



SUPORTIVNA TERAPIJA KOD KARCINOMA JEDNJAKA

Mirjana Milanović¹, Srđan Milanović², Slavica Milović¹

1. Služba anesteziologije sa reanimatologijom, Klinčko-bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija
2. Služba radioterapije, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Mirjana Milanović, Vukova 9, Beograd, Srbija
Tel: +381641534750, Email: mirjanamitrasinovic@yahoo.com

SUPPORTIVE THERAPY IN ESOPHAGEAL CANCER

Mirjana Milanović¹, Srđan Milanović², Slavica Milović¹

1. Department of Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
2. Department of Radiotherapy, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia

Corresponding author: Mirjana Milanović, Vukova 9, Belgrade, Serbia
Tel: +381 64 1534750, Email: mirjanamitrasinovic@yahoo.com

SAŽETAK

Uvod: Karcinom jednjaka spada u deset najčešćih karcinoma u svetu sa visokom stopom smrtnosti. Etiologija je multifaktorijalna, nenasledni faktori rizika su pušenje, konzumiranje alkohola, gojaznost, a nasledni faktori rizika su Lynch-ov sindrom, Plummer-Vinson sindrom, Peutz-Jegers sindrom i Li-Fraumeni sindrom. Lečenje je multidisciplinarno, kombinovano, primenjuje se hemoterapija, radioterapija, imunoterapija i hirurgija. Od trenutka dijagnoze je neophodna i suportivna terapija u cilju ublažavanja i otklanjanja simptoma bolesti. Disfagija je prisutna kod skoro svih pacijenata sa karcinomom jednjaka. Gubitak veći od 5% ukupne telesne težine je povezan sa lošijom prognozom. Ređe se javljaju nelagodna i nejasan bol u grudima, promuklost, kašalj i bol u ždrelu. Lokalno invazivni tumori izazvati i druge simptome kao što su hematemeza, hemoptizije, melena, dispneja, kašalj, pleuralni izliv. Kod uznapredovalih tumora se mogu javiti i Horner-ov sindrom i sindrom gornje šuplje vene. Zahvatanje velikih krvnih sudova može dovesti do fatalnog krvarenja. U slučaju metastatske bolesti mogu biti prisutni i različiti simptomi u zavisnosti od lokalizacije.

Cilj: Cilj ovog pregleda literature je ukazivanje na važnost suportivne terapije u lečenju bolesnika sa karcinomom jednjaka.

Suportivna terapija kod karcinoma jednjaka: Svrha dobre suportivne terapije je umanjnjenje ili prevencija tegoba i obezbeđivanje najboljeg mogućeg kvaliteta života pacijenata. Kod karcinoma jednjaka, umanjnjenje simptoma značajno doprinosi produžetku života. Lečenje karcinoma jednjaka predstavlja zapravo i lečenje tegoba. S obzirom da je najčešći simptom ovih karcinoma disfagija, terapija osnovne bolesti će dovesti i do poboljšanja tegoba. Pacijentima koji imaju kompletnu ili tešku opstrukciju na bilo kom nivou jednjaka,

neophodno je obezbediti adekvatnu ishranu. Peroralna ishrana doprinosi boljem kvalitetu života. Pre započinjanja terapije bola je neophodna procena uzroka i osobina bola. Stepenasti pristup podrazumeva postepeno uvođenje analgetske terapije. Doziranje opioda i određivanje terapijske doze treba da bude u skladu sa važećim vodičima Svetske zdravstvene organizacije.

Zaključak: Pravovremena suportivna terapija doprinosi dužem preživljavanju kod karcinoma jednjaka u odmakloj fazi bolesti ali svakako i boljem podnošenju agresivnih režima kombinovanog lečenja pacijenata umanjeanjem toksičnih efekata terapije, što dovodi i do poboljšanja kvaliteta života.

Ključne reči: karcinom jednjaka, disfagija, bol, suportivna terapija

ABSTRACT

Introduction: Esophageal cancer is one of the ten most common cancers globally with a high mortality rate. The etiology is multifactorial, non-hereditary risk factors are smoking, alcohol consumption, obesity, and hereditary risk factors are Lynch syndrome, Plummer-Vinson syndrome, Peutz-Jaegers syndrome, and Li-Fraumeni syndrome. The treatment is multidisciplinary, and combined, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, and surgery are applied. From the moment of diagnosis, supportive therapy is necessary to alleviate and eliminate the symptoms of the disease. Dysphagia is present in almost all patients with esophageal cancer. A loss greater than 5% of total body weight is associated with a worse prognosis. Discomfort and vague chest pain, hoarseness, cough, and sore throat are less common. Locally invasive tumors cause other symptoms such as hematemesis, hemoptysis, melena, dyspnea, cough, and pleural effusion. Horner's syndrome and superior vena cava syndrome may also occur in advanced tumors. The involvement of large blood vessels can lead to fatal bleeding. In the case of metastatic disease, different symptoms may be present depending on the location.

Objective: The objective of this literature review is to indicate the importance of supportive therapy in the treatment of patients with esophageal cancer.

Supportive therapy in esophageal cancer: The purpose of good supportive therapy is to ensure the best possible quality of life for patients. In esophageal cancer, the reduction of symptoms significantly contributes to the extension of life. Esophageal cancer treatment is actually the treatment of symptoms. Given that the most common symptom of these cancers is dysphagia, treatment of the underlying disease will also lead to an improvement in symptoms. Patients who have a complete or severe obstruction at any level of the esophagus must be provided with adequate nutrition. Oral nutrition contributes to a better quality of life. Before starting pain therapy, it is necessary to assess the cause and characteristics of pain. A step-by-step approach involves the gradual introduction of analgesic therapy. Dosing of opioids and determining the therapeutic dose should be in accordance with the current guidelines of the World Health Organization.

Conclusion: supportive therapy contributes to longer survival in esophageal cancer at an advanced stage of the disease, and better tolerance of aggressive treatment regimens, reducing the toxicity, which leads to improved quality of life.

Keywords: esophageal cancer, dysphagia, pain, supportive therapy

UVOD

Karcinom jednjaka je osmi najčešći maligni tumor po učestalosti i šesti vodeći uzrok smrti od raka u svetu [1]. Nešto je drugačija situacija u Republici Srbiji, gde po podacima Registra za rak Instituta za javno zdravlje, kod oba pola karcinom jednjaka ne ulazi u prvih deset najčešćih malignih oboljenja [2]. Ipak, u pitanju je progresivna bolest sa lošom prognozom, sa ukupnim petogodišnjim preživljavanjem od oko 20%, za sve stadijume [3].

Etiologija karcinoma jednjaka je kompleksna, a u nastanku ove bolesti zajedničku ulogu imaju stečeni i urođeni faktori rizika. Stečeni faktori rizika su naravno pušenje, alkohol, infekcije humanim papiloma virusom (HPV), Barrrett-ov jednjak i gastroezofagealni refluks, dok su urođeni, genetski, faktori Lynch-ov sindrom, Plummer-Vinson sindrom, Peutz-Jegers sindrom i Li-Fraumeni sindrom [4].

Najčešća patohistološka forma karcinoma jednjaka je skvamocelularni karcinom (oko 80%), a potom dolaze adenokarcinom i još ređe drugi histopatološki nalazi karcinoma [5].

Ovi tumori se uglavnom otkrivaju u uznapreovalom stadijumu, prvenstveno zbog toga što su prvi simptomi nespecifični, a sa rastom tumora je jedan od prvih znakova bolesti otežan prolazak hrane - disfagija, nespecifične tegobe u sredogruđu, a zatim i bol, gubitak telesne mase. Dijagnoza i stadijum bolesti se određuje na osnovu kliničke slike, ezofago-gastroduodenoskopije sa biopsijom, CT grudnog koša, abdomena i karlice, ali po potrebi i endoskopske ultrasonografije, PET CT, pa čak i hirurški (eksplorativna laparoskopija). U dijagnostici svoje mesto imaju određivanje serumskih vrednosti tumorskih markera CEA, CA 19-9, Cyfra 21-1.

Odluka o načinu lečenja se donosi konzilijarno, u multidisciplinarnom pristupu, a u zavisnosti od stadijuma bolesti u trenutku dijagnoze, histopatoloških osobina tumora i opšteg stanja pacijenta (performans status). Konzilijum čini tim stručnjaka sastavljen od lekara različitih specijalnosti, hirurg, medikalni onkolog, radijacioni onkolog, patolog, a po potrebi i lekari drugih specijalnosti.

Lečenje je najčešće kombinovano, primenom hemoterapije, radioterapije, imunoterapije i hirurgije. S obzirom na agresivnu prirodu ovog oboljenja, kao i toksične efekte terapije, praktično od samog početka lečenja postoji potreba za suportivnom i palijativnom terapijom, kod svih stadijuma bolesti [6].

Cilj ovog pregleda literature je ukazivanje na značaj suportivne terapije u lečenju bolesnika sa karcinomom jednjaka.

KLINIČKA SLIKA KARCINOMA JEDNJAKA

Na pojavu simptoma može uticati lokalizacija primarnog tumora u jednjaku. Disfagija je prisutna kod skoro svih pacijenata sa karcinomom jednjaka. Oko 50% pacijenata ima bol prilikom gutanja. Ovi bolesnici kao i oni sa izraženom disfagijom imaju progresivan gubitak telesne mase. Gubitak veći od 5% ukupne telesne težine je povezan sa lošijom prognozom. Ređe se javljaju nelagoda i nejasan bol u grudima, promuklost, kašalj i bol u ždreću. Lokalno invazivni tumori izazvati i druge simptome kao što su hematemeza, hemoptizije, melena, dispneja, kašalj, pleuralni izliv, a traheoezofagealne ili bronhoezofagealne fistule koje mogu

dovesti do upornih pneumonija i medijastinitisa. Tumorska kompresija ili infiltracija levog nerva rekurensa se manifestuje promuklošću. Kod uznapredovalih tumora se mogu javiti i Horner-ov sindrom i sindrom gornje šuplje vene. Zahvatanje velikih krvnih sudova može dovesti do fatalnog krvarenja. Naravno, u zavisnosti od lokalizacije i veličine tumora, često se javlja bol u medijastinumu, leđima ili u abdomenu [7].

Takođe, u slučaju proširenosti bolesti, odnosno prisustva metastaza, mogu biti prisutni i različiti simptomi u zavisnosti od lokalizacije.

PRINCIPI SUPORTIVNE TERAPIJE KOD KARCINOMA JEDNJAKA

Svrha dobre suportivne terapije je umanjeње ili prevencija tegoba i obezbeđivanje najboljeg mogućeg kvaliteta života pacijenata [8]. Kod karcinoma jednjaka, umanjeње simptoma značajno doprinosi produženju života [6].

Disfagija

Kada je u pitanju disfagija, neophodno je dobro proceniti stepen oštećenja akta gutanja [9].

Gradus 0	Normalan unos čvrste hrane
Gradus 1	Moguće gutanje komada čvrste hrane manjih od 18 mm uz temeljno žvakanje
Gradus 2	Moguće gutanje polučvrste hrane (konzistencija hrane za bebe)
Gradus 3	Moguće gutanje samo tečnosti
Gradus 4	Nemoguće gutanje tečnosti ili salive

Lečenje karcinoma jednjaka predstavlja zapravo i lečenje tegoba. S obzirom da je najčešći simptom ovih karcinoma disfagija, terapija osnovne bolesti će dovesti i do poboljšanja tegoba. Kod uznapredovalih stadijuma, na prvom mestu se preporučuje zračenje, a zatim plasiranje ezofagealnih stentova, kontrola bola, adekvatna ishrana [10].

OPSTRUKCIJA JEDNJAKA I MALNUTRICIJA

Kod pacijenata koji imaju kompletnu ili tešku opstrukciju na bilo kom nivou jednjaka, neophodno je obezbediti adekvatnu ishranu, izvesti nutritivnu gastrostomu ili jejunostomu, PEG, ili ukoliko je moguće plasirati stent. Ukoliko je reč o pacijentima koji tek treba da započnu terapiju karcinoma jednjaka, ovo je neophodno pre otpočinjanja lečenja (hemo-radioterapije). Pothranjenost, pa čak i kaheksija su prisutne kod velikog broja bolesnika sa karcinomom jednjaka već u trenutku dijagnoze [11]. Peroralna ishrana čak iako je količinski manja od parenteralne ishrane doprinosi boljem kvalitetu života.

Bol

Pre započinjanja terapije bola je neophodna procena uzroka i osobina bola. Stepennasti pristup podrazumeva postepeno uvođenje analgetika počev od paracetamola i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), preko oralnih formulacija morfina, transdermalne primene fentanila pa i intravenskog puta za brzu kontrolu bola.

Doziranje opioda i određivanje terapijske doze treba da bude u skladu sa važećim vodičima Svetske zdravstvene organizacije, Evropskog udruženja medikalnih onkologa ili drugih međunarodnih udruženja fokusiranih na ovu oblast [12, 13, 14]. U pogledu davanja dugo delujućih opioda sa produženim oslobađanjem, nema puno opcija kao što su transdermalna primena fentanila ili buprenorfina, ali postoje preparati oksikodona i morfin sulfata u obliku kapsula koje se mogu otvoriti tako da se sadržaj može uneti peroralno ili preko stome [15]. U terapiji bola se koriste i pregabalin za neuropatski bol, ali i kortikosteroidi imaju značajno dejstvo, naročito kada je prisutna inflamatorna komponenta. Radioterapija može doprineti kontroli bola, pogotovo kod koštanih metastaza. Preporučuju se kratkotrajni hipofrakcionisani režimi, prvenstveno Single Shot, u dozi TD 8 Gy u jednoj frakciji. Nakon sprovedene palijativne radioterapije umanjeње bola nastupa u periodu 2 do 4 nedelje od ozračivanja.

MUČNINA I POVRAĆANJE

Uzroci nastanka mučnine mogu biti različiti, počev od mehaničke opstrukcije do mukozitisa izazvanog hemoterapijom ili zračenjem, dehidracije i neželjenim dejstvima analgetske terapije. U terapiji ovih simptoma kod karcinoma jednjaka se koriste metoklopramid, 5-hidrotriptaminski agonisti, sedativni antiemetici, kortikosteroidi, anksiolitici, u zavisnosti od utvrđenog uzroka [10].

KRVARENJE I ANEMIJA

Pojava akutnog krvarenja iz karcinoma jednjaka je najčešće uzrokovana krvarenjem sa površine tumora ali može ukazati i na infiltraciju krvnih sudova većeg kalibra (aorta). Terapija je supstituciona i ukoliko je moguće endoskopskom elektrokoagulacijom. Kod hroničnog krvarenja iz tumora se preporučuje hemostatska zračna terapija [6].

ZAKLJUČAK

Karcinom jednjaka je agresivna maligna bolest koja je od samog početka komplikovana narušavanjem opšteg stanja pacijenta zbog neadekvatne ishrane. Veliki broj bolesnika već u trenutku dijagnoze se nalazi u uznapređovalom stadijumu bolesti i imaju značajan gubitak telesne mase, kao posledicu disfagije ili mehaničke opstrukcije. Takođe je vrlo često prisutan bol, ali i drugi simptomi koji doprinose lošem opštem stanju ovih pacijenata.

Pravovremena suportivna terapija doprinosi dužem preživljavanju kod karcinoma jednjaka u odmakloj fazi bolesti ali svakako i boljem podnošenju agresivnih režima kombinovanog lečenja pacijenata umanjeњem toksičnih efekata terapije, što ukupno dovodi i do poboljšanja kvaliteta života pacijenata i njihovih porodica.

SUKOB INTERESA I FINANSIRANJE

Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

Ovaj rad nije financiran od strane nijedne institucije, organizacije ili fonda. Istraživanje i priprema rukopisa sprovedeni su isključivo u okviru redovnih profesionalnih aktivnosti autora.

REFERENCE:

1. World Health Organization (WHO) International Agency for Research on Cancer (IARC) Global Cancer Observatory (GLOBOCAN): Cancer Today. 2020. [(accessed on 25 August 2022)]. Available online: <http://gco.iarc.fr/today>
2. Maligni tumori u Republici Srbiji 2020. Registar za rak u Republici Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. 2022.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
4. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2013. National Cancer Institute; 2021.
5. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23 (5): 700–713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 1; 2023.
7. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of Radiation Oncology. 7th ed. Wolters Kluwer; 2019.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Palliative Care. Version 1; 2023.
9. Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, et al. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut* 1995;37:505-508.
10. Pichel RC, Araújo A, Domingues VDS, Santos JN, Freire E, Mendes AS, Romão R, Araújo A. Best Supportive Care of the Patient with Oesophageal Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 19;14(24):6268. doi: 10.3390/cancers14246268. PMID: 36551753; PMCID: PMC9776873.
11. Hébuterne, X.; Lemarié, E.; Michallet, M.; De Montreuil, C.B.; Schneider, S.; Goldwasser, F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2014, 38, 196–204.
12. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.
13. Fallon, M.; Giusti, R.; Aielli, F.; Hoskin, P.; Rolke, R.; Sharma, M.; Ripamonti, C.; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2018, 29, iv166–iv191.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Adult Cancer Pain. Version 2; 2022.
15. Guyer DL, Almhanna K, McKee KY. Palliative care for patients with esophageal cancer: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2020 Sep;8(17):1103. doi: 10.21037/atm-20-3676. PMID: 33145322; PMCID: PMC7575932.