

Ocena czynników rokowniczych w raku płaskonabłonkowym przełyku w materiale Kliniki Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku – doniesienie wstępne

Świerblewski M.¹, Kopacz A.¹, Jastrzębski T.¹

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

Adres do korespondencji: Jastrzębski Tomasz, e-mail: jasek@post.pl

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku

Ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Streszczenie

Cel pracy:

Ocena czynników rokowniczych u chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku leczonych w Klinice Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku.

Material:

Ocenie statystycznej poddano grupę 165 chorych (139 mężczyzn i 27 kobiet) w wieku 39 – 79 lat (średnio 58 lat) z rakiem płaskonabłonkowym przełyku kwalifikowanych do leczenia operacyjnego w latach 1991 – 2004.

Metoda:

Ocenie statystycznej poddano: stopień sprawności ogólnej według skali WHO, palenie tytoniu, stopień dysfagii, czas trwania dysfagii, stopień zaawansowania klinicznego, utrata masy ciała, umiejscowienie guza w przełyku, długość nacieku nowotworowego, radiologiczny typ guza, stopień radykalności resekcji, stopień zróżnicowania histologicznego, naciekanie okołoguzowych naczyń limfatycznych, naciekanie okołoguzowych naczyń krwionośnych, rodzaj leczenia.

Wyniki:

Badanie wykazało, że wpływ na długość przeżycia w badanej grupie miały takie czynniki rokownicze jak długość i umiejscowienie guza nowotworowego, radiologiczny typ guza, stopień radykalności resekcji, stopień zróżnicowania histopatologicznego, naciekanie okołoguzowych naczyń limfatycznych i krwionośnych oraz stopień zaawansowania klinicznego.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy przełyku, czynniki rokownicze.

Wstęp

Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego przełyku (RPP) wyniosła w Polsce według Karowego Rejestru Nowotworów w 2002 4.5/100.000 u mężczyzn oraz 0.7/100.000 u kobiet [1]. RPP jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu. Dotychczasowe wyniki leczenia tego nowotworu są bardzo złe, a szanse wyleczenia, nawet we wczesnych stadiach rozwoju są niewielkie [2,3].

W niniejszej pracy przedstawiamy wstępne wyniki oceny czynników rokowniczych u chorych z RPP leczonych w Klinice Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku.

Material

Ocenie poddano grupę 165 chorych (139 mężczyzn i 27 kobiet) w wieku 39 – 79 lat (średnio 58 lat) z rakiem płaskonabłonkowym przełyku kwalifikowanych do leczenia operacyjnego w latach 1991 – 2004. Część chorych została zakwalifikowana do leczenia skojarzonego (103 osoby), z których 73 przebyło całościowe leczenie zarówno adjuwantowe jak i operacyjne.

Badanie było prowadzone po uzyskaniu zgody Terenowej Komisji Etycznej ds. Badań Biomedycznych (TKEBN 132/92). Wszyscy chorzy kwalifikowani do leczenia skojarzonego wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Do czynników rokowniczych poddanych ocenie włączono:

1. Stopień sprawności ogólnej według skali WHO
2. Palenie tytoniu
3. Stopień dysfagii
4. Czas trwania dysfagii
5. Stopień zaawansowania klinicznego
6. Utrata masy ciała
7. Umiejscowienie guza w przełyku
8. Długość nacieku nowotworowego
9. Radiologiczny typ guza
10. Stopień radykalności resekcji
11. Stopień zróżnicowania histologicznego
12. Naciekanie okołoguzowych naczyń limfatycznych
13. Naciekanie okołoguzowych naczyń krwionośnych
14. Rodzaj leczenia

Wyniki

Wyniki badania wykazały, że wpływ na długość przeżycia miały takie czynniki rokownicze jak długość i umiejscowienie guza nowotworowego, radiologiczny typ guza, stopień radykalności resekcji, stopień zróżnicowania histopatologicznego, naciekanie okołoguzowych naczyń limfatycznych i krwionośnych oraz stopień zaawansowania klinicznego. Pozostałe czynniki (stopień sprawności ogólnej według skali WHO, palenie tytoniu, stopień i czas trwania dysfagii, utrata masy ciała a także rodzaj leczenia (skojarzone (radio-chth+ zabieg operacyjny vs, zabieg operacyjny) nie miały wpływu na długość przeżycia. Wpływ czynników rokowniczych na całkowity czas przeżycia w analizie jednoczynnikowej przedstawiono w Tab. 1.

Spośród 165 chorych żyje 34. Mediana okresu obserwacji wynosiła 78 miesięcy. W okresie okołoperacyjnym zmarło dziesięciu chorych (7,4%), zaś następnych 4 (3,9%) zmarło z powodu powikłań leczenia neoadjuwantowego. Mediana przeżycia wynosiła 14 miesięcy dla wszystkich chorych.

Nie obserwowano przeżyć 5-letnich w grupie chorych poddanych jedynie zabiegowi operacyjnemu. W grupie chorych poddanych chemioterapii i zabiegowi operacyjnemu oraz grupie chorych po zabiegu operacyjnym poddanych radio-chemioterapii neoadjuwantowej przeżycie 5-letnie wynosiło odpowiednio 13% i 16%. Różnice te nie były znamienne statystycznie ($p=0,89$).

Dyskusja

Sposób leczenia raka przełyku zmienił się znacząco na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci. Początkowo głównym celem leczenia było złagodzenie objawów dysfagii, a uzyskane długoletnie przeżycia traktowane były jako przykład kazuistyczny. Wprowadzenie skutecznych metod leczenia paliatywnego

jak teleradioterapia lub protezowanie przełyku, leczenie z zastosowaniem lasera lub brachyterapii przeniosło zainteresowanie chirurga w kierunku możliwości wydłużenia przeżycia [4,5,6].

Tab. 1 Wpływ czynników rokowniczych w raku przełyku na całkowity czas przeżycia (analiza jednoczynnikowa)

Czynnik rokowniczy	Liczba chorych	Współczynnik ryzyka	Wartość p
Stopień sprawności ogólnej według skali WHO:			
0	11	1,00	
1	151	1,73	0,13
2	3	2,82	0,12
Palenie tytoniu	165	1,00	0,93
Stopień dysfagii			
I	48	1,00	
II	81	1,20	0,37
III	30	1,62	0,06
Czas trwania dysfagii	165	1,06	0,06
Utrata masy ciała	165	1,02	0,29
Umieszczenie guza w przełyku:			
1/3 górna	15	1,00	
1/3 środkowa	98	0,41	0,002
1/3 dolna	52	0,33	0,004
Długość nacieku nowotworowego	165	1,02	<0,001
Radiologiczny typ guza:			
ząbkowaty	50	1,00	
spiralny	52	2,69	0,001
lejkowaty	63	2,50	0,001
Stopień radykalności resekcji:			
R0	99	1,00	
R1	28	1,78	0,02
R2	8	3,51	0,002
Stopień zróżnicowania histologicznego:			
G1	57	1,00	
G2	83	2,50	<0,001
G3	19	2,16	0,007
Naciekanie okołuzowych naczyń limfatycznych:			
TAK	53	1,00	
NIE	79	1,79	0,001
Naciekanie okołuzowych naczyń krwionośnych:			
TAK	32	1,00	
NIE	100	2,22	0,001
Rodzaj leczenia:			
Chirurgiczne	62	1,00	

ChTh+RtgTh+Chirurgiczne	75	0,90	0,63
ChTh+Chirurgiczne	28	0,93	0,77
Stopień zaawansowania klinicznego:			
0 (pCR*)	19	1,00	
I	5	0,40	0,38
II	73	2,34	0,007
III	60	4,50	<0,001
IV	8	4,91	0,005

* - PCR – pathological Complete Remission

Metaanaliza opublikowana przez Millera w 1990 roku obejmująca lata 1980-1988 wykazała na dużej grupie badanej, że przy śmiertelności okołooperacyjnej wynoszącej 13% uzyskano 10% odsetek przeżyć 5-letnich [7].

Wprowadzenie dodatkowego leczenia indukcyjnego miało na celu zwiększenie tego odsetka. W pracach Welsh'a i wsp. wykazano, że zastosowanie chemioradioterapii podnosiło odsetek przeżyć 3-letnich z 6% na 32%.

Przedstawiona praca miała na celu analizę trzech grup pod względem cech klinicznych i rokowniczych. Gupy nie różniły się statystycznie pod względem odsetka przeżyć pięcioletnich. Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie Geh oceniającej badania bez randomizacji [8]. Ostatnie badania nad zastosowaniem chemioradioterapii w przypadku raka przełyku przyniosły 50% odsetek przeżyć 5-letnich uzyskanych przez Kitamura Nozoe [9] przy zastosowaniu hipertermii miejscowej w trakcie chemioradioterapii. Jednak wydają się godne uwagi wyniki uzyskane w grupie pacjentów, u których uzyskano całkowitą remisję nowotworu po chemioradioterapii (20 pacjentów). W tej grupie stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie odsetka przeżyć ($p < 0.001$). Wskazuje to na istnienie grupy, u której możliwe jest uzyskanie lepszych efektów leczenia po zastosowaniu leczenia neoadjuwantowego.

W pracy uzyskano wyniki zgodne z piśmiennictwem dotyczące czynników o znamionym statystycznie i niezależnym wpływie na czas przeżycia u chorych na raka płaskonabłonkowego jak długość nacieku nowotworowego, lokalizacja guza, typ radiologiczny nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego i stopień złośliwości histologicznej. Wyniki przedstawione powyżej wymagają dalszych badań na poziomie molekularnych – na poziomie DNA oraz białek, mających na celu wyodrębnienie w grupie pacjentów mogących odnieść większe korzyści z zastosowania leczenia adjuwantowego.

Piśmiennictwo:

1. Didkowska J., Wojciechowska U. Tarkowski W. Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów 2004; Warszawa 2005;
2. Stathopoulos GP, Tsiaras N. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer: management and its controversial results (review). *Oncol Rep* 2003; 10(2):449-454;
3. Flood WA, Forastiere AA. Esophageal cancer. *Cancer Treat Res* 1998; 98:1-40;
4. Earlm R, Cucha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67(6):381-390;
5. Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4(8):481-488;
6. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Surgical approach to invasive adenocarcinoma of the distal esophagus (Barrett's cancer). *World J Surg* 2003; 27(9):1058-1061;
7. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieran U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77(8):845-857;

8. Geh JI, Crellin AM, Glynne-Jones R. preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2001; 88(3):338-356;
9. Nozoe T, Kuwano H., Watanabe M, Yaqsuda M., Sadanaga N, Mimowi K et al. The long term results of preoperative hyperthermo-chemo-radiotherapy for oesophageal carcinoma – a comparison with preoperative radiation therapy alone. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(4): 374-378;