

CZU: 616.32-006-084

RISCURILE ȘI PROFILAXIA STĂRILOR
PRECANCEROASE ALE ESOFAGULUI

Inna VENGHER, Iulianna LUPAȘCO,

Vlada-Tatiana DUMBRAVA,

Laboratorul de gastroenterologie
al USMF Nicolae Testemițanu

Summary

***Risks and prevention of precancerous conditions of
the esophagus***

This review describes the main forms of the esophageal cancer (adenocarcinoma and squamous cell carcinoma) and their precancerous conditions. Barrett's esophagus (BE) with dysplasia has an increased carcinogenic risk

for esophageal adenocarcinoma (EAC). Squamous cell dysplasia is considered to be a precancerous condition for squamous cell carcinoma (SCC) of the esophagus. There are specific risk factors for each type of dysplasia. The alteration of the squamous epithelium is promoted by bad habits (alcohol, smoking), substances (caustics, nitrosamines), infection with the human papilloma virus, hereditary predisposition. The occurrence of intestinal metaplasia (PB) and subsequent dysplasia is mainly due to gastroesophageal reflux disease (GERD). Timely detection and correction / elimination of risk factors, as well as treatment of GERD, adequate monitoring of patients are the main ways of preventing primary esophageal cancer.

Keywords: esophageal adenocarcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, metaplasia, dysplasia

Резюме

Риски и профилактика предраковых состояний пищевода

В данном литературном обзоре приведены описания основных форм первичного рака пищевода (аденокарцинома и плоскоклеточный рак) и их предраковых состояний. Пищевод Барретта с дисплазией обладает повышенным канцеригенным риском для аденокарциномы пищевода. Плоскоклеточная дисплазия считается предраковым состоянием для плоскоклеточного рака пищевода. Для каждого вида названных дисплазий существуют специфические факторы риска. Перерождению плоского эпителия способствуют вредные привычки (алкоголь, курение), вещества (щелочи, нитрозамины), инфекция вирусом папилломы, наследственная предрасположенность. Возникновение кишечной метapлазии и последующей дисплазии обусловлено, в основном, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Своевременное выявление и коррекция/устранение факторов риска, а также лечение ГЭРБ, адекватное наблюдение за больными являются основными путями профилактики первичного рака пищевода.

Ключевые слова: аденокарцинома пищевода, плоскоклеточный рак пищевода, метapлазия, дисплазия

Introducere

La nivel global, cancerul de esofag este situat pe locul opt după frecvență, reprezintă circa 3% din toate cancerurile și constituie aproximativ 5% din toate decesele cauzate de cancer [1]. Din punct de vedere histologic se deosebesc următoarele forme de cancer esofagian: *adenocarcinomul esofagian* (ACE) și *carcinomul scuamos esofagian* (CSE). Leiomiomul esofagian (derivă din mușchii netezi ai esofagului), melanomul malign, rhabdomiosarcomul, limfomul și cancerul esofagian metastatic sunt situații rare [2, 3, 4].

Incidența celor două forme principale de cancer esofagian diferă în funcție de zona geografică [5]. Cu toate că în medie pe glob CSE se întâlnește în proporție de 60-70% din cancerurile esofagiene, iar ACE – de 20-30% [4], CSE este mai caracteristic țărilor în dezvoltare (Mongolia, Turkmenistan, Kenia, Uganda) și așa-numitului „cerc asiatic de cancer” (nordul Chinei, sudul Rusiei, nord-estul Iranului, nordul Afganistanului, nord-estul Turciei), iar ACE – statelor dezvoltate (nordul și vestul Europei, nordul Americii, Marea Britanie, Oceania) [1, 4].

Carcinomul scuamos esofagian are o localizare preferențială în treimea proximală a esofagului și este depistat anual la 8000 persoane din SUA, având o prevalență de 4-5 ori mai mare la reprezentanții de rasă negroidă comparativ cu populația albă, și de 2-3 ori mai mare la bărbați, comparativ cu femeile [2].

Adenocarcinomul esofagian este caracteristic pentru treimea distală a esofagului și constituie aproximativ jumătate din toate cazurile de cancer esofagian la populația albă din SUA. Printre persoanele de rasă negroidă se întâlnește de 4 ori mai rar [2, 3]. Bărbații sunt de 7-10 ori mai predispuși la ACE decât femeile [6].

Se consideră **stare precanceroasă** modificările tisulare asociate cu un risc crescut de cancer (neoplazia benignă sau displazia, uneori cancer in situ). Pentru majoritatea cancerelor încă nu au fost strict definite stările precanceroase, ceea ce face dificilă profilaxia. Au fost identificate *leziuni precanceroase pentru tumorile primare esofagiene* [7]:

- esofagul Barrett (stare precanceroasă pentru ACE);
- displazia cu celule epiteliale scuamoase (stare precanceroasă pentru CSE);
- papilomul scuamos (poate fi cancerigen în caz de infecție cu HPV).

Se disting principalii **factori de risc** pentru formele de cancer esofagian: la apariția CSE contribuie, în special, factorii condiționați de modul de viață (consumul de alcool și fumatul), iar ACE este asociat refluxului acid.

Fumatul este factor de risc pentru ambele forme de cancer esofagian [8]. Acțiunea *alcoolului* asupra mucoasei esofagiene se datorează metabolismului acetaldehida [8], care posedă toxicitate tisulară și este factor de risc pentru CSE. Rolul alcoolului ca factor important de risc pentru ACE nu a fost demonstrat [3]. Alți factori de risc pentru CSE se consideră: băuturile fierbinți [9], consumul de nitrozamine [8], substanțe caustice [1], igiena orală precară [8], trauma mecanică [8].

Factorul de risc principal pentru ACE este refluxul acid. Este dovedită asocierea strânsă dintre *boala de reflux gastroesofagian* (BRGE) și riscul ACE, care se datorează apariției metaplaziei celulare după un istoric prelungit de BRGE [10]. Metaplazia cu celule intestinale – *esofagul Barrett* (EB) – reprezintă un factor cu risc sporit pentru ACE. Pe fundalul metaplaziei intestinale, în esofagul distal este posibilă dezvoltarea *displaziei* – fenomen histologic ce descrie apariția calităților noi ale celulelor (dimensiuni, formă, organizare tisulară). EB cu displazie avansată este o **condiție precanceroasă** [8, 10]. Riscul de malignizare în EB fără displazie este de 0,2-0,3% anual și crește în procesele displazice concomitent cu avansarea gradului acesteia [11]. Aceste rezultate pun la îndoială necesitatea monitorizării endoscopice periodice a persoanelor cu EB fără displazie [12].

Un factor care predispune la BRGE, EB și ACE este *obezitatea* [13]. Este pe larg discutat rolul *Helicobacter pylori* (HP) în apariția adenocarcinomului esofagian. Se cunoaște riscul sporit al acestei infecții pentru cancerul gastric. Cu toate acestea, acțiunea HP asupra mucoasei esofagiene pare să aibă un efect cancero-protectiv și reduce riscul ACE cu mai mult de 50% [14]. Fenomenul nu are o explicație clară, dar se presupune că odată cu micșorarea secreției gastrice la persoanele cu infecție HP cronică scade și expunerea esofagului la acid atunci când există BRGE [14]. Se vor lua în considerație și alte condiții asociate cu riscuri pentru cancerul esofagiene:

- Cancerizarea regională la pacienții cu cancer în zona cap-gât. Acest fenomen predispune la cancerul primar al esofagului, în special CSE [15].
- Istoricul de radioterapie în zona toracelui predispune la ACE [8].
- Contactul mucoasei esofagiene cu substanțe caustice predispune la CSE [1].
- Sindromul Howel-Evans (sau tylozis, sau kertodermie palmo-plantară familială cu cancer esofagian) este o boală familială rară, manifestată prin hipercheratoză, și predispune la CSE [1, 16].
- Achalazia, din cauza retenției de durată în esofag a alimentelor, poate predispune la CSE sau ACE [17].
- Sindromul Plummer-Vinson (sau sindromul Paterson-Brown-Kelli, sau disfagia sideropenică) este un factor de risc pentru CSE [1, 18]. Se manifestă prin disfagie, glosită, heilită angulară, sideropenie, membrane esofagiene.

- Infecția cu virusul papilomei umane; a fost descrisă asocierea cu CSE [19].

- Celiachia (enteropatia glutenică); riscul de cancer esofagian este cu atât mai mic, cu cât mai devreme a fost diagnosticată boala și inițiată dieta aglutenică [20].

Polipii esofagieni reprezintă mase de țesut care proiemină în lumenul esofagului. De obicei, polipii esofagieni sunt formațiuni benigne, dar în unele cazuri este posibilă malignizarea lor [21]. Tratamentul endoscopic/chirurgical al polipilor esofagieni este indicat atunci când aceștia produc simptome sau prezintă risc de malignizare. Din punct de vedere al tipului de țesut se deosebesc următoarele tipuri de polipi esofagieni:

- Leiomiom – tumoare benignă a țesutului muscular neted. Malignizarea este rară (0,1%). Aspectul endoscopic: formă rotunjită, netezi, de culoare roz, acoperiți de mucoasa esofagiană. De obicei, sunt asimptomatici, poate fi prezentă disfagia, durerea retrosternală.

- Papilome cu celule scuamoase – polipi multipli, localizați mai frecvent în treimea inferioară a esofagului, mai ales la bărbați. Malignizarea este rară, nu se consideră stare precanceroasă. Simptome posibile: disfagie.

- Polipi fibrovasculari ai esofagului – reprezintă mase de țesut conjunctiv, adipos, vase incluse într-o teacă de celule epiteliale. Se depistează foarte rar. Au forma alungită, suspendați pe picior, creștere din treimea superioară a esofagului. Pot atinge dimensiuni mari (până la 50 cm). De obicei, sunt simptomatici (disfagie, durere, simptome respiratorii), mai ales în caz de polipi mari. Majoritatea polipilor nu sunt cancerigeni.

- Granuloamele pot avea localizare esofagiană. Nu se consideră cancerigene.

- Polipii hiperplastici ai esofagului și joncțiunii esofagogastrice reprezintă epiteliu hiperplaziat de tip foveolar (gastric) sau scuamos (esofagian), cu posibila inflamație concomitentă a stromei. Mecanismul principal este răspunsul regenerativ al mucoasei la acțiunea factorilor lezanți. Acești polipi, de obicei, sunt asociați cu BRGE (48%) și EB. A fost arătată asocierea cu ulcere sau eroziuni esofagiene (67%), metaplazia epitelului a fost prezentă la 7%, displazia ușoară – la 3%, de aceea nu se consideră a avea potențial de cancerizare sporit [22].

Profilaxia cancerului de esofag derivă din factorii de risc care trebuie evitați sau minimizați. Se recomandă abținerea de la fumat și consum abuziv de alcool, tratamentul BRGE, EB și al altor

maladii cu risc pentru CSE sau ACE, optimizarea masei corporale [23] și a statutului nutrițional, alimentația echilibrată. În opinia experților de la Institutul Național de Cancer din SUA, „Dietele bogate în crucifere (varză, broccoli, conopidă, germeni de Bruxelles), legumele și fructele verzi și galbene sunt asociate cu un risc scăzut de cancer esofagian” [24]. O cantitate suficientă de fibre în alimentație oferă protecție împotriva cancerului esofagian, în special a ACE [25].

Prognosticul ACE și CSE este unul rezervat datorită diagnosticării lor tardive, evoluției asimptomatice în etapele inițiale și adresabilității întârziate. Ameliorarea prognosticului presupune depistarea și tratamentul lor timpuriu, dar și depistarea la timp a leziunilor cu potențial crescut de cancerizare.

Pacienții cu BRGE, mai ales cei cu istoric prelungit, necesită supraveghere pentru depistarea timpurie a EB. Metodele de diagnostic pentru EB sunt endoscopia sigestivă superioară și examenul histologic. Tehnicile endoscopice bazate pe fluorescență și flow-citometria pot ameliora detectarea displaziei și posedă valoare de prognozare a riscului de progresare. Poate fi efectuată ultrasonografia intraluminală a esofagului (dacă a fost depistată displazie de grad înalt). Screeningul endoscopic al pacienților cu EB este necesar pentru o depistare la timp a malignizării.

Asociația Americană de Endoscopie Gastrointestinală propune următoarele principii de supraveghere (ASGE, 2012) [26]:

- După ce a fost depistat EB la bărbați, urmărirea endoscopică este indicată dacă sunt prezente anumite simptome. În lipsa displaziei, endoscopia superioară se va repeta la 3-5 ani.

- Biopsiile se efectuează din 4 cadrane la intervale de 1-2 cm.

- Pentru displazia ușoară, depistată prin biopsie, este indicată ablația mucoasei. Urmărirea endoscopică fiecare 6 luni timp de un an, apoi o dată în an, cu repetarea biopsiei.

- În displazia avansată e recomandată ablația endoscopică. Sunt necesare biopsii repetate.

- Ultrasonografia endoscopică nu este valoroasă. În caz de leziuni vizibile este necesară rezecția endoscopică a mucoasei.

- Urmărirea endoscopică în dispazia avansată – la 3 luni primul an, apoi fiecare 6 luni timp de un an, apoi o dată pe an.

Alte recomandări ASGE:

- Nu există recomandări de screening sau supraveghere pentru achalazie.

- Pacienții cu tylosis trebuie monitorizați de la vârsta de 30 de ani, apoi fiecare 1-3 ani. Riscul înalt de cancer de 40-90% crește cu vârsta și depinde de predispoziție.

- Rata supraviețuirii la pacienții cu experiență de ingestie caustică este variată, deoarece cancerul se dezvoltă la 10-70 de ani după ingestie. Pacienții necesită urmărire după 10-20 de ani de la ingestie, apoi la fiecare 2-3 ani.

Opțiunile de tratament în EB sunt limitate. Managementul pacienților cu displazie avansată este controversat. Recomandările curente stipulează rezecția chirurgicală/endoscopică a mucoasei, deoarece într-o proporție mare este posibilă ACE coexistentă. Se utilizează metode locale de ablație termică sau chimică, terapia fotodinamică prin acces endoscopic.

Concluzii

Dezvoltarea formelor de cancer esofagian (ACE sau CES) este precedată de formele sale de leziuni precanceroase, reprezentate de displazie epitelială (pe fond de EB pentru ACE sau scuamoasă pentru CES). Există factori de risc intrinseci și extrinseci care pot contribui la apariția displaziei și la cancerizare. Depistarea și înlăturarea factorilor de risc, inclusiv tratamentul BRGE, supravegherea adecvată a pacienților constituie principalele forme de profilaxie a cancerului esofagian.

Bibliografie

1. Montgomery E.A. et al. *Oesophageal Cancer*. In: Stewart B.W.; Wild C.P. *World Cancer Report 2014*. World Health Organization, 2014, p. 528–543.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics 2016*. In: *CA Cancer J. Clin.*, 2016, nr. 66(1), p. 7–30.
3. Livstone E.M. *Esophageal Cancer*. <http://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/tumors-of-the-gi-tract/esophageal-cancer>
4. Conteduca V., Sansonno D., Ingravallo G. et al. *Barrett's esophagus and esophageal cancer: an overview*. In: *International Journal of Oncology*, 2012, nr. 41(2), p. 414–424.
5. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. *Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities*. In: *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2014, nr. 6(5), p. 112–120.
6. Rutegård M., Lagergren P., Nordenstedt H., Lagergren J. *Oesophageal adenocarcinoma: the new epidemic in men?* In: *Maturitas*, 2011, nr. 69(3), p. 244–248.
7. Latchford A., Jankowski J.A.Z. *Premalignant Lesions of the Oesophagus: Identification to Management*. Upper Gastrointestinal Surgery. Springer Specialist Surgery Series. Springer, London, 2005, p. 259-269.

8. Pennathur A., Gibson M.K., Jobe B.A., Luketich J.D. *Oesophageal carcinoma*. In: *Lancet*, 2013, nr. 381(9864), p. 400–412.
9. Loomis D., Guyton K.Z., Grosse Y. et al. *Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages*. In: *The Lancet. Oncology*, 2016, nr. 17 (7), p. 877–878.
10. Jong P.J., van Blankensteijn M., Grady W.M., Kuipers E.J. *Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management*. In: *Gut*, 2014, nr. 63(1), p. 191–202.
11. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M. et al. *Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus*. In: *The New England Journal of Medicine*, 2011, nr. 365(15), p. 1375–1383.
12. Chen-Shuan Chung, Hsiu-Po Wang. *Screening for Precancerous Lesions of Upper Gastrointestinal Tract: From the Endoscopists' Viewpoint*. In: *Gastroenterology Research and Practice*, 2013, Article ID 681439, 18 p.
13. Turati F., Tramacere I., La Vecchia C., Negri E. *A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma*. In: *Annals of Oncology*, 2013, nr. 24 (3), p. 609–617.
14. Lagergren J., Lagergren P. *Recent developments in esophageal adenocarcinoma*. In: *A Cancer Journal for Clinicians*, 2013, nr. 63 (4), p. 232–248.
15. Scherübl H., Steinberg J., Schwertner C. et al. *'Field cancerization' im oberen Aerodigestivtrakt [Coincidental squamous cell cancers of the esophagus, head, and neck: risk and screening]*. In: *HNO*, 2008, nr. 56 (6), p. 603–608.
16. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – NIH. *Tylosis with esophageal cancer*. 2013. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3102/tylosis-with-esophageal-cancer>
17. Nyrén O., Adami H.O. *Esophageal Cancer*. In: *Textbook of Cancer Epidemiology*, 2008, vol. 1, Oxford University Press, p. 224.
18. Novacek G. *Plummer-Vinson syndrome*. In: *Orphanet J. Rare Dis.*, 2006, nr.1, p. 36.
19. Hardefeldt H.A., Cox M.R., Eslick G.D. *Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis*. In: *Epidemiology and Infection*, 2014, nr. 142 (6), p. 1119–1137.
20. Han Y., Chen W., Li P., Ye J. *Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis*. In: *Medicine (Baltimore)*, 2015, nr. 94 (38), p. e1612.
21. *What are Esophagus Polyps?* <http://digestion.ygoy.com/2011/06/05/what-are-esophagus-polyps/>
22. Abraham S.C., Singh V.K., Yardley J.H., Wu T.T. *Hyperplastic polyps of the esophagus and esophagogastric junction: histologic and clinicopathologic findings*. In: *Am. J. Surg. Pathol.*, 2001; nr. 25(9), p. 1180–1187.
23. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al. *International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group*. In: *The New England Journal of Medicine*, 2016, nr. 375 (8), p. 794–798.
24. NCI. *Diet and oral, pharyngeal, and esophageal cancer*. In: *Nutr. Cancer*, 2002, nr. 44 (2), p. 104–126.
25. Coleman H.G., Murray L.J., Hicks B. et al. *Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis*. In: *Nutrition Reviews*, 2013, nr. 71 (7), p. 474–482.
26. ASGE Standards of Practice Committee, Evans J.A., Early D.S. et al. *The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus*. In: *Gastrointest. Endosc.*, 2012; nr. 76, p. 1087–1094.

Inna Vengher,

dr. med., conferențiar cercetător,
Laboratorul de gastroenterologie
al USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 069053013,
e-mail: inna.vengher@gmail.com