

RAK PRZEŁYKU I RAK POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO

(Carcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction)

Justyna Szumilo

Wytyczne do raportu synoptycznego dotyczą raka przełyku i raka połączenia przełykowo-żołądkowego, włączając nowotwory naciekające połączenie przełykowo-żołądkowe, których główna masa znajduje się w bliższej części żołądka.

Nie odnosi się on do chłoniaków, wysokodojrzałych nowotworów/guzów neuroendokrynnych oraz mięsaków.

1. Rodzaj materiału:

przełyk, przełyk z bliższą częścią żołądka, inne.

2. Procedura

wycięcie endoskopowe/endoscopic resection: mukozektomia endoskopowa, dyssekcja podśluzówkowa

wycięcie przełyku/esophagectomy

wycięcie przełyku i żołądka/esophagogastrectomy

inne

3. Badanie makroskopowe

a. Lokalizacja guza pierwotnego przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego:

- część szyjna przełyku (bliższa)
- część piersiowa przełyku (górnym i środkowym odcinkiem części piersiowej)
- część dalsza przełyku (dolnym odcinkiem części piersiowej)
- połączenie przełykowo-żołądkowe
- część bliższa żołądka i połączenie przełykowo-żołądkowe
- inny (określić)

Komentarz:

Ze względu na trudności w ocenie anatomicznej i histologicznej połączenia przełykowo-żołądkowego w materiale operacyjnym, klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (2009) podaje następującą definicję raka rozwijającego się w okolicy połączenia przełykowo-żołądkowego (OGJ): 1. Rak gruczolowy naciekający połączenie przełykowo-żołądkowe, niezależnie od umiejscowienia głównej masy guza jest określany terminem raka połączenia przełykowo-żołądkowego (*adenocarcinoma of the esophagogastric junction*), 2. Rak gruczolowy zlokalizowany w dalszym odcinku przełyku, ponad połączeniem przełykowo-żołądkowym, jest nazywany rakiem gruczolowym przełyku, 3. Rak gruczolowy bliższej części żołądka nienaciekający połączenia przełykowo-żołądkowego jest definiowany jako rak żołądka, chociaż taka definicja jest kontrowersyjna. Na określenie tego ostatniego nowotworu zaproponowano termin raka bliższej części żołądka (*carcinoma of the proximal stomach*), który powinien zastąpić stare, niejednoznaczne określenie raka wpustu.

Można także ewentualnie zastosować rozpowszechnioną zwłaszcza wśród chirurgów klasyfikację Siewert'a, która opiera się na określeniu położenia punktu centralnego guza pierwotnego w stosunku do połączenia przełykowo-żołądkowego:

- guz w całości zlokalizowany w przełyku i nie obejmuje połączenia przełykowo-żołądkowego
- środek guza zlokalizowany w dalszej części przełyku a guz obejmuje połączenie przełykowo-żołądkowe
- środek guza zlokalizowany w połączeniu przełykowo-żołądkowy
- środek guza zlokalizowany w bliższej części żołądka lub wpuście a guz obejmuje połączenie przełykowo-żołądkowe

Odległość od środka guza od połączenia przełykowo-żołądkowego należy podać w mm.

b. Wielkość guza

Największy wymiar w mm oraz dodatkowo dwa pozostałe.

c. Stan marginesów resekcji

- proksymalny (cm),
- dystalny (cm)
- obwodowy (radialny, głęboki) w obrębie przydanki w materiale operacyjnym lub w materiale z wycięcia endoskopowego

Uwaga: marginesy należy oznaczyć tuszem i pobrać reprezentatywne wycinki.

4. Badanie mikroskopowe

a. Typ histologiczny nowotworu wg WHO 2010

kod ICD-10

Rak płaskonabłonkowy/Squamous cell carcinoma	8070/3
Rak brodawczakowaty (płaskonabłonkowy)/Verrucous (squamous) carcinoma	8051/3
Rak wrzecionowaty (płaskonabłonkowy)/Spindle cell (squamous) carcinoma	8074/3
Rak gruczołowy/Adenocarcinoma	8140/3
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy/Adenosquamous carcinoma	8560/3
Rak śluzowo naskórkowy/Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Rak gruczołowato torbielowaty/Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Rak neuroendokryny o wysokiej złośliwości/High grade neuroendocrine carcinoma	8246/3
- wielkomórkowy/Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
- drobnkomórkowy/Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Rak niezróżnicowany/Undifferentiated carcinoma	8020/3
- Inny	

b. Stopień dojrzałości histopatologicznej

- GX – nie można ocenić
- G1 – wysoko dojrzały
- G2 – średnio dojrzały
- G3 – nisko dojrzały
- G4 – niezróżnicowany

Komentarz:

Stopień dojrzałości raka płaskonabłonkowego i raka gruczołowego ocenia się w skali trójstopniowej (G1, G2 i G3). W przypadku raka płaskonabłonkowego określa się go na podstawie obszaru o niskiej dojrzałości. W przypadku raka gruczołowego uwzględnia się powierzchnię zajętą przez cewy gruczołowe (G1 – >95% utkania, G2 – 50-95%, G3 – <49%). Dla uproszczenia raki niezróżnicowane (niewykazujące zróżnicowania ani w kierunku

płaskonabłonkowym ani gruczołowym), dawniej klasyfikowane jako G4, obecnie zostały włączone do grupy G3 raków płaskonabłonkowych przełyku. Raki śluzowo-naskórkowy i gruczołowato-torbielowaty przełyku nie podlegają stopniowaniu. Raki neuroendokrynne są z definicji zaliczane do grupy nieodróżnionych, co odpowiada kategorii G4.

c. Głębokość naciekania,

- nie można zbadać
- brak obecności guza
- dysplazja/neoplazja dużego stopnia (rak in situ)
- rak nacieka błazkę właściwą błony śluzowej
- rak nacieka błonę podśluzową
- rak nacieka mięśniówkę właściwą
- rak przekracza mięśniówkę właściwą i nacieka okołoprzełykowe tkanki miękkie/tkanki przydanki
- rak przez ciągłość nacieka narządy otaczające, wymienić które

d. Marginesy resekcji

Margines bliższy, dalszy i obwodowy (radialny, głęboki) wolne od nacieku raka.

Margines bliższy (proksymalny) i dalszy (dystalny)

- odległość od nacieku w mm
- nie stwierdzono nacieku raka lub neoplazji śródnabłonkowej
- stwierdzono nacieki raka
- stwierdzono neoplazję śródnabłonkową (dysplazję):
 - neoplazja śródnabłonkowa (dysplazja) w nabłonku wielowarstwowym płaskim małego/dużego stopnia
 - neoplazja śródnabłonkowa (dysplazja) w metaplastycznym nabłonku gruczołowym (przełyk Barretta) małego stopnia/dużego stopnia
- stwierdzono metaplastyczny nabłonek gruczołowy (przełyk Barretta) bez neoplazji śródnabłonkowej (dysplazji)

Margines obwodowy (radialny, głęboki)

- nie stwierdzono nacieku raka
- stwierdzono nacieki raka
- odległość od nacieku w mm

Uwaga: dla materiału z wycięcia endoskopowego – ocena marginesów bocznych i głębokiego

e. Inwazja naczyń krwionośnych i chłonnych,

- nie obecna
- obecna

f. Odpowiedź terapeutyczna raka na leczenie neoadjuwantowe – warunkowo w przypadkach po leczeniu przedoperacyjnym

całkowita odpowiedź – *Complete Response*/stopień 0 – nie stwierdza się obecności komórek raka

znaczna odpowiedź – *Partial Response 1*/stopień 1 – pojedyncze komórki lub małe grupy komórek

umiarkowana, częściowa – *Partial Response*/stopień 2 – obecne komórki raka z cechami zwyrodnienia we włóknistym podścielisku, regresja części guza
słaba lub brak odpowiedzi – *Stable Disease*/stopień 3 – brak lub minimalna ilość komórek raka z cechami zwyrodnienia, brak cech mikroskopowych regresji guza

g. Stopień patomorfologicznego zaawansowania według 7 wydania klasyfikacji pTNM AJCC/UICC (aktualizacja 2013 rok)

Dodatkowo cechę T określają następujące symbole: m – mnogi nowotwór pierwotny, y – po leczeniu przedoperacyjnym, r – wznowa raka, a – badanie sekcyjne.

Cecha guza pT:

- TX - nie można ocenić
- T0 - nie stwierdzono guza pierwotnego
- Tis - neoplazja śródnabłonkowa (dysplazja) dużego stopnia (rak *in situ*)
- T1 – inwazja błazki właściwej lub błony podśluzowej
 - T1a - błazki właściwej lub mięśniowej błony śluzowej
 - T1b – błony podśluzowej: powierzchniowej 1/3, środkowej 1/3, głębokiej 1/3
- T2 - inwazja błony mięśniowej właściwej
- T3 – inwazja tkanki tłuszczowej okołoprzełykowej (przydanki), ale nie narządów sąsiednich
- T4 – inwazja sąsiednich struktur
 - T4a - opłucnej, osierdzia lub przepony
 - T4b - innych: aorty, kręgosłupa, tchawicy

Cecha określająca stan węzłów chłonnych pN

- NX - nie przekazano do badania lub nie znaleziono węzłów chłonnych
- N0 - nie stwierdzono przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
- N1 - przerzuty w 1-2 regionalnych węzłach chłonnych
- N2 - przerzuty w 3-6 regionalnych węzłach chłonnych
- N3 - przerzuty w ponad 7 regionalnych węzłach chłonnych

Cecha określająca przerzuty odległe pM

- nieobecne, pM0
- obecne, pM1

Dla raka odcinka szyjnego przełyku, przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia kwalifikowane są jako cecha M1.

Dla raka odcinka górnego piersiowego przełyku przerzuty do szyjnych i nadobojczykowych węzłów chłonnych klasyfikowane są jako M1a, przerzuty do węzłów chłonnych trzewnych jako M1b.

Dla raka odcinka środkowego piersiowego przełyku, przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych kwalifikowane są jako M1b i do węzłów trzewnych jako M1b.

Według wymienionych zasad klasyfikowane są raki płaskonabłonkowe przełyku oraz raki gruczołowe połączenia przełykowo-żołądkowego zlokalizowane w odległości do 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i naciekające przełyk. Guzy zlokalizowane w żołądku w

odległości ponad 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego lub mniejszej niż 5 cm, ale nie naciekające przełyku kwalifikowane są według klasyfikacji dla raka żołądka. Pozostałe histopatologiczne typy raka przełyku klasyfikowane są według wytycznych dla raka płaskonabłonkowego.

5. Czynniki prognostyczne

Stopień klinicznego zaawansowania według grup prognostycznych (Stage, S)

Stopień klinicznego zaawansowania raka przełyku (*S, Staging*) został podzielony na dwie grupy: 1. stopień anatomiczny, wspólny dla raka płaskonabłonkowego i gruczołowego przełyku oraz połączenia przełykowo-żołądkowego oraz 2. grupy prognostyczne według kryteriów odmiennych dla raka płaskonabłonkowego i gruczołowego przełyku.

Istotnymi czynnikami prognostycznymi w raku płaskonabłonkowym są patomorfologiczny stopień zaawansowania pTNM oparty na ocenie głębokości naciekania guza pierwotnego, obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Dodatkowymi czynnikami są inwazja naczyń chłonnych i krwionośnych oraz naciekający charakter wzrostu raka. Natomiast stopień zróżnicowania (dojrzałości) – G, mimo, że ze względu na znaczny subiektywizm oceny jest cechą kontrowersyjną, został włączony do oceny grup prognostycznych według klasyfikacji WHO z 2009 roku.

W raku gruczołowym przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego cecha G ma istotną wartość rokowniczą przy podziale na grupy prognostyczne IA, IB i IIA według klasyfikacji WHO z 2009 roku.

Anatomiczny podział stopnia zaawansowania wspólny dla raka płaskonabłonkowego i gruczołowego przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego.

Stopień zaawansowania (stage)	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	T is	N 0	M 0
I A	T 1	N 0	M 0
I B	T 2	N 0	M 0
II A	T 3	N 0	M 0
II B	T 1, T 2	N 1	M 0
III A	T 4 a	N 0	M 0
	T 3	N 1	M 0
	T 1, T 2	N 2	M 0
III B	T 3	N 2	M 0
III C	T 4 a	N 1, N2	M 0
	T 4 b	Każdy N	M 0
	Każdy T	N 3	M 0
IV	Każdy T	Każdy N	M 1

Grupy prognostyczne odrębne dla raka płaskonabłonkowego przełyku i raka gruczołowego przełyku oraz połączenia przełykowo-żołądkowego.

Rak płaskonabłonkowy przełyku						Rak gruczołowy przełyku				
grupa	T	N	M	Cecha G	lokalizacja	grupa	T	N	M	Cecha G
0	T is	0	0	1	Każda	0	T is	0	0	1

I A	1	0	0	1, X	Każda	I A	1	0	0	1,2,X
I B	1	0	0	2, 3	Każda	I B	1	0	0	3
	2, 3	0	0	1, X	Dolny, X		2	0	0	1,2,X
II A	2, 3	0	0	1, X	Górny, śr	II A	2	0	0	3
	2, 3	0	0	2, 3	Dolny, X					
II B	2, 3	0	0	2, 3	Górny, śr	II B	3	0	0	Każdy
	1, 2	1	0	Każdy	Każdy		1, 2	1	0	Każdy
III A	1, 2	2	0	Każdy	Każdy	III A	1, 2	2	0	Każdy
	3	1	0	Każdy	Każdy		3	1	0	Każdy
	4 a	0	0	Każdy	Każdy		4 a	0	0	każdy
III B	3	2	0	Każdy	Każdy	III B	3	2	0	każdy
III C	4 a	1, 2	0	Każdy	Każdy	III C	4 a	1, 2	0	Każdy
	4 b	Każdy	0	Każdy	Każdy		4 b	Każdy	0	Każdy
	Każdy	3	0	Każdy	Każdy		Każdy	3	0	Każdy
IV	Każdy	każdy	1	każdy	każdy	IV	każdy	każdy	1	każdy

Rak gruczolowy połączenia przełykowo-żołądkowego szerzy się proksymalnie drogą naczyń chłonnych w błonie podśluzowej przełyku. Z tego powodu wskazane jest śródoperacyjne badanie marginesu chirurgicznego.

6. Czynniki predykcyjne

W raku gruczolowym połączenia przełykowo- żołądkowego i raku proksymalnej części żołądka wskazana jest ocena:

- odczynu immunohistochemicznego na HER-2
- amplifikacji genu *HER-2* metodą FISH lub pokrewnymi

7. Zmiany towarzyszące, przedrakowe

- Dysplazja/neoplazja śródnabłonkowa małego (8077/0) lub dużego stopnia (8077/2) – jest prekursorem raka płaskonabłonkowego lub występuje synchronicznie obok raka inwazyjnego
- przełyk Barrett’a bez lub z dysplazją typu gruczolakowej lub nie-gruczolakowej: dołączkowej lub ząbkowanej małego (8148/0) i dużego (8148/2) stopnia .

Dysplazja/neoplazja śródnabłonkowa stopniowana jest według skali: brak dysplazji, nieokreślona/indefinite, małego lub dużego stopnia.

W przełyku Barrett’a stwierdza się metaplastję żołądkową i/lub jelitową z obecnością komórek kubkowych. Zmiany te poprzedzone są refluksem soku żołądkowego do dystalnego odcinka przełyku.

Dysplazja w przełyku Barrett’a może być podłożem rozwoju raka gruczolowego przełyku.

8. Raport patomorfologiczny - podsumowanie

Raport patomorfologiczny materiału operacyjnego zawierający przełyk z nowotworem powinien zawierać:

- typ histologiczny raka według klasyfikacji WHO
- stopień dojrzałości raka według WHO
- ocenę głębokości inwazji (cecha pT)
- margines proksymalny, dystalny, radialny (obwodowy)

- liczbę węzłów chłonnych z przerzutami i bez przerzutów (cecha pN)
- inwazję naczyń
- pTNM według AJCC/UICC 7 wydania

Piśmiennictwo:

1. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Esophagus. http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Esophagus_13protocol_3112.pdf
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds): WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC: Lyon 2010
3. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009