

## Zakaj ima rak požiralnika tako slabo prognozo?

Miha Sok

### EPIDEMIOLOGIJA PRI NAS IN V SVETU

Čeprav štejemo rak požiralnika za tipično pivski rak, so v svetu odkrili največjo incidenco (preko 100 primerov na 100.000 prebivalcev) v področjih okrog Kaspijskega jezera, naseljenih pretežno z muslimanskim življem, ki mu religija uživanje alkohola celo prepoveduje. V nastanek te bolezni se torej poleg pretiranega uživanja alkohola in kajenja vpletajo tudi dejavniki okolja (suha klima in močno alkalna prst) ter načini prehranjevanja (prekajeno meso in ribe ob pomanjkanju sveže zelenjave in sadja). Na splošno incidenca v svetu niha med 2.5 in 5 primerov na 100.000 in je za več kot polovico manjša pri ženskah. V Sloveniji beležimo po podatkih Registra raka (1) v letih 1991-1995 povprečno incidenco 8.1/100.000 pri moških in 1.4/100.000 pri ženskah. V vinorodnih predelih Slovenije pa je incidenca tudi več kot dvakrat večja od povprečne (2).

### DEJAVNIKI TVEGANJA PRI NAS

Pomembni dejavniki tveganja pri nas so stanja po kavstični poškodbi požiralnika (tveganje je več kot 1000-krat večje) in tiloza, tj. redka avtosomna dominantna bolezen s hiperkeratozo dlani in stopal ter orofaringealno levkoplakijo, pri kateri bolniki do 65. leta starosti v 90% zbolijo za rakom požiralnika. Ogroženi so tudi bolniki z ahalazijo kardije. Če imajo kronični zastoj hrane v požiralniku, je pri njih 15 let po pričetku bolezni tveganje za nastanek raka do 40-krat večje (3).

### USPEŠNOST ZGODNJE DETEKCIJE

Organizirano zgodnje odkrivanje s preventivnimi endoskopijami pri nas ne pride v poštev, ker je incidenca nizka. Po mednarodnih onkoloških kriterijih bi bili preventivni pregledi upravičeni pri letni incidenci nad 80/100.000 prebivalcev. So pa preventivni ezofagoskopski pregledi popolnoma upravičeni pri skupinah ljudi s povečanim tveganjem (3). Pri nas izvajamo endoskopske preglede pri vseh bolnikih iz zgoraj naštetih rizičnih skupin vsaka tri leta (4). Ker pa gre za redka stanja in bolezni, uspemo s pomočjo takih preventivnih pregledov ugotoviti bolezen v začetnem stadiju le izjemoma.

### NAJPOGOSTEJŠE HISTOLOŠKE OBLIKE RAKA POŽIRALNIKA

Pri nas predstavlja ploščatocelični karcinom še vedno skoraj 90% raka na požiralniku. V zahodnem svetu pa ugotavljajo

vedno več adenokarcinoma požiralnika; le-ta predstavlja že več kot polovico vseh malignomov, incidenca pa še narašča. Adenokarcinom vznikne iz Barrettovega požiralnika, ki je posledica kroničnega gastroezofagealnega refluksa (5). Adenokarcinom požiralnika je značilen za ljudi z belimi ovrtniki. Ti bolniki imajo ponavadi visok življenjski standard, radi dobro jedo, so prekomerno prehranjeni, imajo stresne poklice in pogosto kronični gastroezofagealni refluks. Spremenjena histološka slika pa žal po najnovejših statistikah ne pomeni tudi večje možnosti za preživetje.

### ZAKAJ JE PREŽIVETJE BOLNIKOV Z RAKOM POŽIRALNIKA SLABO?

V knjigi Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji (6) najdemo rak požiralnika v skupini tistih rakov, pri katerih preživetje že v prvem letu po diagnozi strmo pade pod 20%, petletno pa je nižje kot 5%. Gre za rak z najslabšo prognozo, podobno kot rak trebušne slinavke, žolčnih vodov, jeter in pljuč. Vzrokov za slabo preživetje je več.

### Lokalna razširjenost raka ob diagnozi

Naši bolniki imajo podobno kot v drugih državah ob prvem stiku z zdravnikom že lokoregionalno napredovalo bolezen. Vzrokov za kasno diagnozo je več. Gre za socialno bolezen. Bolniki so v veliki večini ljudje z dna družbene lestvice, socialno ogroženi alkoholiki in kadilci, ki po pravilu zanemarjajo skrb za svoje zdravje. 80% bolnikov je z lokalno napredovalim rakom, ki ga označimo po razrasti tumorja kot T3 ali T4 tumor.

### Rak požiralnika zelo zgodaj metastazira

Že pri bolnikih s T2 tumorjem (ki vrašča le v submukoza požiralnika) najdemo pri polovici primerov metastaze v mediastinalnih bezgavkah (4). Lahko si zamislimo, kakšen je status bezgavk pri višjih stadijih, npr. T3 tumorju, ko tumor vrašča v adventicijo, ali pri T4 tumorju, ko tumor vrašča v sosednje vitalne organe. Naslednja težava pri metastaziranju je, da rak požiralnika ne pozna nobenih anatomskih ali fizioloških mej. Širi se po bogatem submukoznem limfatičnem pletežu požiralnika v mediastinum in navzdol v bezgavke ob želodcu ter navzgor v vratne bezgavke. Kam zaseva, je odvisno od mesta vznika raka v požiralniku. Metastatske bezgavke najdemo v posameznih regijah izven prsnega koša v 20-70%. Širjenje poteka tudi ob bogatem vegetativnem živčnem pletežu (7).

### Meje kirurgije

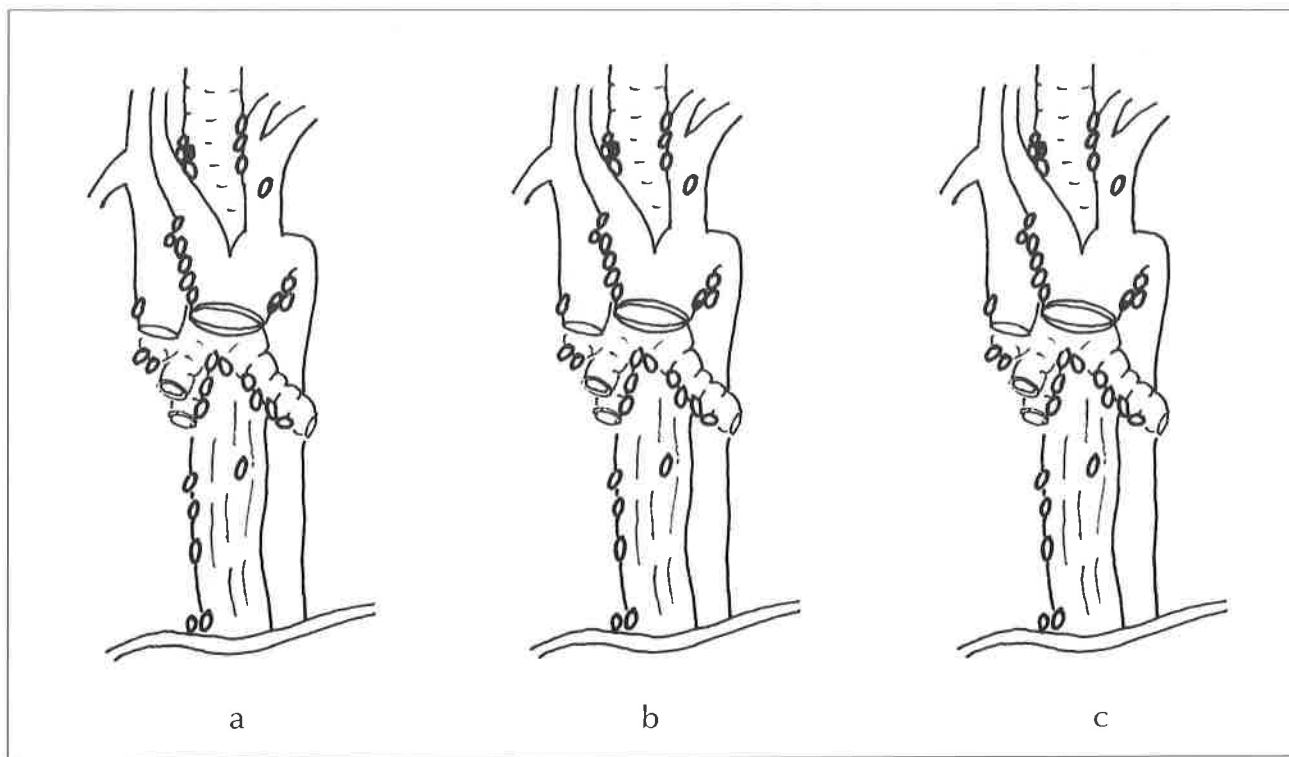
Rak požiralnika je kirurška bolezen. Praviloma pri vseh bolnikih nastane enkrat v kronološkem poteku bolezni taka maligna ovira v požiralniku, da bolnik postane hudo disfagičen ali afagičen. Od vsega začetka je odstranitev tumorja zato najbolj smiselna operacija. Sama resekcija požiralnika je danes sicer varna in enostavna, čeprav moramo vedeti, da spada med večje operacije z velikim tveganjem. Velikokrat pa tumorja ne moremo odstraniti ali pa operacija ni smiselna. Operacijsko tveganje je veliko, ker so bolniki zaradi raka in stradanja **imunsko kompromitirani**, ponavadi shujšani zaradi dolgotrajne disfagije, večina med njimi so kadilci in alkoholisti z vsemi boleznimi, ki jih prinaša tako življenje. To so praviloma starejši bolniki, največkrat so stari več kot 60 let. S starostjo so povezane tudi **pridružene bolezni**, ki lahko še dodatno povečajo operacijsko tveganje. Zato ni čudno, da imajo tudi veliki in priznani kirurški centri po svetu do 20% pooperativno smrtnost, ki pa je seveda odvisna tudi od izbire bolnikov za operacijo (7). **Vseh bolnikov zato ne operiramo**. Operirati ni smiselno, če je bolnikov Karnovski indeks majhen, če je operacijsko tveganje preveliko in če je bolnikova pričakovana življenjska doba krajša od 2 mesecev.

Največje možnosti za ozdravitev imajo bolniki, pri katerih smo naredili radikalno operacijo - **R0 resekcijo** (7,8). Takih resekcij pa tehnično in zaradi visokega stadija ob operaciji naredimo le malo. Obseg resekcije požiralnika ponavadi ni problematičen - reseciramo čim več požiralnika. Vprašljiva pa je resekcija regionalnih in oddaljenih bezgavk (slika 1).

Glede na lego primarnega tumorja v požiralniku so regionalne bezgavke sicer v mediastinumu, lahko pa so tudi na vratu, če raste rak v vratnem delu in suprakarinalno, ali v trebuhu, če raste infrakarinalno. Pri operaciji so težko dostopne bezgavke ob levem povratnem živcu in bezgavke v aortopulmonalnem oknu, pa tudi globoke vratne bezgavke. V nekaterih centrih zagovarjajo rutinsko resekcijo bezgavk iz vseh treh regij - suprapankreatične, mediastinalne in vratne - ter s tem dosegajo lepo petletno preživetje (8). Kako problematična in nedorečena je resekcija bezgavk, pa pove podatek, da delajo v nekaterih velikih in priznanih kirurških centrih po svetu izključno transhiatalno resekcijo požiralnika (9). Pri tej operaciji ne odpremo prsnega koša - požiralnik s tumorjem odstranimo, ne moremo pa sistematično resecirati bezgavk v mediastinumu in na vratu. Pri taki operaciji, ki je v nasprotju z osnovnimi principi onkološke kirurgije - sistematično resecirati čim več bezgavk - pa je rezultat presenetljiv. Operativna smrtnost je med najmanjšimi, petletno preživetje pa je popolnoma primerljivo z obsežnejšimi in natančnejšimi transtorakalnimi resekcijami in znaša do 30% (9).

### Meje radioterapije in kemoterapije

Radioterapija in kemoterapija sami zase ne pripomoreta pomembno k izboljšanju preživetja (10). S kombinacijo obeh pa pogosto dosežemo dober klinični odgovor, to je zmanjšanje težav, vendar je preživetje tako zdravljenih bolnikov v primerjavi z bolniki, ki so zdravljeni zgolj kirurško, krajše.



Slika 1. Standardna (a), razširjena (b) in totalna (c) mediastinalna limfadenektomija.

### KAKŠNE SO MOŽNOSTI PALIATIVNIH POSEGOV?

Paliativni **kirurški** in **endoskopski** posegi ostajajo še vedno pomemben del zdravljenja bolnikov z rakom požiralnika. Danes postaja vedno bolj jasno, da cilj zdravljenja raka požiralnika ni zgolj podaljšati preživetje, ampak tudi ohraniti čim boljše kvaliteto življenja med zdravljenjem in po njem. Paliativni posegi morajo zato služiti ne le ohranjanju ampak predvsem kvaliteti preostalega življenja. Na različne načine skušamo omogočiti primerno in zadostno hranjenje: požiralnik rekanaliziramo z laserjem, vstavimo ezofagealni tubus ali pa se odločimo za zadnjo možnost - gastrostomo. Bolniki po paliativnih operacijah živijo povprečno še pol leta (11).

Zadovoljivo paliacijo tako disfagije kot bolečin lahko nekaterim bolnikom nudimo tudi z intraluminalno in perkutano radioterapijo. Prednost teh metod je predvsem v možnosti ambulantnega zdravljenja (12).

### JE NA OBZORJU KAJ NOVEGA?

Tako kot se to dogaja pri večini tumorjev, bo najverjetneje tudi pri zdravljenju raka požiralnika potrebno združiti znanje vseh onkoloških metod. Trenutno največ obeta predoperativna kombinacija kemoterapije in radioterapije. Z uporabo kemoterapevtikov cisplatinola in 5-FU ob sočasnem obsevanju je pri približno 1/3 bolnikov z napredovalim (T3 in T4) karcinomom požiralnika možno doseči celo popoln klinični odgovor (13). Ker so pri takih bolnikih R0 resekcije pogostejše, lahko vsaj pri njih pričakujemo tudi podaljšanje preživetja.

### IN ZAKLJUČKI?

V Sloveniji z dosedanjimi rezultati zdravljenja raka požiralnika ne moremo biti zadovoljni. Ker ima velika večina bolnikov ob diagnozi že napredovalo (inoperabilno) bolezen, so možnosti zdravljenja bistveno manjše. S pomočjo kombiniranega onkološkega zdravljenja lahko izbranim bolnikom nudimo boljše perspektivo, vendar uspešnosti zdravljenja ne moremo vnaprej predvideti. V klinične študije je zato treba vključiti večje število za terapijo sposobnih bolnikov. Ob taki odločitvi pa se moramo zavedati, da so kombinirani načini zdravljenja tudi dražji.

Čakanje na ponovno epidemijo bolezni vinske trte, ki je v zgodovini že pripomogla k zmanjšanju obolevnosti za pivskimi oblikami raka, pa danes ne obeta dosti. V rdečih vinih so našli celo zdravilo. Preostane nam še zdravstvena,

mentalna in prehrabena vzgoja prebivalcev, pa mogoče še obdavčitev žganih pijač.

### Literatura

1. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1996.
2. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.
3. Stein HJ and panel of experts. Esophageal cancer; screening and surveillance. Results of a Consensus Conference held at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Dis Esoph 1996; 9:3-19.
4. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. Endoscopy 1993; 25:156-61.
5. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma. Hum Pathol 1994; 25:982-93.
6. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulic T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Cancer patients survival in Slovenia 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
7. Fumagalli U and panel of experts. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a Consensus Conference held at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Dis Esoph 1996; 9:30-8.
8. DeMeester AR, Attwood SE, Smyrke TC et al. Surgical therapy in Barrett's esophagus. Ann Surg 1990; 212:528-42.
9. Orringer MB, Marschall B, Stirling MC. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105:265-77.
10. Benulič T, Jančar B. Treatment of advanced esophageal cancer by means of irradiation, cisplatin and 5-fluorouracil. Neoplasma 1995; 42:141-5.
11. Brumm R and panel of experts. Staging and risk-analysis in esophageal carcinoma. Results of a Consensus Conference held at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Dis Esoph 1996; 9:20-9.
12. Fisher SA, Brady LW. Esophagus. In: Perez CA, Brady LW eds. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott, 1997: 1241-58.
13. Ruol A and panel of experts. Multimodality treatment for non-metastatic cancer of the thoracic esophagus. Results of a Consensus Conference held at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. Dis Esoph 1996; 9:39-55.