

Marek Kowalczyk¹, Michał Piątek², Dorota Imielska Zdunek³, Agnieszka Boratyn-Nowicka²

¹ Oddział Onkologii Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Prof. K. Gibińskiego w Katowicach

² Katedra Onkologii i Radioterapii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³ Oddział Radioterapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Prof. K. Gibińskiego w Katowicach

Rak przełyku — opis przypadku klinicznego wraz z przeglądem piśmiennictwa

Oesophageal cancer — case report and literature review

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kowalczyk M, Piątek M, Imielska Zdunek D, Boratyn-Nowicka A. Oesophageal cancer — case report and literature review. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 30–33. DOI: 10.5603/OCP.2017.0005.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Marek Kowalczyk
 Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
 im. Prof. K. Gibińskiego w Katowicach
 Oddział Onkologii Klinicznej
 ul. Ceglana 35, 40–952 Katowice
 e-mail: marek.kowalczyk13@gmail.com

STRESZCZENIE

W niniejszym opisie przypadku przedstawiono sposoby efektywnego leczenia przyczynowego i objawowego miejscowo zawansowanego, a następnie uogólnionego płaskonabłonkowego raka szyjnego odcinka przełyku, z uwzględnieniem dostępnych metod terapii (radiochemioterapia, chemioterapia). Pomimo bardzo wydłużonego okresu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia terapia umożliwiła uzyskanie zadowalającej kontroli choroby oraz przeżycia całkowitego.

Słowa kluczowe: płaskonabłonkowy rak szyjnego odcinka przełyku, strategia postępowania, dostępne metody leczenia, radiochemioterapia, chemioterapia

ABSTRACT

Based on the case report in this article, the different means of effective treatment, both causative and palliative, including available therapeutic modalities (radio-chemotherapy, chemotherapy) of locally advanced and subsequently metastatic squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus, are presented. Despite a very long period between diagnosis and initiation of the treatment, satisfactory disease control and overall survival were achieved.

Key words: squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus, management strategy, available therapeutic modalities (radio-chemotherapy, chemotherapy)

Copyright © 2017 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Wstęp

Nowotwory przewodu pokarmowego stanowią istotny odsetek ogółu chorób nowotworowych — w 2014 roku w Polsce odnotowano ok. 32 000 nowych zachorowań oraz blisko 28 000 zgonów (ok. 46% chorych to mężczyźni). Zbliżone wartości wskaźników zachorowalności i śmiertelności prawdopodobnie są spowodowane niepomysłnym rokowaniem, co cechuje dużą część nowotworów przewodu pokarmowego [1].

Dane dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory przełyku w większości krajów europejskich, w tym w Polsce, nie zmieniły się istotnie w ciągu

ostatnich kilku dziesięcioleci — stanowią one około 2% ogółu wszystkich nowotworów. W Polsce w 2014 roku odnotowano około 1350 zachorowań na nowotwór przełyku, z czego ponad 1030 u mężczyzn i około 310 u kobiet. Największy spadek umieralności obserwuje się we Francji, natomiast krajem o najwyższej umieralności z powodu tego nowotworu w Europie jest Wielka Brytania. Nowotwory przełyku zdecydowanie częściej występują u mężczyzn — w Polsce nawet 4-krotnie częściej (2014) [1].

Najczęstszym typem histologicznym nowotworów przełyku jest rak płaskonabłonkowy. Występuje głównie w górnej/środkowej części narządu. Typ gruczolowy

zwykle dotyczy dolnego odcinka przełyku. Nowotwory neuroendokrynne, mięsaki i chłoniaki przewodu pokarmowego występują niezwykle rzadko [2].

Głównymi czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania na raka przełyku (typ płaskonabłonkowy) są palenie tytoniu oraz spożywanie alkoholu (w ok. 90% przypadków). Wśród innych czynników można wymienić: przebyte wcześniej leczenie z powodu nowotworu płaskonabłonkowego okolicy głowy i szyi lub płuca, oparzenie przełyku, achalazję przełyku, zespół Plummera-Vinsona oraz genetycznie uwarunkowaną hiperkeratozę dłoni i stóp [2].

Ryzyko wystąpienia gruczolakoraka przełyku (dolnej części) wzrasta w chorobie refluksowej, przełyku Barreta, otyłości, nikotynizmie oraz przy przebyciu napromienianiu śródpiersia. Nie stwierdzono natomiast związku z chorobą alkoholową [2].

Wśród objawów raka przełyku należy wymienić: dysfagię (krztuszenie się, kaszel, odruchy wymiotne, uczucie rozpierania w klatce piersiowej), dolegliwości bólowe podczas połykania, spadek masy ciała, duszność, chrypkę.

W diagnostyce nowotworów przełyku konieczne jest wykonanie badań obrazowych — tomografii komputerowej (TK), badania radiologicznego (RTG), pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) i badania ultrasonograficznego (USG, *ultrasonography*) — w połączeniu z badaniami inwazyjnymi [endoskopią (EUS, *endoscopic ultrasound*) — z pobraniem reprezentatywnego materiału do badania histopatologicznego] [2].

Wybór sposobu terapii zależy od rodzaju nowotworu, jego lokalizacji i stopnia zaawansowania oraz od stanu ogólnego chorego. Leczenie jest trudne, obciążone dużym ryzykiem poważnych powikłań (w tym śmiertelnych). Powinno mieć charakter interdyscyplinarny. Bardzo ważny jego element stanowi terapia żywieniowa.

Pierwotne leczenie chirurgiczne zarezerwowane jest dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych schorzeń współistniejących. Dotyczy chorych z guzem piersiowego odcinka przełyku bądź połączenia przełykowo-żołądkowego opisywanym cechą T1 do T3, nawet z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku guzów T4 tylko w wybranych przypadkach udaje się przeprowadzić leczenie chirurgiczne. Kluczowe znaczenie w podjęciu decyzji o radykalnej chirurgii ma również lokalizacja nowotworu. U chorych z nowotworem resekcyjnym, miejscowo nieresekcyjnym lub granicznie nieresekcyjnym, u których nie ma przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego, istotne jest rozważenie przedoperacyjnej radiochemioterapii lub w przypadku nowotworu połączenia przełykowo-żołądkowego — okołoperacyjnej chemioterapii. Takie postępowanie istotnie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego [3–8].

Sama radioterapia ma zastosowanie tylko w postępowaniu paliatywnym. W przypadku uzyskania częściowej regresji w sposób istotny wpływa na poprawę jakości życia chorego, co wiąże się z poprawą przełykania i zmniejszeniem dolegliwości bólowych.

Leczenie pooperacyjne z udziałem radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią należy rozważyć w przypadku nieradykalności zabiegu operacyjnego (resekcja typu R1 i R2). W raku płaskonabłonkowym resektowanym w stopniu R0 zastosowanie radioterapii nie wpływa na poprawę rokowania. W raku gruczolowym pooperacyjna radiochemioterapia zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych i zmniejsza liczbę niepowodzeń miejscowych [9, 10].

Chemioradioterapia radykalna stanowi leczenie z wyboru u chorych z szyjną lokalizacją nowotworu. Odległe efekty tego postępowania są porównywalne z zabiegiem chirurgicznym, przy czym leczenie operacyjne wiąże się ze znacznym okaleczeniem pacjentów i dlatego nie jest zalecane [11].

Chemioterapia paliatywna w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża czas przeżycia i poprawia jego jakość. Największą skutecznością charakteryzują się schematy wielolekowe, a w przypadku nowotworów połączenia żołądkowo-przełykowego HER2-dodatnich — immunoterapia trastuzumabem [12].

Paliatywne leczenie objawowe ma na celu zapewnienie komfortu życia poprzez utrzymanie (o ile to możliwe) drożności przewodu pokarmowego, adekwatne do danej sytuacji klinicznej leczenie żywieniowe, właściwą terapię bólu i kontrolę objawów dodatkowych (duszność).

Opis przypadku

Przedstawiono przypadek 38-letniego (w chwili rozpoznania) mężczyzny, bez schorzeń dodatkowych, z nikotynizmem w wywiadzie. Pierwszymi objawami choroby były trudności w połykaniu (06/2014). Chory zgłosił się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w miejscu zamieszkania (08/2014). Otrzymał skierowanie do gastrologa w celu konsultacji. Termin wyznaczono na 01/2015. Zgodnie z konsultacją został zakwalifikowany do wykonania badania EUS, którego nie udało się wykonać w warunkach ambulatoryjnych, ponieważ stwierdzono zwężenie górnego odcinka przełyku uniemożliwiające wprowadzenie endoskopu. Pacjenta skierowano na diagnostykę w warunkach szpitalnych. Pomimo sedacji nie udało się wykonać EUS górnego odcinka przewodu pokarmowego (02/2015) — ponownie nie pokonano zwężenia górnego odcinka przełyku. W wykonanym podczas hospitalizacji badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono obecność rozległego guza, najprawdopodobniej z punktem wyjścia z szyjnego odcinka przełyku. Pacjenta wstępnie zakwalifikowano do

radykalnej radiochemioterapii po uprzednim wyłonieniu gastrostomii odżywczej i potwierdzeniu rozpoznania w badaniu histopatologicznym (03/2015). Gastrostomię wykonano metodą Kadera (03/2015). Przed planowanym badaniem bronchofiberoskopowym z jednoczesną ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (EBUS/TBNA, *endobronchial ultrasound/transbranchial needle aspiration*) z uwagi na brak możliwości uzyskania materiału do badania histopatologicznego w badaniu EUS górnego odcinka przewodu pokarmowego wykonano kolejne badanie TK klatki piersiowej, potwierdzając miejscowe zaawansowanie choroby (04/2015). Po uzyskaniu materiału tkankowego z nacieku przełyku oraz węzłów chłonnych grupy 7 śródpiersia na podstawie EBUS/TBNA rozpoznano płaskonabłonkowego raka przełyku (04/2015). Nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych. Po postawieniu diagnozy ponownie skonsultowano pacjenta w ośrodku prowadzącym leczenie onkologiczne w celu podjęcia dalszego leczenia. Podczas kwalifikacji do radykalnej radiochemioterapii wykonano dodatkowo badanie RTG przełyku z kontrastem, zaobserwowano przeniknięcie kontrastu do drzewa oskrzelowego, jednocześnie zwrócono uwagę na krztuszenie się chorego podczas połykania kontrastu. Z uwagi na powyższe pacjenta nie zakwalifikowano do radykalnego leczenia skojarzonego, podając jako powód obecność przetoki przełykowo-oskrzelowej. Chory trafił do Kliniki Torakochirurgii w maju 2015 roku. Podczas hospitalizacji w badaniu bronchoskopowym wykluczono obecność przetoki przełykowo-tchawiczej i rozpoznano naciek nowotworu płaskonabłonkowego przełyku na część błoniastą tchawicy (cT4b cN0 cM0). Pacjent trafił na oddział gastroenterologii w czerwcu 2015 roku. Podjęto nieskuteczną próbę wykonania EUS górnego odcinka przewodu pokarmowego z założeniem protezy. Ponownie wykluczono chorobę przerzutową w wykonanych badaniach obrazowych (USG jamy brzusznej — 06/2015). Chory został skierowany do ośrodka w Katowicach (daw. Uniwersyteckiego Centrum Okulistyki i Onkologii w Katowicach, obecnie Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego im. Prof. K. Gibińskiego) w celu dalszego leczenia przyczynowego. Z uwagi na zaawansowanie procesu nowotworowego, młody wiek i stan ogólny określany według skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na 2, zakwalifikowano go do radykalnej radiochemioterapii (dawką 54 Gy w 30 frakcjach po 1,8 Gy w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu karboplatyna AUC2 + paklitaksel 50 mg/m², co 7 dni). O wyborze niestandardowego schematu chemioterapii w postępowaniu skojarzonym w terapii raka szyjnego odcinka przełyku (standardem jest chemioterapia z udziałem cisplatyny i fluorouracylu) zdecydowała spodziewana mniejsza toksyczność takiego postępowania. Leczenie przeprowadzono zgodnie z założonym planem (07–08/2015), podając

4 kursy chemioterapii oraz pełną planowaną dawkę promieniowania. Pacjent dość dobrze tolerował terapię. Z wyjątkiem odczynu popromiennego w stopniu II nie wystąpiły istotne powikłania. Chory zgłosił się po zakończonym leczeniu skojarzonym (10/2015) do Poradni Radioterapii (UCK w Katowicach) z powodu pojawienia się zmiany guzowatej okolicy kąta żuchwy po lewej stronie. W wykonanym badaniu TK szyi i klatki piersiowej (10/2015) uwidoczono rozlany wzrost gęstości tkanek okołoprzełykowych i okołotchawiczych (prawdopodobnie w związku z przeprowadzonym leczeniem) oraz powiększony węzeł chłonny lewej tylnej przestrzeni szyjnej. Wykonano biopsję powiększonego węzła chłonnego pod kontrolą USG (11/2015), potwierdzając jego przerzutowy charakter — stwierdzono obecność komórek raka płaskonabłonkowego w obrazie mikroskopowym. Chorego zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii na obszar węzłów chłonnych piętra górnego i środkowego szyi po lewej stronie. Leczenie przeprowadzono w grudniu 2015 roku, podając jednorazowo 8 Gy. Uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych okolicy chorobowo zmienionych węzłów chłonnych oraz zahamowanie wzrostu ich wielkości. Po 3 miesiącach (03/2016) stwierdzono dalszą progresję choroby w obrębie węzłów chłonnych szyjnych po lewej stronie oraz wznowę miejscową w przełyku (w TK szyi oraz klatki piersiowej), jednocześnie wykluczając obecność zmian wtórnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego — badanie wykonano z powodu nasilonych dolegliwości bólowych głowy, które wystąpiły na początku lutego 2016 roku (z samoistną poprawą — ustąpienie dolegliwości — w połowie marca 2016). Biorąc pod uwagę zadowalający stan ogólny (WHO 1) chorego, zakwalifikowano go do paliatywnej chemioterapii pierwszej linii według schematu cisplatyna + fluorouracyl. W kwietniu 2016 roku rozpoczęto chemioterapię, po 3 cyklach w badaniach obrazowych oraz w ocenie klinicznej uzyskano częściową odpowiedź na leczenie. W trakcie 6. cyklu (09/2016) stwierdzono progresję choroby w obrębie węzłów chłonnych szyi i przełyku (w TK szyi i klatki piersiowej). Chorego zakwalifikowano do paliatywnej chemioterapii II linii według schematu irynotekan w dawce 150 mg/m² w monoterapii, co 14 dni. Po podaniu 2 wlewów odnotowano częściową odpowiedź na leczenie — w badaniu przedmiotowym zaobserwowano zmniejszenie wymiarów przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych szyi po lewej stronie. Po podaniu kolejnych 2 wlewów (09–11/2016) — łącznie 4 — odnotowano kliniczną oraz obrazową progresję choroby nowotworowej pod postacią znamienne powiększonych wymiarów konglomeratu węzłowego na szyi po lewej stronie. Uwzględniając utrzymujący się dobry stan ogólny chorego i brak istotnej toksyczności w wyniku wcześniejszego leczenia systemowego, pacjenta zakwalifikowano do paliatywnej chemioterapii III linii według schematu paklitaksel w dawce 80 mg/m²

w dniach 1., 8. i 15. w cyklach 28-dniowych. Leczenie rozpoczęto w listopadzie 2016 roku i kontynuowano do lutego 2017 roku, podając 3 cykle oraz odnotowując progresję choroby w trakcie leczenia — ocena kliniczna i obrazowa (02/2017). Progresja choroby obejmowała: progresję miejscową, z objęciem naciekiem tchawicy wraz z jej uciskiem i zwężeniem, oraz progresję odległą — powiększenie wymiarów konglomeratu węzłowego na szyi po lewej stronie. Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia zagrażającej życiu niedrożności dróg oddechowych, choremu zaproponowano wykonanie zabiegu tracheotomii z wyłonieniem tracheostomii jako warunek paliatywnej radioterapii. Pacjent nie wyraził jednak zgody na zabieg. W związku z tym odstąpiono od paliatywnej radioterapii (zbyt duże ryzyko zamknięcia światła dróg oddechowych) na rzecz paliatywnej chemioterapii IV linii według schematu metotreksat w monoterapii w dawce 25 mg/m² co 7 dni. Leczenie rozpoczęte w lutym 2017 roku jest kontynuowane do chwili obecnej z efektem częściowej regresji.

Podsumowanie

Powyższy opis przebiegu choroby i leczenia raka przełyku jest przykładem indywidualnego rozpatrywania możliwości terapeutycznych z uwzględnieniem wielu dodatkowych czynników wpływających na szanse powodzenia terapii. Szybkie postawienie diagnozy i krótki czas od ustalenia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia stanowią kluczową rolę w osiągnięciu dobrych rezultatów terapeutycznych. Leczenie skojarzone, pomimo niezadowolającego stanu ogólnego chorego w chwili kwalifikacji do terapii, przyniosło dobry efekt w zakresie miejscowej kontroli choroby przy braku istotnych działań niepożądanych. Zastosowanie wielu linii leczenia z udziałem kilku cytostatyków pozwoliło na uzyskanie (podczas kilku pierwszych cykli każdej linii chemioterapii) odpowiedzi na leczenie pod postacią częściowej regresji zmian nowotworowych. Wdrożenie paliatywnej radioterapii w celu miejscowej kontroli choroby, a także zmniejszenia dolegliwości bólowych wydłużyło okres pomiędzy kolejnymi liniami chemioterapii oraz znacząco zmniejszyło zapotrzebowanie na analgetyki. Postępowanie indywidualne, niekoniecznie

w pełni zgodne z przyjętymi standardami, w niektórych przypadkach pozwala na kontrolę choroby i istotne wydłużenie czasu przeżycia czy poprawę jakości życia chorego. U chorych na raka przełyku leczenie i diagnostyka powinny być prowadzone w ośrodkach dysponujących odpowiednim zapleczem technicznym oraz wykwalifikowaną, specjalistyczną kadrą.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Available on <http://onkologia.org.pl/raporty/> last access on 22.05.2017.
2. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013; 381(9864): 400–412. doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6), indexed in Pubmed: [23374478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374478/).
3. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007; 25(10): 1160–1168. doi: [10.1200/JCO.2005.04.7118](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7118), indexed in Pubmed: [17401004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17401004/).
4. Gaast AV, Hagen P, Hulshof M, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15_suppl): 4004–4004. doi: [10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4004](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.4004).
5. Gebski V, Burmeister B, Smithers B, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007; 8(3): 226–234. doi: [10.1016/s1470-2045\(07\)70039-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70039-6).
6. Jin HL, Zhu H, Ling TS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(47): 5983–5991, indexed in Pubmed: [20014464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20014464/).
7. Akutsu Y, Matsubara H. Chemoradiotherapy and surgery for T4 esophageal cancer in Japan *Surg Today*. 2015; 45: 1360.
8. Sabra MJ, Smotherman C, Kraemer DF, et al. The effects of neoadjuvant therapy on morbidity and mortality of esophagectomy for esophageal cancer: American college of surgeons national surgical quality improvement program (ACS-NSQIP) 2005-2012. *J Surg Oncol*. 2017; 115(3): 296–300. doi: [10.1002/jso.24493](https://doi.org/10.1002/jso.24493), indexed in Pubmed: [27813095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813095/).
9. Schreiber D, Rineer J, Vongtama D, et al. Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(2): 244–250. doi: [10.1097/JTO.0b013e3181c5e34f](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c5e34f), indexed in Pubmed: [20009774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20009774/).
10. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345(10): 725–730. doi: [10.1056/NEJMoa010187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010187), indexed in Pubmed: [11547741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11547741/).
11. 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*. 2005; 23(10): 2310–2317. doi: [10.1200/JCO.2005.00.034](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.034), indexed in Pubmed: [15800321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15800321/).
12. Homs MY, van der Gaast A, Siersema PD, et al. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4): CD004063. doi: [10.1002/14651858.CD004063.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004063.pub2), indexed in Pubmed: [17054195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054195/).