

STUDIU CLINICO-PATOLOGIC AL RASPUNSULUI LA RADIOCHIMIOTERAPIA NEOADJUVANTA IN CANCERUL SCUAMOS ESOFAGIAN

Rodica Bîrlă¹, A. Hanna¹, A. Mocanu¹, Cristina Iosif², P. Hoară¹,
Cristina Gîndea¹, P. Surugiu¹, S. Constantinoiu¹

1. Clinica de Chirurgie Generala si Esofagiana, Spitalul Clinic “Sf. Maria”

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” Bucuresti

2. Departamentul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic “Sf. Maria” Bucuresti

CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY OF THE RESPONSE TO NEOADJUVANT RADIOCHEMOTHERAPY (RCT) IN ESOPHAGEAL SQUAMOUS CANCER (ESC) (Abstract): The multimodal treatment is encompassed in general efforts to improve the results of ESC treatment. This study was made retrospective and included 41 selected patients with ESC treated by neoadjuvant RCT in St. Mary Bucharest Hospital between 1998-2008. Therapeutic protocol included induction chemotherapy with 5-FU and Cisplatin combined with radiotherapy in total dose 40 Gy, in 20 series. Only 28 patients benefit from esophagectomy and two field lymphadenectomy. The evaluation of response after RCT was done comparing the tumor dimension before and after RCT using the data offered by barium passage, upper endoscopy, echoendoscopy, computer tomography. In 29 cases we found clinical response (partial or complete) but pathological response only in 21 cases. The usual imaging methods supraevaluate the patients who respond to neoadjuvant RCT in ESC and only the histopathological examination on resected specimen can offer the real rate of response.

KEY WORDS: ESOPHAGEAL SQUAMOUS CANCER, RADIOCHEMOTHERAPY.

Correspondență: Dr. Rodica Bîrlă, Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană, Spitalul Clinic Sf. Maria, Bd-ul Ion Mihalache, nr. 37, sector 1, București, e-mail: birlarodica@yahoo.com *

INTRODUCERE

Radiochimioterapia reprezintă unul dintre mijloacele terapeutice de bază fiind inclus în protocoalele terapeutice pentru cancerul esofagian, dat fiind sensibilitatea acestor tumori pentru acest tip de terapie. Asocierea chimioterapiei de inducție cu radioterapia reprezintă modalitatea terapeutică preferată de cei mai mulți oncologi, datorită rezultatelor net superioare față de utilizarea separată a celor doua mijloace terapeutice.

MATERIAL SI METODA

În Sp Clinic „Sf. Maria”, radiochimioterapia (RCT) neoadjuvantă s-a aplicat sistematic la pacienții cu tumori avansate local de tip carcinom scuamos începând cu anul 2004. Lotul de pacienți suspuși RCT neoadjuvante a cuprins 49 pacienți cu ESC în perioada 2004-2009 fiind reprezentat de 8 femei și 41 de bărbați. Localizarea tumorală la pacienții supuși terapiei neoadjuvante a cuprins: 30 pacienți cu localizare mediotoracică, 9 pacienți cu localizare toracică inferioară și 10 pacienți cu carcinoame

* received date: 01.10.2010

accepted date: 14.10.2010

cervico-mediastinale. Stadiul TNM la acești pacienți a fost: 11 pacienți cu stadiul IIA, 6 pacienți cu stadiul IIB și 32 pacienți cu stadiul III. Protocolul terapeutic a inclus chimioterapie de inducție cu 5-fluorouracil și cisplatin, urmată de radioterapie externă în doze de 40G, fracționat în 25 de ședințe.

REZULTATE

Evaluarea pacienților după terapia neoadjuvantă s-a efectuat la o lună și a constat în evaluare clinică, radiologică, endoscopică, bioptică, echoendoscopică și computer tomografică.

Evaluarea clinică a constat în aprecierea și evoluția disfagiei, ameliorarea disfagiei sugerând un răspuns favorabil, statusul nutrițional prin aprecierea curbei greutatei corporale; apariția unor semne și simptome noi: tusea legată de ingestia alimentară ce sugerează apariția unei fistule esotraheale sau modificarea vocii în sensul unei răgușeli persistente sau a vocii bitonale ce sugerează invazia nervului laringeu recurent stâng – aspecte ce sugerează progresia locală a bolii și faptul că tumora nu a răspuns la terapia neoadjuvantă.

De asemenea au fost evaluați pacienții în ceea ce privește analizele de laborator uzuale: hemoleucograma, glicemie, uree, creatinină, enzimele hepatice, ionograma serică. Examenul radiologic permite prin compararea cu aspectele preterapeutice, aprecierea prezenței sau absenței tumorii, evoluția dimensiunilor tumorale, aspectul stenozei esofagiene, modificările de kinetică parietală la examenul scopic. Evaluarea radiologică a evidențiat în cazul responderilor un pasaj cvasinormal al substanței de contrast, cu modificări de kinetică parietală vizibile doar examenul scopic (Fig. 1a,b) sau o zonă de îngustare fără pierderea lizereului de siguranță. (Fig. 1c,d).

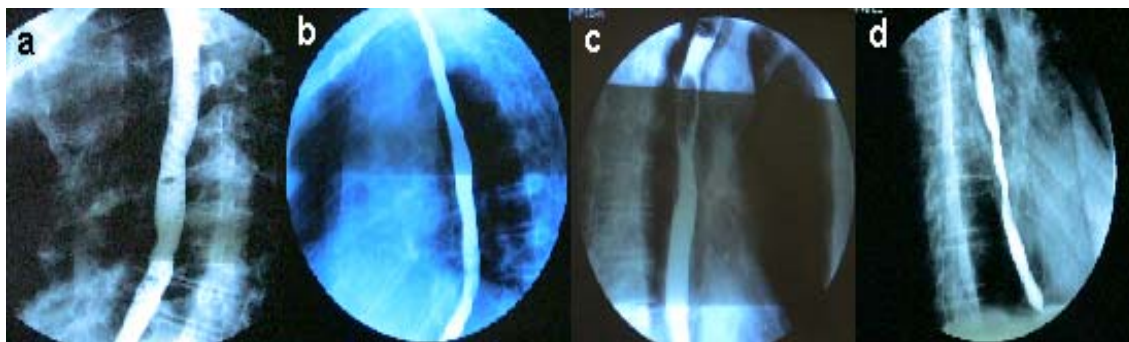


Fig. 1 Radioscopie esofagiană cu bariu

- a. Aspect cvasinormal al esofagului, cu modificări de kinetică vizibilă la examinarea scopică b. Aspect cvasinormal al esofagului postterapie neoadjuvantă c. Rx post RCT neoadjuvantă cu răspuns bun – ușoară îngustare a esofagului mediotoracic d. Rx post RCT neoadjuvantă cu răspuns bun – stenoză mediotoracică cu contur păstrat

Frecvent am întâlnit aspecte radiologice de stenoză la nivelul tumorii inițiale, necroza tumorală determinată de radioterapie induce vindecarea prin stenoză.(Fig. 2a,b,c) sau la pacienții fără răspuns am constatat persistența aspectului radiologic cu caractere nemodificate.(Fig. 2d).

Evaluarea endoscopică postRCT neoadjuvantă este o metodă de evaluare complementară examinării radiologice cu substanță de contrast. Dispariția leziunii macroscopice a fost evidențiată la unii dintre pacienți, zona tumorală fiind înlocuită cu

fibroză sau în zona tumorală am întâlnit prezența țesutului necrotic, acesta împiedicând o biopsiere endoscopică corectă.(Fig. 3a,b).

La pacienții fără răspuns la tratamentul neoadjuvant am întâlnit persistența formațiunii tumorale sau chiar creșterea în dimensiuni a tumorii inițiale.(Fig. 3c,d)

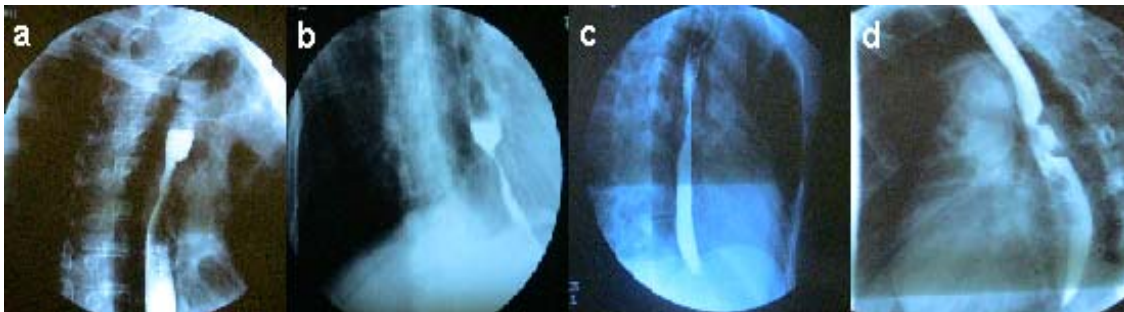


Fig.2 Radioscopie esofagiană cu bariu

a. Rx post RCT neoadjuvantă – stenoză esofagiană cu persistența dilatației în amonte b. Rx post RCT neoadjuvantă – stenoză esofagiană toracică inf. persistentă după terapia neoadjuvantă c. Stenoză mediotoracică persistentă postRCT d. Rx post RCT neoadjuvant - persistența tumorii mediotoracice cu caractere nemodificate față de aspectul preterapeutic.



Fig.3 Endoscopie esofagiană

a. EDS post RCT – înlocuirea țesutului tumoral cu fibroză b. EDS post RCT – țesut necrotic în zona tumorală c. Tumoră restantă post RCT – aspect endoscopic d. Aspect endoscopic post RCT fără răspuns

Biopsierea tumorală postterapeutică are valoare limitată, fiind importantă doar pentru pacienții cu tumoră persistentă, când biopsia tumorală evidențiază persistența celulelor neoplazice. Evaluarea ecoendoscopică postterapie neoadjuvantă reprezintă cea mai importantă metodă de apreciere a răspunsului la tratament, de încadrare a pacienților în responderi sau non responderi, precum și de apreciere a rezecabilității tumorale. Aprecierea se efectuează comparativ cu aspectul preterapeutic.(fig.4 a,b,c)

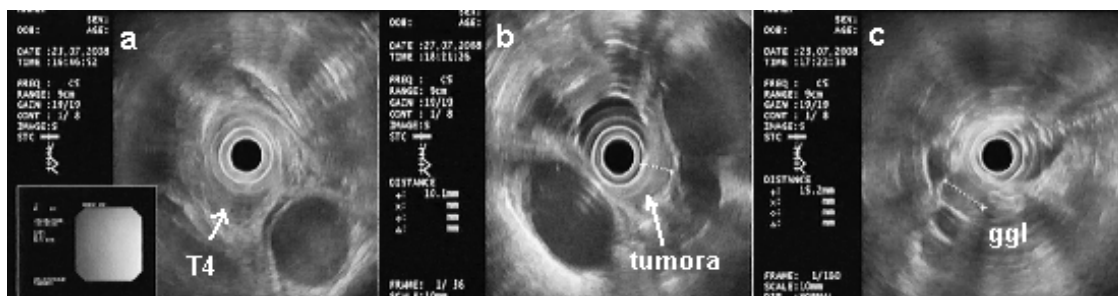


Fig.4 Ecoendoscopie esofagiană

a. Răspuns parțial după RCT neoadjuvantă – diminuarea dimensiunilor tumorale b. Tumoră esofagiană T4 fără invazia adventiceei aortei abdominale – evaluare ecoendoscopică a răspunsului la RCT neoadjuvantă c. Adenopatie periesofagiană cu diametrul de 15,2mm.

Alături de evaluarea ecoendoscopică, evaluarea computer tomografică toracică și abdominală completează investigarea răsunsului la RCT neoadjuvantă. Are mai mare valoare în ceea ce privește extensia sistemică a bolii; interpretarea rezultatelor trebuie să se facă comparativ cu examenul preterapeutic.(Fig. 5a,b).

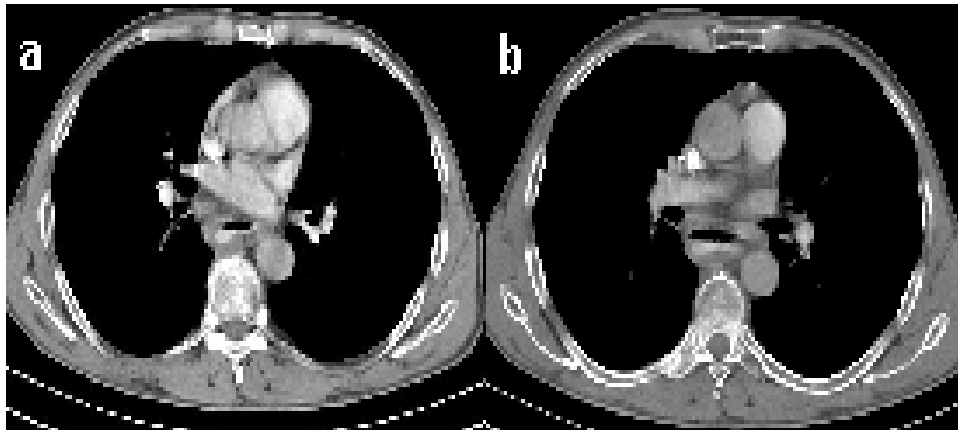


Fig.5 CT toracic

a. CT toracic – tumoră esofagiană mediotoracică preiradiere b. CT toracic – tumoră esofagiană mediotoracică postradioterapie la un pacient responder.

Criteriile de evaluare ale răspunsului la tratamentul polichimioterapic bazate doar pe măsurarea diametrului maxim al tumorii prin metodele imagistice conduc la următoarele situații: răspuns complet (complete response - CR) – dispariția tuturor leziunilor, răspuns parțial (partial response - PR) – scăderea cu cel puțin 30% a diametrului maxim lezional, boală stabilă (no chance - NC) – modificări minime ce nu pot fi catalogate drept răspuns parțial sau progresia bolii (progressive disease - PD) – creșterea cu cel puțin 20% a diametrului înregistrat la începerea tratamentului sau apariția uneia sau mai multor leziuni noi. Aplicarea acestor criterii la pacienții cuprinși în lotul de studiu a dus la următoarele rezultate: CR – 5 pacienți, PR – 24 de pacienți, NC – 12 pacienți, PD – 8 pacienți (Fig. 6)

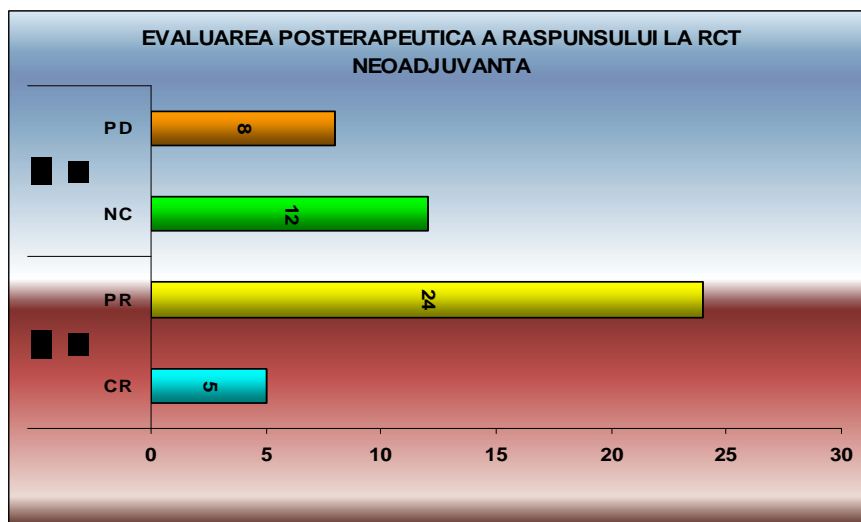


Fig. 6 Evaluarea posterapeutică a răspunsului la RCT neoadjuvantă

Dintre pacienții responderi au fost supuși esofagectomiei 24 de pacienți – 4 pacienți apreciați prin metodele diagnostice precizate ca fiind cu răspuns complet (CR) și 20 de pacienți cu răspuns parțial (PR). Criterii de rezecabilitate tumorală au mai prezentat și 5 pacienți din grupul non responderilor (boala stabilă) care au beneficiat de esofagectomie și limfodisecție pe 2 câmpuri. Pe lotul studiat am considerat răspuns complet la pacienții la care nu am găsit celule tumorale atât la nivelul esofagului cât și la nivelul ganglionilor examinați. Persistența celulelor tumorale pe piesa de esofagectomie sau la nivelul ganglionilor extirpați în procent mai mic de 10% am considerat răspuns parțial, iar prezența celulelor tumorale în procent mai mare de 10% am considerat boală staționară. Răspuns complet la evaluarea histopatologică am constatat doar la un singur pacient cu absența completă macroscopică (Fig. 7) și microscopică a tumorii, precum și absența celulelor tumorale la nivelul ganglionilor extirpați.

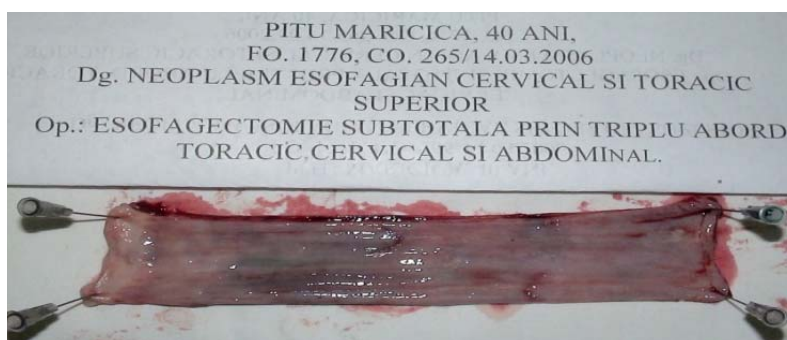


Fig.7 Piesa de esofagectomie cu răspuns complet la RCT neoadjuvantă

Răspunsul parțial a fost constatat și la unele piese considerate cu răspuns complet prin metodele diagnostice uzuale paraclinice. La un pacient am constatat persistența celulelor neoplazice la nivelul unui ganglion periesofagian, deși la nivelul esofagului am constatat absența macroscopică și microscopică a tumorii. Examenul histopatologic a evidențiat: infiltrare tumorală reziduală, fibroză de remaniere și infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar perivascular. (Fig. 8a,b,c) sau endarterită obliterantă cu recanalizări, vegetonevrită, hemoragie interstițială și fibroză. (Fig. 8d)

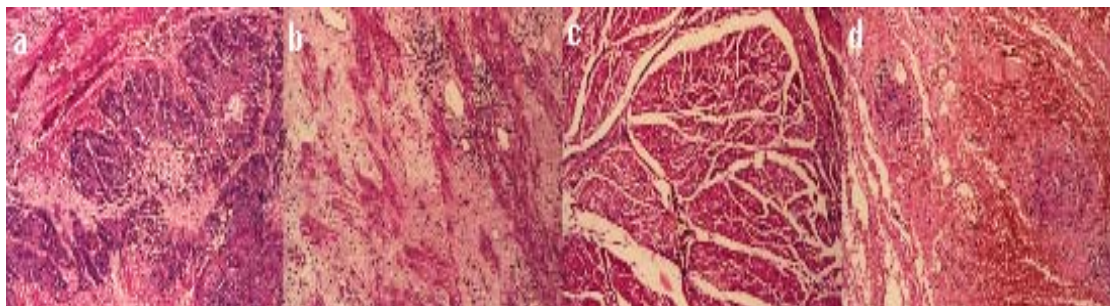


Fig.8 Examen histopatologic, col. HE, x4.

a. Infiltrare tumorală reziduală la nivelul stratului muscular extern; b. Musculara mucoasei disociată de edem, fibroză de remaniere și infiltrat inflamator cronic perivascular; c. Stratul muscular extern hipertrofiat, edem interstițial și hiperplazie angiomatoasă; d. Endarterită obliterantă cu recanalizări, vegetonevrită, hemoragie interstițială și fibroză în contextul terapiei oncologice.

Dintre cei 26 pacienții cu RCT neoadjuvantă la care nu s-a practicat esofagectomie 15 pacienții au fost non responderi, la 8 pacienți am înregistrat progresia bolii, iar 7 pacienți au fost cu boală stabilă și cu criterii de nerezecabilitate tumorală. Restul de 11 pacienți au fost responderi – 4 pacienți au fost apreciați cu răspuns complet și 7 pacienți cu răspuns parțial, dar tratamentul chirurgical nu a putut fi aplicat datorită contraindicațiilor legate de vârstă, tare asociate sau datorită refuzului pacienților. Coroborarea datelor obținute la evaluarea histopatologică a pieselor operatorii la pacienții operați cu cele obținute prin evaluarea prin metode paraclinice la pacienții la care nu s-a practicat esofagectomia a condus la reevaluarea răspunsului la terapia neoadjuvantă aplicată (Fig. 9).

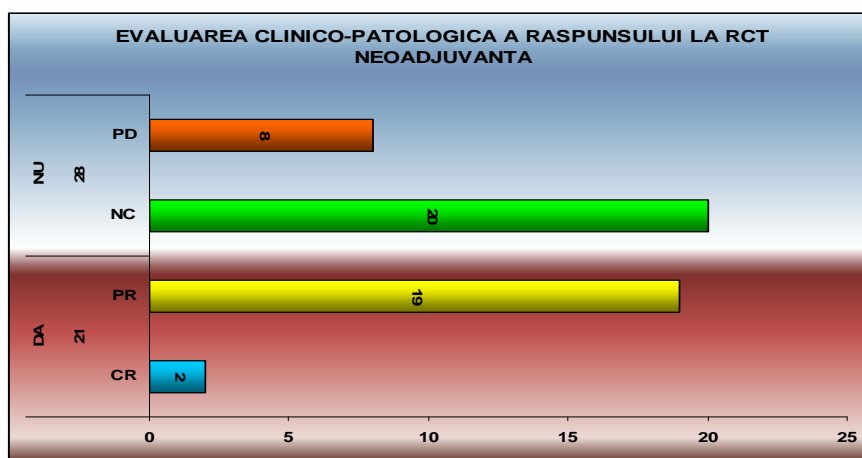


Fig. 9 Evaluarea clinico-patologică a răspunsului la RCT neoadjuvantă

Aprecierea finală a indicelui de răspuns la RCT neoadjuvantă la pacienții din lotul studiat este modificată, deoarece evaluarea histopatologică pe piesele de rezecție a reeșalonat categoriile de răspuns în sensul că prin metodele paraclinice am supraevaluat răspunsul: dintre 4 pacienți cu răspuns complet apreciat prin metode paraclinice la evaluarea patologică am găsit doar unul singur care să îndeplinească condiția necesară, de asemenea dintre 20 de pacienți cu răspuns parțial doar 17 au îndeplinit condiția necesară dpdv histologic, restul pacienților fiind reeșalonați drept boală stabilă. Doar categoria de pacienți cu boală progresivă a rămas nemodificată. Astfel indicele de răspuns la RCT neoadjuvantă a fost de 43% față de 59% apreciat inițial prin metode paraclinice.

DISCUȚII

La pacienții cu cancerle avansate local RCT și esofagectomia au eficiență apropiată; totuși la pacienții cu carcinoame scuamoase este indicată RCT neoadjuvantă, urmată de esofagectomie planificată [1-3]. Indicația de principiu a esofagectomiei rezultă din inabilitatea mijloacelor paraclinice actuale în discriminarea răspunsului incomplet de cel complet. Indicația esofagectomiei planificate este formală și poate fi anulată doar de progresia neoplaziei și deteriorarea stării biologice [2]. Tumori invazive local pot deveni rezecabile după chimio și radioterapie. Studiile din literatura de specialitate au arătat că radio-chimioterapia preoperatorie crește șansa de rezecabilitate la pacienții cu tumori avansate, fără a fi clar dacă aceasta influențează

mortalitatea [4-6]. Aceste studii susțin că chimioterapia preoperatorie constând în 2 - 3 ședințe cu cisplatin (100 mg/m²) și 5-fluorouracil (5-FU; 800 mg/m²) în perfuzie venoasă continuă timp de 5 zile consecutiv a condus la creșterea rezecabilității, fără a influența semnificativ mortalitatea postoperatorie, recomandând astfel utilizarea protocoalelor oncologice având ca bază cisplatina în tratamentul neoadjuvant la pacienții cu tumori rezecabile de esofag. Protocolul radiochimioterapeutic aplicat la pacienții din lotul studiat a condus la creșterea rezecabilității tumorale în cazul responderilor. Astfel, la pacienții cu tumori T4, potențial nerezecabile, în cazul responderilor am înregistrat o îmbunătățire a indicelui de rezecabilitate [5,6]. Estimarea corectă a răspunsului la RCT neoadjuvantă este posibilă numai pe baza factorilor morfologici și se realizează prin analiza patologică a piesei rezecate [2,7].

Totuși criteriile histopatologice ce definesc răspunsul la terapia neoadjuvantă nu sunt pe deplin acceptate, în unele studii se consideră răspuns pozitiv dacă se găsește mai puțin de 10% celule tumorale reziduale aparent viabile [8].

CONCLUZII.

Pentru tumorile esofagiene avansate local, radiochimioterapia neoadjuvantă îmbunătățește indicele de rezecabilitate tumorală. Evaluarea răspunsului la radiochimioterapia neoadjuvantă este fezabilă prin metode paraclinice, dar supraestimează responderii, în timp ce progresia bolii este fidel estimată; numai examenul histopatologic al piesei operatorii este metoda de certitudine pentru aprecierea responderilor cât și a tipului de răspuns: parțial sau complet.

BIBLIOGRAFIE

1. Constantinoiu S. Patologia chirurgicală a esofagului și a joncțiunii eso-gastrice. In Angelescu N, Andronescu PD. eds. *Chirurgie generală*, București, Ed. Medicală, 2000; p. 283-437.
2. Constantinoiu S, Mateș IN. Patologia tumorală a esofagului. In Angelescu N ed. *Tratat de patologie chirurgicală*, București, vol. I, Ed. Medicală, 2001; p. 1391-1414.
3. Urschel JD, Ashiku S, Thurer R, Sellke RW. Salvage or planned esophagectomy after chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer – a review. *Dis Esophagus* 2003; 2: 60-65.
4. Thirion PG, Michiels S, Le Maitre A, Tierney J. On behalf of the MetaAnalysis of Chemotherapy in Esophagus Cancer Collaborative Group. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007; 25: 200s.
5. Noguchi T, Moryiama H, Wada S et al. Resection surgery with neoadjuvant chemoradiotherapy improves outcomes of patients with T4 esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*, 2003; 16: 94-98.
6. Zano M, Takachi K, Doki I et al. Preoperative chemotherapy for clinically node-positive patients with squamous carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2006; 19: 158-163.
7. Hermann RM, Horstmann O, Haller F et al. Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use? *Dis Esophagus* 2006; 19: 329-343.
8. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. Pathologic assesment of tumour regression after preoperative cheomo-radiotherapy of oesophageal carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2680-2686.