

# Zdravljenje nemetastatskega raka požiralnika

Franc Anderluh, Ajra Šečerov, Irena Oblak in Vaneja Velenik

## Pogostnost bolezni

Rak požiralnika velja za redek tumor. Pogostnost bolezni je geografsko precej raznolika, povsod pa narašča s starostjo in je najpogostejša pri moških v 6. ali 7. desetletju življenja. Ploščatocelični rak požiralnika je v nekaterih delih sveta (Azija, južna in vzhodna Afrika, severna Francija) endemičen; povezujejo ga s čezmernim uživanjem alkohola in tobačnih izdelkov. V zadnjih letih v zahodnem svetu ugotovljamo, da incidenca adenokarcinoma distalnega požiralnika stalno raste, verjetno zaradi spremenjenega načina življenja in pogostejše debelosti ter gastroezofagealne refluksne bolezni, ki lahko prek nastanka predkancerovnih lezij vodita v razvoj invazivnega raka (1–3). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo leta 2004 v Sloveniji ugotovljenih 77 novih primerov, od tega 68 moških in 9 žensk. Bolezen je bila na požiralnik omejena pri 14 bolnikih (17,6 %), pri 27 (35,3 %) je bila razširjena na regionalne bezgavke, pri 39 (38,2 %) so bili prisotni oddaljeni zasevki, za 7 bolnikov (8,9 %) pa obseg bolezni ni bil znan (4).

## Anatomija in patologija

Požiralnik je votla cev, ki poteka od krikoidnega hrustanca in krikofaringealnega sfinktra do gastroezofagealnega (GE) prehoda. V klinični praksi pogosto uporabljamo razdelitev na cervikalni del (zgornja tretjina, od C7 do Th3) in torakalni del (spodnji tretjini, od Th3 do Th10–11). V zadnjih letih se je pri razvrščanju tumorjev distalnega požiralnika in GE-prehoda uveljavila razvrstitev tumorjev po Siewertu (5). Požiralnik ima bogato in razvejano limfno drenažo. Večina sluznice je prekrita s keratinizirajočim ploščatoceličnim epitelijem, v spodnjem delu pa so tudi žlezni elementi. V distalnih 5–10 centimetrih sluznice nad GE-prehodom je lahko namesto normalnega epitelija požiralnika želodčni tip žleznega epitelija. Govorimo o Barretovem požiralniku, predkancerovni leziji, iz katere se lahko razvije invazivni adenokarcinom požiralnika. Patohistološko se najpogosteje pojavljata ploščatocelični karcinom (navadno v zgornjih dveh tretjinah) in adenokarcinom (navadno v spodnji tretjini) (2, 3).

## Klinična slika

Težave zaradi raka požiralnika se navadno pojavijo 3 do 4 mesece pred postavitvijo diagnoze. Bolniki najpogosteje zdravniško pomoč poiščejo zaradi napredujoče disfagije (navajajo zatikanje sprva trše, pozneje tudi pretlačene in tekoče hrane) in hujšanja. Kasneje se lahko pojavijo tudi bolečine pri požiranju (odinofagija), hripavost (pareza rekurensa), kašelj, nevalgija glosofaringeusa ter povečane vratne in subklavikularne bezgavke. Simptomi so odvisni od lege tumorja. Pri napredovali bolezni se lahko pojavijo hematemeza, hemoptize, melena, kroničen kašelj, disfonija, pareza hemidiafragme ali Hornerjev sindrom (2, 3).

## Diagnostične preiskave

Ob postavitvi diagnoze je pomembna natančna opredelitev stadija bolezni. Pred odločitvijo o vrsti zdravljenja naj bi bolnik opravil naslednje preiskave:

1. ezofagogastroduodenoskopijo s krtačenjem in biopsijo za histološko verifikacijo bolezni,
2. endoskopski ultrazvok,
3. RTG požiralnika s kontrastom,
4. CT prsnega koša,
5. CT ali UZ trebuha,
6. PET CT in
7. bronhoskopijo (s histološko verifikacijo sumljivih sprememb na sluznici), ki se opravi pri bolnikih, pri katerih se tumor nahaja v višini razcepišča sapnice ali nad njo (2, 3). Če je vraščanje tumorja v sapnico dokazano, je zdravljenje z obsevanjem (RT) kontraindicirano, ker je zelo verjetno, da bi nastala traheoezofagealna fistula.

V večini centrov v tujini pri bolnikih s karcinomom GE-prehoda opravijo tudi laparoskopijo, s katero se izključi razsoj bolezni v peritonealni votlini (2, 3).

Ko so diagnostične preiskave opravljene, lahko določimo TNM-stadij bolezni (6).

## Prognoza in zdravljenje

Rak požiralnika je žal še vedno bolezen s slabo prognozo. Petletno preživetje bolnikov v stadiju I je 70-odstotno, v stadiju IIa 15- do 30-odstotno, v stadiju IIb 10- do 30-odstotno, v stadiju III manj kot 10-odstotno, v stadiju IV pa redko (2, 3). Dolga leta je bila operacija edini način zdravljenja, vendar so bile zaradi slabega celokupnega preživetja ter velike peri- in pooperativne obolevnosti in umrljivosti po vsem svetu opravljene številne raziskave, ki so primerjale različne načine zdravljenja: samo operativni poseg, radikalno RT, pred- ali pooperativno radiokemoterapijo, pred- ali pooperativno kemoterapijo (KT) in pred- ali pooperativno RT (2, 3). Rezultati raziskav si nasprotujejo, v grobem pa lahko povzamemo, da je radikalna radiokemoterapija primerljiva z rezultati kirurškega zdravljenja (2, 3, 7, 8), predoperativna radiokemoterapija pa lahko izboljša celokupno preživetje pri lokoregionalno razširjenem raku požiralnika (2, 3, 9), čeprav rezultati nekaterih študij teh ugotovitev ne potrjujejo in so potrebne dodatne randomizirane raziskave (10, 11). V Sloveniji so bolniki z rakom požiralnika operirani na Oddelku za torakalno kirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani ali Mariboru, z RT in KT pa jih zdravimo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Odločitev o vrsti zdravljenja je po opravljenih diagnostičnih preiskavah sprejeta na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo torakalni kirurg, onkolog radioterapevt in onkolog internist.

## Radikalno zdravljenje

Pri operabilnem intratorakalnem raku požiralnika, pri katerem se zgornji rob tumorja nahaja pod razcepiščem sapnice, je v prvi vrsti indiciran operativni poseg – subtotalna ali totalna ezofagektomija z odstranitvijo bezgavk (2,3,12,13).

S pooperativno radiokemoterapijo zdravimo bolnike z rakom GE-prehoda s pozitivnimi bezgavkami ter bolnike po neradikalni resekciji. V zadnjih letih se pri bolnikih z lokoregionalno razširjenim karcinomom GE-prehoda vse bolj uveljavlja predoperativno zdravljenje (KT ali RT + KT), s katerim naj bi zmanjšali tumor (»downstaging«), s tem pa izboljšali možnost za popolno odstranitev bolezni.

Pri inoperabilnem intratorakalnem raku požiralnika je indicirana predoperativna radiokemoterapija ali definitivna radiokemoterapija brez operacije (2,3,13). Pri predoperativni radiokemoterapiji na linearnem pospeševalniku in s 3D-načrtovanjem RT obsevamo območje primarnega tumorja in regionalnih bezgavk do celokupne doze 46–50 Gy (2 Gy/dan). Bolniki sočasno z RT v štiritedenskem presledku prejmejo tudi dva cikla KT s 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/dan) v neprekinjeni 96-urni infuziji in s cisplatinom (75 mg/m<sup>2</sup>). V 3 do 4 tednih po končanem predoperativnem zdravljenju znova ocenimo lokoregionalno razširjenost bolezni. Če bolezen ostaja inoperabilna ali bolniki niso sposobni za operacijo, območje primarnega tumorja in regionalnih bezgavk dodatno obsevamo do celokupne doze 56–66 Gy ob sočasni KT s 5-FU v neprekinjeni 96-urni infuziji in s cisplatinom (diagram 1).

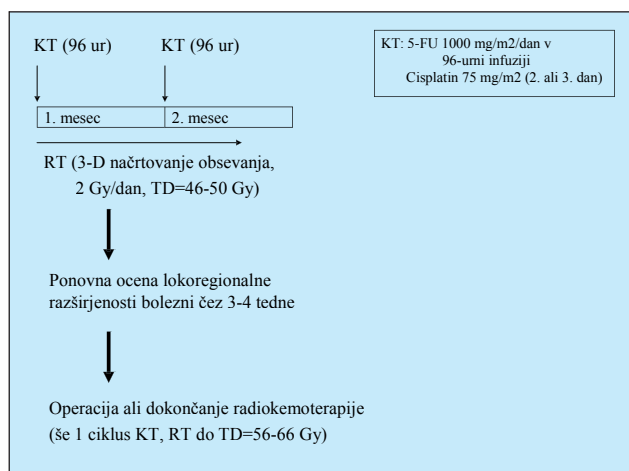


Diagram 1: Predoperativna radiokemoterapija.

Kadar je po odločitvi konzilija indicirana definitivna radiokemoterapija (diagram 2), bolniki prejmejo uvodni cikel KT s 5-FU v neprekinjeni 96-urni infuziji in s cisplatinom. RT priključujemo k drugemu ciklu KT. Območje primarnega tumorja in regionalnih bezgavk obsevamo do celokupne doze 56–66 Gy. Bolniki med obsevanjem prejmejo dva cikla KT. Raka požiralnika v cervikalnem predelu zaradi njegove lege praviloma ne moremo operirati. V primeru operacije je navadno treba poleg proksimalnega požiralnika odstraniti tudi del žrela in grla, ščitnice ter vratnih bezgavk (2,3). Zaradi možnosti številnih peri- in/ali pooperativnih zapletov se pri teh bolnikih praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo (za shemo glej zgornji odstavek) (2,3,13). Le redki bolniki s karcinomom proksimalne tretjine požiralnika so (po

odločitvi konzilija) zdravljeni s predoperativno radiokemoterapijo ali samo z operacijo.

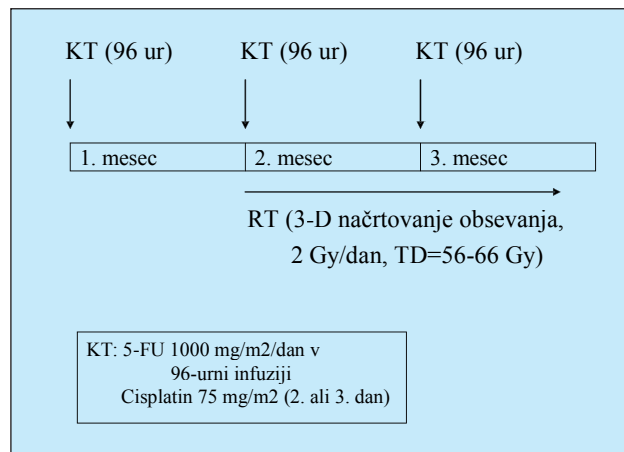


Diagram 2: Definitivna radiokemoterapija.

Ponekod po svetu v sklopu radikalnega zdravljenja uporabljajo tudi brahiterapijo (2,3), pri nas pa je še ne izvajamo. Bolniki med zdravljenjem s predoperativno ali definitivno radiokemoterapijo opravljajo tedenske kontrole s kliničnim pregledom, osnovnimi krvnimi preiskavami in merjenjem telesne teže. Med zdravljenjem in/ali po njem bolniki po potrebi prejmejo tudi prehranske nadomestke ali parenteralno prehrano. V primeru napredujoče disfagije oziroma afagije pred zdravljenjem ali med njim je treba vstaviti nazogastrično sondo ali izdelati hranilno gastrostomo ali jejunostomo. Če so težave hude, so bolniki med zdravljenjem hospitalizirani.

## Paliativno zdravljenje

Če po sklepu konzilija radikalno zdravljenje iz kakršnega koli razloga ni indicirano (preobsežna bolezen, slabo splošno stanje bolnika, pomembne sočasne bolezni ...), bolnike zdravimo paliativno, da olajšamo njihove težave. V poštev prihaja paliativna tele- ali brahiradioterapija, KT, vstavitve stenta ali laserska rekanalizacija v predelu zožitve, vstavitve nazogastrične sonde ali hranilne gastro- oz. jejunostome ter ustrezno podporno in simptomatsko zdravljenje (2,3).

## Viri

1. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1415–1425.
2. Minsky BD. Cancer of the Esophagus. In: Leibel SA, Phillips TL, eds. *Textbook of Radiation Oncology*, second edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 2004: 811–824.
3. Denittis AS. Esophagus. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, eds. *Principles and practice of radiation oncology*, fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1282–1304.
4. Cancer Incidence in Slovenia 2004. Ljubljana: Institute of Oncology, Epidemiology and Cancer Registry, 2007.
5. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction (Review). *Surgical Oncology* 2000; 9: 35–41.
6. Esophagus. In: American Joint Committee on Cancer: *Cancer Staging Manual*, sixth edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 2002: 91–95.

7. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *NEJM* 1992; 326: 1593–1598.
8. Minsky BD, Pajak T, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara C, Rosenthal SA, Kelsen DP. INT 0123 (RTOG 94-05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: High dose (64.8 Gy) vs. standard dose (50.4 Gy) radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167–1174.
9. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for oesophageal carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462–467.
10. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925–930.
11. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 538–543.
12. Eržen J, Sok M. Kirurško zdravljenje raka požiralnika in kardije. In: Smrkolj V, ed. Zbornik predavanj 32. podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike splošne medicine; 1996 feb 1-3; Ljubljana. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Kirurške klinike, 1996; 108–111.
13. Sok M, Bitenc M, Cerar A, Eržen J, Jančar B, Jerman J, Zakotnik B, Zorko A. Smernice za obravnavo bolnikov z rakom požiralnika. In: Komadina R, editor. Zbornik predavanj 3. kongres Združenja kirurgov Slovenije in Strokovni seminar Sekcije operacijskih sester Slovenije; 2002 22.–25. maj; Portorož. Ljubljana: Lek, Sanofi-Synthelabo, 2002; 130–1.

