

TUMORI JEDNJAKA U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

VJEKOSLAVA AMERL ŠAKIĆ i INES BALINT¹

Specijalistička ordinacija prim. Vjekoslava Amerl Šakić, Zagreb i ¹Specijalistična ordinacija Ines Balint, dr.med., Strmec Samoborski, Hrvatska

Tumori jednjaka su relativno rijetki tumori. Javljaju se tipičnim simptomima u pacijenata koji konzumiraju ljutu hranu, alkohol ili su pušači, te nakon ingestije lužina, a s obzirom na dobru dostupnost, moguće ih je rano otkriti. Posljednjih godina raste incidencija adenokarcinoma u odnosu na planocelularni karcinom, što je povezano s GERB-om i razvojem Barrettovog jednjaka. Korištenjem kvalitetnih algoritama u dijagnostici i praćenju rizičnih pacijenata, tumore jednjaka bi trebali otkriti u ranijem stadiju, kako bi liječenje bilo uspješnije.

Ključne riječi: tumori jednjaka, rizični faktori, Barrettov jednjak

Adresa za dopisivanje: Prim. Vjekoslava Amerl Šakić, dr. med.
Kutnjački put 4
10 000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Tumori jednjaka su relativno rijetki tumori. Javljaju se tipičnim simptomima u pacijenata koji su pušači, konzumiraju ljutu hranu ili alkohol, te nakon ingestije lužina, a s obzirom na dobru dostupnost moguće ih je rano otkriti. Dije se na benigne i maligne. Benigni tumori su vrlo rijetki i čine 10 % svih tumora jednjaka.

Iako se maligni tumori jednjaka javljaju u svega 1,4 % svih tumora probavnog sustava s obzirom na visoku smrtnost potrebno je voditi računa na mogućnost njihovog javljanja u pacijenata s rizičnim faktorima. Sve veća pojavnost adenokarcinoma koji se razvija na Barrettovom jednjaku upućuje na potrebu za endoskopijskom u pacijenata s GERB-om. Točno određivanje stadija bolesti omogućava pravilan izbor između endoskopskog, kirurškog, kemoterapijskog ili radioterapijskog liječenja. Ranim preventivnim aktivnostima u svrhu edukacije pacijenata o štetnim rizičnim čimbenicima (konzumacija određene hrane i napitaka, korištenje sredstava ovisnosti poput alkohola i nikotina, stres, premalo tjelesne aktivnosti i sl.), pravodobnom dijagnostikom, te pravilnim odabirom liječenja možemo poboljšati duljinu i kvalitetu života oboljelih.

BENIGNI TUMORI

Prema histološkoj građi, dijele se na epitelne, koji rastu egzofitno u lumen jednjaka i ne-epitelne (mezehimske), koji se šire prema vanjskom zidu jednjaka, a kasnije i u lumen jednjaka. Epitelni tumori su papilomi i adenomi. Ne-epitelni su miomi, fibromi, lipomi, neurinomi, miksom, lejomomi i cistični tumori. Većina ih ne dovodi do štetnih posljedica, već samo do neugodnih smetnji gutanja, a rijetko se javljaju ulceracije ili krvarenja. U benigne promjene koje se mogu naći endoskopskim pregledom svrstavaju se glikogena akantozna, heterotopična sluznica jednjaka, skvamozni papilom, hiperplastični polip, ektopične lojnice i ksantomi. Od subepitelijskih tvorbi zabilježeni su: hemangiomi, lejomomi, tumor granularnih stanica. Većina benignih lezija jednjaka može se dijagnosticirati rutinskom biopsijom ili endoskopskom resekcijom ako je promjena smještena submukozno. Liječenje ovisi najviše o tome izazivaju li promjene simptome, a preporuča se endoskopska resekcija svih tumora granularnih stanica i skvamoznih papiloma zato jer, iako se rijetko javljaju, imaju maligni potencijal (1).

MALIGNI TUMORI

Incidencija i epidemiologija

Incidencija karcinoma jednjaka u Europskoj uniji je oko 4.5:100.000 godišnje. Mortalitet iznosi oko 5,4 : 100.000 (20.750 smrti) kod muškaraca i 1.1 : 100.000 kod žena godišnje (2) te je na 6. mjestu po smrtnosti od malignog tumora u svijetu. Glavni rizični faktori za nastanak karcinoma pločastih stanica u zapadnim zemljama su pušenje i konzumiranje alkohola, dok se adenokarcinomi predominantno javljaju kod pacijenata s gastroezofagealnim refluksom, koji konzumiraju jako začinjenu hranu i njihov rizik je povezan s visokim ITM-om. Dok incidencija karcinoma pločastih stanica stagnira, pojavnost adenokarcinoma, osobito donje trećine jednjaka, se brzo povećava u zapadnim zemljama te sada čine više od polovine slučajeva karcinoma jednjaka (3).

Prema Biltenu br 37 Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj je 2013. godini zabilježeno 189 novooboljelih od malignih bolesti jednjaka, što je 4,54 :100.000 stanovnika (4). Oboljelih muškaraca bilo je 150, a žena 39.

Najčešće se maligna bolest jednjaka javlja nakon 60-te godine života i 5-godišnje preživljenje je iznimno nisko, jer se pacijenti javljaju s već razvijenom bolešću. Planocelularni karcinomi javljaju se u 60 % pacijenata i lokalizirani su uglavnom u gornje 2/3 jednjaka, dok se adenokarcinomi javljaju u <40 % i to u distalnoj trećini pretežno iz metaplazije (Barrettovog ezofagusa) žljezdanog tkiva te direktno širenjem adenokarcinoma želuca proksimalno. Limfomi i melanomi su rijetki: 10 % je smješteno u gornjoj, 35 % u srednjoj i 55 % u donjoj trećini jednjaka. Glavni rizični faktori za planocelularni karcinom su etilizam i pušenje (uz sinergistički učinak), a među ostale rizične čimbenike spadaju ingestija lužine i striktura jednjaka, izloženost radijaciji kod liječenja tumora glave i vrata, ahalazija, pušenje opijata, Plummer-Vinsonov sindrom, tiloza, dugotrajno konzumiranje izrazito vrućeg čaja, manjak A vitamina, cinka i molibdena (5,6). Glavni rizični čimbenik za adenokarcinom je pojava Barrettovog jednjaka odnosno gastroezofagealni refluks (GERB). Istraživanja su pokazala da su FOXP1, BARX1 i FOXF1 genetički lokusi povezani s rizikom za pojavu adenokarcinoma jednjaka (7). Endoskopski probir pri otkrivanju Barrettovog jednjaka preporuča se u pacijenata s kroničnom refluksnom bolešću, ako imaju tri ili više rizičnih čimbenika (bijelci, pretili muškarci u dobi >50 godina) ili u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom s bar jednim srodnikom u prvom koljenu s Barrettovim jednjakom ili adenokarcinomom jednjaka (8).

KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

U kliničkoj slici dominira progresivna disfagija (prvo krute hrane, a zatim i tekućine), nagli gubitak tjelesne mase, bol u prsištu, odinofagija, aspiracija (zbog opstrukcije ili traheozofagealne fistule), promuklost (zbog paralize laringealnog živca) i hiperkalcijemija (hipersekrecija peptida sličnog paratireoidnom hormonu koji izlučuju stanice planocelularnog karcinoma). Krvarenje se rijetko javlja i samo je sporadično ozbiljnije. Klinički pregled je najčešće nesignifikantan (5,6).

Trenutno jedina metoda praćenja razvoja Barrettovog jednjaka je endoskopija s histopatološkom procjenom displazije. Prati se duljina metaplazijom zahvaćenog jednjaka (Praški kriteriji, 2006.), biopsija 4 kvadranta prema protokolu iz Seattlea, kao i biopsija promjena na kojima se endoskopski vide ulceracije. Ako postoji bilo kakvo suženje uz ulceracije treba pretpostaviti malignitet, te učiniti mnogo više bioptičkih uzoraka. Ako su inicijalne biopsije negativne na displaziju preporučuje se intenzivirano liječenje IPP-om tijekom 8 tjedana i ponovljeni endoskopski pregled. U 30-40 % pacijenata s visoko displastičnim promjenama očekuje se adenokarcinom, te se u slučaju da displazija perzistira i nakon intenzivnog liječenja IPP-ima preporučuje kirurška resekcija jednjaka. U pacijenata s nisko displastičnim promjenama preporuke Britanskog gastroenterološkog društva su dvije ponovljene endoskopije u idućih godinu dana, te u slučaju potvrde dijagnoze u obje pretrage pacijenta treba uputiti na endoskopsko liječenje. Najveću skupinu pacijenata s Barrettovim jednjakom čine oni bez displazije. Njihovo praćenje ovisi o duljini zahvaćenog segmenta te se oni s promjenama <3 cm endoskopski prate svakih 3-5 godina, a ako je promjena >3 cm, to se razdoblje smanjuje na 2-3 godine, uz pažljivo praćenje patohistoloških promjena (9).

Tablica 1.

Postupanje s pacijentom s Barrettovim jednjakom, prema PHD i endoskopskom nalazu (prema Britanskim kliničkim smjernicama, 2015(9))

PHD nalaz	Zahvaćeni segment < 3 cm	Zahvaćeni segment ≥ 3 cm
Bez displazije	Ponavljanje endoskopije svakih 3-5 godina	Ponavljanje endoskopije svake 2-3 godine
Niski stupanj displazije	Dvije ponovljene endoskopije unutar 1 godine, ako displazija perzistira - endoskopsko liječenje	
Visoki stupanj displazije, ulceracije, strikture	8 tjedana intenzivno liječenje IPP-om (npr.esomeprazol 2x40 mg), kontrolna endoskopija, ponovljena displazija - kirurški zahvat	

Još uvijek je prvi dijagnostički postupak rendgenogram jednjaka s dvostrukim barijevim kontrastom, dok je najosjetljivija i visoko specifična ezofagoskopija fleksibilnim endoskopom u kombinaciji s nalazom ci-

tološkog obriska mukoze i PHD-om (nijedan sam za sebe nije dovoljno osjetljiv). CT i endoskopski UZV imaju veliku ulogu u određivanju stadija bolesti s obzirom na proširenost u okolna tkiva i limfne čvorove (3,5,6,9).

U određivanju stadija proširenosti tumora koristimo sustav TNM klasifikacije (3,5).

Tablica 2.
 TNM klasifikacija tumora probavnog sustava

T1	Tumor ograničen na laminu propriju/submukožu
T2	Tumor ograničen na muskularnu propriju/subserozu
T3	Tumor obuhvaća adventiciju
T4	a) tumor zahvaća okolne strukture – pleuru, perikard dijafragmu ili obližnji peritoneum b) tumor zahvaća okolne strukture – aortu, traheju, kralješke
N0	Nema zahvaćenih limfnih čvorova
N1	1-2 zahvaćena limfna čvora
N2	3-6 zahvaćenih limfnih čvorova
N3	7+ zahvaćenih limfnih čvorova
Mx	Nepoznato postoje li udaljene presadnice
M0	Bez udaljenih presadnica
M1	Udaljene presadnice

Dijagnoza se temelji na endoskopskoj biopsiji s histologijom, koja se klasificira sukladno kriterijima WHO (8). Karcinomi malih stanica, koji su vrlo rijetki, moraju se identificirati i razlikovati od karcinoma pločastih stanica i adenokarcinoma zbog specifičnog liječenja.

Budući da se odluka o terapiji zasniva na procjeni kliničkog stadija bolesti potrebno je vrlo precizno odrediti stadij u kojem se bolest nalazi, a koriste se rutinski laboratorijski testovi, određivanje jetrene, plućne i bubrežne funkcije, endoskopija kao i CT prsišta i trbuha.

U bolesnika kod kojih se razmatra kirurška resekcija, potrebno je učiniti endoskopski UZV i PET-CT, kako bi se odredila T- i N- kategorija tumora. Ipak, točnost procjene zahvaćenosti limfnih čvorova (N) rijetko prelazi 80 %. PET ili PET-CT mogu znatno pomoći u identificiranju udaljenih metastaza. Kod adenokarcinoma smještenih na gastroezofagealnom prijelazu od velike pomoći je eksploracijska laparoskopija kojom se mogu isključiti peritonealne metastaze u čak 70 % oboljelih dok se UZV i CT-om nađu u samo 15 %. Kod određivanja lokalnog liječenja tumori se moraju podijeliti prema mjestu na kojem se nalaze – vratu, prsištu ili na prijelazu u želudac. Prema VII. reviziji određivanja stadija metastaze limfnih čvorova u području trunkusa celijakusa ili paraezofagealno definiraju se kao regionalne metastaze (3).

Tablica 3.
 Klasifikacija raka prema stadiju bolesti (3)

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T2	N0	M0
Stadij IIA	T3	N0	M0
Stadij IIB	T1, T2	N1	M0
Stadij IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadij IIIB	T3	N2	M0
Stadij IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Bilo koji N	M0
	Bilo koji T	N3	M0
Stadij IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

LIJEČENJE

Kirurška resekcija moguća je u manje od 40 % pacijenata, a povezana je s visokom rizikom pojave komplikacija (fistule, apscesi, aspiracije). Kod površinskog planocelularnog karcinoma može se koristiti i manje invazivna endoskopska resekcija umjesto ezofagektomije, no u pacijenata sa zahvaćenim limfnim čvorovima potrebno je dodatno liječenje nakon endoskopske resekcije (12). Tako se za planocelularni karcinom najčešće kombinira kirurški zahvat nakon adjuvantne kemoterapije uz radioterapiju, što produljuje preživljenje i kvalitetu života. Kod adenokarcinoma rijetko je moguća kurativna kirurška resekcija, a manje od 20 % pacijenata preživi 5 godina. Palijativne mjere uključuje lasersku ablaciju tumora, mehaničku dilataciju, radioterapiju i postavljanje luminalne proteze kako bi se zaobišao tumor. Gastrostomija i jejunostomija često se provode zbog nutritivne potpore. Predoperacijska kemoterapija uz postoperacijsku radioterapiju su nešto učinkovitije, ali znatno toksičnije terapije (3,4).

ZAKLJUČAK

Iako se radi o relativno rijetkim tumorima, s obzirom na dobru dostupnost, tipične simptome i mogućnost prevencije izbjegavanjem štetnih čimbenika, incidencija inoperabilnih karcinoma jednjaka trebala bi s boljom skrbi za pacijente stalno padati. Posebnu pozornost treba obratiti pacijentima s GERB-om, a one s Barretovim jednjakom često kontrolirati za što je potrebno učiniti algoritam praćenja.

LITERATURA

1. Tsai SJ, Lin Ch Ch, Chang ChW i sur. Benign esophageal lesions: Endoscopic and pathologic features. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1091-8.
2. WHO Cancer World Cancer Report 2014: Fact sheet N°297 Updated February 2015.
3. Stahl M, Mariette C, Haustermans K i sur. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Supplement 6): 51-6.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak: Incidencija raka u Hrvatskoj, 2012. *Bilten* 37, Zagreb, 2014.
5. Vrdoljak E, Krajina Z, Šamija M i sur. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013, 126-41, 159-62.
6. Tumors of the gastrointestinal tract. U: Longo DD et al. *Harrison's manual of medicine*, 18th ed. 2013, 446-7.
7. Becker J, May A, Gerges C i sur. Supportive evidence for FOXP1, BARX1, and FOXF1 as genetic risk loci for the development of esophageal adenocarcinoma. U: *Cancer Medicine*. London: John Wiley & Sons Ltd, 2015.
8. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath H i sur. *Gut* 2013; 0: 1-36.
9. Barrett's Oesophagus Clinical Guidelines; London Cancer Alliance West and South, February 2015.
10. Tumori probavnog sustava. U: MSD priručnik dijagnostike i terapije. 18. izdanje. Split: Placebo, 2010, 168-83; 235-8; 248; 1312-18.
11. May A, Günter E, Roth F i sur. Accuracy of staging in early esophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut* 2004; 53: 634-40.
12. Xue L, Ren L, Zou Sh i sur. Parameters predicting lymph node metastasis in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Modern Pathol* 2012; 25: 1364-77.

SUMMARY

ESOPHAGEAL TUMORS IN FAMILY PHYSICIAN PRACTICE

V. AMERL ŠAKIĆ and I. BALINT¹

*Vjekoslava Amerl Šakić Family Physician Office, Zagreb and
¹Ines Balint Family Physician Office, Strmec Samoborski, Croatia*

Esophageal tumors are relatively rare. They present with typical symptoms in patients that consume spicy food, alcohol, enjoy cigarette smoking, and after alkaline solution ingestion. Considering their accessibility, they can be diagnosed in early stages. In recent years, the incidence of adenocarcinoma has increased in comparison to squamous cell carcinoma. This surge in the incidence is associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Using better algorithms in the diagnosis and follow up of patients at risk, in the years to come we should diagnose patients at earlier stages of the disease.

Key words: esophageal tumors, risk factors, Barrett's esophagus