

## ОСТЪР РАДИАЦИОНЕН ЕЗОФАГИТ – УСЛОЖНЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МАЛИГНЕНИ ПРОЦЕСИ В ГРЪДНАТА КЛЕТКА, ПРОВЕЖДАЩИ ЛЪЧЕТЕРАПИЯ

(ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ С ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)

*П. Карагьозов, Цв. Минчев, Р. Лазаров, Г. Кирова и С. Стойнов*

*Токуда Болница София*

## ACUTE RADIATION ESOPHAGITIS- A COMPLICATION IN PATIENTS WITH THORACIC MALIGNANCIES UNDERGOING RADIOTHERAPY (DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC PROBLEMS WITH PRESENTATION OF A CLINICAL CASE)

*P. Karagyozov, C. Minchev, R. Lazarov, G. Kirova and S. Stoynov*

*Tokuda Hospital Sofia*

**Резюме:** Радиационният езофагит е най-важната лимитираща дозата остра токсичност по време на лъчетерапия за гръдни малигноми. Подобна токсичност може да ограничи приложението на максималната доза на провежданата лъчетерапия и химиотерапия, а оттам и постигането на терапевтичен ефект. Комбинацията с химиотерапия повишава честотата на заболяването. Първите симптоми – дисфагия и одиофагия, се явяват 2-3 седмици след започване на лъчетерапията. При повечето пациенти оплакванията са леки и търпят бързо спонтанно обратно развитие. При малка част, особено при тези, лекувани с лъче-химиотерапия, се развиват тежки увреждания, свързани с езофагита, като язви, стенози, фистули, спонтанни перфорации на хранопровода, тежки кръвоизливи. Хистологично при острия радиационен езофагит се установява засягане на базалноклетъчния слой с изтъняване на кератинизирания плоскоклетъчен слой, оток на субмукозата и последваща денудация. Диагнозата се поставя рентгенографски или още по-добре с езофагогастроскопия. Ендоскопски могат да се установят патологични промени по типа на мукозит и разязвяване. Представяме клиничен случай на пациент с остър радиационен езофагит, развил се след дефинитивно лъчелечение за белодробен карцином, и разгръщането на усложненията от остро възпаление с язви, развили се непосредствено след лъчетерапията до аеродигестивна фистула. В острата фаза с изразена дисфагия и одиофагия поставихме перкутанна гастростома. Чрез КТ се установи трахеоезофагеална фистула. Постави се саморазширяващ се полупокрит стент в хранопровода, покриващ фистулния отвор. Три месеца след пълното затваряне на фистулата перкутанната гастростома се свали. Шест месеца след това пациентът нямаше оплаквания от страна на хранопровода. Това е типичен клиничен случай на остро поражение на хранопровода след дефинитивно лъчелечение. Динамичният ендоскопски контрол е важен метод за оценка на патологичните промени и за избор на най-добрия терапевтичен подход.

**Ключови думи:** остър радиационен езофагит, дефинитивна лъчетерапия, белодробен карцином, усложнения, езофагогастроскопия

**Адрес за кореспонденция:** Д-р Петко Карагьозов, Клиника по гастроентерология и пулмология, МБАЛ „Токуда Болница София“, бул. Н. Вапцаров 51 Б, София

*Summary: Radiation esophagitis is the most important dose-limiting acute toxicity during radiotherapy for thoracic malignancies. These toxicities can limit the maximum dose of radiation therapy (RT) and chemotherapy, and, thus, may limit the efficacy of treatment. The combination with chemotherapy increases the risk of developing an acute esophageal injury. The first symptoms of radiation*

*esophagitis are dysphagia and odynophagia. They are seen usually 2-3 weeks after beginning of the therapy. The majority of patients do not develop severe complications and the symptoms resolve spontaneously for few weeks. Some of them, however, may develop severe esophagitis with complications, such as ulcers, stenosis, fistula, spontaneous esophageal perforation, severe bleeding. Histologically, acute radiation esophagitis is primarily due to effects on the basal epithelial layer. This causes a thinning of the mucosa, which can progress to denudation. The diagnosis is done by X-ray or better upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopically, mucositis and ulceration may be observed. We present a clinical case with acute radiation esophagitis after definitive radiotherapy for pulmonary cancer and the evolution of the complications from acute inflammation and ulcers developed immediately after RT to aerodigestive fistula. We used PEG for enteral feeding in the acute phase with severe dysphagia and odynophagia and semicovered metal stent for treating the tracheoesophageal fistula. Three months after the complete closure of the fistula we removed the PEG-tube and the patient did not have any esophageal complains 6 months later. This is a typical case of acute esophageal injury after definitive RT. The dynamic endoscopic control is an important tool in order to diagnose the changes in the pathological findings and to choose the best treatment modality.*

*Key words: acute radiation esophagitis, definitive radiotherapy, lung cancer, complications, upper gastrointestinal endoscopy*

*Address for correspondence: Dr Petko Karagyozov, Clinic of Gastroenterology and Pulmology, MHAT "Tokuda Hospital Sofia", 51B N. Vapsarov Blvd., Sofia*

Радиационният езофагит е най-важната лимитираща дозата остра токсичност по време на лъчетерапия за гръдни малигноми. Комбинацията с химиотерапия повишава честотата на заболяването. Тежкия радиационен езофагит се наблюдава при 1,3% от пациентите, получаващи лъчетерапия веднъж дневно, и до 24-34% при мултифракционираната лъчетерапия в комбинация с химиотерапия. Острата токсичност възниква по време на или непосредствено след химио-лъчетерапия, като обикновено отзвучава за 4-6 седмици. Късната токсичност се явява месеци след приключване на лечението [3].

В острата фаза лигавицата изглежда гранулирана заради оток и възпаление на облъчвания сегмент. Язви и намалена еластичност са други чести находки. Повечето случаи са самоограничаващи се и отзвучават спонтанно за 4-6 седмици. При някои пациенти дисфагията може да прогресира поради развитие на стриктури 4-8 месеца след приключване на лъчетерапията. Докато острата езофагеална реакция, проявена със спазъм или дисфагия, се явява при почти всички пациенти, тежкия езофагит с перманентни увреждания на хранопровода е релативно рядък. Още на третия ден след облъчване хистологично се доказва вакуолизация на базалноклетъчния слой, липса на митози, изтъняване на кератинизирания плоскоклетъчен слой, оток на субмукозата. Между 1 и 2 седмици след облъчване се наблюдават фокуси на пролиферация на базалния слой, регенерация на епитела, огнища на пълна денудация на езофага с пълна липса на клетъчни слоеве, кръглоклетъчен възпалителен инфилтрат в субмукозата и мускулния слой, участъци на стенозиране на лумена. Процесите на де-

нудация и регенерация се развиват симултанно в различни участъци (T. Phillips, G. Ross, 1974) [4]. В ранния период след облъчването са чести и инфекциозните усложнения – развитие предимно на микотични или вирусни опортюнистични инфекции в засегнатия регион [2].

Първите симптоми – дисфагия и одинофагия, се явяват 2-3 седмици след започване на лъчетерапията. При повечето пациенти оплакванията са леки и търпят бързо спонтанно обратно развитие. При малка част, особено при лекуваните с лъче-химиотерапия, се развиват тежки увреждания, налагащи ентерално и парентерално хранене, интравенозна рехидратация, до застрашаващи живота състояния, налагащи спиране на лечението [3]. Съществува точкова система за градиране тежестта на симптомите – Acute Dysphagia – Esophageal Grading Criteria на EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer:

Степен 0 – Липсва дисфагия

Степен 1 – Лека дисфагия, възможен прием на редовна храна

Степен 2 – Дисфагия, налагаща прием на каша, мека или течна храна

Степен 3 – Дисфагия, налагаща поставяне на хранителна сонда, венозна рехидратация или хипералиментация

Степен 4 – Пълна обструкция – невъзможно преглъщане на слюнка, улцерация с кръвене, без да е причинена от минимална травма или перфорация (G. Aksu, H. Bakkal, M. Fayda, B. Celebioglu Sarper, 2005) [3].

Тежестта на симптомите най-често корелира с тежестта на морфологичните промени. Диагнозата

се поставя с езофагогастроскопия, рентгеново изследване на хранопровода, манометрия [2].

Лъчевата увреда на хранопровода е дозозависима. Seaman et al. доказват толерантност на хранопровода до 60 Gy при лъчетерапия по повод белодробен карцином. Според същия автор остър радиационен езофагит се наблюдава при 1,6% от пациентите, лекувани с лъчетерапия за бронхиален карцином. Честотата се покачва до 7,7% при пациентите, при които лъчетерапията е комбинирана с химиотерапия. Уврежданията включват мотилитетни нарушения със или без лигавичен едем, стриктури, улцерации, псевдодивертикули, фистули и хронични езофагеални язви. Възможни са спонтанни перфорации или масивни хеморагии. Мотилитетни нарушения възникват 4 до 12 седмици след лъчетерапия или около седмица след лъче-химиотерапия. Стриктури се развиват 4 до 8 месеца след лъчетерапия като проява на късна токсичност. За поява на фистули, псевдодивертикули и язви липсва дефиниран диапазон от време, т.е. те могат да са проява както на ранна, така и на късна радиационна токсичност (Lerke и Libshitz, 1983) [1].

Лечението при леките форми (степен 1 и 2) включва прокинетици, мукозопротектори и адсорбенти (гавискон, сукралфат суспензия), епителизиращи средства (витамин А), инхибитори на протонната помпа с цел избягване на рефлукс на стомашно съдържимо, утежняващ лигавичната увреда. При тежките форми (степен 3 и 4) се прилагат интравенозна рехидратация, широкоспектърни антибиотици, системни антимикотици, инхибитори на протонната помпа, ентерално и парентерално хранене [3].

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациент на 79 години с доказан карцином на левия бял дроб, опериран през април 2008 г. – левостранна пулмонектомия – умеренодиференциран плоскоклетъчен карцином G2 T2N1M0 – централен, изхождащ от долнодялов бронх. Провел е системна химиотерапия. През април 2012 по повод гръдна болка, задух и умора при обичайни физически усилия бронхоскопски е установен рецидив на бронхиалния чукан с прорастване и стенозиране на трахеята. От проведена КАТ на гръдния кош – паратрахеално вляво, в съседство с трахеалната бифуркация, се установява солидна структура с размер до 28/40 mm, проминираща към лумена на трахеята, оформяйки полипоиден контур на стената, и стенозираща лумена ексцентрично (фиг. 1).



Фиг. 1. Рецидив на бронхиалния чукан с прорастване в трахеята

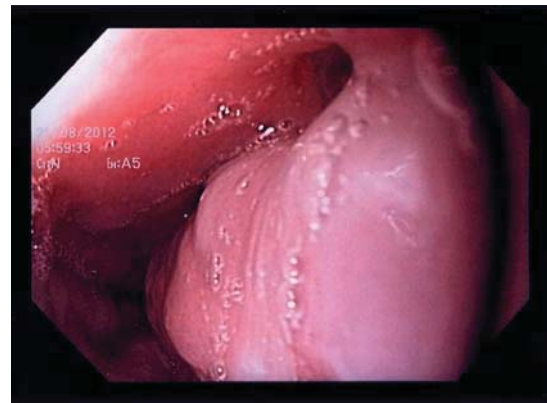
Проведена е лазерна аблация с цел дезобструкция на трахеята. Приложено е дефинитивно лъчелечение (18.06-24.07.2012), ООД 50 Gy с отличен резултат. Непосредствено след приключване на терапията пациентът се представя с прогресираща дисфагия, първоначално за твърди храни, впоследствие за каши и течности, одинофагия, изразена астенодинамиа, дехидратация (степен 3 по Acute Dysphagia – Esophageal Grading Criteria на EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer). От проведената езофагогастроскопия се констатира леко стенозиран лумен на хранопровода с изразен едем и конфлуиращи улцерации с плътни фибринови налепи по цялото му протежение. Пациентът е хоспитализиран в отделение по гастроентерология в увредено общо състояние, с дехидратация, тахикардия (до 100 уд./min), хипотония (85/60). От проведените лабораторни изследвания – данни за левкоцитоза – 15.7, олевяване; СУЕ – 90.0; креатинин – 145.6; урея – 20.0, без анамнестични данни за предходно бъбречно заболяване, калий – 3,2; Fe – 6.2; ЖСК – 38.6; CRP – 135.4. Останалите параметри са в референтни граници. Приложена е интравенозна рехидратационна терапия, инхибитор на протонната помпа, аналгетици, антибиотичен курс с цефтриаксон. Състоянието на пациента бързо се стабилизира. Поради персистиране на дисфагията на 14-ия ден след приключване на лъчетерапията се проведе гастроскопия – данни за умерена стеноза на езофага по цялото му протежение (д. на лумена 10-11 mm), гранулирана, неравна мукоза с повишена контактна ранимост. На пациента се постави перкутанна гастростома, през която се захрани. Дехоспитализира се в подобро общо състояние, при нормализирани лабораторни параметри (на 17-ия ден след приключване на лъчетерапията). Седем дни по-късно по повод упорита

кашлица и задух при болния е проведена контролна КАТ на гръдния кош – без данни за резидуален тумор, установена трахеоезофагеална фистула на ниво описаната при предходното КАТ изследване мекотъкнна формация, възпалителни инфилтрати в паренхима на десния бял дроб (фиг. 2).

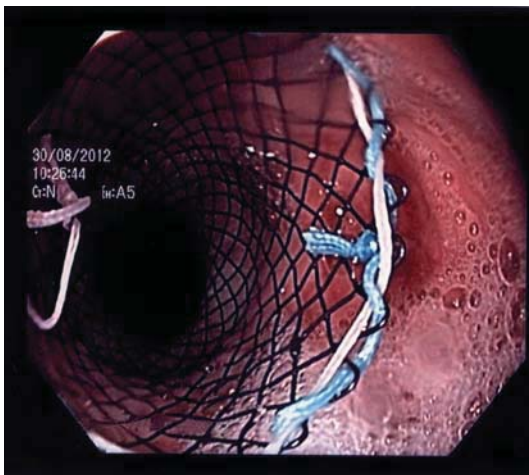
От проведената контролна езофагоскопия – на 24 см от съзъбието луменът е около 10 mm, на 25-и cm се установява фистулен ход с д. 4 mm (фиг. 3).



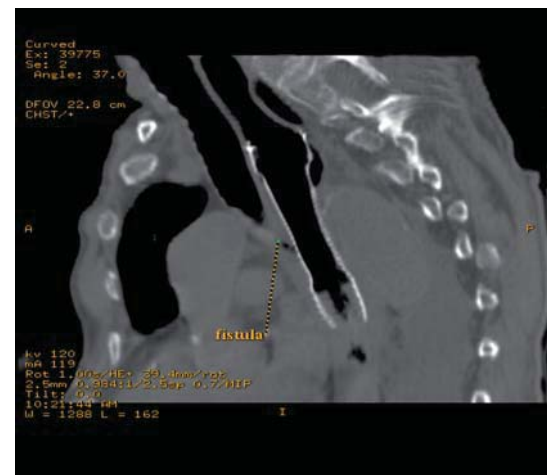
Фиг. 2. Трахеоезофагеална фистула след дефинитивна лъчетерапия



Фиг. 3. Фистулен отвор в хранопровода – ендоскопски образ



Фиг. 4. Полупокрит стент, затварящ фистулния отвор



Фиг. 5. Саморазширяваща се протеза, покриваща фистулата



Фиг. 6

На третия месец перкутанната гастростома се свали. От контролната КАТ и бронхоскопия 6 месеца след дефинитивната лъчетерапия – няма данни за фистула или рецидив на основното заболяване.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лъчетерапията намира приложение при голям брой заболявания в гръдната клетка – белодробен карцином, езофагеален карцином, метастазирал и неметастазирал карцином на гърдата, тимомии, лимфопрлиферативни заболявания и др. При част от тях е дефинитивен лечебен способ. Основен лимитиращ фактор за приложение на максимални дози и за постигане на дефинитивен лечебен ефект е езофагеалната токсичност. Острата лъчева увреда на хранопровода е относително рядка и най-често търпи спонтанно обратно развитие, но може да протече със застрашаващи живота усложнения. Липсват прогностични маркери за проява на тежките форми, както и строга дефиниция на времевите интервали за появата на усложнения.

Цитираният случай отговаря по клинично протичане на описаната в литературата степен 3. Ендоскопски установените патологични промени, проследени в динамика (грануляции, язви, контактна ранимост, липса на еластичност, трахеоезофагеална фистула), отразяват еволюцията на увреждането и доказват пълна корелация на

симптоматиката с морфологичните промени. Това потвърждава водещата роля на ендоскопията и нейната безопасност при диагностиката на острата лъчева увреда на хранопровода, както и важноста на динамичния ендоскопски контрол при промяна в симптоматиката, което позволява своевременна корекция на терапевтичното поведение. Приложението на перкутанна ендоскопска гастростома и ентeрално хранене води до бързо стабилизиране на състоянието на болните със степен 3 езофагеална увреда. Ендоскопското протезиране на хранопровода с покрит стент на втори етап при предварително стомиран пациент дава възможност за пълна оклузия на аеродигестивната фистула при поддържане на добър нутритивен статус и възможност за възстановяване на пероралния прием с последваща екстракция на гастростомата. Освен стабилизиране на общото състояние се постига и значително подобрене на качеството на живот на тези пациенти.

### Библѝография

1. Lepke, R. et H. Libshitz. Radiation induced injury of the esophagus. – *Radiology*, **148**, 1983, 375-378.
2. Levine, M. et S. Rubesin. Diseases of the esophagus: Diagnosis with esophagography. – *Radiology*, **237**, 2005, 414-427.
3. Aksu, G. et al. Radiation esophagitis, treatment strategies and prevention. – *Cancer Therapy*, **3**, 2005, 341-346.
4. Phillips, T. et G. Ross. Time-dose relationships in the mouse esophagus. – *Radiology*, **113**, 1974, 435-440.