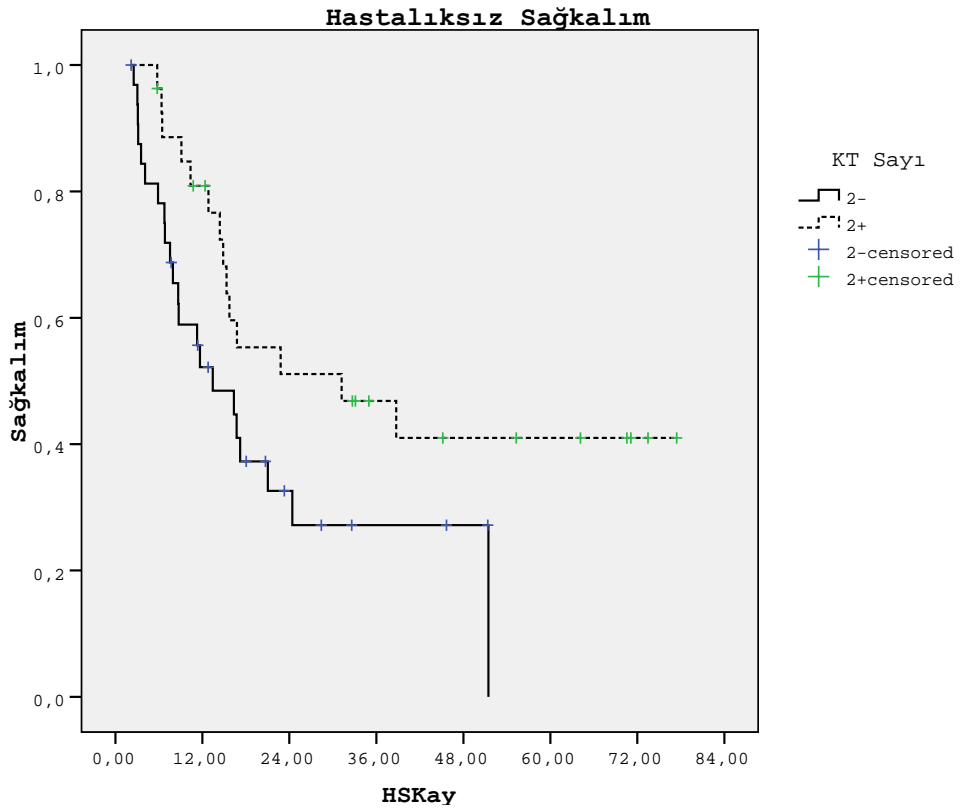
KT, radyasyon sensitizasyonuna yol açmakta ve bu esnada mikrometastatik hastalığı da kontrol altına almaktadır (11,12,22). Yapılan randomize çalışmalarda Cisplatin bazlı KT'nin RT'ye eklenmesi sağkalım oranlarında iyileşmeler sağlamıştır (13-15).

RTOG 85-01 çalışmasında tek başına RT (64 Gy/32 fx) ile eşzamanlı KRT (iki siklus infüzyonel 5-Fu + Cisplatin ve 50 Gy/25 fx) karşılaştırılmış ve KRT lehine bir sağkalım avantajı gösterilmiştir (5 yıllık genel sağkalım %26'ya karşılık %0). Ayrıca lokorejyonel nüks ve uzak metastazlar KRT kullananlarda daha az görülmüştür (lokal nüks %16'ya karşı %24, uzak metastaz %22'ye karşı %38). Bu çalışmanın sonucunda definitif KRT, opere edilemeyecek hastalarda standart bir tedavi haline gelmiştir (14).

INT 0123 (RTOG 9405) çalışmasında KRT'de doz artırımını araştırılmış ancak yüksek doz RT kolunun fayda göstermemesi nedeniyle bu



Şekil 3. KT kür sayısına göre genel sağkalım grafiği.



Şekil 4. KT kür sayısına göre hastaliksız sağkalım grafiği.

çalışma erken sonlandırılmıştır (23). Günümüzde 50 Gy'lik RT ve beraber verilen Cisplatin ve 5-Fu standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Bizim çalışmamızda hastalarımıza küratif amaçlı KRT uygulanmış olup medyan doz 5040 cGy'dir. Bu hastalarda medyan genel sağkalım 16.33 ay, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım %34.0 ve %22.7, medyan hastaliksız sağkalım 14.86 ay, 2 ve 3 yıllık hastaliksız sağkalım % 30.5 ve %22.9 olup sonuçlar literatürle benzerdir.

Tek başına cerrahi tedavinin uzun dönem sağkalım açısından bekleneni verememesi ve eşzamanlı KRT'nin radyosensitizan bir etki ortaya çıkardığının anlaşılması preoperatif KRT'yi gündeme getirmiştir. Potansiyel olarak rezektabl özefagus tümörü olan hastalarda cerrahiyle preoperatif KRT'yi karşılaştıran çalışmalardan (8,24-29) ikisinde eşzamanlı KRT tedavilerinin belirgin olarak sağkalım oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (27-29). Cerrahi öncesi yapılan ardışık KT, RT ve cerrahi ile tek başına cerrahi seçenekleri karşılaştırılmış ve bu rejimin herhangi bir faydası gösterilememiştir (8,30,31).

Neoadjuvan KRT için yapılan meta-analizlerde özefagus kanserinde kullanılan kombine KRT ve cerrahi tedavisinin tek başına cerrahiden daha faydalı olduğu gösterilmiştir (32-34). Neoadjuvan KRT'yle iki yıllık sağkalımda % 8.7'lik bir avantaj sağlanmış ve böylece her 11 ölümden biri önlenmiş, postoperatif ölüm oranlarında da bir artış izlenmemiştir (31).

Preoperatif tedaviye yanıt alınmasının hasta prognozunun iyi seyredeceği konusunda ipucu verdiği gösterilmiştir (28,35-39). Neoadjuvan tedavi verilen özefagus ve ÖGB tümürlü hastaları konu alan 22 çalışmayı içeren bir analizde patolojik tam cevap elde edilen hastaların rezidüel hastalığı olanlara göre 2-3 kat daha fazla yaşama şansı (mutlak sağkalımda %33-36 avantaj) olduğu bulunmuştur (40).

Eşzamanlı KRT ile desteklenen indüksiyon KT'siyle tek başına indüksiyon KT'sini karşılaştıran şu ana kadar bir randomize çalışma vardır. Patolojik tam cevap oranları indüksiyon KT + KRT alanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve üç yıllık sağkalım oranlarında da bir iyileşme kaydedilmiştir (%47, %28, p= 0.07) (41).

KRT alan hastalara cerrahi uygulanması konusu halen tartışmalıdır. KRT sonrası özefajektomi uygulanan özefagus kanseri hastalarında sağkalım konusunda iyileşmeler bildirilmiştir (42,43). Genel olarak çoğu yayında cerrahi uygulanmayan tedavi rejimlerinin yeterli başarıyı gösteremediği lokal persistan ve rekürren hastalık oranlarının yüksek kaldığı vurgulanmaktadır (44). Bazı çalışmalarda ise cerrahi tedavinin gerekliliği

sorgulanmaktadır (7,21). Çalışmamızda cerrahi uygulanan olgumuz yoktu.

Bizim çalışmamızda 30 hastaya definitif KRT (25 hasta eş zamanlı) / (5 hasta ardışık), uygulanmıştı. Hastalarımıza medyan 5040 cGy RT ve medyan 2 kür Cisplatin bazlı KT (Haftalık Cisplatin veya CF) uygulanmıştı. Çalışmamızın genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri literatürle uyumluydu. Nüks oranlarımızdaki nisbi düşüklük bölgemizin coğrafi ve sosyo-ekonomik şartlarından dolayı kontrollere bazı hastaları düzenli gelememesinden kaynaklanmış olabilir.

Performans durumu definitif tedavinin uygulanabilirliği açısından önemli bir prognostik faktördür. Kilo kaybı ve genel performans düşüklüğü kötü prognostik faktörlerdir (45).

Çalışmamızda prognozu etkileyebilecek faktörlerden genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım için tek değişkenli analizde yalnızca KT'nin 3 kür ve daha fazla uygulanabilmesi anlamlı çıkmıştır. Çok değişkenli analizde ise anlamlı parametre olmamıştır. KT'nin 3 kür ve daha fazla uygulanabilmesi genel performansla ilgili olabilir ancak performans durumu değerlendirmemizde anlamlı çıkmamıştır.

Sonuç olarak özefagus kanserlerinde sağkalım sonuçları günümüzde de yeterli ve beklenen düzeyde değildir. Yeni KT ajanları ve hedefe yönelik tedavilerle ve IMRT ve 4-D konformal RT'nin uygulanabilir olmasıyla daha az toksik ve daha etkili tedavilerin randomize çalışmalarla araştırılması gereklidir.

The Results of Curative Chemoradiotherapy in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Abstract

Aim: Esophageal cancer is a malignancy with high incidence and mortality rates. In this retrospective study, we aimed to evaluate esophageal cancer patients' survival results and the effects of various prognostic factors on the patients treated with chemoradiotherapy.

Materials and Methods: In this study, curative chemoradiotherapy outcomes have been reviewed in data from 30 patients diagnosed with esophageal cancer.

Results: Overall survival time was from 2.77 to 81.17, median follow-up time was 15.36 months. The median overall survival time was 16.33 months, 2-year and 3-year overall survival rate was 34.0% and 22.7% respectively. Disease-free follow-up period was from 2.53 to 81.17 months, median follow-up was 13.26 months. The median disease-free survival was 14.86 months, 2-year and 3-year have disease-free

survival time was 30.5% and 22.9% respectively. Factors affecting survival in patients undergoing definitive chemotherapy 3 or more than 3 were found to be statistically significant.

Conclusion: The expected survival rates of esophageal cancer results are still not in level of what we want to have. New chemotherapy agents and targeted therapies, and 4-D conformal RT and IMRT are being effectively applied, and less toxic treatments randomized studies are required to investigate.

Key words: Esophagus cancer, prognostic factors, chemoradiotherapy, survival

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.
2. Alıcı S, İzmirli M, Doğan E. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2006; 21(2):87-97.
3. Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. *Dis Esophagus* 2008; 21(4):322-327.
4. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Dong ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer* 2005; 113(3):456-463.
5. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1468-1470.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1):11-30.
7. O'Reilly S, Forastiere AA. Is surgery necessary with multimodality treatment of oesophageal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6(6):519-521.
8. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337(3):161-167.
9. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1979-1984.
10. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinomas: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67(7):457-461.
11. Forastiere AA. Treatment of locoregional esophageal cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(4 Suppl 11):57-63.
12. Herscher LL, Cook JA, Pacelli R, Pass HI, Russo A, Mitchell JB. Principles of chemoradiation: theoretical and practical considerations. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13(10 Suppl 5):11-22.
13. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281(17):1623-1627.
14. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326(24):1593-1598.
15. Wong R, Malhaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001.
16. Altorki N, Kent M, Ferrara C, Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 2002; 236(2):177-183.
17. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg* 1999; 230(3):392-400.
18. Choi NC. The role of radiation therapy in the management of malignant neoplasms of the esophagus. In: Grillo HC, Austen WG, Wilkins EW Jr ed. *Current therapy in cardiothoracic surgery*. Toronto: BC Decker Inc; 1989:197.
19. Choi NC. Carcinoma of the esophagus. In: Wang CC, ed. *Clinical radiation oncology: Indications, techniques, results*. New York Wiley-Liss; 2000:333.
20. Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE. Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery. *Radiother Oncol* 1998; 48(1):15-21.
21. Coia LR, Engstrom PF, Paul A. Nonsurgical management of esophageal cancer: report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5(11):1783-1790.
22. McGinn CJ, Kinsella TJ. The experimental and clinical rationale for the use of S-phase-specific radiosensitizers to overcome tumor cell repopulation. *Semin Oncol* 1992; 19(4 Suppl 11):21-28.
23. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, 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* 2002; 20(5):1167-1174.
24. Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(9):659-668.
 25. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7):1779-1784.
 26. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, 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* 1992; 16(6):1104-1109.
 27. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, 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* 2008; 26(7):1086-1092.
 28. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):305-313.
 29. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7):462-467.
 30. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7):1779-1784.
 31. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12(7):681-692.
 32. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8(3):226-234.
 33. Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ, Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(47):5983-5991.
 34. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185(6):538-543.
 35. Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001; 91(11):2165-2174.
 36. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4330-4337.
 37. Kim MK, Kim SB, Ahn JH, Kim YH, Kim JH, Jung HY, et al. Treatment outcome and recursive partitioning analysis-based prognostic factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma receiving preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3):725-734.
 38. Kleinberg L, Knisely JP, Heitmiller R, Zahurak M, Salem R, Burtness B, et al. Mature survival results with preoperative cisplatin, protracted infusion 5-fluorouracil, and 44-Gy radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(2):328-334.
 39. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, et al. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):507-512.
 40. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(4):996-1001.
 41. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27(6):851-856.
 42. Coia LR, Minsky BD, Berkey BA, John MJ, Haller D, Landry J, et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):455-462.

43. Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, Krasna MJ, Kachnic L, Haller DG, 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* 2005; 23(10):2325-2331.
44. Crehange G, Maingon P, Peignaux K, N'guyen TD, Mirabel X, Marchal C, et al. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25(31):4895-4901.
45. Hussey DH, Barakley T, Bloedorn F. Carcinoma of the esophagus. In: Fletcher GH, ed. *Textbook of radiotherapy*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1980:688.