

PREKANCERÓZY JÍCNU A ŽALUDKU

MUDr. Jiří Dolina, Ph.D., MUDr. Jitka Prokešová, MUDr. Radek Kroupa, prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno

Je známo, že nález specializované intestinální metaplázie v jícnu (Barrettův jícen) má maligní potenciál a u predisponovaných jedinců vede k rozvoji adenokarcinomu jícnu. Detekce dysplastických změn v biopsii je významným patologickým kritériem pro vyhledání pacientů s vyšším rizikem pro vznik adenokarcinomu. Incidence adenokarcinomu jícnu má vzrůstající charakter. Rakovina žaludku byla v roce 1950 nejčastěji se vyskytující malignitou. Od této doby je zaznamenáván významný pokles v úmrtí na toto onemocnění. Celosvětově však stále přetrvává markantní geografická variace v incidenci rakoviny žaludku.

Klíčová slova: Barrettův jícen, rakovina žaludku.

PRECANCEROUS OF OESOPHAGUS AND GASTRIC

Specialised intestinal metaplasia within the oesophagus (Barrett's oesophagus) is known to have malignant potential, predisposing patients to subsequent development of oesophageal adenocarcinoma. The incidence of oesophageal adenocarcinoma is rising. Detection of dysplasia in biopsy specimens is a pathological criterion for identifying patients who are at increased risk for developing adenocarcinoma. Gastric cancer was the most common malignant disease as recently as 1950s. Since then, there has been a dramatic decrease in the death rate from this disease. There is a marked variation in the incidence of gastric cancer throughout the world.

Key words: Barrett's oesophagus, gastric cancer.

Interní Med. 2007; 9(9): 392–393

Etiologie, patogeneze, výskyt rakoviny jícnu

Většina jícnových nádorů je maligních s velmi dlouhou periodou asymptomatickou. V době, kdy se již subjektivně projevují příznaky – dysfagie nebo odynofagie, je většina z nich radikálně neřešitelná. Včasnou diagnostiku a určení rizik s determinací rizikových skupin pacientů lze proto pokládat za zcela prioritní. Obecně lze maligní nádory jícnu rozdělit na karcinom dlaždicobuněčný, adenokarcinom, sarkom, maligní lymfom, dále na nádory s neuroendokrinní diferenciací a primární maligní melanom (6).

Etiologie vzniku je multifaktoriální a nelze přesně zjistit jednotlivé činitele. Jsou však známy faktory, které podporují vznik rakoviny jícnu. Mezi tzv. rizikové faktory patří požívání horké stravy, více kořeněná jídla (zvláště pro spinocelulární karcinom), alkohol, kouření a nitrosaminy ve stravě společně s obezitou (i pro adenokarcinom).

Za prekancerózní stavy označujeme takové, u kterých je sklon ke vzniku rakoviny.

Za jasnou prekancerózu je u adenokarcinomu jícnu považován Barrettův jícen. Za další prekancerózní stavy považujeme striktury jícnu po poleptání. Častější je výskyt adenokarcinomu u pacientů s achalazií jícnu. Riziko nádorů jícnu je rovněž závislé na pohlaví – muži mají riziko vzniku adenokarcinomu jícnu 3x vyšší než ženy. Maximum výskytu rakoviny jícnu je popisováno řadou autorů mezi 50. až 70. rokem života. Rovněž jsou popsány značné regionální rozdíly ve výskytu tohoto onemocnění – maximální incidence je v Číně, Jižní Americe, Indii, Japonsku a u Afroameričanů (1, 8). V ČR bylo v roce 1989 hlášeno 268 nových onemocnění u mužů a 54

u žen, za 10 let počet u mužů vzrostl na 361 a 67 u žen (7,2/100 000 resp 1,3/100 000 obyvatel) (4).

Barrettův jícen

Definice

Barrettův jícen (BJ) je získané onemocnění, vznikající na podkladě dlouhotrvajícího patologického gastroezofageálního refluxu a nesoucí v sobě významné riziko pro vznik adenokarcinomu jícnu, jehož incidence narůstá. Do dnešní doby zůstává nezodpovězeno mnoho otázek, týkajících se této velmi malé části metaplastického epitelu v jícnu.

Klasická definice BJ se zakládá pouze na průkazu cylindrického epitelu (žaludečního), rozšířeného výše než 3 cm nad gastroezofageální junkci v jícnu. Protože však endoskopická verifikace tohoto spojení je často složitá a diskutabilní např. v terénu těžšího zánětu, vředu nebo dokonce hernie, je tato definice BJ z praktického pohledu mnohdy nevyužitelná. Při známé skutečnosti, že nález intestinální metaplázie je považován za premaligní metaplastickou změnu (změna předcházející rozvoji zhoubného nádoru), zodpovědnou za maligní zvrat BJ v adenokarcinom, se setkáváme s označením BJ i bez ohledu na délku segmentu. Je tedy patrné, že samotná endoskopická definice BJ není možná a je nezbytné současně i histologický průkaz specializované intestinální metaplázie (SIM) (1, 4).

BJ a význam patologického refluxátu

Řadu let bylo poukazováno na fakt, že BJ je spojen s hypersekrecí HCl. Teprve práce Hirschowitza v roce 1996 neprokázala rozdíl mezi BAO a gastrinem stimulovaným výdejem HCl u skupin s refluxní chorobou jícnu a BJ. Pacienti s BJ mají

prokázanou prodlouženou dobu expozice refluxátu do jícnu. Hlavním faktorem se zdá defektní funkce dolního jícnového svěrače, zhoršená clearance jícnu i evakuační schopnost žaludku. HCl však není jediným patologickým faktorem, který je schopen vyvolat poškození sliznice jícnu. Je znám fakt, že se BJ vyskytoval i u pacientů po totální gastrektomii. Stále častěji je diskutována agresivní povaha alkalického duodenálního refluxátu, jenž obsahuje pankreatické enzymy, žlučové soli a lysolecitin, které jsou zodpovědné za rozvoj intestinální metaplázie. Metaplastické změny a progresse do dysplázie a karcinomu by mohly být způsobeny dvojitou cestou působení gastro-duodenálního obsahu: přímým působením refluxátu, způsobujícím metaplastické nebo maligní změny v epitelu, nebo nepřímou – indukci zánětu, který při dlouhodobém působení navozuje chronicky se opakující cyklus hojení a obnovy epitelu s poškozením, vedoucím k zvýšenému obrátu buněčného dělení a zvyšujícímu se riziku genetických změn (1, 3).

Dispenzarizace pacientů

Pokud považujeme BJ za premaligní stav, je racionálním řešením pacienty s prokázaným BJ pravidelně sledovat. I když je stále kladen důraz na alarmující vzrůst incidence adenokarcinomu jícnu, přesná data nejsou k dispozici. Incidence adenokarcinomu jícnu v terénu BJ se pohybuje od 1/52 do 1/297 let sledování. Cílem dlouhodobého sledování je poznání všech participujících rizik daného onemocnění, snížení vlastního rizika přechodu nemoci v karcinom a zhodnocení účinnosti dispenzarizace s jednotlivými terapeutickými přístupy. Pacienti s BJ mají být systematicky sledováni,

příčemž interval jednotlivých kontrol je závislý na histologickém nálezu a dalších rizikových faktorech (1, 3).

Terapie

Léčbu BJ lze rozdělit na farmakologickou, ablační, chirurgickou a chemopreventivní (4). Základním opatřením je dokonalá léčba refluxní nemoci jícnu. Léčba se však více soustředí na potlačení tvorby HCl než na odstranění nebo vyléčení pravé příčiny vzniku refluxu – oblast dolního jícnového svěrače, dysmotilitu jícnu a dalších. V souladu s doporučením pro refluxní chorobu jícnu je i v konzervativní terapii BJ lékem volby inhibitor protonové pumpy (PPI). Argumentem pro indikaci PPI je jejich potentně vyšší účinek před H₂ blokátory při léčbě těžkých stupňů ezofagitidy (makroskopický zánět jícnu), včetně striktur a vředových lézí a rovněž v udržovací terapii refluxu. I přesto však 10–20 % pacientů s refluxní nemocí jícnu nelze uspokojivě zhojit standardně dávkovanými PPI. Stále otevřenou otázkou nadále zůstává, jak dlouho tedy konzervativní terapii ponechat, byť vlastní příčinu refluxu neodstraníme jen supresí produkce HCl. Rovněž není prokazatelný ústup metaplázie BJ při terapii PPI (1, 4). Pro nález dysplázie vysokého stupně je většinou rezervována esofadektomie. Hlavním důvodem je vysoký výskyt adenokarcinomu jícnu již v terénu vysokého stupně dysplázie – až v 73 %. Při indikaci náročné operace je nutno vzít v úvahu poměrně vysokou mortalitu – 5 %. V rozhodovacím procesu hraje významnou úlohu délka trvání choroby, délka segmentu, věk pacienta, další přidružené diagnózy, schopnost a ochota pacienta k dispenzarizaci a konzervativní terapii a rovněž zkušenost chirurgického týmu.

Další, velmi slibnou metodou léčby BJ je ablace (sejmutí) metaplastického epitelu. Stále častěji je využívána ablace argonovou plazmou nebo multipolární elektrokagulace, rovněž je možno využít ablaci laserem nebo přímou mukosektomií. Nutností i u takto ošetřených pacientů zůstává dlouhodobá anti-sekretorická léčba PPI s eventuálním opakovaním ablace. Otázkou zůstává, zda je skutečně reepitalizace kvalitní a zda se podaří odstranit veškerý metaplastický epitel (1).

Prekancerózy žaludku

Epidemiologie

Ačkoli incidence karcinomu žaludku klesá, stále zaznamenáváme významnou variabilitu geografickou – od nejvyšších hodnot v Japonsku (80/100 000) až po nejnižší hodnoty dosahované v USA (7/100 000) (8).

Adenokarcinom žaludku tvoří 90 % všech malignit žaludku, lymfomy 7 % a leiomyomy 3 %.

Incidence v Evropě se pohybuje kolem 22,6 % ze všech maligních nádorů trávicího traktu. Nahlášený počet nových zhoubných novotvarů žaludku v Evropě byl v roce 2000 130 810 případů. Prognóza karcinomu žaludku není stále příliš příznivá, v průměru je literaturou uváděno 5leté přežití pod 20 % (5).

Primární prevence se prozatím omezuje na obecnou eliminaci látek v potravě, které pokládáme za zdraví škodlivé – některé typy chemických přísad – emulgátory, stabilizátory, uzeniny, alkohol, kouření, z dalších například vyšší radiace. Sekundární prevence je zaměřena na potlačení nebo odstranění prekancerózních stavů – polypektomie, ošetření plošných lézí např. APC apod.

Mezi prekancerózní stavy žaludku řadíme chronickou atrofickou gastritidu, intestinální metaplázii (převážně III. typ), stavy po resekcích žaludku, hyperplaziotické polypy, adenomy a Ménétrierovu nemoc.

Objev *Helicobacter pylori* (HP) zasáhl i představy o etiopatogenezi rakoviny žaludku. Dle epidemiologických studií mortalita na rakovinu žaludku ve vyspělých zemích klesá, avšak v zemích Asie a Latinské Ameriky je její vysoký výskyt v korelaci s vyšší prevalencí HP infekce a ta s nižším socioekonomickým stavem obyvatel. Dle většiny provedených epidemiologických studií byly vypracovány hypotézy a modely patogeneze rakoviny žaludku, ze kterých vyplývá, že vlivem HP na zdravou žaludeční sliznici a spolupůsobením potravy s vysokým obsahem solí a koření se může rozvinout superficiální gastritida, která během cca 10–20 let může dále přejít v chronickou atrofickou gastritidu (2). Při tomto procesu se opět účastní vlivy stravy (sůl, dusitan, nízký obsah vitamínu C ulehčuje formování A-nitrozaminů). Při nedostatku protektivních složek (např. vitaminy A, C, E) a dlouhodobé expozici žlučovým kyselinám, např. při masivním duodenogastričním refluxu, se již mohou objevit ložiska s intestinální metaplázií. V případě protrahovaného negativního působení endo- i exogenních vlivů se na sliznici vyvíjejí dysplastické změny. Otázkou zůstává možnost tvorby dysplastických změn nezávisle na chronologické závislosti s intestinální metaplázií. V takovém terénu je již otázkou času rozvoj maligních změn v buňkách žaludeční sliznice (7).

Literatura

1. Giulini R et al. Barrett's esophagus. John Libbey Eurotext 2003; 433 s.
2. Hunt RH. Will eradication of HP infection influence the risk of gastric cancer? AMJ. 2004; 117/Suppl 5A: 87–91.
3. Jurgoš L a kol. Gastroenterologie. Bratislava, VEDA 2006; 688 s.
4. Kala Z a kol. Refluxní choroba jícnu – diagnostika a chirurgická léčba. Grada Publishing 2003; 148 s.
5. Keighley MRB. Gastrointestinal cancers in Europe. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: Suppl 3, 7–31.
6. Mařatka, Z. Gastroenterologie, Nakladatelství Karolinum 1999; 473 s.
7. O'Connor H, Sebastian S. The burden of HP infection in Europe. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 18: Suppl 3, 38–45.
8. Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal Disease. WB Saunders comp 1989; 986 s.

Chronická atrofická gastritida (zvláště typ C, ale částečně i B dle Sydney-klasifikace) s intestinální metaplázií vykazuje o 13 % vyšší riziko oproti zdravé populaci pro vznik karcinomu žaludku. Při perniciózní anémii zjišťujeme slizniční změny typu atrofické korpus-gastritidy, většinou s intaktní sliznicí antra s charakteristickou pozitivitou protilátek proti parietálním buňkám žaludku (APCA). Riziko vzniku malignity žaludku, která bývá převážně v proximální části, má poměrně široké rozpětí – od 0,5 % do 20 % (3, 6).

Intestinální metaplázie – zvláště tzv. proliferativní forma s různými stupni dysplázie (tzv. inkompletní), zvláště pak subtyp III, znamená pro pacienty vysoké riziko vzniku rakoviny žaludku a vyžaduje vysoký stupeň bdělosti ve smyslu častých endoskopických kontrol (3, 6).

Poresekcční stavy žaludku – klasický Billrothův typ II (B II) je známý vysokou rizikovostí maligního zvratu. Stále je u této skupiny pacientů považováno riziko 15x vyšší nežli ve zdravé populaci. Po operaci B II je zaznamenán rozvoj atrofické gastritidy již po 5 letech od operace a po 15 letech již postihuje 90 % operovaných pacientů, na rozdíl od typu B I, kde se tento typ prekancerózy objevuje až po 10–15 letech a je přítomen u 30 % pacientů (3, 6).

Závěr

Pro stále se zvyšující počty pacientů s diagnostikovaným nádorem jícnu je nutná 1. včasná endoskopická a histologická diagnostika, 2. účelná a maximálně účinná léčba refluxní choroby jícnu a 3. obecná dietetická prevence nádorových nemocí – nekuřáctví, snížený přísun alkoholu a karcinogenních látek ve stravě.

U rakoviny žaludku je zajímavý fakt, že i přes výrazný pokrok v diagnostice i léčbě se počet pacientů s 5letým přežíváním zvyšuje jen velmi pomalu. V posledním desetiletí je zaznamenán nárůst incidence včasného adenokarcinomu žaludku, který poskytuje větší spektrum řešení i lepší prognózu.

Článek vznikl za podpory projektu 2B06060

MUDr. Jiří Dolina, Ph.D.
Interní gastroenterologická klinika FN
Jihlavská 20, 623 00 Brno
e-mail: jdolina@fnbrno.cz