Ruokatorvisyövän sädehoito

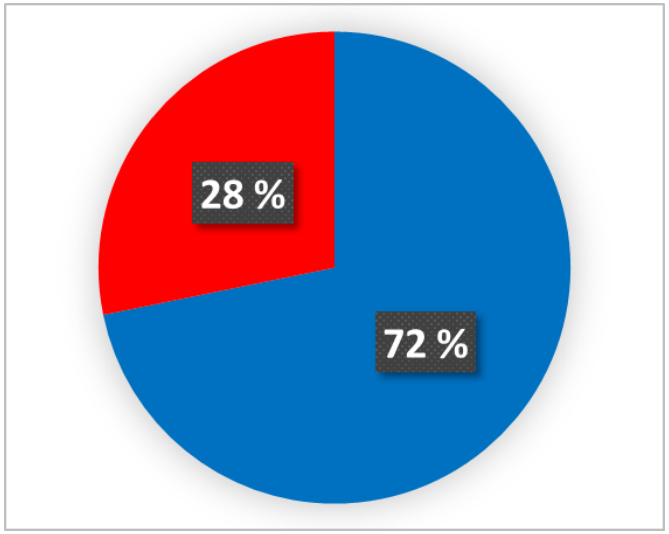
18.4.2013
Sädehoitopäivät, Lahti

EL, LT Kaisa Lehtiö,
OYS

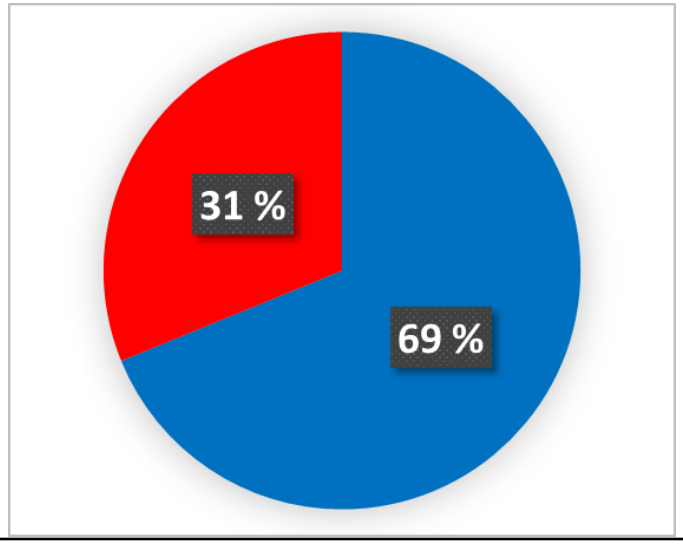
- Yleistä
- Tutkimustietoa
- Hoitosuosituksista
- Käytännön toteutuksesta

Ruokatorvisyöpä Suomessa 2011

273 uutta tapausta



231 kuolemaa



Lisääntyy 55 ikävuoden jälkeen, alle 50-vuotiailla harvinainen

- 1v elossaolo 39%, 48%
- 5v elossaolo 10%, 9%

miehet
naiset

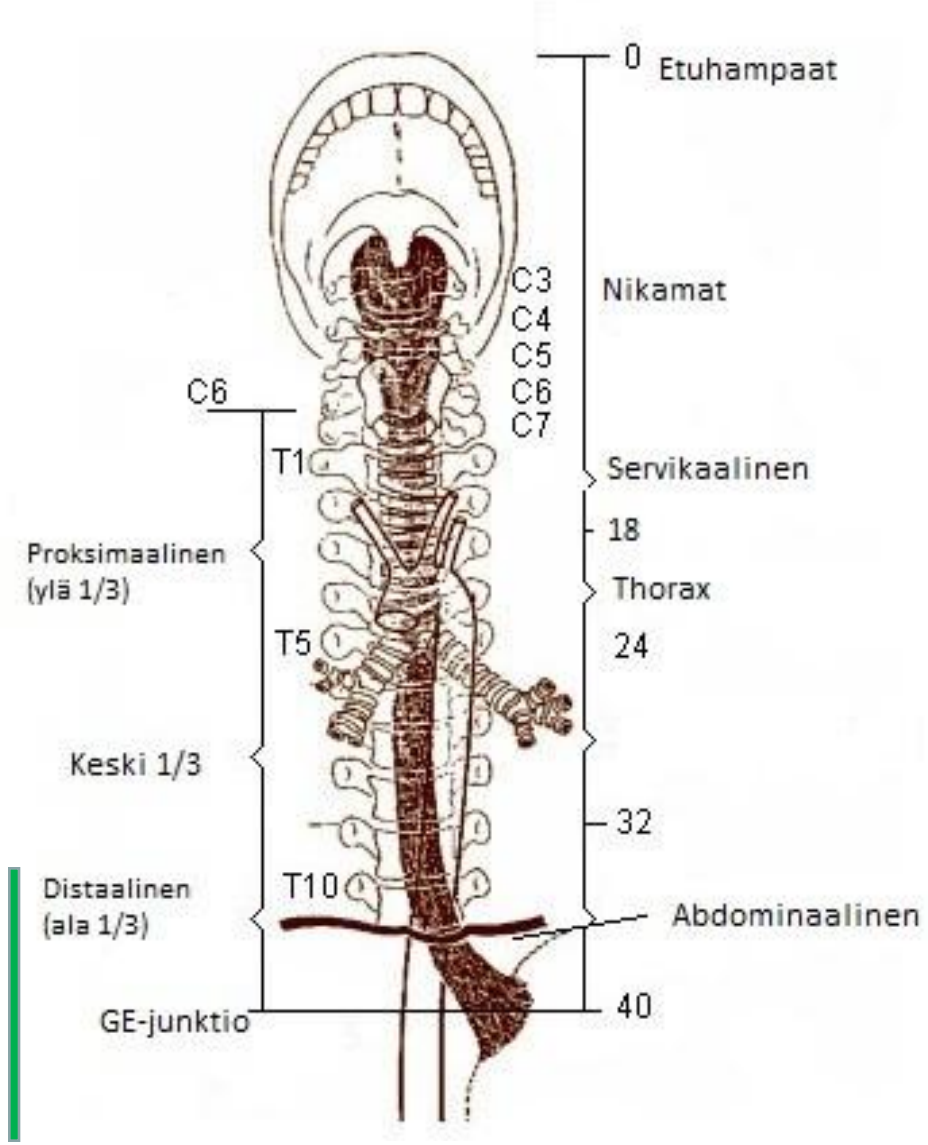
http://www.cancer.fi/syoparekisteri/tilastot/

Levyepiteelikarsinooma

– Alkoholinkäyttö ja tupakointi riskitekijöinä

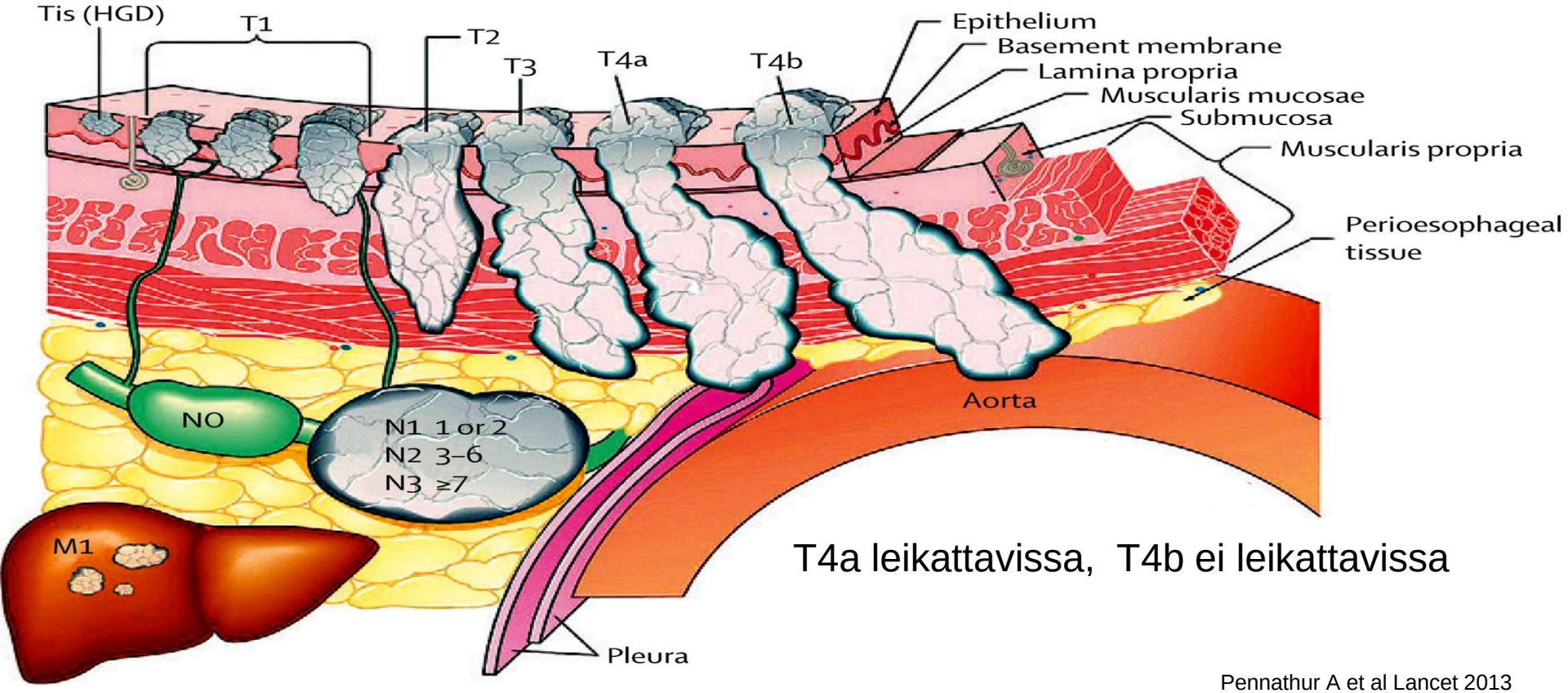
Adenokarsinooma

– Lisääntynyt nopeasti
– Refluksitauti altistaa
– Barretin esofagus
– Tupakointi
– Ylipaino
– Kolekystektomia
– Helikobakteeri-infektio pienentää riskiä (atrofinen gastriitti, ei refluksia)



Levinneisyysluokitus

- Suora invaasio ympäroiviin kudoksiin
- Imusolmukemetastasointi varhain



T4a leikattavissa, T4b ei leikattavissa

Pennathur A et al Lancet 2013

Tarvitaan useita hoitomuotoja

- Pelkkä kirurgia ei riitä (Crosby et al 2009)
- Pelkkä sh ei riitä (RTOG8501 Herskovic et al 1992)
- Preoperatiivinen sädehoito ei tuo lisähyötyä
  (meta-analyysi Arnott et al 2005 Cochrane Database)
- Adjuvanttihoidon sieto usein huono

<u>MITÄ SITTEN?</u>

- Preoperatiivinen kemosädehoito/sytostaattihoito
- Definitiivinen kemosädehoito

- Levinneessä taudissa palliatiivinen sädehoito, tai palliatiivinen kemosädehoito

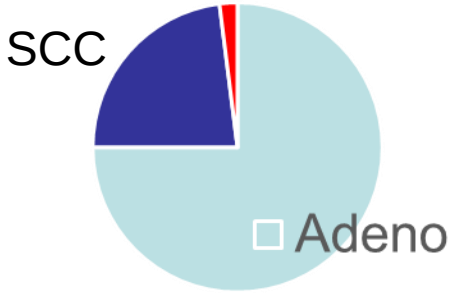
NEOADJUVANTTIHOITO + LEIKKAUS

- Meta-analyysi 24 tutkimusta, 4188 potilasta
- Neoadjuvantti sytostaattihoito/kemosädehoito on pelkkää kirurgiaa parempi
  - Lähinnä sis + 5Fu, sh 20Gy-50.4Gy
- Kemosädehoito vai sytostaatti
  - Epäsuora vertailu, ei selvää eroa HR 0.88, p=0.07
- 22% pienempi mortaliteetti preop kemosädehoidolla (p<0.0001)
  - NNT 11
  - 2v kohdalla absoluuttinen elinaikahyöty 8.7%
  - Levyepiteelikarsinoomassa HR 0.80 p=0.004
  - Adenokarsinoomassa HR 0.75, p=0.02
- 13% pienempi preop sytostaattihoidolla (p=0.005)
  - NNT 19,
  - 2v abs.hyöty 5.1%
  - Levyepiteelikarsinoomassa HR 0.92, p=0.18
  - Adenokarsinoomassa 0.83, p=0.01

Sjöquist et al Lancet 2011

CROSS tutkimus:
Leikkaus +/- neoadjuvantti kemosädehoito

- 366 potilasta, randomoitu tutkimus
  - T1N1 tai T2-3N0-1M0
  - WHO 0-2 (0-1)
- Karboplatiini AUC 2, paklitakseli 50 mg/m^2
  - Viikottain x5
- 1.8 Gy x23 ad 41.4 Gy

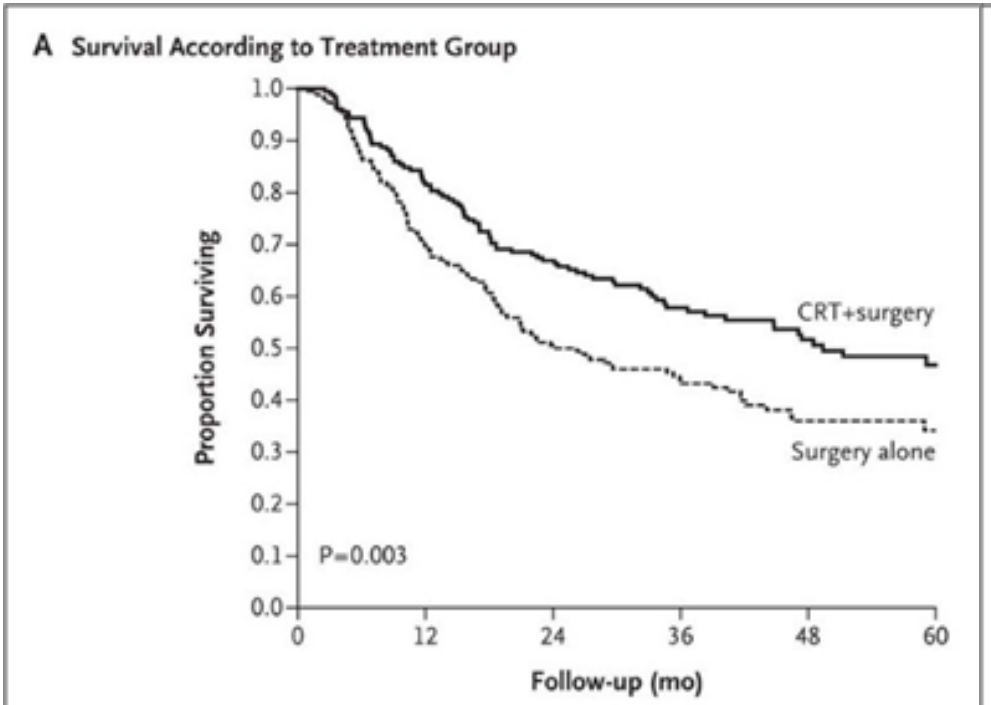


- Haitat (Gradus 3)
  - Leukopenia 60% (6%)
  - neutropenia 9% (2%)
  - anoreksia 30% (5%)
  - Fatigue 67% (3%)
- Leikkauskuolleisuus 4% kummassakin ryhmässä
- R0 leikkaus 92% vs 69% ($p<0.001$)
- pCR leikatuista 29%:lle
  - Adeno 23%:lle, scc 49%:lle

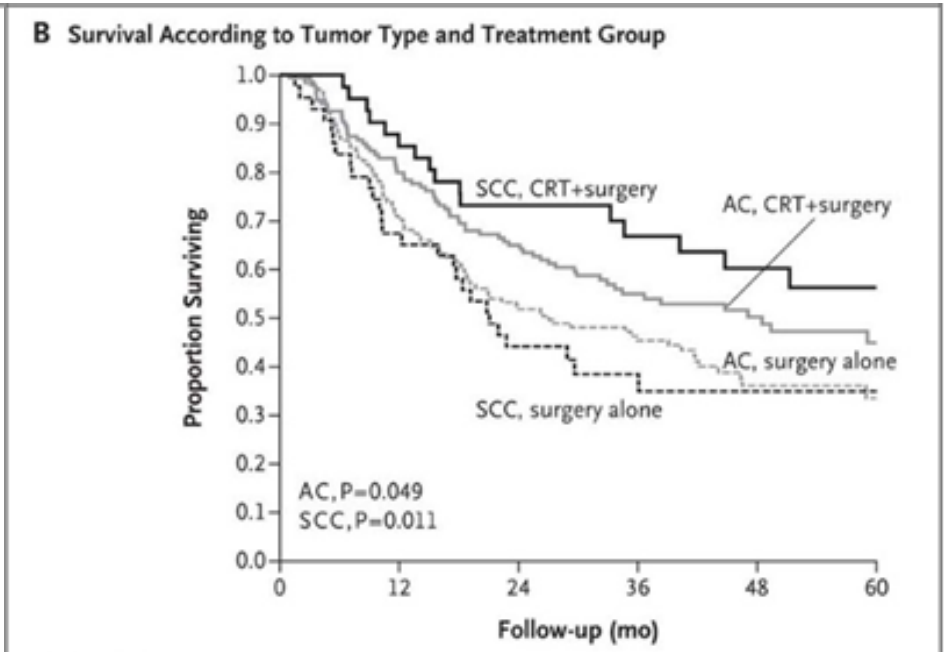
van Hagen P et al. N Engl J Med 2012;366:2074-2084

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CROSS: 5 vuoden elossaolo



No. at Risk						
CRT+surgery	178	145	119	75	49	28
Surgery alone	188	131	94	62	33	17
Total	366	276	213	137	82	45



No. at Risk						
AC, CRT+surgery	134	107	87	53	34	18
AC, surgery alone	141	99	73	50	25	10
SCC, CRT+surgery	41	35	30	21	15	8
SCC, surgery alone	43	29	19	11	8	4
Total	359	270	209	135	82	40

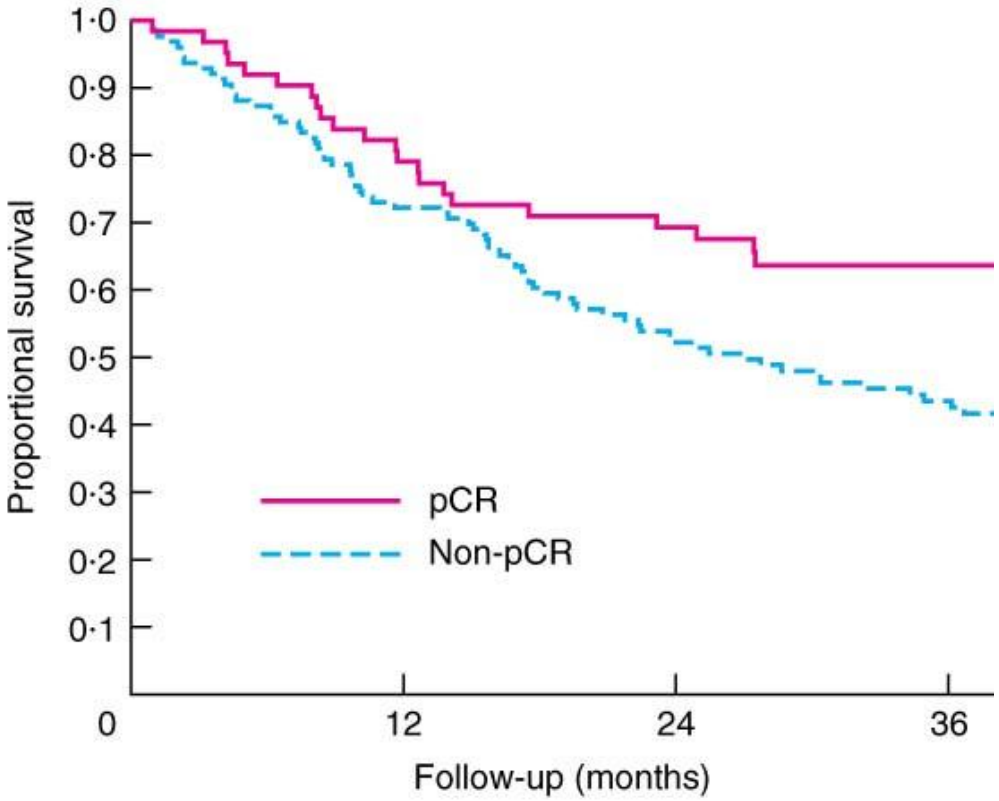
- OS 49,4kk vs 24kk p = 0.003
- 5v OS 47% vs 34%

van Hagen P et al. N Engl J Med 2012;366:2074-2084

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

pCR ennustaa pienempää kuolleisuutta

- 188 potilaan prospektiivinen tutkimus,
- lähinnä T3-4N1 kemosädehoito+leikkaus
- pCR 33%,
- Paikallirelapsi pCR 13%, 8 potilasta, non-pCR 24.6%



No. at risk				
pCR	62	49	41	26
Non-pCR	126	91	62	47

P. Van Hagen et al 2012 Br J Surgery

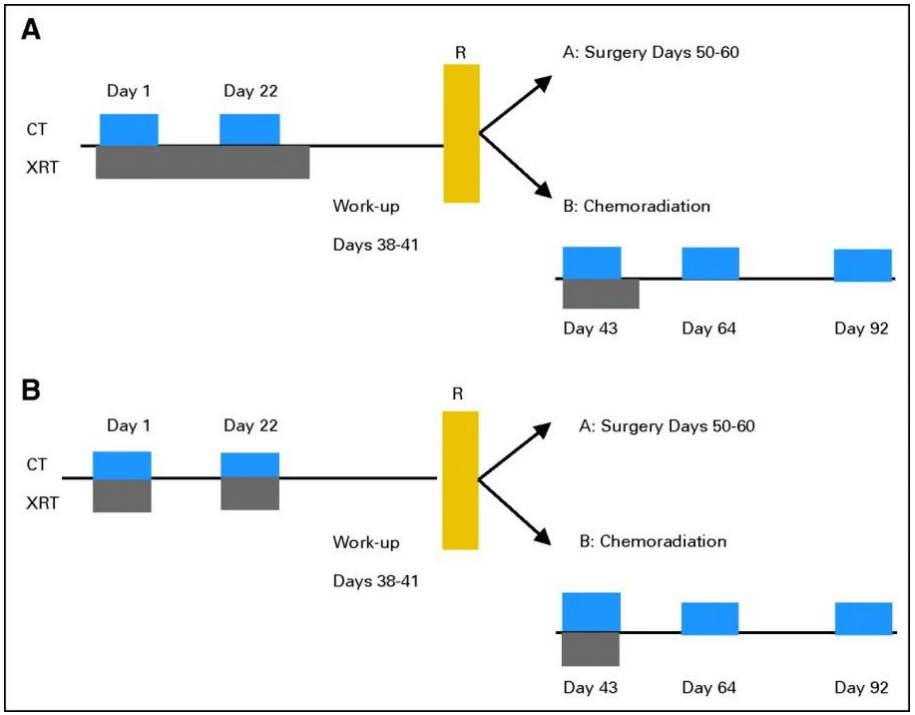
Definitiivinen kemosädehoito

- Voitaisiinko osa potilaista säästää leikkaukselta?
  - Leikkauskuolleisuus parhaimmillaankin n 5%

    Vallböhmer D et al Ann Surg 2010
- Miten tunnistaa ne jotka voitaisiin, kliininen vaste korreloi patologiseen?
  - Endoskopia, uusintabiopsia, endoskooppinen uä, eivät näytä toimivan riittävän hyvin

    Schneider P et al Ann Surg 2008

DEFINITIIVINEN KEMOSÄDEHOITO: FFCD 9102 tutkimus



- Prospektiivinen randomoitu työ
  - 444 potilasta, 259 randomoitiin
  - T3N0-1M0
  - 89% levyepiteelikarsinooma
- Randomoitiin kliinisen vasteen saaneet
  - Leikkaus
  - Kemosh vielä 20Gy, ad 66Gy sisplatiini+5FU
- Voi olla yhtä hyvä kuin neoadjuvantti kemosädehoito ja leikkaus
- OS samaa luokkaa, 19.3kk (vs 17.7kk), enemmän paikallisrelapseja (HR 1.63, p=0.03)

Bedenne L et al. JCO 2007;25:1160-1168

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

©2007 by American Society of Clinical Oncology

DEFINITIIVINEN KEMOSÄDEHOITO, HYÖTY ADENOKARSINOOMASSA

- Retrospektiivinen tutkimus
  - 266 potilasta, 53% adenokarsinoomia
  - Sytostaatit neoadjuvantisti x2, sädehoidon kanssa x2
  - sis 60 mg/m^2 + jatkuva 5-Fu 300-225 mg/m^2 (/Kapesitabiini 625 mg/m^{2}x2)
  - 2 Gy x25 ad 50 Gy / iäkkäämmillä 2.67 Gy x15 ad 40 Gy
  - Hoito toteutui suunnitellusti 93%:lla
  - G3 haittoja 42%, G4 7%, 20% sairaalahoidossa
  - Hematologista, gastrointestinaalista, suun ulseraatioita
  - OS 20.6kk, 2v survival 43.6%, 5v survival 19.5%

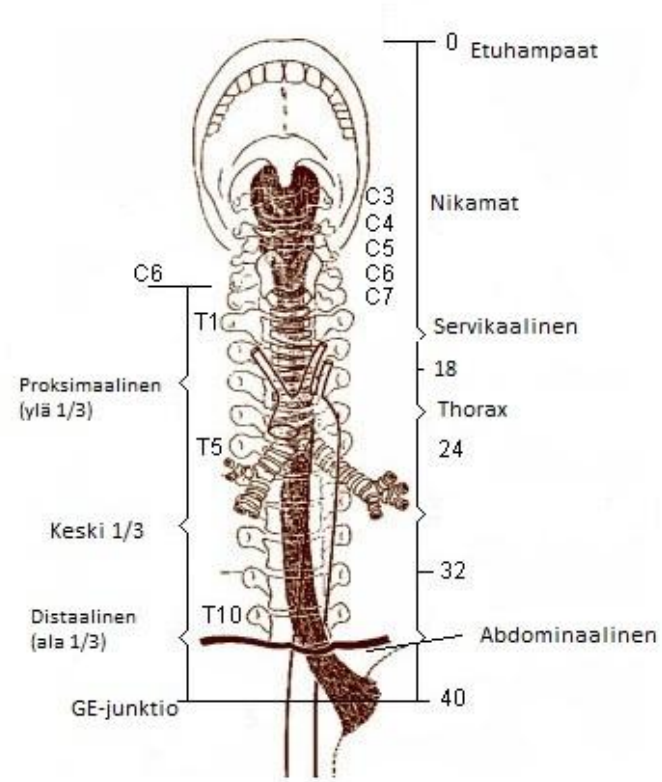
Gwynne et al 2011

- Salvage kirurgia ongelmallista
  - Retrospekt 181 pt, 10 salvage leikattua, 4 hyötyjää?

Borghesi et al 2007

EORTC St Gallen Consensus 2012

Levyepiteelikarsinooma



STAGING
skopia, CT, EUS, PET-CT ?

T2N0

- Leikkaus tai kemosädehoito + leikkaus

N+ / vähintään T3

- Kemosädehoito + leikkaus

Yläosan tauti, N2 tai kirurgia kontraindisoitu

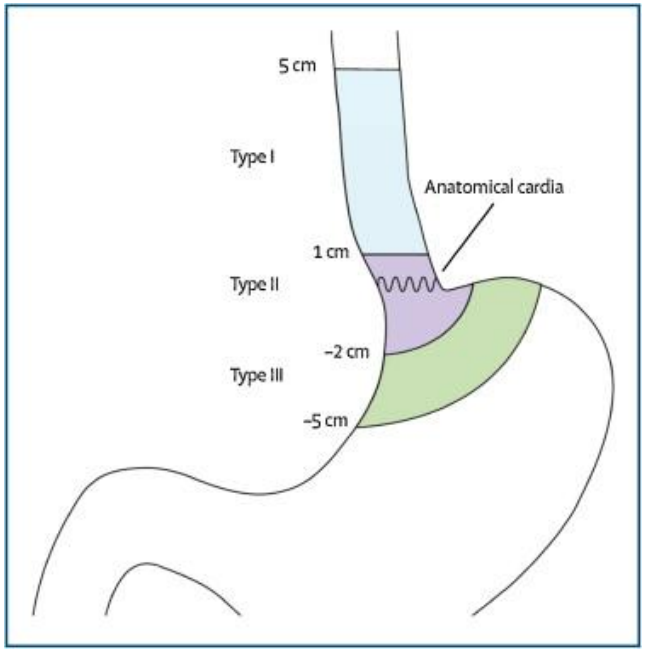
- Definitiivinen kemosädehoito vähintään 50.4Gy sis+fu (/platina+taksaani)

- Restaging ennen leikkausta, silti leikkaus, vaikka vastetta
- Ei suositeltu adjuvanttihoitoja edes R1 leikkauksen jälkeen (ei näyttöä, haittojen riski)

Lutz el al 2012

EORTC St Gallen Consensus 2012
Adenokarsinooma

Siewertin luokitus



TNM 2010, nämä kaikki ruokatorven syöpiä

STAGING

- skopia, CT, EUS, PET-CT

Tyyppi 1 ja 2

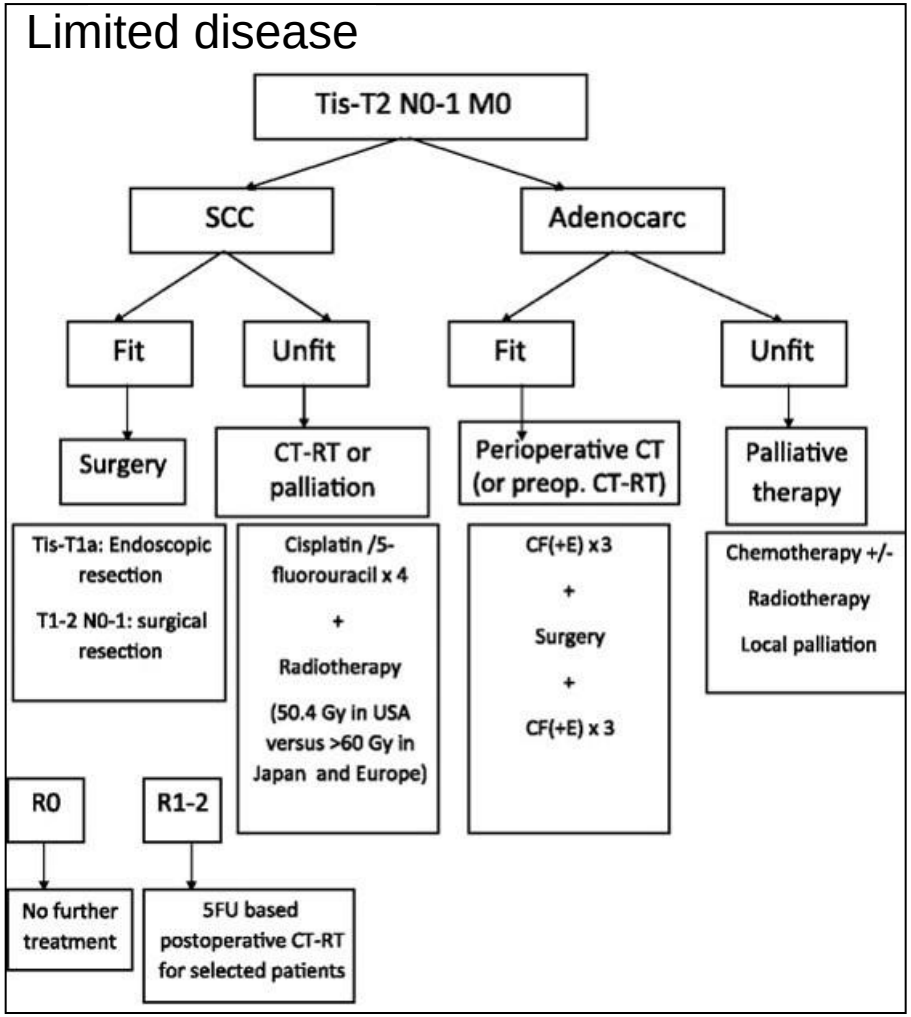
- Neoadjuvantti kemosädehoito + leikkaus (periop kemo vaihtoehto)

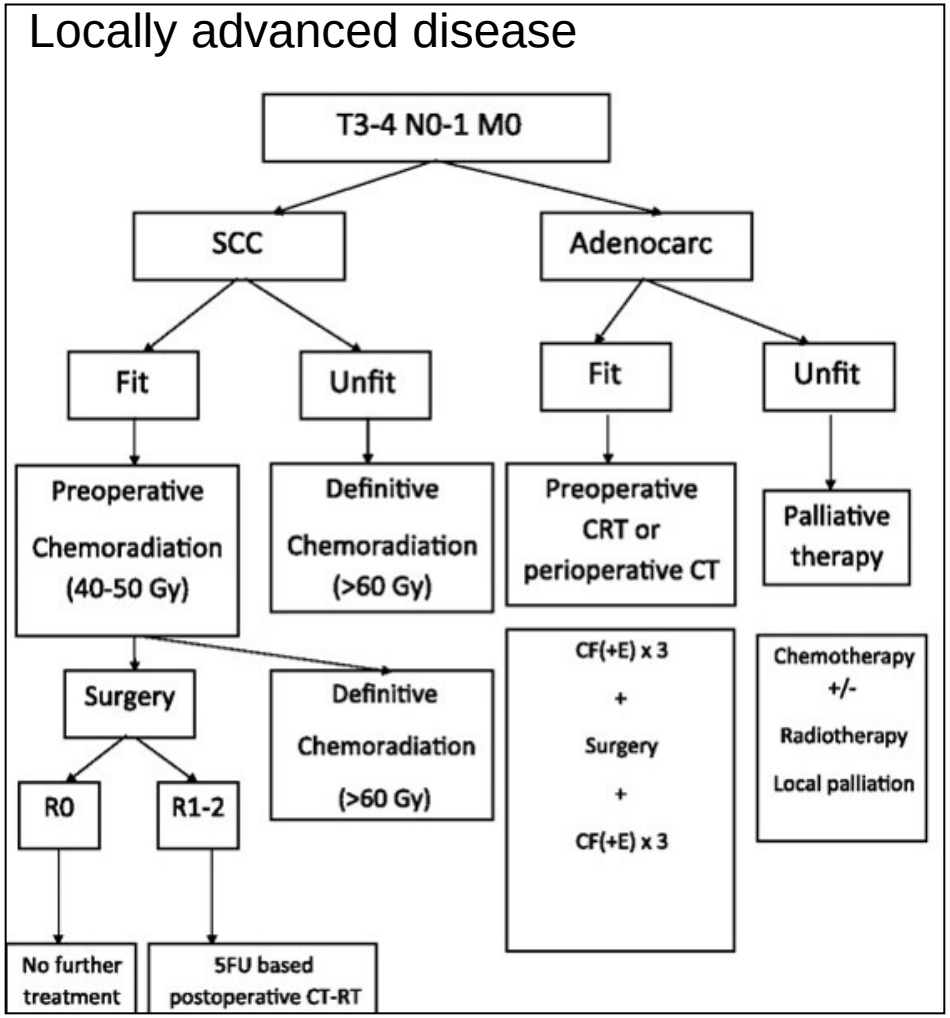
Tyyppi 3

- Perioperatiivinen sytostaatti + leikkaus

Lutz el al 2012

ESMO GUIDELINE HOITOALGORITMI





Stahl M et al. Ann Oncol 2010;21:v46-v49

Annals of Oncology

National Comprehensive Cancer Network®

GUIDELINES

SCC

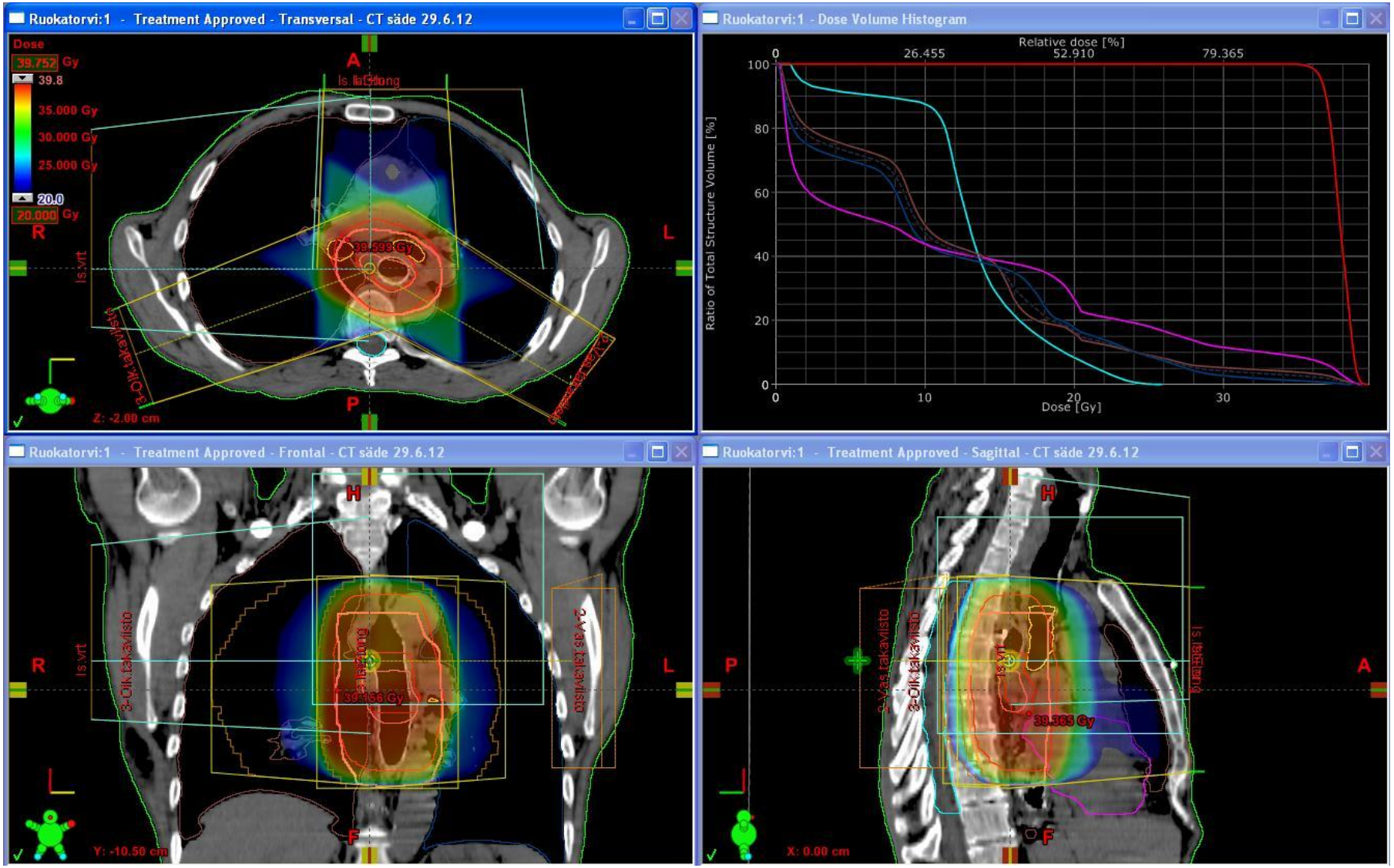
- Preop kemosh
- Defin kemosh
  - Ei leikattavissa/ei halua leikkausta
  - Cervical
- Postop kemosh
  - R1 (/R2) resektion jälkeen

ADENOCA

- Preop kemosh
- Defin kemosh
  - Jos ei leikattavissa
- Preop/ Periop. kemo
- Postop kemosh
  - T2, T3-4
  - N+
  - R1/R2 leikkaus

SÄDEHOIDON TOTETUKSESTA

Ca scc kemosädehoito ad 41,4Gy



Marginaalit

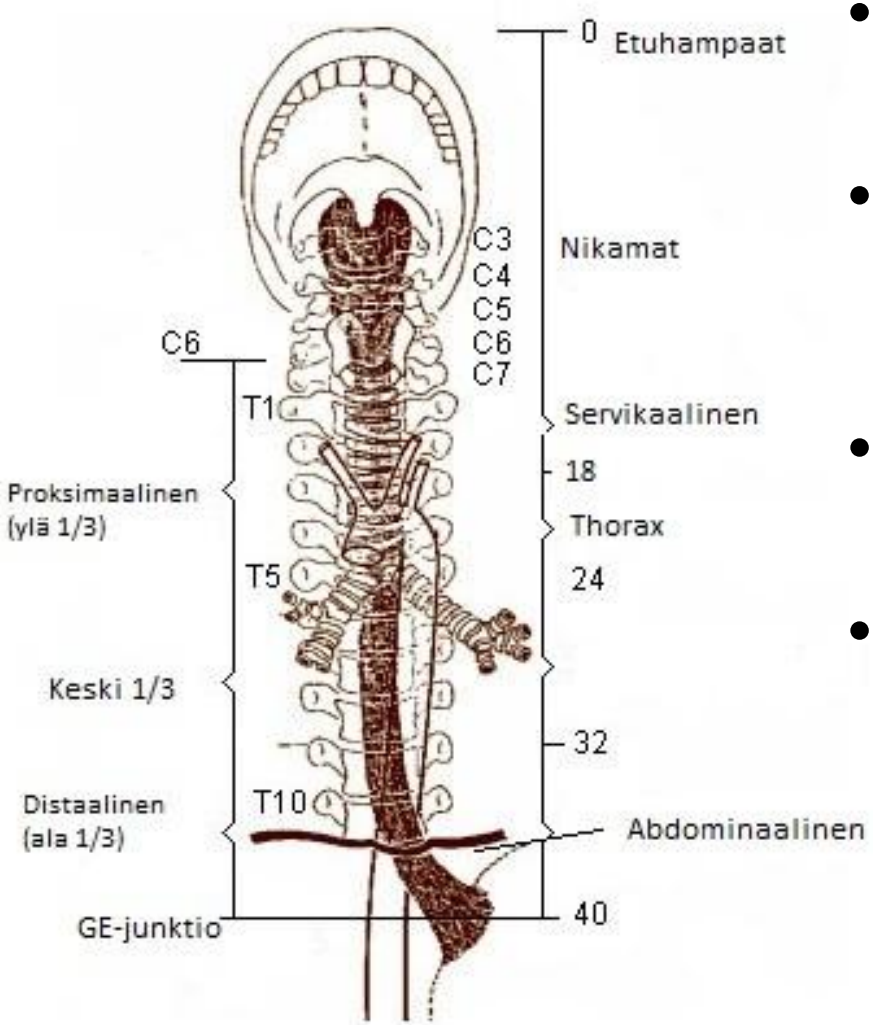
- Ylös ja alas 4-5cm (3cm jos ventrikkeliin)
- Ympäri 1.5 - 2.5cm
- Berger et al 2009, Perez, van Hagen 2012

- NCCN:
- GTV primaarituumori ja positiiviset imusolmukkeet
- CTV 3-4cm kraniokaudaalisesti, 1cm ympäri + elektiiviset imusolmukealueet
- PTV +0.5 – 1cm

- EORTC GUIDELINE ge junktio
- GTV tumor – CTV +1.5cm
- GTV nodal - CTV + 0.5cm
- CTV elective 5mm suonten ympärille is-alueella
- HENGITYSLIIKE huomattava,
  - Ellei tiedossa 1cm radiaalisesti, 1.5cm distaalisesti, 1cm proksimaalisesti
- PTV +0.5mm

(Matzinger et al 2009)

ELEKTIIVISET IMUSOLMUKEALUEET (NCCN)



- Cervical esophagus
  - soliskuoppa
- Ylä 1/3
  - Paraesofageaaliset, soliskuoppa
- Keski 1/3
  - paraesofageaaliset
- Distaalinen 1/3
  - Paraesofageaaliset, pienen kurvatuuran is, celiac axis

Yli 15% Imusolmukemetastasoinnin riskialueet hoidettava

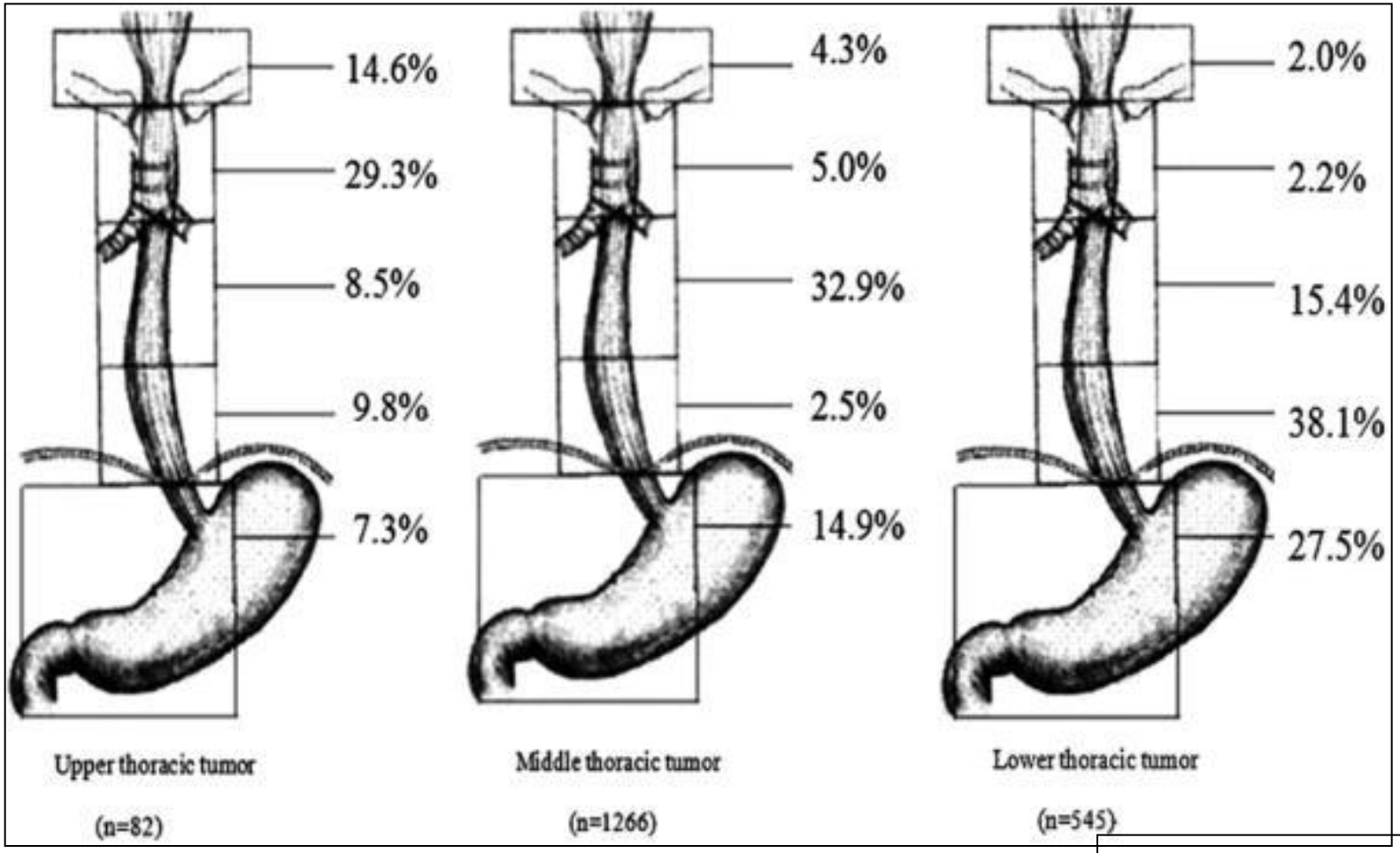


FIGURE 1 . Rate of LNM in different regions according to the location of the primary tumor. LNM, lymph node metastasis.

Explore the Radiotherapeutic Clinical Target Volume Delineation for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma from the Pattern of Lymphatic Metastases.
Cheng, Jian; Kong, Lingling; Huang, Wei; Li, Baosheng; MD, PhD; Li, Hongsheng; Wang, Zhongtang; Zhang, Jian; Zhou, Tao; Sun, Hongfu

Journal of Thoracic Oncology. 8(3):359-365, March 2013.
DOI: 10.1097/JTO.0b013e31827e1f6d

Wolters Kluwer Health | OvidSP
© 2013International Association for the Study of Lung Cancer. Published by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

SÄDEANNOS 1.8 – 2.0 Gy fraktioin

- Preoperatiivisesti 41.4 -50.4 Gy
- Postoperatiivisesti 45 - 50.4 Gy
- Definitiivisesti 50-50.4Gy (/ad 60Gy Eurooppa, Japani)

SYTOSTAATTI

- Paklitakseli + karboplatiini
- Cisplatiini (oksaliplatiini) + fluorourasiili (kapesitabiini)

Tervekudosrajoista

- Medulla <45Gy (<40Gy jos oksaliplatina käytössä)
- Sydän
  - V40 <30% NCCN 1/3 <50Gy
  - V25 <50%
- Keuhko
  - Normaalikeuhkoon (>2cm targetin ulkopuolelle) max 40Gy
  - V20 <20%
  - V10 <40%
  - <5Gy saava keuhkovolyymi vähintään 2300cc
  - IMRT: huomioi pienet annokset
- Munuaiset
  - Toisesta V20 <30%, NCCN 2/3 toisesta <20Gy
  - Summana V20 <50%
- Maksa
  - V30 <30% NCCN V30 <60%

NCCN guidelines, EORTC guidelines Matzinger et al 2009

Yhteenvetoa, tulevaisuutta

- Neoadjuvantti kemosädehoito vaikuttaa ehkä parhaalta
  - Ei täsmällistä kaavaa
- IMRT
- Hengitystahdistus
- PET-CT
- Biologiset lääkkeet