

# RAK PŁASKONABLONKOWY PRZELYKU

JUSTYNA SZUMIŁO

## 1. Epidemiologia i czynniki ryzyka

Częstość występowania raka płaskonabłonkowego przełyku charakteryzuje się dużymi różnicami geograficznymi, rasowymi i etnicznymi [1, 2]. Obszary o wysokim ryzyku zachorowania leżą wzdłuż tzw. azjatyckiego pasa raka przełyku sięgającego od wschodniej Turcji po północno-wschodnie Chiny. Wysoką zapadalność notuje się w Japonii, Tajlandii, RPA i krajach Afryki Wschodniej oraz w Argentynie, Brazylii i Puerto Rico. W Europie nowotwór ten jest częsty na niektórych obszarach Francji (Calvados), Włoch (Lombardia) i Portugalii. Polska należy do krajów o stosunkowo niskiej zapadalności [3]. W ostatnich dziesięcioleciach notuje się spadek zapadalności na wielu obszarach wysokiego ryzyka.

Rak płaskonabłonkowy przełyku jest nowotworem o wieloczynnikowej etiologii [2]. Za najważniejsze czynniki ryzyka w krajach o niskiej zapadalności uznaje się palenie tytoniu i picie alkoholu. Z kolei w regionach o wysokim ryzyku zachorowania występowanie raka jest związane z nieprawidłową dietą, prowadzącą do niedoboru witamin (A, B<sub>2</sub>, C, E, niacyny, kwasu foliowego) i składników mineralnych (magnezu, fosforu, molibdenu, cynku, żelaza, fluoru, selenu i miedzi). Pewną rolę odgrywają mykotoksyny i związki azotowe, w tym nitrozoaminy, obecne w żywności i wodzie pitnej, a także zakażenia wirusowe (HPV typy 6, 11, 18, 16 i 30; HSV, EBV) [2, 4]. Zwiększone zagrożenie rozwojem raka towarzyszy także niektórym schorzeniom przełyku, np. uchyłkom, kurczowi wpustu, przepuklinie rozworu przełykowego oraz stanom po przebytej obliteracji żyłaków, oparzeniach czy napromienianiu śródpiersia. Opisano częstsze występowanie nowotworu w modelowatości dłoni i stóp, zespole Plummer-Vinson, twardzinie uogólnionej i chorobie trzewnej. Rak może rozwijać się meta- lub synchronicznie z nowotworami jamy ustnej, gardła, krtani i oskrzela [2, 5].

Istotną rolę w rozwoju raka przypisuje się nadmiernej wrażliwości osobniczej uwarunkowanej genetycznie na działanie czynników środowiskowych [6]. Zwiększoną zapadalność stwierdzono u nosicieli pewnych form allelicznych niektórych genów kodujących, m.in. białka uczestniczące w biotransformacji karcynogenów (dehydrogenaza alkoholowa i aldehydowa, niektóre izoformy cytochromu P450, transferaza S-glutationowa), cząsteczki zaangażowane w naprawę DNA (OGG1, XRCC1, XPD, XPG, MGMT) oraz kontrolę cyklu komórkowego i apoptozy (p53, Fas, FasL, TNF).

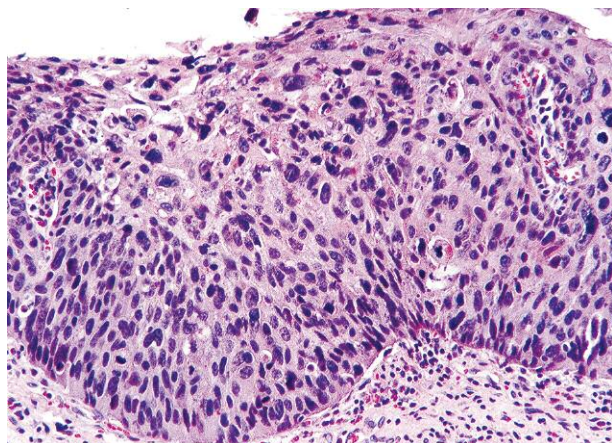
## 2. Zmiany przedrakowe

Rozwój raka płaskonabłonkowego przełyku jest procesem wieloetapowym, w którym pojawianie się raka naciekającego poprzedzone jest przez morfologicznie zdefiniowane stadia nieinwazyjne, ograniczone wyłącznie do nabłonka i nieprzekraczające błony podstawnej [1, 7]. Długotrwałe przewlekłe zapalenie błony śluzowej przełyku rozwijające się w następstwie działania wielu wyżej wymienionych czynników środowiskowych i chorób przełyku może sprzyjać pojawieniu się takich zmian w nabłonku [8]. Powszechnie uznawaną zmianą przedrakową jest neoplazja śródnaabłonkowa (*intraepithelial neoplasia* – IEN) lub wg wcześniejszej terminologii – dysplazja [1, 9].

### 2.1. Obraz makroskopowy

Neoplazja śródnaabłonkowa jest często słabo widoczna lub wręcz niewidoczna w rutynowym badaniu endoskopowym. Może mieć postać płaskich zmian czerwonawych lub nieznacznie różniących się od prawidłowego nabłonka oraz nadżerek, tarczek i guzków [7]. W celu lepszej wizualizacji zaburzeń barwy i rzeźby błony śluzowej stosuje się płyn Lugola (chromoendoskopia). Zmiany przebiegające ze zmniejszeniem ilości glikogenu w komórkach, w tym neoplazja śródnaabłonkowa i rak, pozostają niezabarwione, podczas gdy prawidłowy nabłonek wielowarstwowy płaski barwi się na kolor żółty [7]. Dużą skuteczność w wykrywaniu neoplazji i powierzchniowych raków przełyku wykazały nowoczesne techniki endoskopowe, np. endoskopia z powiększeniem obrazu, obrazowanie w wąskim pasmie (*narrow-band imaging* – NBI) czy laserowa endomikroskopia konfokalna [7, 10, 11]. Doświadczenie klinicystów japońskich z powiększeniem obrazu i użyciem NBI pozwoliło na opracowanie klasyfikacji obserwowanych zmian na podstawie morfologii powierzchniowych wewnętrzzbudawkowych pętli naczyń włosowatych (*intrapapillary capillary loops*) – klasyfikacje Inoue i Arima [11]. W Polsce dostępność nowych metod w rutynowej diagnostyce jest ograniczona, chociaż technika NBI staje się coraz bardziej popularna.

Neoplazja śródnaabłonkowa w przełyku może występować jako zmiana pojedyncza lub mnoga, o średnicy dochodzącej nawet do 5 cm [12]. Zmiany wieloogniskowe są widywane zwłaszcza u pacjentów zamieszkujących obszary dużego ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego oraz u tych, u których już rozwinął się rak naciekający. Współistnienie IEN z rakiem naciekającym zanotowano w 60–90% przypadków resekcyjnych [13, 14]. Ogniska neoplazji



Rycina 1. Rak płaskonabłonkowy *in situ* przełyku. HE; pow. obiektywu 20×

mogą być zmianami odrębnymi lub zachować ciągłość z rakiem [13].

## 2.2. Obraz mikroskopowy

W badaniu mikroskopowym neoplazja śród nabłonkowa charakteryzuje się zaburzeniami typowego warstwowego układu komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego i utratą przez nie biegunowości oraz zmianami cytologicznymi w postaci pleomorfizmu jądrowego, powiększenia i nadbarwności jąder, podwyższonego indeksu jądrowo-cytoplazmatycznego i nasilonej aktywności mitotycznej [1, 4]. Obecnie neoplazję klasyfikuje się w systemie dwustopniowym w zależności od lokalizacji i nasilenia zmian [1]:

- neoplazja śród nabłonkowa (dysplazja) małego stopnia (*low grade intraepithelial neoplasia*) – zmiany morfologiczne w przypadkowej połowie grubości nabłonka,
- neoplazja śród nabłonkowa (dysplazja) dużego stopnia (*high grade intraepithelial neoplasia*) – zmiany morfologiczne w ponad połowie grubości nabłonka, z reguły z bardziej nasilonymi zmianami cytologicznymi.

W pierwszym pojęciu mieszczą się określenia dysplazji małego i średniego stopnia, a w drugim – dysplazji du-

żego stopnia i raka *in situ* dawnego systemu trójstopniowego, który obecnie nie jest zalecany, ze względu na duży subiektywizm oceny i małą powtarzalność wyników [7]. W klasyfikacji wiedeńskiej neoplazji śród nabłonkowej funkcjonuje także odrębne pojęcie raka nieinwazyjnego (raka *in situ*), w którym zaburzenia dotyczą całej grubości nabłonka bez cech dojrzenia, nawet w warstwie najbardziej powierzchniowej (ryc. 1.) [9]. Jest ono stosowane głównie przez autorów japońskich [7, 15]. Opisują oni także postać raka *in situ* typu warstwy podstawnej, który nie spełnia wyżej wymienionych kryteriów, ponieważ komórki morfologicznie przypominające raka naciekającego są ograniczone do głębszych warstw nabłonka i zachowanym dojrzeniem lub zanikiem warstw powierzchniowych [7].

Badania prospektywne prowadzone na populacjach zamieszkujących tereny o dużej zapadalności wykazały, że neoplazja śród nabłonkowa dużego stopnia jest jedyną zmianą morfologiczną istotnie zwiększającą ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku w ciągu 3,5-letniej obserwacji [8].

Neoplazję śród nabłonkową należy różnicować przede wszystkim ze zmianami odczynowymi, w tym *pseudoepitheliomatous hyperplasia*, a także z rakiem płaskonabłonkowym naciekającym oraz zmianami po chemio- i/lub radioterapii [4]. W przypadku trudności w odróżnieniu neoplazji małego stopnia od zmian odczynowych klasyfikacja wiedeńska umożliwia zastosowanie terminu: neoplazja nieokreślona (*indefinite for neoplasia*), co pociąga za sobą konieczność systematycznego nadzoru pacjenta (tab. I) [9]. Klasyfikacja jest także pomocna w przypadku wątpliwości co do naciekania blaszki właściwej w zmianach mających morfologiczne cechy neoplazji dużego stopnia. Dzięki umieszczeniu w jednej kategorii neoplazji dużego stopnia, raka nienaciekającego (raka *in situ*), podejrzenia raka naciekającego i raka śródśluzówkowego, implikacje kliniczne bez względu na konkretne rozpoznanie są identyczne, tj. resekcja endoskopowa lub ograniczona chirurgiczna.

Z innych zmian prekursorowych raka płaskonabłonkowego przełyku wymienia się rozrost komórek podstawnych nabłonka i rzadziej zanik nabłonka, jednak ich znaczenie w patogenezie raka przełyku nie jest jasne [8].

Tabela I. Zrewidowana klasyfikacja wiedeńska neoplazji nabłonkowej przewodu pokarmowego [9]

KATEGORIA	ROZPOZNANIE	POSTĘPOWANIE KLINICZNE
1	nie stwierdzono neoplazji	nadzór (opcjonalnie)
2	neoplazja nieokreślona	nadzór
3	neoplazja śluzówkowa małego stopnia gruczolak z dysplazją małego stopnia dysplazja małego stopnia	resekcja endoskopowa lub nadzór <sup>a</sup>
4	neoplazja śluzówkowa dużego stopnia 4.1 gruczolak/dysplazja dużego stopnia 4.2 rak nieinwazyjny (rak <i>in situ</i> ) 4.3 podejrzenie raka inwazyjnego 4.4 rak śródśluzówkowy	resekcja endoskopowa lub ograniczona resekcja chirurgiczna <sup>a</sup>
5	naciek błony podśluzowej przez raka	resekcja chirurgiczna <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Wybór leczenia zależy od wielkości zmiany, głębokości naciekania ocenianej endoskopowo, radiologicznie lub ultrasonograficznie oraz czynników ogólnych, takich jak wiek pacjenta i choroby współistniejące. Miejscowa resekcja jest wystarczająca w przypadku raków przełyku, żołądka i niepolipowatych jelita grubego o wysokim i średnim stopniu dojrzałości z powierzchniowym naciekiem błony podśluzowej (sm1), bez zajęcia naczyń błonnych. Podobnie dla raków polipowatych jelita grubego z głębszym naciekiem błony podśluzowej w szypule lub podstawie zmiany, ale bez inwazji naczyń błonnych lub krwionośnych całkowita miejscowa resekcja jest uznawana za wystarczający sposób leczenia

### 3. Rak wczesny i rak powierzchniowy przełyku

Rak wczesny przełyku jest obecnie definiowany jako rak obejmujący błonę śluzową niezależnie od stanu węzłów chłonnych [16]. Z kolei rak powierzchniowy przełyku obejmuje błonę śluzową lub podśluzową niezależnie od stanu węzłów chłonnych, co odpowiada stopniom Tis lub T1 wg klasyfikacji TNM [17]. Zmiany te są rozpoznawane i wszechstronnie badane przede wszystkim na Dalekim Wschodzie. W Japonii prawie 40% raków przełyku, włączając w to postaci nieoperacyjne, to raki powierzchniowe, a ponad 20% – wczesne [15]. W Europie i Stanach Zjednoczonych nowotwory w tak wczesnym stadium zaawansowania są rozpoznawane rzadziej [5].

Badania japońskie wykazały, że raki naciekające blaszkę właściwą błony śluzowej i oczywiście raki *in situ* (odpowiednio LPM i EP wg oznaczeń klasyfikacji japońskiej) nie dają przerzutów do węzłów chłonnych [15, 16]. W miarę naciekania głębszych warstw przełyku odsetek przerzutów rośnie od 8% przy nacieku blaszki mięśniowej błony śluzowej (MM) aż do 49% przy nacieku 1/3 głębszej błony podśluzowej (SM3). Odsetek przerzutów dla guzów naciekających blaszkę mięśniową błony śluzowej i błonę podśluzową na głębokość poniżej 100 µm od blaszki mięśniowej (SM1) jest zbliżony. Dlatego pacjenci z rakami EP-SM1 mogą być skutecznie leczeni za pomocą technik małoinwazyjnych – mukozektomii endoskopowej i dysekcji podśluzówkowej [7, 18]. Pięcioletnie przeżycie po takich zabiegach wynosi w zależności od głębokości naciekania 94,7–96,4% [15].

#### 3.1. Obraz makroskopowy

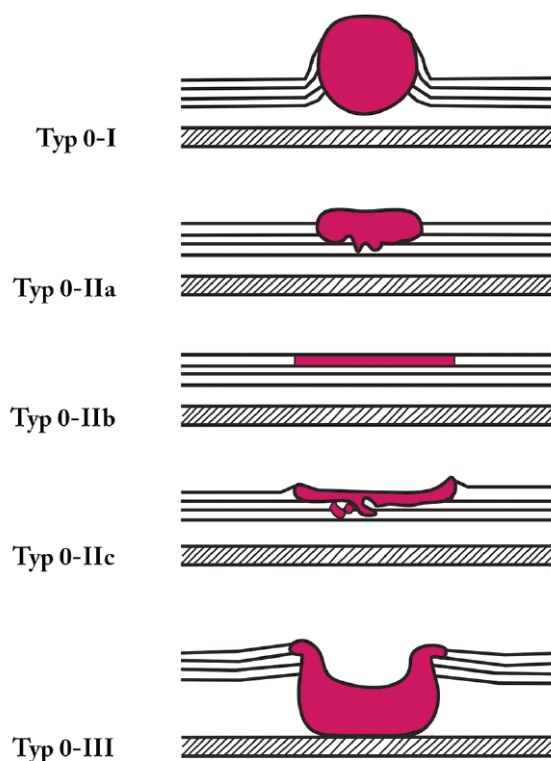
W diagnostyce, zwłaszcza endoskopowej, raków powierzchniowych ważna jest ocena makroskopowa zmian, ponieważ ma ona związek z głębokością naciekania raka, a tym samym zdolnością do dawania przerzutów. Klasyfikacja japońska [16] wyróżnia trzy typy podstawowe, tj. 0-I – powierzchniowy i wyniosły, 0-II – powierzchniowy i płaski oraz 0-III – powierzchniowy i zapadnięty (ryc. 2. i 3A). W typach 0-I i 0-III częste jest naciekanie błony podśluzowej, natomiast w typie 0-II, zwłaszcza w 0-IIb, naciek raka ogranicza się z reguły do błony śluzowej przełyku [19].

#### 3.2. Obraz mikroskopowy

W badaniu mikroskopowym raki powierzchniowe mają budowę typowego raka płaskonabłonkowego, raka bazaloidalnego z ekspansywnym typem wzrostu lub raka płaskonabłonkowego z komponentem wrzecionowatokomórkowym [5]. Typ bazaloidalny jest częstszy w rakach śródśluzówkowych.

### 4. Zaawansowany rak płaskonabłonkowy przełyku

Rak płaskonabłonkowy może się rozwijać w dowolnym miejscu przełyku, jednak ok. 65% przypadków lokalizuje się w dalszych 2/3 części piersiowej (dystalnie w stosunku do rozwidlenia tchawicy) [18].



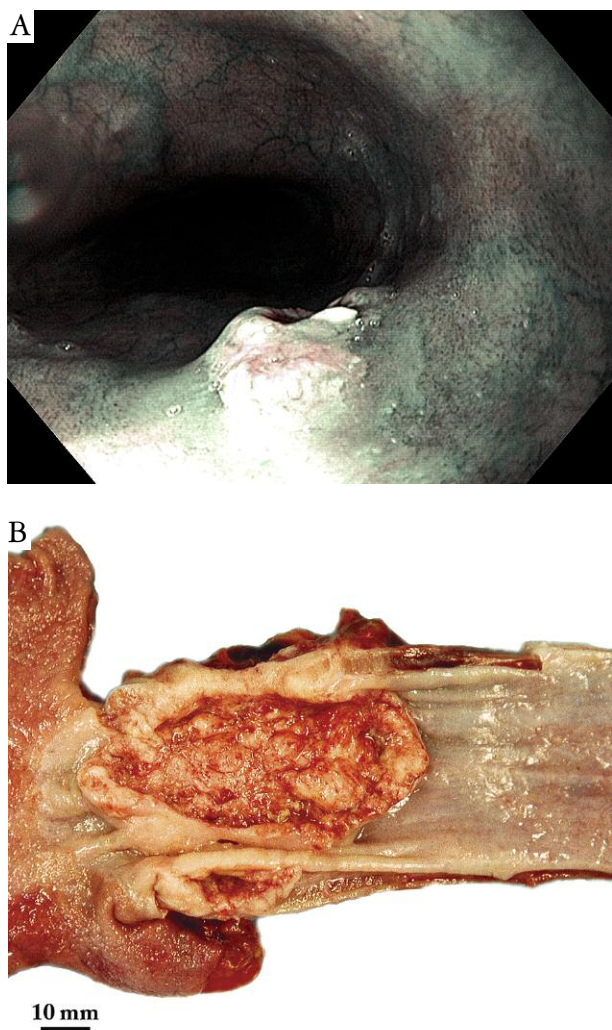
Rycina 2. Klasyfikacja makroskopowa powierzchniowego raka płaskonabłonkowego przełyku wg [16] (typ 0-I – powierzchniowy i wyniosły; 0-II – powierzchniowy i płaski: typ 0-IIa – nieznacznie uniesiony, typ 0-IIb – płaski i typ 0-IIc – nieznacznie zapadnięty; typ 0-III – powierzchniowy i zapadnięty)

#### 4.1. Obraz makroskopowy

Obraz makroskopowy raków przełyku zależy od głębokości naciekania ściany narządu. Raki zaawansowane, czyli naciekające przynajmniej błonę mięśniową przełyku, mogą, wg klasyfikacji japońskiej [16], rosnąć jako:

- typ 1 – guzowaty, o dominującym egzofitycznym typie wzrostu (ryc. 3B),
- typ 2 – wrzodziejący i ograniczony – z wyraźnie ograniczonym naciekiem w ścianie przełyku,
- typ 3 – wrzodziejąco-naciekający – ze słabo ograniczonym naciekiem w ścianie przełyku,
- typ 4 – rozległe naciekający – naciek śródścienny,
- typ 5 – niesklasyfikowany.

Prostsza jest klasyfikacja Minga [1], wyróżniająca trzy typy makroskopowe – grzybiasty, wrzodziejący i naciekający. Najczęstszy jest typ grzybiasty, który występuje w ok. 60% przypadków, a najrzadszy – naciekający w ok. 15% [5]. Niektóre podtypy histologiczne raka płaskonabłonkowego, np. brodawkowaty czy wrzecionowatokomórkowy, wykazują charakterystyczny typ wzrostu [1]. Wiele nowotworów rośnie okrężnie, znacznie zwiężając światło przełyku. Widywane są także raki wielogniskowe, które mogą być niezależnymi mnogimi guzami pierwotnymi lub przerzutami śródściennymi raka.

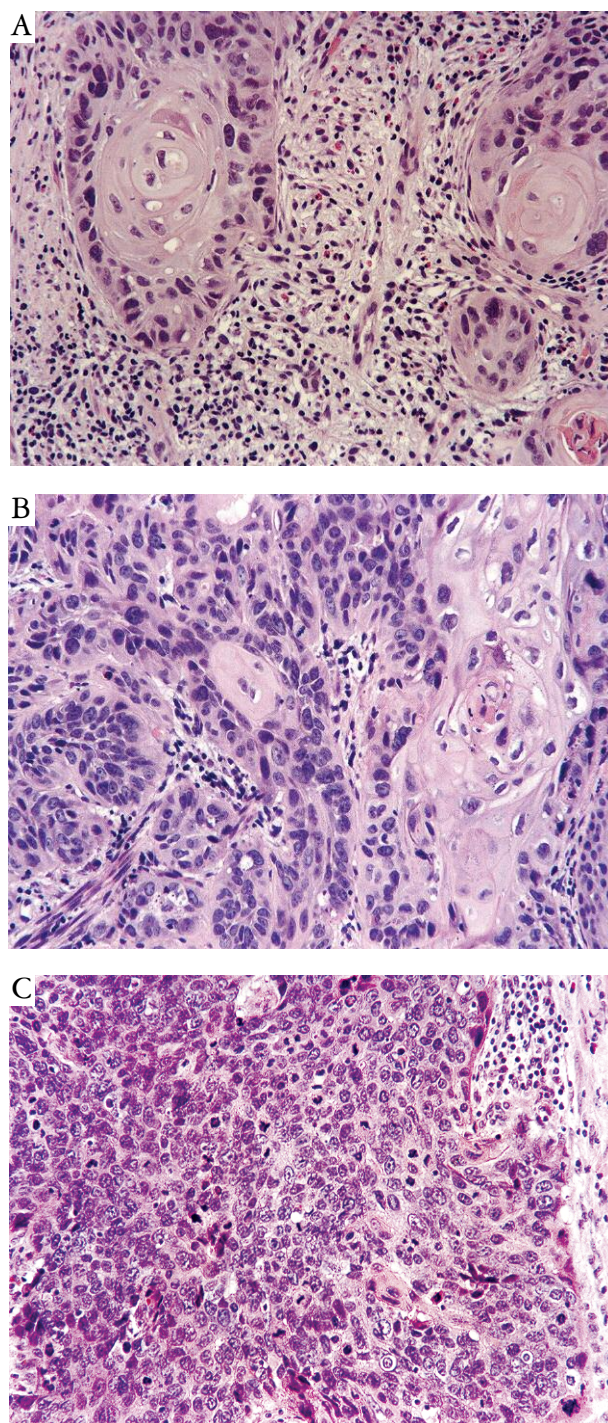


Rycina 3. Obraz makroskopowy raka płaskonabłonkowego przetyku (A) wczesnego – typ 0-Is i (B) zaawansowanego – typ guzowaty

#### 4.2. Obraz mikroskopowy

Charakterystycznymi cechami raka płaskonabłonkowego, niezależnie od lokalizacji, są: warstwowy układ komórek, zdolność do rogowacenia oraz obecność mostków międzykomórkowych. Nasilenie tych cech oraz atypii jądrowej, a także aktywność mitotyczna są podstawą oceny stopnia dojrzałości nowotworu wg klasyfikacji WHO [1]:

- raki płaskonabłonkowe o wysokim stopniu dojrzałości przypominają strukturami histoformatywnymi nabłonek wielowarstwowy płaski, charakteryzują się dużą zdolnością do rogowacenia z tworzeniem licznych „pereł rogowych”, niewielkim polimorfizmem jądrowym i niską aktywnością mitotyczną (ryc. 4A),
- raki o średnim stopniu dojrzałości mają zdolność do rogowacenia, ograniczoną jednak do pojedynczych komórek czy grup, bez tworzenia „pereł” (ryc. 4B),
- raki nisko dojrzałe zbudowane są ze stosunkowo małych komórek o skąpej cytoplazmie i nadbarwliwym jądrze, które przypominają komórki warstwy podstawnej nabłonka; nie wykazują skłonności do rogowacenia, a polimorfizm ko-



Rycina 4. Typowy rak płaskonabłonkowy o wysokim (A), pośrednim (B) i niskim (C) stopniu dojrzałości. HE; pow. obiektywu 20×

mórkowy i jądrowy jest zróżnicowany w poszczególnych przypadkach; mitozy są zazwyczaj liczne (ryc. 4C),

- w rakach niedojrzałych niemożliwe jest wykrycie cech różnicowania płaskonabłonkowego na podstawie rutynowego badania w mikroskopie świetlnym; dopiero wykonanie odpowiednich odczynów immunohistochemicznych (np. cytokeratyn CK5/6 lub białka p63) lub ocena w mikroskopie elektronowym pozwalają na ustalenie właściwego rozpoznania.

Z kolei przy ocenie stopnia dojrzałości klasyfikacja japońska [16] wymaga oszacowania powierzchni guza, na której obecne są cechy warstwowego różnicowania komórek i rogowacenie. W rakach wysoko dojrzałych warstwowe różnicowanie komórek i nasilone rogowacenie jest widoczne na ponad 3/4, a w rakach nisko dojrzałych na mniej niż 1/4 powierzchni guza. Ze względu na subiektywizm oceny większość raków płaskonabłonkowych przełyku jest zaliczana do grupy o średnim stopniu dojrzałości.

Sporadycznie w utkaniu raka płaskonabłonkowego stwierdza się ogniskowo cechy różnicowania gruczołowego – tworzenie cew i wydzielanie śluzu [20].

Raki mogą wykazywać ekspansywny, naciekający lub pośredni typ wzrostu [16]. W pierwszym przypadku granica między nowotworem a przylegającymi tkankami jest wyraźna. W typie naciekającym granica przebiega nieregularnie z powodu penetracji tkanek przez drobne ogniska lub rozproszone komórki raka. Naciekiem nowotworowym towarzyszy niekiedy intensywny odczyn desmoplastyczny podścieliska, nacieki z komórek jednojądrowych oraz sporadycznie, ziarniniaki z komórek olbrzymich typu „około” ciała obcego. Te ostatnie widywane są zwłaszcza w przypadkach raków wysoko dojrzałych poddanych przedoperacyjnej chemio- i/lub radioterapii.

#### 4.4. Podtypy histologiczne raka płaskonabłonkowego przełyku

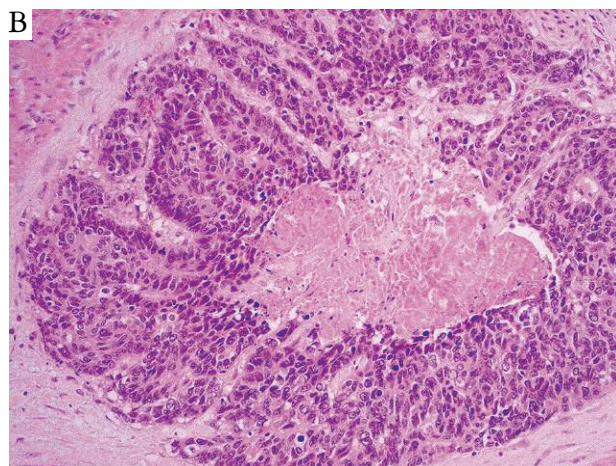
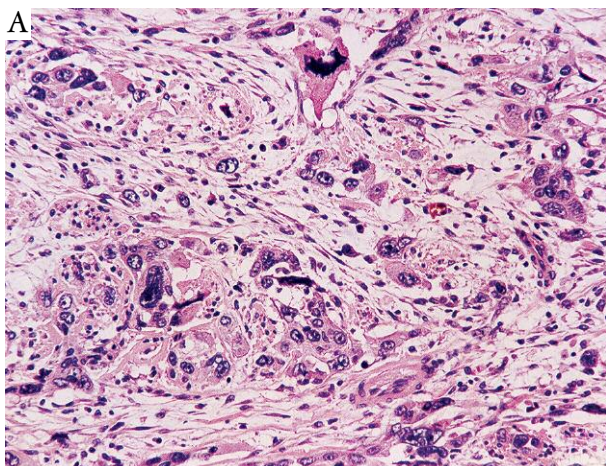
Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) [1] wyróżnia trzy podtypy histologiczne raka płaskonabłonkowego przełyku.

**Rak brodawkowaty** (*verrucous carcinoma*) jest podtypem rzadkim, który rozwija się zwykle u pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem błony śluzowej przełyku spowodowanym np. refluksiem żołądkowo-przełykowym, karcynem wprustu, uchyłkami lub wcześniejszymi oparzeniami, zwłaszcza stężonymi zasadami. Rośnie w postaci egzofitycznych guzów o nierównej, brodawkowatej powierzchni, zbudowanych z wyrosła pokrytych przez wysoko dojrzałe komórki nabłonkowe, z cechami nadmiernego i wadliwego rogowacenia. Atypia cytologiczna jest

niewielka. Nowotwór nacieka dużymi, zwartymi ogniskami, często bez wyraźnej penetracji podścieliska. Przebieg jest powolny, przerzuty rzadkie, z wyjątkiem guzów napromieniowanych, które mogą się zachowywać agresywnie. Raka brodawkowatego należy różnicować z odczynowym rozrostem nabłonka i z typowym rakiem płaskonabłonkowym.

**Rak wrzecionowatokomórkowy** (*spindle cell carcinoma*), najbardziej kontrowersyjny podtyp raka płaskonabłonkowego, znany pod wieloma nazwami oddającymi niektóre charakterystyczne cechy mikro- lub makroskopowe nowotworu, np. *carcinosarcoma*, *sarcomatoid carcinoma*, *pseudosarcomatous carcinoma* czy *polypoid carcinoma* [21]. Najnowsza klasyfikacja WHO [1] określa wszystkie nowotwory zawierające dwa komponenty – rakowy i wrzecionowatokomórkowy (mezenchymalny, sarkomatyczny), jako raki wrzecionowatokomórkowe, na podstawie dowodów różnicowania nabłonkowego obu składników w badaniach ultrastrukturalnych i immunohistochemicznych. Komponent rakowy stanowi rak płaskonabłonkowy *in situ* lub naciekający, rzadziej rak gruczołowy i nieodróżnicowany. Dominujący zazwyczaj komponent wrzecionowatokomórkowy może wykazywać znaczny polimorfizm komórkowy i jądrowy (ryc. 5A). W niektórych przypadkach obecne są cechy różnicowania chrzęstnego, kostnego lub mięśniowego typu szkieletowego. Według klasyfikacji japońskiej [16] nowotwory wykazujące różnicowanie heterotopowe są zaliczane do odrębnej grupy nowotworów przełyku – mięsakoraków. Raki wrzecionowatokomórkowe rosną zwykle jako duże, polipowate, często uszypułowane guzy, które zwężają światło przełyku i mogą wcześniej ujawniać się klinicznie, co pozwala na rozpoznanie i leczenie w mniej zaawansowanym stadium choroby. Jednak rokowanie w raku wrzecionowatokomórkowym i typowym raku płaskonabłonkowym w tym samym stadium zaawansowania jest podobne [21]. Nowotwór wymaga różnicowania z mięsakiem (*leiomyosarcoma*, *liposarcoma*, *pleomorphic undifferentiated sarcoma*, *fibrosarcoma*), czerniakiem, nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) i guzem zapalnym.

**Rak bazaloidalny** (*basaloid squamous cell carcinoma*) – jest nisko dojrzałym podtypem histologicznym raka płaskonabłonkowego przełyku o bardziej agresywnym przebiegu.



Rycina 5. Warianty histologiczne raka płaskonabłonkowego: A) rak wrzecionowatokomórkowy i B) rak bazaloidalny. HE; pow. obiektywu A) 20×, B) 10×

Makroskopowo przypomina typ konwencjonalny, jednak w budowie mikroskopowej charakteryzuje się obecnością małych komórek ze skąpą cytoplazmą i hiperchromatycznym jądrem bez widocznych jąderek, przypominających komórki warstwy podstawnej nabłonka. Tworzą one lite policykliczne ogniska z martwicą w części centralnej, układy drobnotorbielowate, beleczkowe, festonowe lub sitowate zatopione w obfitym szkliwiejącym podścielisku (ryc. 5B) [22]. Często jest współistnienie z rakiem *in situ* i rakiem typowym naciekającym. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: typowego raka płaskonabłonkowego, raka gruczolowego, raka neuroendokrynnego drobnokomórkowego i raka gruczolowo-torbielowatego.

Z bardzo rzadkich podtypów raka płaskonabłonkowego warto wymienić: raka jasnokomórkowego (*clear cell squamous cell carcinoma*) [23] i raka z obfitym limfoidalnym podścieliskiem (*lymphoepithelioma-like carcinoma*), często z towarzyszącym zakażeniem wirusem Epsteina-Barr [24]. Ostatni z wymienionych nowotworów należy raczej uznać za wariant raka niezróżnicowanego.

## 5. Szerzenie się raka płaskonabłonkowego przełyku

Raki naciekają ścianę przełyku wzdłuż długiej osi narządu (szerzenie lokalne) oraz poszczególne warstwy ściany przełyku i sąsiednie narządy (szerzenie regionalne). Nowotwory dystalnego odcinka przełyku mogą naciekać żołądek. Dość charakterystyczne jest szerzenie się wewnątrznałonkowe i podśluzówkowe, które może być makroskopowo niewidoczne i sięgać nawet kilka centymetrów od głównej masy guza. Postać o takim typie wzrostu jest czasami wyróżniana jako odrębny typ raka płaskonabłonkowego – rak szerzący się powierzchownie (*superficial spreading carcinoma*) [25].

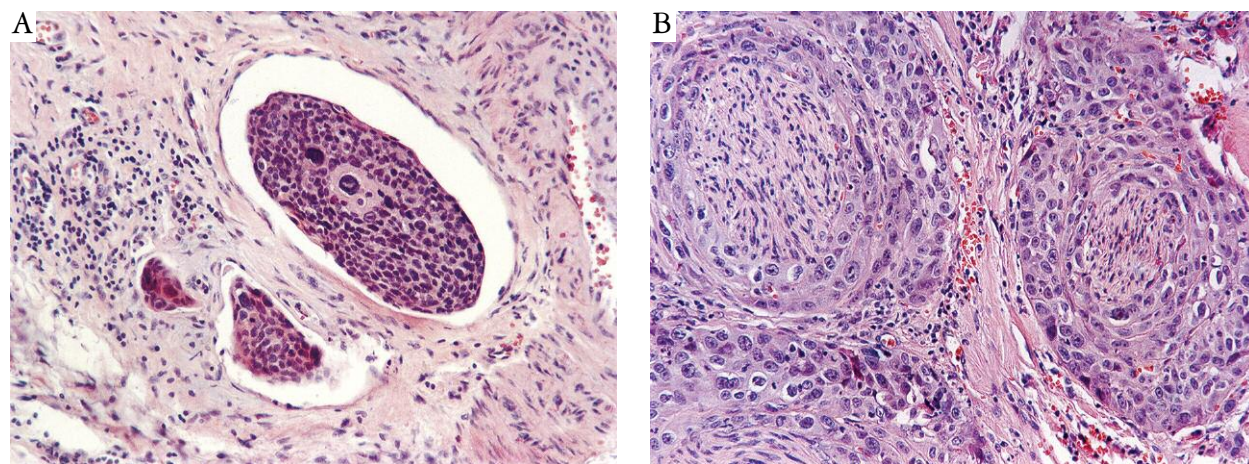
W Europie i Stanach Zjednoczonych większość raków płaskonabłonkowych to raki zaawansowane przekraczające błonę mięśniową narządu [5]. Cienka przydanka, zbudowana z luźnej tkanki łącznej, i brak błony surowiczej sprzyjają miejscowej ekspansji poza przełyk i zajęciu w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego:

- nerwu kraniowego wstecznego, tętnic szyjnych wspólnych, pnia ramiennego-głowowego, tchawicy i opłucnej – proksymalna trzecia część przełyku,
- tchawicy, oskrzela głównego lewego, łuku aorty, żyły nieparzystej, spłotu przełykowego nerwów błędnych, osierdza, opłucnej i płuc – środkowa trzecia część przełyku,
- osierdza, aorty zstępującej, opłucnej i płuca lewego, pni błędnych i współczulnych (zwłaszcza lewego), kręgosłupa i części lędźwiowej przepony – dystalna trzecia część przełyku.

Naciekanie przełyku prowadzi do inwazji naczyń chłonnych zlokalizowanych głównie w splocie podśluzówkowym i mięśniowym oraz w blaszce mięśniowej i właściwej błony śluzowej (ryc. 6A) [26]. Tą drogą powstają przerzuty do węzłów chłonnych i przerzuty śródścienne. Lokalizacja przerzutów węzłowych jest do pewnego stopnia uzależniona od umiejscowienia guza pierwotnego. Jednak ze względu na liczne połączenia spłotów naczyń chłonnych i możliwość splywu chłonki w obu kierunkach częste są przerzuty do innych grup węzłów (tab. II) [16]. W odróżnieniu od klasyfikacji japońskiej [16] w ocenie stopnia zaawansowania nowotworu obecna klasyfikacja TNM [17] kładzie nacisk głównie na liczbę zajętych węzłów, a nie na ich lokalizację.

Przerzuty śródścienne są wynikiem rozsiewu komórek raka drogą naczyń chłonnych błony podśluzowej do ściany przełyku lub żołądka. W przełyku mogą lokalizować się proksymalnie lub dystalnie w stosunku do guza pierwotnego, a w żołądku w proksymalnej 1/3 narządu [27]. Wykrywane są odpowiednio u ok. 10–16% i 1% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym. Przerzuty odległe drogą naczyń krwionośnych są częste (40–75% przypadków autopsyjnych) i lokalizują się głównie w wątrobie, płucach, nadnerczach, nerkach i kościach [28]. W 13–22% przypadków raków zaawansowanych widuje się także naciekanie nerwów ściany przełyku (ryc. 6B) [29].

Głębokość naciekania, obecność przerzutów w węzłach chłonnych i przerzutów odległych, a także stopień dojrzałości raka płaskonabłonkowego i jego lokalizacja w przełyku stały się podstawą wyodrębnienia grup prognostycznych [17]. Wykazano, że nowotwory umiejscowione



Rycina 6. Szerzenie się raka płaskonabłonkowego przełyku: A) zatoki z komórek raka w naczyniach przydanki i B) nacieki okołonerwowe w błonie mięśniowej. HE; pow. obiektywu 20×

Tabela II. Odływ chłonki z przelyku ze względu na lokalizację guza pierwotnego [16]

LOKALIZACJA GUZA	WĘZŁY CHŁONNE		
	GRUPA 1	GRUPA 2	GRUPA 3
odcinek szyjny	przyprzelykowe szyjne, wzdłuż nerwów krtaniowych wstecznych	szyjne głębokie, nadobojczykowe, przyprzelykowe	szyjne powierzchowne
odcinek piersiowy górny	przyprzelykowe piersiowe górne, przyprzelykowe szyjne, wzdłuż nerwów krtaniowych wstecznych	nadobojczykowe, tchawiczno-oskrzelowe lewe, rozwidlenia tchawicy, przyprzelykowe piersiowe środkowe, oskrzeli głównych	szyjne środkowe głębokie, przedtchawicze, tchawiczno-oskrzelowe prawe, przyprzelykowe piersiowe dolne, nadprzeponowe, śródpiersiowe tylne, trzewne, wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka i tętnicy żołądkowej lewej
odcinek piersiowy środkowy	przyprzelykowe piersiowe środkowe, wzdłuż nerwów krtaniowych wstecznych	przyprzelykowe szyjne, przyprzelykowe piersiowe górne, tchawiczno-oskrzelowe lewe, rozwidlenia tchawicy, oskrzeli głównych, przyprzelykowe piersiowe dolne, nadprzeponowe, śródpiersia tylnego, wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka i tętnicy żołądkowej lewej, rozworu przelykowego przepony	przyprzelykowe szyjne, przyprzelykowe piersiowe górne, tchawiczno-oskrzelowe lewe, pnia trzewnego, podprzeponowe
odcinek piersiowy dolny	przyprzelykowe piersiowe dolne, wpustu żołądka	wzdłuż nerwów krtaniowych wstecznych, rozwidlenia tchawicy, przyprzelykowe piersiowe środkowe, oskrzeli głównych, nadprzeponowe, śródpiersia tylnego, wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka i tętnicy żołądkowej lewej, rozworu przelykowego przepony	przyprzelykowe szyjne, przyprzelykowe piersiowe górne, tchawiczno-oskrzelowe lewe, pnia trzewnego, podprzeponowe
odcinek brzuszny	przyprzelykowe piersiowe dolne, wpustu żołądka, krzywizny mniejszej żołądka i tętnicy żołądkowej lewej, rozworu przelykowego przepony	przyprzelykowe piersiowe środkowe, nadprzeponowe, tętnicy wątrobowej wspólnej, pnia trzewnego, części bliższej tętnicy śledzionowej, podprzeponowe	wzdłuż nerwów krtaniowych wstecznych, rozwidlenia tchawicy, oskrzeli głównych, śródpiersia tylnego, dna żołądka, tętnicy żołądkowo-sięciowej prawej, odźwiernikowe, części dalszej tętnicy śledzionowej

wione w dalszej trzeciej części przelyku lub o wyższym stopniu dojrzałości mają mniej agresywny przebieg niż te z bliższej i środkowej trzeciej części lub o pośrednim i niskim stopniu dojrzałości.

## 6. Sposób postępowania z materiałem tkankowym z przelyku i raport histopatologiczny

### 6.1. Biopsja endoskopowa

Biopsjaty przed zatopieniem powinny być odpowiednio zorientowane, tak, aby uzyskać skrawki prostopadłe do powierzchni błony śluzowej.

W raporcie histopatologicznym należy ocenić:

- obecność neoplazji śródablunkowej i jej stopień,
- typ lub podtyp histologiczny raka,
- stopień dojrzałości raka,
- ewentualnie kategorię zmian wg zrewidowanej klasyfikacji wiedeńskiej.

### 6.2. Materiał z mukozektomii endoskopowej i dysekcji podśluzówkowej

Materiał powinien zostać rozpięty na płycie korkowej lub podobnym podłożu, powierzchnią błony śluzowej do góry. Po utrwaleniu (przez przynajmniej 6 godzin) należy oznaczyć tuszem marginesy boczne i głęboki oraz obrać cały materiał tkankowy, krojąc kolejne wycinki gru-

bości ok. 2–3 mm równoległe do linii przechodzącej przez najmniejszą odległość od marginesu bocznego resekcji do brzegu zmiany. Można także alternatywnie prowadzić cięcia równoległe do krótkiej osi materiału.

W raporcie histopatologicznym należy ocenić:

- wymiary zmiany,
- typ makroskopowy zmiany,
- obecność neoplazji śródnabłonkowej i jej stopień,
- typ lub podtyp histologiczny raka,
- stopień dojrzałości raka,
- głębokość naciekania – z dokładnym określeniem naciekaną warstwy wg klasyfikacji japońskiej [16] (nabłonek – EP, blaszka właściwa błony śluzowej – LPM, blaszka mięśniowa błony śluzowej – MM, błona podśluzowa do głębokości 200 µm – SM1 i ponad 200 µm – SM2),
- obecność inwazji naczyń,
- sposób naciekania,
- obecność nacieku w marginesach bocznych i głębokim (status R; ewentualnie z określeniem odległości nacieku od marginesów); jeżeli jednoznaczna ocena nie jest możliwa, należy podać przyczynę.

#### Klasyfikacja zaawansowania patologicznego pTNM dla raka przełyku (VII edycja) [17]

pT	– GUZ PIERWOTNY
pTx	– nie można ocenić guza pierwotnego
pT0	– nie stwierdzono guza pierwotnego
pTis	– rak <i>in situ</i> /neoplazja śródnabłonkowa dużego stopnia
pT1	– rak nacieka blaszkę właściwą, blaszkę mięśniową błony śluzowej lub błonę podśluzową
pT1a	– rak nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej
pT1b	– rak nacieka błonę podśluzową
pT2	– rak nacieka warstwę mięśniową właściwą
pT3	– rak nacieka przydanek
pT4	– rak nacieka sąsiednie struktury
pT4a	– rak nacieka opłucną, osierdzie lub przeponę
pT4b	– rak nacieka inne sąsiednie struktury, takie jak: aorta, kręgosłup czy tchawica
pN	– REGIONALNE WĘZŁY CHŁONNE
pNx	– nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
pN0	– nie stwierdzono przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
pN1	– przerzuty w 1–2 regionalnych węzłach chłonnych
pN2	– przerzuty w 3–6 regionalnych węzłach chłonnych
pN3	– przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych
pM	– PRZERZUTY ODLEGŁE
pM0	– nie stwierdzono przerzutów odległych
pM1	– obecne przerzuty odległe

### 6.3. Materiał operacyjny z przełyku

Narząd należy przeciąć wzdłuż długiej osi, o ile to możliwe z ominięciem guza pierwotnego, rozpiąć na płycie korkowej lub podobnym podłożu, powierzchnią błony śluzowej do góry. Po utrwaleniu przez przynajmniej 12 godzin należy oznaczyć marginesy tuszem i pobierać pełnościennie wycinki:

- z całej zmiany, równoległe do długiej osi przełyku – w zmianach powierzchniowych lub przy podejrzeniu całkowitej lub znacznej odpowiedzi na przedoperacyjną chemio- i/lub radioterapię,
- z części zmiany (3–5 wycinków), prostopadłe lub równoległe do długiej osi przełyku w miejscu najgłębszego naciekania z uwidocznieniem przylegającej, makroskopowo niezmienionej ściany narządu – w zmianach zaawansowanych,
- z marginesów resekcji bliższego i dalszego,
- z makroskopowo niezmienionej ściany przełyku proksymalnie i dystalnie w stosunku do zmiany.

Należy także pobrać wszystkie węzły chłonne odpowiednich grup.

W raporcie histopatologicznym należy ocenić:

- wielkość zmiany (podając w cm największy wymiar),
- typ makroskopowy zmiany,
- typ lub podtyp histologiczny raka,
- stopień dojrzałości raka,
- głębokość naciekania,
- obecność nacieku w marginesach resekcji (status R),
- obecność inwazji naczyń,
- histopatologiczną odpowiedź na leczenie przedoperacyjne (jeżeli dotyczy),
- obecność nacieków okołonercowych,
- sposób naciekania raka,
- stopień zaawansowania raka wg TNM UICC/AJCC (ramka).

Opracowano z uwzględnieniem zaleceń diagnostycznych mających rekomendację Polskiego Towarzystwa Patologów [30].

### Piśmiennictwo

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO Classification of tumours of the digestive system. WHO Press, Genewa 2010.
2. Szumiło J. Epidemiologia i czynniki ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku. Pol Merkuriusz Lek 2009; 26: 82-85.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp 26.09.2012 r.).
4. Shimizu M, Ban S, Odze RD. Squamous dysplasia and other precursor lesions related to esophageal squamous cell carcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2007; 36: 797-811.
5. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, et al. Gastrointestinal pathology: an atlas and text. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2008.
6. Szumiło J, Marzec B, Szumiło M i wsp. Genetyczne podłoże podatności na raka płaskonabłonkowego przełyku. Pol Merkuriusz Lek 2009; 26: 93-97.
7. Shimizu M, Nagata K, Yamaguchi H, et al. Squamous intraepithelial neoplasia of the esophagus: past, present, and future. J Gastroenterol 2009; 44: 103-112.
8. Dawsey SM, Lewin KJ. Histologic precursors of squamous esophageal cancer. Path Annu 1995; 30: 209-226.



9. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131.
10. Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Early diagnosis of oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1-6.
11. Chai NL, Ling-Hu EQ, Morita Y, et al. Magnifying endoscopy in upper gastroenterology for assessing lesions before completing endoscopic removal. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1295-1307.
12. Morita M, Kuwano H, Yasuda M, et al. The multicentric occurrence of squamous epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma in the esophagus. *Cancer* 1994; 74: 2889-2895.
13. Mandard AM, Marnay J, Gignoux M, et al. Cancer of the esophagus and associated lesions: detailed pathologic study of 100 esophagectomy specimens. *Hum Pathol* 1984; 15: 660-669.
14. Wei WQ, Abnet CC, Lu N, et al. Risk factors of oesophageal squamous dysplasia in adult inhabitants of a high risk region of China. *Gut* 2005; 45: 759-763.
15. Takubo K, Aida J, Sawabe M, et al. Early squamous cell carcinoma of the oesophagus: the Japanese viewpoint. *Histopathology* 2007; 51: 733-742.
16. Japan Esophageal Society: Japanese classification of esophageal cancer. 10 ed. Kanehara & Co., Tokyo 2008.
17. Sobin L, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds.). TNM classification of malignant tumors. 7 ed. Wiley-Blackwell 2009.
18. Theisen J, Feith M, Stein HJ, et al. Management of early esophageal cancer. *Adv Surg* 2007; 41: 226-239.
19. Nasierowska-Guttmejer A, Unakami M. Obraz makroskopowy powierzchniowego raka przełyku. *Nowotwory* 1994; 44: 336-342.
20. Kuwano H, Ueo H, Sugimachi K, et al. Glandular or mucous-secreting components in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1985; 56: 514-518.
21. Szumilo J, Dąbrowski A, Zinkiewicz K, et al. Sarcomatoid carcinoma of the esophagus. *Pol J Pathol* 2005; 56: 47-50.
22. Kobayashi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, et al. Histological diversity in basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2009; 22: 231-238.
23. Imamhasan A, Mitomi H, Saito T, et al. Clear cell variant of squamous cell carcinoma originating in the esophagus: report of a case with immunohistochemical and oncogenetic analyses. *Pathol Int* 2012; 62: 137-143.
24. Chen PC, Pan CC, Hsu WH, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like carcinoma of the esophagus. *Hum Pathol* 2003; 34: 407-411.
25. Nozoe T, Saeki H, Ohga T, et al. Clinicopathologic characteristics of superficial spreading type squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncol Rep* 2002; 9: 313-316.
26. Yajin S, Murakami G, Takeuchi H, et al. The normal configuration and interindividual differences in intramural lymphatic vessels of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1406-1414.
27. Ebihara Y, Hosokawa M, Kondo S, et al. Thirteen cases with intramural metastasis to the stomach in 1259 patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1223-1225.
28. Sons HU, Borchard F. Esophageal cancer: autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 983-988.
29. Takubo K, Takai A, Yamashita K, et al. Light and electron microscopic studies of perineural invasion by esophageal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 987-993.
30. Szumilo J. Rak przełyku i rak połączenia przełykowo-żołądkowego. W: Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów. Centrum Onkologii, Oddział Gliwice, Gliwice 2013; 83-90.