

RAK POŽIRALNIKA

Boris Jančar

Epidemiologija

V Sloveniji je rak požiralnika relativno redka bolezen, saj po pogostosti obsega manj kot 1 % vseh rakov. V letu 2000 je na novo zbolelo 84 ljudi (70 moških in 14 žensk). Incidenca na 100.000 prebivalcev je pri nas 7,9 pri moških in 1,5 pri ženskah (1). Vendar je rak požiralnika bolezen kasnega življenjskega obdobja: incidenca se večja po 40. letu in doseže vrh v šestem in sedmem desetletju življenja. Moški zbolevali 4- do 6-krat pogosteje kot ženske. Kjer je tega raka veliko (incidenca 80-100/100.000), npr. na Kitajskem, v nekaterih delih Irana in v Kazahstanu, pa zbolevali ženske enako pogosto kot moški (2).

Tabela 1. Incidenca raka požiralnika v Sloveniji 1995 do 2000.

Leto	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Moški	63	81	75	62	78	70
Ženske	17	10	14	16	22	14
Skupaj	80	91	89	78	100	84

Etiologija in dejavniki tveganja

Specifični vzrok za nastanek raka požiralnika ni znan. Prevladujoča histološka vrsta raka požiralnika je ploščatocelični rak. Epidemiološke raziskave kažejo, da je tveganje za nastanek bolezni večje pri dolgoletnih pivcih alkohola, zlasti v kombinaciji s kajenjem, ki močno potencira tveganje. Nezumno kajenje in pitje alkohola je pogosto povezano tudi s slabimi prehranskimi navadami, ki so še dodaten dejavnik za nastanek raka požiralnika. Druge bolezni, ki večajo ogroženost z rakom požiralnika, so kavstične poškodbe požiralnika, Plummer-Winsonov sindrom, ahalezija požiralnika, poprejšnje operacije na želodcu ter rak v področju glave in vratu. V zadnjih desetletjih se v svetu večja število bolnikov z žleznim rakom požiralnika, ki je v nekaterih deželah (ZDA, Velika Britanija) že presegel delež ploščatoceličnega (3). Ta oblika raka nastaja v spodnji tretjini požiralnika in je povezana z Barretovim požiralnikom, kot se imenuje sprememba na mestu, kjer ploščatocelični epitelij nadomešča metaplastični

kubični epitelij, ki izrašča iz sluznice želodca. Barretov požiralnik je pogost pri ljudeh s kroničnim gastroezofagealnim refluksom. V Sloveniji je primerov te spremembe malo in je tudi število žleznih rakov požiralnika majhno (v letu 2000 šest).

Znaki in simptomi

Najpogostejši znak, ki se pojavi pri več kot 70 % bolnikov, so motnje pri požiranju, ki pa jih bolnik ne zazna, dokler svetlina požiralnika ni zožena za tretjino ali celo polovico (4). Bolniki opazijo, da težje požirajo, seveda najprej tršo hrano in večje grizljaje. Težava se veča, tako da po nekaj mesecih lahko uživajo samo tekočine, kasneje pa niti teh ne več. Hujšanje zaradi težjega požiranja je seveda pogost spremljajoči znak, vendar pa je izguba telesne teže za več kot 10 % slab prognostični znak. Bolečine pri požiranju, zlasti če se širijo v hrbet, so lahko znak razraščanja tumorja iz požiralnika. Kašelj in hripavost so znaki napredovale bolezni. Povečane bezgavke na vratu, plevralni izliv in ascites so znaki razsoja bolezni.

Diagnoza

Cilj diagnostike je določitev stadija bolezni in po njem odločitev za način zdravljenja. Preiskave indiciramo stopenjsko:

- anamneza in klinični pregled;
- rentgenska kontrastna preiskava požiralnika je neinvazivna; lahko potrdi utemeljenost suma na maligno bolezen požiralnika in omogoči ocenitev obsega bolezni;
- z ezofagogastroskopijo je mogoče ugotoviti mesto in razsežnost bolezni, z biopsijo pa dokazati raka; ta preiskava je nujno potrebna, saj se brez histološke potrditve le izjemoma lotimo zdravljenja;
- endoskopska ultrazvočna preiskava je zelo natančna pri ugotavljanju globine prodora tumorja, manj natančna je za oceno prizadetosti regionalnih bezgavk, neprimerna pa za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja;
- z računalniško tomografijo prsnega koša, dodatno tudi vratu, odvisno od lokacije tumorja, je mogoče natančneje določiti obseg bolezni in oceniti prizadetost regionalnih bezgavk; preiskava je pomembna tudi za načrtovanje zdravljenja;
- slikanje s PET omogoča najbolj natančno ocenitev metastatskega razsoja bolezni (občutljivost skoraj 90% in specifičnost več kot 90 %); dve študiji kažeta, da je zelo uporabno tudi za ocenitev učinkovitosti

zdravljenja, saj se izvid dobro sklada s patologovim (z zanesljivostjo 78 %) in s preživetjem bolnikov (4);

- če je izvid PET negativen, so nadaljnje preiskave nepotrebne, sicer pa sledijo še:
 - ultrazvočna preiskava trebuha;
 - scintigrafija okostja;
 - bronhoskopija, ki pri bolnikih s suprakarinalnim rakom pokaže morebiten prodor tumorja v sapnik in glavna bronhija;
 - hripavega bolnika pregleda še otorinolaringolog.

Preiskave za ocenitev razširjenosti bolezni so smiselne, le če bi se zdravljenje zaradi njihovih izvidov spremenilo.

Patologija

Ploščatocelični rak požiralnika je pogostejši v prvih dveh tretjinah organa in je v svetovnem merilu najpogostejša vrsta raka požiralnika. Žlezni rak je skoraj vedno omejen na spodnjo tretjino organa in ga je večinoma manj. Le ponekod, kot že zapisano, ga je več kot ploščatoceličnega.

Stadij in prognoza

Stadije bolezni (po klasifikaciji AJJC) in prognozo prikazujeta tabeli 1 in 2.

Tabela 1. Stadiji raka požiralnika (po klasifikaciji AJJC).

<i>Patološka 1997 (enaka kot TNM 1997)</i>	<i>Klinična (1983)</i>
Tumor (T)	
T _{is} karcinom "in situ" – neinvaziven	karcinom "in situ"
T1 vraščanje tumorja v lamino propio ali submukozo	tumor < 5 cm, brez obstrukcije, ni cirkumferentne rasti
T2 vraščanje tumorja v muskularis propio	tumor < 5 cm, obstrukcija ali cirkumferentna rast
T3 vraščanje tumorja v adventicijo	rast skozi steno požiralnika
T4 vraščanje tumorja v okolne organe in strukture	tumor vrašča v okolne organe
Bezgavke (N)	
N _x regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti	N _x regiolanih bezgavk ni mogoče oceniti

<i>Patološka 1997 (enaka kot TNM 1997)</i>	<i>Klinična (1983)</i>
N0 ni metastaz v regionalnih bezgavkah	N0 ni metastaz v regionalnih bezgavkah
N1 metastaze v regionalnih bezgavkah	N1 enostranske, metastaze v regionalnih bezgavkah
N2 obojestranske metastaze v regionalnih bezgavkah	N3 fiksirane bezgavke

Tabela 2. Vrsta zdravljenja in prognoza.

<i>Stadij</i>	<i>Standardno zdravljenje</i>	<i>5-letno preživetje (%)</i>
0 (Tis, N0, M0)	kirurgija	> 90
1 (T1, N0, M0)	kirurgija	> 70
2a (T2-3, N0, M0)	kirurgija radiokemoterapija ali kombinacija	15 – 30
2b (T1-2, N1, M0)	kirurgija radiokemoterapija ali kombinacija	10 – 30
3 (T3, N1 ali T4, vsi N, M0)	radiokemoterapija paliativna resekcija	< 10
4 (vsi T, vsi N, M)	radioterapija, kemoterapija	redko

Zdravljenje

Osnovna načina zdravljenja sta operacija in obsevanje. Operacijsko zdravljenje je učinkovito tako kurativno kot tudi paliativno. Je prva izbira pri karcinomu požiralnika v zgodnjih stadijih, predvsem pri infrakarinalnem raku. Najbolj je uveljavljena resekcija požiralnika po Ivor-Lewisu. Po njej se nova prebavna cev naredi s plastiko želodca. Po študijah bolnikov, operiranih v zgodnjih stadijih, je doseženo 5-letno preživetje tudi do 30 % (5).

Operacija je hitra in uspešna tudi kot blažilno, paliativno zdravljenje: bolniku omogoči hranjenje po gastrostomi, jejunostomi ali po vstavljeni protezi. Preživetje po takih posegih je slabo: mediano preživetje pri neizbranih bolnikih ne presega 10 mesecev, petletnega pa ne doseže niti 10 % operiranih.

Tradicionalno se bolniki z rakom požiralnika v zgodnjih stadijih zdravijo z operacijo, bolniki z napredovalo boleznijo in tisti, ki niso primerni za operacijo, pa z obsevanjem. Primerjava uspešnosti obeh načinov zdravljenja skoraj ni mogoča, ker po operaciji stadij bolezni določi patolog, pri obsevanju pa je ocena stadija le klinična. Oba načina sta približno enako učinkovita, vendar je zaradi omenjene pristranskosti objavljena samo ena študija o zdravljenju bolnikov v zgodnjem stadiju z obsevanjem. V njej so zdravili 101 bolnika; petletno preživetje je bilo 20 %, kar je enako kot pri kirurškem zdravljenju (6). Ni pa mogoče najti poročila kakšne študije, ki bi primerjala uspešnost operacijskega zdravljenja in obsevanja pri bolnikih z resektabilnim tumorjem.

Obsevanje se pogosteje uporablja za zdravljenje suprakarinalnega raka in predvsem kot blažilno zdravljenje. Splošno petletno preživetje bolnikov, zdravljenih samo z obsevanjem, je približno 10 % (2).

Ker samo kirurgija ali samo radioterapija pozdravita le malo bolnikov z rakom požiralnika, je kombiniranje obeh načinov, pogosto še s kemoterapijo, logičen naslednji korak v zdravljenju. Predoperacijsko obsevanje zmanjša volumen tumorja, kar se imenuje "downstaging", ne izboljša pa preživetja; tega ne doseže niti pooperacijsko obsevanje. Korist obeh pa je zmanjšanje pogostosti lokoregionalne ponovitve bolezni (7). Predoperacijska kemoterapija ne izboljša preživetja, ne zmanjša pojavljanja oddaljenih metastaz in ne lokoregionalno ponovljene bolezni (7).

Najboljši uspeh trenutno zagotavlja kombinacija vseh treh načinov zdravljenja. Pri 25-30 % bolnikov po resekciji patolog ne najde več malignoma. Dve randomizirani študiji sta potrdili, da je preživetje bolnikov, zdravljenih s kemoradioterapijo in operacijo, pomembno boljše kot pri bolnikih, zdravljenih samo z radiokemoterapijo. Študija "Patterns of Care" pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem v ZDA med 1992 in 1994, je potrdila te rezultate (8); 75 % bolnikov so zdravili s kemoradioterapijo, kar je sedaj standardno zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika v ZDA.

V Sloveniji zdravimo bolnike z rakom požiralnika s predoperacijsko kemoradioterapijo in operacijo od leta 1999. Rezultati so podobni, kot jih navajajo objavljena poročila, ker pa je število tako zdravljenih bolnikov majhno, še ni mogoče oceniti vpliva na preživetje.

Splošno petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom požiralnika je manj kot 5 % (9) in je približno enako v vseh centrih (če v analizi upoštevamo tudi bolnike, ki so bili zdravljeni le paliativno) (2).

Vzrokov za slab uspeh zdravljenja je več. Tako v zahodnih državah kot pri nas je ob diagnozi rak požiralnika že razširjen pri 70 % bolnikov (stadij T3, T4, N1) (10). Anatomska zgradba požiralnika z obsežnim mukoznim in submukoznim limfnim pletežem namreč omogoča hiter razsoj bolezni v področne bezgavke. Zato celo pri polovici bolnikov z manj napredovalim tumorjem (stadij T2) najdemo že metastaze v mediastinalnih bezgavkah (11).

Tipičen bolnik je star okoli 60 let, kadi in pije, je shujšan in imunsko oslabiljen, pogosto ima tudi druge bolezni, ki večjajo tveganost zdravljenja. Zato celo do 20-odstotna pooperacijska smrtnost ni izjemna niti v priznanih kirurških centrih (6).

Pri bolnikih, pri katerih nam je uspelo lokalno odstraniti bolezen, se pogosto pojavijo oddaljene metastaze. Analize avtopsij so potrdile, da je sistemski razsoj raka požiralnika zelo hiter, pogost zato že pred postavitvijo diagnoze.

Reference

1. Incidenca raka v Sloveniji. Letna poročila Registra raka za Slovenijo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995 do 2000.
2. Phillips TL, Minsky B, Dicker AP. Cancer of the esophagus. In: Leibel SA, Phillips TL eds. Textbook of radiation oncology. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 601-23.
3. Devessa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United states. Cancer 1998; 83: 2049-53.
4. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD eds. Cancer management: a multidisciplinary approach. Melville, NY: PRR, 2001.
5. Fumagalli U and panel of experts. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a Consensus conference held at the 6th World congress of the International society for diseases of the esophagus. Dis Esoph 1996; 9: 30-8.
6. Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE. Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery. Radiother Oncol 1998; 48: 15-21.
7. Minsky BD. Carcinoma of the esophagus. Oncology 1999; 13 (10): 1415-38.
8. Coia L, Minsky B, John M. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: Results of the 1992-1994 patterns of care study. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 258.
9. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.

10. Sok M. Zakaj ima rak požiralnika tako slabo prognozo? *Onkologija* 1998; 1: 24-6.
11. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1993; 9: 3-19.