

Značilnosti raka požiralnika in raka želodca

Vaneja Velenik

Uvod

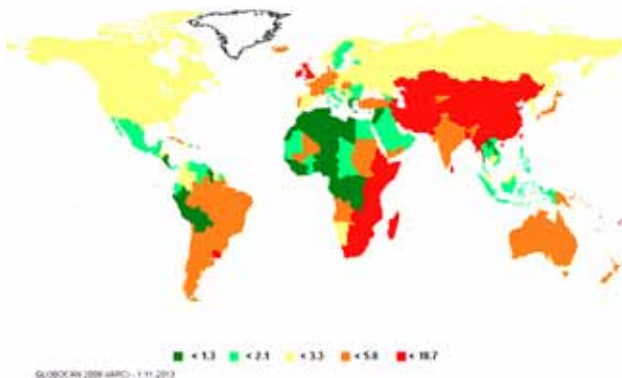
Po podatkih Globocana je v letu 2008 za rakom zbolelo 12,7 milijona ljudi in umrlo zaradi njega 7,6 milijona ljudi (1). Kar 56 % novih primerov in 63 % smrti zaradi raka so zabeležili v manj razvitih področjih sveta. Najpogostejši so bili pljučni rak (1,61 milijona, 12,7 % vseh), rak dojke (1,38 milijona, 10,9 % vseh) ter rak debelega črevesa in danke (1,23 milijona, 9,7 % vseh). Najpogostejši vzrok smrti zaradi raka so bili pljučni rak (1,38 milijona, 18,2 % vseh), rak želodca (738 tisoč smrti, 9,7 % vseh) in rak jeter (696 tisoč smrti, 9,2 % vseh).

Predvidevanja o bremenu raka so še bolj črnogleda. Leta 2030 naj bi za to boleznijo na novo zbolelo 20,3 milijona ljudi in umrlo zaradi raka 13,2 milijona ljudi. Incidenca naj bi se torej povečala za 75 %, v slabše razvitih deželah pa naj bi se skoraj podvojila v primerjavi z letom 2008. Rak bo glavni vzrok morbiditete in mortalitete v vsaki deželi sveta. Vseprisod bomo opazovali porast deleža raka debelega črevesa in danke, raka dojke ter raka prostate, v najrazvitejših deželah tudi raka pljuč pri ženskah. Incidenca raka želodca in raka materničnega vratu bosta v upadanju, prav tako pa tudi rak pljuč pri moških v razvitih deželah (2).

Rak požiralnika

Za rakom požiralnika letno zbolijo 482 tisoč in umre 407 tisoč ljudi. Je osmi najpogostejši rak (1 % vseh rakov) in šesti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (4,6 % vseh rakov) (1). Je bolezen z izredno visoko umrljivostjo, saj kar 83 % bolnikov zaradi nje tudi umre. Življenjsko tveganje za pojav raka požiralnika je 0,8 % pri moških in 0,3 % pri ženskah ter narašča s starostjo. Srednja starost ob diagnozi je 67 let (3). Incidenca po svetu je zelo različna. V deželah z visoko obolevnostjo je kar 60-krat višja kot v deželah z nizko. Najpogostejši je na Kitajskem, v Iranu, Južni Afriki, Indiji in deželah nekdanje Sovjetske zveze.

Slika 1. Incidenca raka požiralnika v svetu



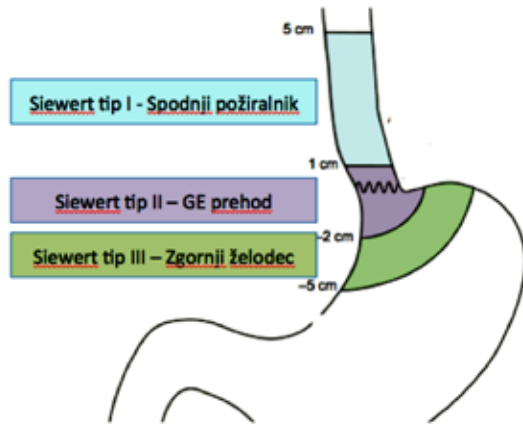
V zadnjih 30 letih opazamo velik epidemiološki premik v lokalizaciji in histološkem tipu bolezni. V 70. letih prejšnjega stoletja je bilo 90 % rakov požiralnika ploščatoceličnih (PCC). PCC je še vedno najpogostejši histološki tip raka požiralnika v endemskih področjih. V zahodnem svetu pa narašča incidenca adenocarcinoma (AC) gastroezofagealnega (GE) prehoda, proksimalnega želodca in distalnega požiralnika za 5 do 10 % letno in sedaj predstavlja 50 % vseh rakov požiralnika na zahodu. Incidenca PCC je 3-krat višja pri temnopoltih ljudeh v primerjavi z belci, AC pa je pogostejši pri belcih. Eden od razlogov za ta epidemiološki premik je lahko sprememba v prevalenci običajnih dejavnikov tveganja za AC in PCC.

Glavna dejavnika tveganja za PCC požiralnika sta kajenje in uživanje alkohola. Omejevanje kajenja lahko torej pojasni upadanje incidence PCC v zadnjih treh do štirih dekadah. Ostali pomembni etiološki dejavniki so ahalazija, kemikalije (posebno nitrozamini, bakterijski ali glivični toksini) in morebiti pogosto pitje vročih pijač (4).

Dedni vzrok raka požiralnika so ugotovili pri ljudeh s tilozo ali neepidermolitično palmoplantarno keratodermo. Bolniki imajo stanjšano kožo na dlaneh in podplatih ter visoko incidenco pojava PCC. Gre za avtosomno dominantno bolezen z mutacijo na kromosomu 17q (5).

Najpomembnejši dejavniki za AC požiralnika so gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB) in Barrettov ezofagus (BE). GERB je pogost v zahodnem svetu, saj prizadene 30 % odrasle populacije. Pogostejši je pri debelih ljudeh. Ploščatocelični epitel distalnega požiralnika se pri 8 do 10 % ljudi z GERB-om prične spreminjati (metaplazirati) v žlezni epitel, z visokim tveganjem za razvoj AC. Prevalenca AC pri bolnikih z BE je 10 do 64 %, kar je 40-krat več kot pri ostali populaciji. Kljub vsemu pa je letna stopnja transformacije BE v rak požiralnika le 0,5% ali manj, kar povzroča polemike o strategiji spremljanja (glede na ceno v primerjavi z učinkovitostjo) teh bolnikov (6). Debelost sama poveča tveganje za 3- do 4-krat, kajenje pa za 2- do 3-krat. Infekcija s *Helicobacter pylori* zmanjša tveganje za pojav GERB-a in ščiti pred nastankom AC-eja. Seveda pa imajo ti bolniki višje tveganje za pojav raka želodca (6).

Glede na različno histologijo rakov požiralnika, epidemiologijo, patogenezo in biologijo PCC ter AC sta American Joint Committee on Cancer (AJCC) in tudi National Cancer Comprehensive Network (NCCN) leta 2010 ločila njuni TNM klasifikaciji. Tudi smernice zdravljenja so različne. Bolniki s Siewert I ali II adenokarcinomom GE prehoda so zdravljeni kot rak požiralnika, Siewert III pa so pravi raki želodca in se tako tudi zdravijo.

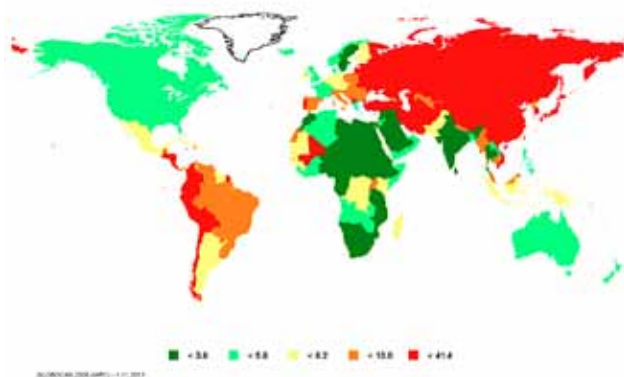
Slika 2. Siewertova klasifikacija raka požiralnika in želodca

Osnovna metoda za potrditev bolezni je ezofagogastroduodenoskopija z biopsijo. Po potrditvi diagnoze potrebujemo endoluminalni UZ za oceno lokalne razširjenosti bolezni. V kolikor z endoskopom ne moremo mimo tumorja (pri približno 30 % bolnikov), je njegova ocena omejena. V tem primeru lokalno razširjenost ocenjujemo s CT prsnega koša. Obvezna preiskava za ugotavljanje oddaljenih zasevkov je PET-CT, ki v kar 15 % pokaže okultno ekstrapertitonealno metastatsko bolezen, ki pa na CT ni bila vidna (7). Nedavno objavljene raziskave nakazujejo, da ima PET-CT tudi prognostični pomen, saj z njim ugotavljamo odgovor na predoperativno zdravljenje. Bolniki z dobrim in zgodnjim odgovorom imajo boljše preživetje kot bolniki brez odgovora (8). Bronhoskopijo izvajamo pri bolnikih s potencialno resektabilnimi tumorji nad karino, zaradi ocene prodora v dihalne poti.

Najpomembnejši napovedni dejavnik za izhod bolezni je prizadetost področnih bezgavk. Ostali pomembni so še globina prodora tumorja, prisotnost oddaljenih zasevkov, limfovaskularna invazija, izguba telesne teže za več kot 10 % in sposobnosti za samo zdravljenje.

Rak želodca

S skoraj milijon novih primerov letno in več kot 736 tisoč primerov smrti zaradi njega je rak želodca četrti najpogostejši

Slika 3. Incidenca raka želodca v svetu

rak (7,6 % vseh rakov) in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v svetu (9,6 % vseh smrti zaradi raka) (1). Največjo obolevnost za rakom želodca beležijo v Aziji, z več kot 73 % vseh novih primerov. Kitajska s 47 % vseh novih primerov je po incidenci vodilna dežela. Pogost je tudi v osrednji Ameriki in v južni Afriki. Pojavnost narašča s starostjo (1).

Incidenca se razlikuje tudi glede na raso in spol. Moški zbolevajo 2-krat pogosteje kot ženske in temnopolto prebivalstvo 2-krat pogosteje kot belci. Tudi smrtnost moških zaradi raka želodca je 2-krat višja kot žensk in temnopoltega prebivalstva 2-krat višja kot belcev (9).

Raziskave pri priseljencih v ZDA so pokazale, da se v populaciji z visokim tveganjem za pojav raka želodca (npr. Korejci) ob selitvi na Zahod in ob spremembi prehrabnih navad to tveganje drastično zmanjša. Nizek vnos zelenjave in sadja ter visok vnos soli, nitratov in dimljene ter prekajene hrane namreč zveča tveganje za pojav raka želodca.

S *Helicobacter pylori* je okužena približno polovica svetovnega prebivalstva. Okuženi s *H.pylori* imajo 3-krat večje tveganje za pojav raka želodca kot neokuženi. *H.pylori* je kot karcinogen povzročitelj vsaj 300 tisoč novih primerov raka želodca letno na svetu. Incidenca intestinalnega tipa raka želodca pada predvsem zaradi upadanja prevalence infekcije s *Helicobacter pylori* (10). Večje tveganje imajo tudi osebe s krvno skupino A ali s perniciozno anemijo. Vloga genetskih dejavnikov še vedno ni povsem jasna. Družinske raziskave so pokazale, da imajo sorodniki zbolelih za rakom želodca 2- do 3-krat večje tveganje, da tudi sami zbolijo. Rak želodca se lahko pojavi tudi v redkih dednih sindromih, kot so: družinska adenomatozna polipoza črevesa; hereditarni nepolipozni rak debelega črevesa; Peutz-Jeghersov sindrom; Li-Fraumenijev sindrom, kjer gre za mutacijo v p53 tumor supresorskem genu; hereditarni difuzni rak želodca, kjer gre za avt. dom. mutacijo CDH1 (E-cadherin) gena na 16. kromosomu, ki kodira proteine celične adhezije.

Kemoprevencija je relativno novo področje raziskav. Leta 2012 je bil objavljen sistematični pregled vloge rednega jemanja aspirina v pojavu rakov v raziskavah med leti 1950 in 2011. Ob rednem jemanju aspirina se je zmanjšalo tveganje za pojav raka debelega črevesa in danke, za rak požiralnika, želodca, žolčnih vodov ter dojke. Prav tako je bil zmanjšan delež rakov z oddaljenimi zasevki (11).

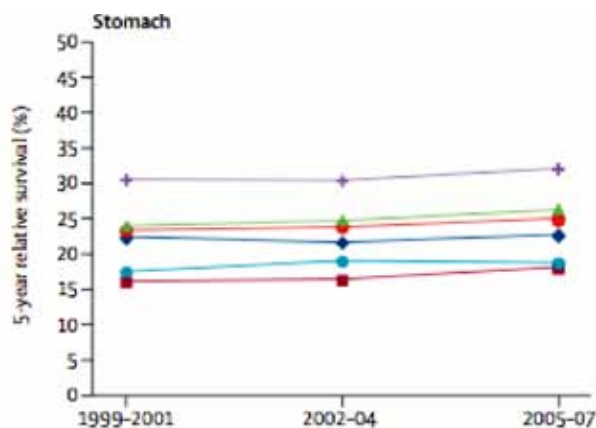
Obstaja več patohistoloških klasifikacij raka želodca. Bohrmannova klasificira adenokarcinom po makroskopskem videzu na štiri tipe: polipoidni, ulcerativni, ulcerativni/infiltrativni in infiltrativni. Svetovna zdravstvena organizacija jih ločuje po histološkem tipu: skvamozni, adeno, adenoskvamozni, nediferenciran in drobnocelični; adenokarcinom je dalje deljen na papilarni, tubularni, mucinozni in pečatnocelični. Po Laurenovi klasifikaciji delimo adenokarcinom na intestinalni in difuzni tip (12). Za intestinalnim tipom zbolevajo starejši ljudje, več je moških, tumor je običajno dobro diferenciran, s tvorbo žlez, eksofitečnega videza, najpogosteje v antrumu ali na krivini, širi se hematogeno, najpogosteje v jetra, 5-letno preživetje je več kot 20 %. Za difuznim tipom zbolevajo mlajši, incidenca je pri obeh spolih približno enaka, je običajno slabo diferenciran, na korpusu ali pa zajame cel želodec (linitis plastica), etiologija je neznana, širi se neposredno (peritonej), preživetje pa je manj kot 20 %. Intestinalni tip je

pogostejši v deželah z visoko incidenco raka želodca. Difuzni tip je veliko redkejši in ne opažamo geografskih razlik. Približno 14 % vseh rakov želodca je mešanega tipa, ki ima agresivnejši potek kot ostala dva, s pogosto lokalno invazijo in prizadetostjo področnih bezgavk. Mingova klasifikacija loči glede na način tumorske rasti in invazivnost ekspanzivni tip, ki je polipoiden ter površinsko rastoč in infiltrativni, ki je skoraj vedno difuzni, slabše diferenciran, s slabšo prognozo. Intestinalna metaplazija ima vlogo pri nastanku intestinalnega, ne pa tudi infiltrativnega tipa.

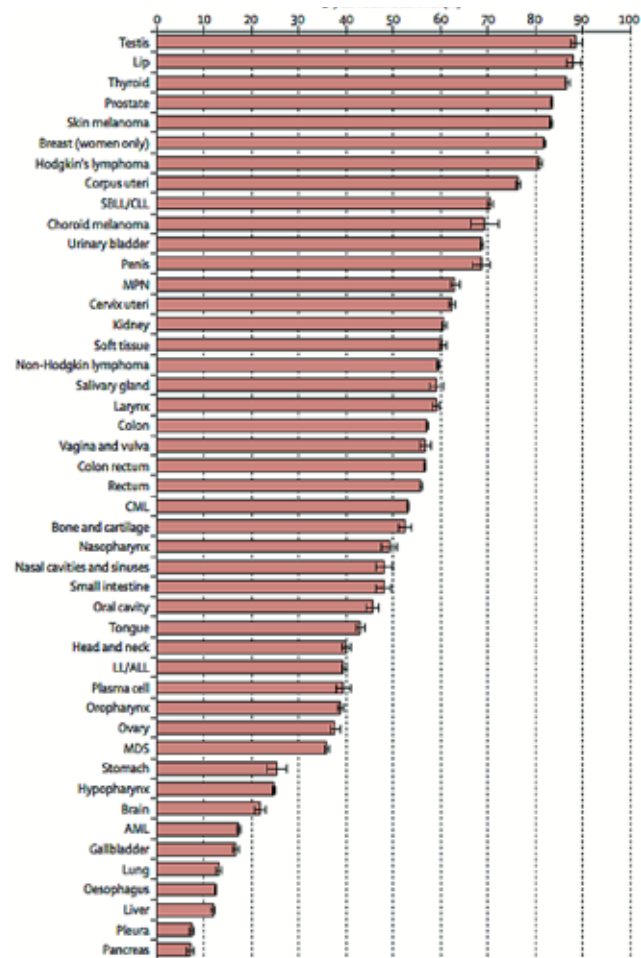
Osnovna diagnostična preiskava je endoskopija z biopsijo. Sledi CT prsnega koša in trebuha. Mnenja o potrebi EUZ v lokalni zamejitvi boleznih so deljena. Laparoskopija pri začetnih tumorjih (cT1 in cT2) ni potrebna, priporočena pa je pri tumorjih cT3 in cT4. S preiskavo lahko zgodaj odkrijemo peritonealno karcinozo, posebno pri bolnikih z velikimi tumorji ali histološko difuznim tipom ter tako spremenimo zdravljenje iz prvotno načrtovanega radikalnega v paliativno. Zavedati pa se moramo tudi, da FDG kopičijo le dve tretjini tumorjev. Združenje torakalnih kirurgov je mnenja, da uporaba PET-CT preiskave v zamejitvi boleznih ni podprta z raziskavami in naj bi se rutinsko ne izvajala (8).

Raka požiralnika in želodca sta velika javno-zdravstvena problema, saj gre za bolezni z visoko umrljivostjo. Petletno relativno preživetje za rakom želodca je še vedno slabo. Za bolnike, zbolele v letih 1999–2001 je bilo 23,3 % in se je z naraščanjem starosti zbolelih nižalo, v letih 2005–2007 pa je bilo le malo višje, 25,1 % (slika 3) (13). Preživetje bolnikov v Sloveniji, zbolelih v obdobju 2000–2007, je bilo 26,6 %. Preživetje bolnikov z rakom požiralnika je še nižje kot z rakom želodca. Večina bolnikov ima ob diagnozi metastatsko bolezen in njihovo preživetje je manj kot eno leto. Preživetje vseh bolnikov ocenjujejo na okrog 13 %, v Sloveniji 8,3 % (slika 4) (13).

Slika 4. EUROCARE 5: Preživetje bolnikov z rakom želodca v letih 1999–2007



Slika 5. EUROCARE 5: Starostno prilagojeno relativno preživetje bolnikov z rakom, diagnosticiranih v letih 2000–2007



Zaključek

Tako rak želodca kot rak požiralnika sta agresivni bolezni z visoko umrljivostjo. Kljub uspešnejšemu zdravljenju omejenih rakov se preživetje metastatske bolezni ni bistveno spremenilo. Z boljšim razumevanjem epidemiologije bolezni in kategorizacijo posameznega raka v ločene klinične ter patološke entitete bomo lahko izboljšali preživetje bolnikov z napredovalo boleznijo.

Literatura:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127 (12): 2893-917.
2. Bry F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *The Lancet Oncol* 2012; 13 (8): 790-801.
3. Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patients Care Evaluation Study. *Am Coll Surg* 2000; 190: 562-72.

4. Garidou A, Tzonou A, Lipworth L, Signorello LB, Kalapothaki V, Trichopoulos D. Life-style factors and medical conditions in relation to esophageal cancer by histologic type in a low-risk population. *Int J Cancer* 1996; 68: 295-9.
5. Risk JM, Mills HS, Garde J, Dunn JR, Evans KE, Hollstein M, et al. The tylosis esophageal cancer (Toc 9 locus: more than just a familial cancer gene. *Dis Esophagus* 1999; 12: 173-6.
6. Yousef F, Cardwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 237-49.
7. Shah MA, Yeung H, Trocola R, et al. The characteristics and utility of FDG-PET/CT scans in patients with localized gastric cancer (GC). Program and abstracts of the 2007 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. January 19-21, 2007. Orlando, Florida, Abstract 2.
8. Varghese TK, Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, Mitchell JD, Krasna MJ. The Society of Thoracic Surgeons Guidelines on the Diagnosis and Staging of Patients With Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 346-56.
9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute et al. SEER cancer statistics review, 1975-2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010. Accessed October 22, 2013.
10. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1945-52.
11. Algra AM, Rothwell PM. Review Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol*. 2012 May; 13 (5): 518-27.
12. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64: 31-49.
13. De Angelis A, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Branner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE 5-a population-based study. *Lancet Oncol*, Early Online Publication, 5 December 2013.

