

RAK ZGORNJIH PREBAVIL

Borut Štabuc

RAK NA POŽIRALNIKU

Po pogostosti je rak na požiralniku med vsemi raki na osmem mestu, po umrljivosti pa na šestem. Incidenca raka na požiralniku je največja v deželah južne in vzhodne Afrike, v severnih provincah Kitajske, v Iranu, ob Kaspijskem morju, v Singapurju, Portoriku in Čilu, v Evropi pa v Švici in Franciji. V Sloveniji je leta 2000 zbolelo 84 ljudi, med njimi 70 moških in 14 žensk. V zadnjem času je adenokarcinom pri belcih pogostejši od ploščatoceličnega raka. Pogostost pojavljanja adenokarcinoma je največja v 5. in 6. desetletju starosti. Običajno nastane zaradi refluksne bolezni na metaplastični Barrettovi sluznici.

Patologija

V več kot 90 % je rak na požiralniku ploščatocelični (skvamozni) ali žlezni (adenokarcinom). Redki so drugi karcinomi, melanom, leiomiosarkom, karcinoid in limfom. Tri četrtine adenokarcinomov zraste v spodnjem požiralniku, medtem ko ploščatocelični rak večinoma v srednji tretjini in deloma v spodnji tretjini. Rak v zgornji tretjini požiralnika je izjemno redek. Makroskopsko raste rak v požiralniku polipoidno (60 %), kot razjeda (20 %) in redkeje infiltrativno. Rak na požiralniku raste v okolico in zelo hitro zaseva v regionalne bezgavke.

Nevarnostni dejavniki

Ploščatocelični rak in adenokarcinom sta 3- do 6-krat pogostejša pri moških kot pri ženskah, starejših od 40 let. Adenokarcinom je pogostejši pri belcih, ploščatocelični rak pa pri črnih. V Evropi in v Severni Ameriki sta najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek ploščatoceličnega raka čezmerno pitje alkoholnih pijač in kajenje. V primerjavi s kadilci, ki ne pijejo, se pri kadilcih, ki čezmerno uživajo alkohol, tveganje za nastanek raka poveča za 10- do 25-krat. Nepravilno prehranjevanje, predvsem s hrano, ki vsebuje premalo svežega sadja in zelenjave in preveč maščob, je pomemben dejavnik tveganja nastanka ploščatoceličnega raka. Tveganje za raka se poveča ob visoki koncentraciji nitritov in nitrozaminov v hrani in ob pomanjkanju vitaminov A, C, E, riboflavina, tiamina in piridoksina ter

oligoelementov, predvsem selena, cinka in molibdena. Kontaminacija hrane in vode z glivami, ki izdelujejo karcinogene toksine, in okužbe s humanimi papilomskimi virusi so pomemben dejavnik tveganja za raka, predvsem v Afriki in Aziji. Vloga okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP) pri nastanku adenokarcinoma na požiralniku še ni dokazana.

Delavci v kemični in gumarski industriji, ki so izpostavljeni hlapom žveplene kisline in prahu, ki vsebuje veliko ogljika, so bolj ogroženi s ploščatoceličnim rakom. Debelost, predvsem centralno, povezujejo z večjim tveganjem za nastanek adenokarcinoma zaradi zvišanega trebušnega tlaka, ki lahko poveča nastanek refluksa.

Tudi genetski dejavniki imajo pomemben vpliv na nastanek raka na požiralniku: polovica bolnikov s palmarno tilozo, avtosomsko dominantno boleznijo, za katero so značilne hiperkeratoze dlani in podplato, do 45. leta starosti zbolijo za ploščatoceličnim rakom. Pri teh bolnikih so našli okvaro na kromosomskem odseku 17q25. Pri nekaterih bolnikih s ploščatoceličnim rakom so ugotovili okvare onkogenov, zaviralnih genov in popravljalnih genov, med katerimi imajo osrednjo vlogo p53, p27, ciklin D1, epidermalni rastni faktor, Bcl-2, erb-b2, ciklooksigenaza 2, E-katerin in katenini.

Klinična slika

Vodilni znaki raka na požiralniku so disfagija, hujšanje in bolečina. Disfagija ali motnja pri požiranju se s časom veča. Pojavi se 3 do 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze, najprej med požiranjem trde hrane, kasneje tudi pri požiranju tekoče hrane. Pred postavitvijo diagnoze bolniki v povprečju shujšajo za 10 kilogramov. Bolečina pri požiranju se pojavi pozno in se pogosto širi v hrbet. Manj pogosti znaki so regurgitacija, bruhanje, hematemeza in melena. Trdovraten kašelj in vročina sta lahko posledica fistule v sapnik, nenaden hemoragični šok pa fistule v aorto. Hripavost se pojavi zaradi vraščanja tumorja v rekurentna laringealna živca. Zaradi zasevkov v mediastinalnih bezgavkah se lahko bolezen pokaže tudi s sindromom zgornje vene kave.

Prvi znak je lahko tipljivo povečana bezgavka na vratu, v nadključnični kotanji ali v pazduhi. Ob napredovanju bolezni se lahko pojavijo maligni plevralni izliv, ascites zaradi karcinoze peritoneja in povečana, grčasta jetra ter bolečine v kosteh zaradi zasevkov. Pri 5–10 % bolnikov najdemo sočasno raka v drugem delu požiralnika, v grlu, ali v ustni votlini. Pri 16–38 % bolnikov s ploščatoceličnim rakom se pojavlja paraneoplastični sindrom s

hiperkalcemijo, ki nastane zaradi ektopičnega izločanja paratiroidnemu hormonu podobnih proteinov.

Diagnoza in zamejitev bolezni

Diagnozo raka na požiralniku postavimo z endoskopskim pregledom in z biopsijo. Rentgenski pregled s kontrastnim sredstvom pokaže jakost in dolžino zožitve odprtine požiralnika. Preiskava je manj specifična, zato je pri sumu na raka na požiralniku prva preiskava ezofagoskopija.

Preživetje in zdravljenje raka na požiralniku sta odvisna od stadija bolezni. Zato po potrditvi diagnoze najprej ovrednotimo njen obseg po klasifikaciji TNM. Najpomembnejši, komplementarni preiskavi za to sta endoskopska ultrazvočna preiskava (EUZ) in računalniška tomografija (CT). Z EUZ opredelimo predvsem tumor v steni požiralnika in zgodnje zasevke v regionalnih bezgavkah. Omogoča razlikovanje tumorjev T1 in T2, ki so omejeni na mukozo in submukozo, tumorjev T3, ki preraščajo plast muskularis propria, in tumorjev T4, ki preraščajo tuniko adventicijo. Zanesljivost EUZ za natančno postavitev stadija T je 84-odstotna, stadija N pa 77-odstotna, medtem ko je zanesljivost CT za oba stadija 50-odstotna. S CT ne moremo razlikovati tumorjev T1 od T2, vendar lahko ugotovimo lokalno napredovali rak in zasevke v regionalnih bezgavkah. S pozitronsko emisijsko tomografijo lahko odkrijemo zasevke v bezgavkah, ki jih CT ne pokaže. Specifičnost, občutljivost in zanesljivost preiskave z magnetno resonanco (MR) so podobne kot pri CT, zato le izjemoma preiskujemo z MR.

Zdravljenje

Bolnike s površinskimi tumorji (T1) lahko ozdravimo z endoskopskimi posegi, kot so endoskopska mukozna resekcija, fotodinamično zdravljenje s hematoporfirinskimi derivati, argonska plazemska koagulacija in laserska ablacija.

Operacijsko zdravljenje omejujeta stadij bolezni in splošno stanje bolnikove telesne zmogljivosti. Radikalna operacija lokalno omejenih tumorjev omogoča ozdravitev. Glede na lokacijo tumorja, fiziološko stanje bolnika, poprejšnja zdravljenja in izkušnost operaterja se uporabljajo razni operacijski pristopi, kot so: desnostranska torakotomija in laparatomija, transtialna ezofagektomija, leva transtorakalna ezofagektomija, ezofagektomija *en bloc* in faringolaringektomija z ezofagektomijo. Z izboljšanjem kirurških tehnik in boljše pred- in po operacijsko nego je danes

resektabilnost 70-odstotna, operacijska smrtnost pa med 4 in 10 %. Petletno preživetje po radikalnem kirurškem zdravljenju je odvisno od stadija bolezni. Pri stadiju I je 50- do 80-odstotno, pri stadiju II 10- do 40-odstotno in pri stadiju III 10- do 15-odstotno. Najpogostejši zapleti kirurškega zdravljenja so: strikture na anastomozi, pljučni zapleti, poškodba rekurentnih laringealnih živcev, hilotoraks, obstrukcija in refluks.

Z obsevanjem zdravimo bolnike v slabem splošnem stanju ali z oddaljenimi zasevki, ko kirurško zdravljenje ni mogoče. Kljub temu da se 5-letno preživetje bolnikov z obsevanjem glede na stadij bolezni bistveno ne razlikuje od preživetja operiranih bolnikov, je obsevanje običajno blažilno zdravljenje. Z obsevanjem odpravimo disfagijo in bolečino pri več kot 85 % bolnikov, za več kot 5 do 10 mesecev.

Predoperacijsko obsevanje samo in predoperacijsko obsevanje skupaj s kemoterapijo ne izboljšata preživetja bolnikov. Kljub temu da je angleška randomizirana raziskava pokazala, da predoperacijska kemoterapija s cisplatinom in 5-fluorouracilom v primerjavi z operacijo samo izboljša 2-letno preživetje s 34 na 43 %, vloga predoperacijske kemoterapije še ni potrjena. Prav tako danes še vedno ni potrjena vloga kemoterapije in obsevanja pri adenokarcinomu.

Radikalno kirurško zdravljenje je mogoče le pri 40 od 100 bolnikov z rakom na požiralniku, pri ostalih je mogoče stanje samo olajšati. Cilj blažilnega zdravljenja je olajšanje prehranjevanja in zmanjšanje bolečine. Take bolnike lahko zdravimo z obsevanjem in redkeje s kemoterapijo. Z lasersko fotokoagulacijo stenoz, z elektrokoagulacijo z uporabo bipolarne sonde, z uvajanjem plastičnih in kovinskih stentov, z bužiranjem, balonskim razširjanjem in injiciranjem tumorja z absolutnim alkoholom lahko uspešno preprečimo ali zmanjšamo disfagijo.

ŽELODČNI RAK

Najpogostejši želodčni maligni tumor je adenokarcinom ali žlezni rak. Je drugi najpogostejši rak. Vsako leto v svetu na novo zboli več kot 750.000 ljudi. Incidenca kaže značilne zemljepisne razlike. Na Japonskem je najpogostejši rak in najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Zelo pogost je v Južni Ameriki, predvsem v Kolumbiji in Čilu, na Kitajskem in Tajskem, v Evropi pa na Finskem in Poljskem. Po zbolelosti je v Sloveniji na četrtem mestu vseh rakov, pri moških za pljučnim rakom, rakom prostate in rakom debelega črevesa in danke, pri ženskah za rakom na dojki, debelem črevesu in danki in za rakom maternice. V Sloveniji je leta 2000 zbolelo 467 ljudi, 283

moških in 184 žensk. Razmerje med spoloma je bilo 3 : 2. Največ primerov pri moških je bilo registriranih v starostni skupini 65–70 let, pri ženskah pa med 70–75 let. Incidenca upada od leta 1958, povprečno letno za 3,8 % pri moških in 2 % pri ženskah. Upada predvsem incidenca intestinalnega tipa raka, incidenca difuznega tipa raka se bistveno ne spreminja. V zadnjih letih ugotavljamo, predvsem pri belcih, vse več raka v predelu kardije.

Nevarnostni dejavniki

Prehrana. Nepravilna prehrana, predvsem taka, ki vsebuje premalo svežega sadja in zelenjave, in energetske bogata hrana, ki vsebuje veliko ogljikovih hidratov in maščob, je pomemben dejavnik tveganja nastanka raka. Tveganje za raka se večja ob uživanju močno slane hrane in hrane, ki vsebuje visoke koncentracije nitratov. Raziskave so pokazale, da so zemljepisne razlike v incidenci želodčnega raka povezane z vsebnostjo nitratov v hrani. V želodcu se nitrati in amini iz hrane zaradi kislega okolja ali vpliva nekaterih bakterij metabolizirajo v nitrozamine, ki so pomembni karcinogeni. Karcinogeneza je lahko posledica njihovega neposrednega delovanja na želodčno sluznico, lahko pa je posredna po indukciji kolonizacije želodčne sluznice z bakterijo *Helicobacter pylori*.

Tudi policiklični ogljikovodiki, ki so v večjih količinah v dimljeni hrani, so karcinogeni. Hrana, ki vsebuje veliko svežega sadja in zelenjave, vitaminov in antioksidantov zmanjšuje verjetnost nastanka raka. Prospektivna klinična raziskava v Kitajski provinci Linkšian je pokazala, da je uživanje β -karotena, vitamina E in selena zmanjšalo umrljivost za želodčnim rakom. Številne epidemiološke in kohortne raziskave kažejo, da pitje zelenega čaja zmanjša tako nastanek raka kot tudi nastanek kroničnega gastritisa.

Novejše raziskave kažejo, da energetske bogata hrana z veliko maščob in premalo vlaknin, luteina, niacina, vitamina B6, železa in cinka poveča tveganje za nastanek raka kardije in distalnega požiralnika.

Dednost. Vlogo genetskih dejavnikov je zaradi mnogih zunanjih dejavnikov, predvsem zaradi okužbe z bakterijo *Helicobakter pylori*, ki je pogosta pri vseh družinskih članih, težko ugotoviti. Vendar poznamo številne družine, med njimi je predvsem znana družina Bonapartov, v katerih se želodčni rak pogosteje pojavlja. Pri *družinski obliki želodčnega raka* so imeli želodčnega raka vsaj trije bližnji sorodniki v dveh generacijah, od katerih je bil vsaj eden mlajši od 50 let. Mikrosatelitska nestabilnost v genomu, ki nastane zaradi okvare sistema, ki popravlja napake med podvajanjem DNA, je najverjetnejši vzrok družinske oblike želodčnega raka, saj do danes še niso odkrili

odgovornega gena. Hiter potek bolezni je posledica slabe diferenciacije tumorjev, difuzne oblike in velike malignosti, kar povezujejo z mutacijo adhezijskega proteina E-kaderina.

Želodčni rak je pogost tudi pri bolnikih z družinskim nepolipoznim kolorektalnim rakom in pri družinski polipozi.

Raziskave krvnih skupin so pokazale, da ima 50 % bolnikov z difuznim tipom raka krvno skupino A, ki je sicer izražena v 38 % populacije.

Prekanceroze. Večletna opažanja so pokazala, da se želodčni rak pogosto pojavlja pri nemalignih spremembah želodčne sluznice, kot so atrofični gastritis, perniciozna anemija, in po subtotalni resekciji želodca.

V regijah z visoko incidenco želodčnega raka ugotavljajo atrofični gastritis pri večini in intestinalno metaplazijo pri treh četrтинah prebivalcev, vendar za rakom zbolijo le 10 % takih bolnikov, ne glede na čas trajanja bolezni. Atrofični gastritis je najpogosteje posledica infekcije s *Helicobakter pylori*. V deželah blagostanja ima to okužbo 73 % bolnikov z želodčnim rakom, v deželah v razvoju pa 87 %. Epidemiološke raziskave so pokazale, da so bolniki, okuženi s *Helicobakter pylori*, tri- do šestkrat bolj ogroženi z želodčnim rakom kot neokuženi. Zato je leta 1994 Svetovna agencija za raziskovanje raka uvrstila bakterijo *Helicobakter pylori* v prvo skupino karcinogenov. Več let po okužbi z njo nastane atrofični gastritis, ki lahko prek intestinalne metaplazije in displazije prehaja v rak, vendar natančen potek karcinogeneze ni znan. Novejše raziskave kažejo, da je rak kardije pogostejši pri kadilcih in da ni povezan z okužbo s *Helicobakter pylori*.

Bolniki s perniciozno anemijo in atrofičnim gastritisom tipa A (atrofični gastritis želodčnega fundusa zaradi avtoimunske bolezni) so bolj ogroženi z rakom, pa vendarle ne toliko, kot so mislili v preteklosti.

Dvajset let po subtotalni gastrektomiji se verjetnost želodčnega raka poveča za dvakrat. Rak običajno nastane na anastomozi zaradi intestinalne metaplazije in displazije, ki jo pospešujejo nitrozamini in žolčne kisline.

Glede na spol in raso je želodčni rak nekaj pogostejši pri ženskah in črnih, včasih so menili, da tudi pri ljudeh z Menetrierjevo boleznijo, vendar slednje še ni dokazano.

Patologija in zamejitev bolezni

Želodčni rak delimo v zgodnjega in napredovalega. Zgodnji želodčni rak je invazivni adenokarcinom, omejen na mukozo in submukozo, z zasevki ali brez zasevkov v regionalnih bezgavkah. Zaradi presejanja prebivalstva odkrijejo na Japonskem želodčni rak v zgodnji fazi kar pri 50 % vseh ljudi s tem rakom. V deželah, kjer nimajo tako organiziranega programa zgodnjega odkrivanja raka, pa v zgodnji fazi najdejo le 15–21 % bolnikov.

Adenokarcinom želodca delimo makroskopsko po Bormannu v štiri tipe: polipoidni, eksulcerirani omejeni, eksulcerirani infiltrativni in difuzno infiltrativni tip. Želodčni rak raste infiltrativno in se širi v okolico. Zaseva limfogeno in hematogeno. Z deskvamacijo tvori peritonealne zasevke.

Tabela 1. TNM-klasifikacija (UICC) in 5-letno preživetje želodčnega raka.

Stadij	T (tumor)	N (bezgavke)	M (zasevki)	5-letno preživetje
0	T _{is}	N0	M0	100 %
IA	T1	N0	M0	91 %
IB	T1	N1	M0	82 %
	T2	N0	M0	
II	T1	N2	M0	65 %
	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
IIIA	T2	N2	M0	49 %
	T3	N1	M0	
	T4	N0	M0	
IIIB	T3	N2	M0	28 %
	T4	N1	M0	
IV	T4	N2	M0	5 %
	T _{vsak}	N _{vsak}	M1	

T_{is} - rak *in situ*, intraepitelijski tumor ne vrašča v lamino propria

T1 - tumor je omejen na mukozo ali submukozo

T2 - tumor prerašča muskularis propria

T3 - tumor raste do seroze in ne vrašča v sosednje strukture

T4 - tumor vrašča v sosednje strukture

N0 - ni zasevkov v regionalnih bezgavkah

N1 - zasevki so v 1 do 6 regionalnih bezgavkah

N2 - zasevki so v 7 do 15 regionalnih bezgavkah

N3 - zasevki v več kot 15 regionalnih bezgavkah.

M0 - v oddaljenih organih ni zasevkov

M1 - zasevke so v oddaljenih organih.

Mikroskopsko delimo želodčni rak po Laurenu v tri tipe: intestinalni, difuzni in neopredeljeni, po Mingu pa v infiltrativni in ekspanzivni tip raka. Intestinalni in ekspanzivni tip raka imata boljšo prognozo kot difuzni in infiltrativni tip raka, ki praviloma hitreje preraščata v sosednje organe in tudi hitreje zasevata tako limfogeno kot hematogeno. Bolniki z difuzno infiltrativnim rakom, rakom v zgornji tretjini imajo slabšo prognozo kot bolniki z rakom v spodnji tretjini želodca. Slabšo prognozo imajo še posebni podtipi adenokarcinomov s skvamozno, adenoskvamozno, mucinozno, drobnocelično komponento in nediferencirani karcinomi.

Najpomembnejši prognostični dejavnik za preživetje sta globina tumorske invazije (T) in zasevki v regionalnih bezgavkah (N) oziroma v oddaljenih organih (M). Petletno preživetje bolnikov z želodčnim rakom glede na stadij bolezni je prikazano v tabeli 1.

Klinična slika

Bolezen običajno odkrijemo v napredovalem stadiju, saj je ne spremljajo kake značilne težave. Bolniki tožijo, da so napeti, pogosteje se jim spahuje, v žlički imajo občutek teže ali pa občutijo nelagodje. Pri 70 % bolnikov sta najpogostejša simptoma izguba telesne teže in blaga bolečina v zgornjem delu trebuha. Bolečina je podobna tisti, ki nastane pri benigni peptični razjedi. Krvavitev ter slabost in bruhanje so običajno kasne manifestacije bolezni.

Pri kliničnem pregledu običajno ne najdemo posebnosti. Pri napredovali bolezni zatipamo povečano bezgavko levo nad ključnico (Virchovova bezgavka) ali pod levo pazduho (Irisheva bezgavka). Tumor lahko zatipamo v epigastriju ali v zgornjem delu trebuha (tumor sestre Marije Joseph) v mali medenici v predelu jajčnikov (Krukenbergov tumor). Peritonealni zasevki v mali medenici (Blumerjev zank) povzročijo delno ali popolno zaporo v danki. Plevralni izliv ali ascites nastaneta zaradi karcinoze plevre ali peritoneja. Želodčni rak je eden redkih malignomov, ki lahko povzroči karcinomski meningitis in številne paraneoplastične sindrome, kot so akantozis nigrikans, dermatomiozitis, penfigoid, demenca in cerebralna ataksija.

Diagnoza

Laboratorijske preiskave običajno odkrijejo blago mikrocitno ali megaloblastno anemijo. Hemotest je pogosto pozitiven. Patološki rezultati jetrnih testov so lahko posledica zasevkov v jetrih. Pri napredovalem želodčnem raku sta

pri več kot polovici bolnikov zvišani serumski koncentraciji karcinoembrioničnega (CEA) in karboanhidratnega (CA19-9) antigena.

Diagnozo želodčnega raka postavimo z endoskopskim pregledom in z biopsijo, ki ima več kot 95-odstotno občutljivost in specifičnost. Ker občutljivost ni 100-odstotna, pri vseh sumljivih peptičnih razjedah priporočamo ponovitev biopsije.

Rentgenska preiskava s kontrastnim sredstvom je manj specifična, zato je pri bolniku s sumom na želodčnega raka prva preiskava gastroscopija z biopsijami.

Pred kirurškim zdravljenjem je treba spoznati razsežnost bolezni. Z ultrazvočnim pregledom trebuha ali z računalniško tomografijo (CT) lahko ugotovimo zasevke v regionalnih bezgavkah, jetrne zasevke, ascites in vraščanje raka v sosednje organe. Z endoskopsko ultrazvočno preiskavo opredelimo tumor v steni želodca in zgodnje zasevke v regionalnih bezgavkah. Z njo lahko razlikujemo tumorje T1 od T2, ki so omejeni na mukozo in submukozo, tumorje T3, ki preraščajo muskularis proprio, in tumorje T4, ki preraščajo serozo. To preiskavo moramo narediti pri vsakem bolniku z zgodnjim želodčnim rakom ne glede na način zdravljenja. Z endoskopsko ultrasonografijo lahko v nasprotju s CT odkrijemo že 2 do 3 mm velike zasevke v regionalnih bezgavkah. Zanesljivost endoskopske ultrazvočne preiskave za natančno postavitev stadija T je 88-odstotna, za stadij N pa 72-odstotna, medtem ko je zanesljivost CT za natančno postavitev stadija T 35-odstotna, za stadij N pa 45-odstotna. Specifičnost, občutljivost in zanesljivost preiskave z magnetno resonanco so primerljive s CT, zato tovrstno preiskavo uporabljamo le izjemoma.

Zdravljenje

Operacijsko zdravljenje je zaenkrat še vedno edino, ki daje bolniku z želodčnim rakom možnost ozdravitve, vendar le če je operacija radikalna. Standardni operaciji pri želodčnem raku sta distalna subttotalna resekcija in totalna gastrektomija z limfadenektomijo regionalnih bezgavk prvega in drugega reda (D2). V zadnjem času se pri zgodnjem želodčnem raku uveljavljajo manj mutilirajoči posegi, ki ohranjajo želodec, predvsem endoskopska mukozektomija, lokalna ekscizija in laserska fotokoagulacija.

Zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo in obsevanjem je kljub spodbudnim rezultatom novejši klinične raziskave še vedno v fazi preskušanja.

Pri lokalno napredovalem želodčnem raku se vse bolj uveljavlja predoperacijska (neoadjuvantna) kemoterapija. Če ta ni izvedljiva, moramo zaradi boljše kakovosti bolnikovega življenja narediti paliativno resekcijo ali vsaj gastroenteroanastomozo, ki omogoči praznjenje želodca in s tem normalen način hranjenja.

Z blažilno kemoterapijo lahko nekaterim bolnikom z metastatskim želodčnim rakom podaljšamo preživetje in izboljšamo kakovost življenja.

Prognoza

Izdi je odvisen od stadija bolezni in radikalnosti operacije. Pri zgodnjem raku, ki je omejen na mukozo, z radikalno operacijo ali z radikalnim endoskopskim posegom ozdravimo 90–95 % bolnikov. Če je zgodnji rak omejen na submukoza ali če so zasevki v regionalnih bezgavkah, je ozdravitev mogoča pri 80 % bolnikov. Pet let po radikalni operaciji preživi polovica bolnikov s stadijem II in IIIA ter le četrtina s stadijem IIIB. Bolniki s stadijem IV le izjemoma preživijo pet let, tudi po radikalnem zdravljenju.

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Rak trebušne slinavke najpogosteje nastane v področju žleznega izvodila, zelo redko pa v celicah, ki izdelujejo insulin in druge hormone. Incidenca raka trebušne slinavke se je v zadnjem desetletju ustalila pri 10–14/100.000 prebivalcev. V Sloveniji je bilo leta 2000 233 novo odkritih bolnikov, 117 moških in 116 žensk. Bolezen je pogostejša po 55. letu starosti. Povprečna starost bolnikov ob diagnozi je 69 let. Incidenca je skoraj enaka umrljivosti. Po poročilu Svetovne zdravstvene organizacije je v letu 1998 za rakom trebušne slinavke umrlo 214.000 ljudi, kar znaša 0,4 % vseh umrlih v istem letu. Večina bolnikov umre v prvem letu in manj kot 5 % bolnikov živi več kot 5 let.

Nevarnostni dejavniki

Najbolj znani dejavnik tveganja za nastanek raka trebušne slinavke je kajenje cigaret. Novejše raziskave so pokazale, da je 30 % rakov posledica kajenja cigaret. Tveganje za nastanek raka je odvisno od trajanja kajenja in od števila pokajenih cigaret. Deset let po prenehanju kajenja se tveganje za nastanek raka zmanjša za 30 %. Novejše raziskave so pokazale, da pitje kave ne poveča nevarnosti raka. Ugotavljajo pa povezanost z uživanjem

velike količine mesa in hrane z malo zelenjave in svežega sadja. Varovalni učinek zelenjave in svežega sadja povezujejo s posebnimi snovmi, kot so limonen in ditiolioni, ki v telesu višajo koncentracijo zaščitnih snovi, kot je npr. glutation, ki nevtralizirajo karcinogene. Med ljudi z večjim tveganjem raka trebušne slinavke uvrščamo tudi tiste z alkoholnim in idiopatskim kroničnim vnetjem trebušne slinavke.

Najpogostejša genetska sprememba pri bolnikih z rakom trebušne slinavke je mutacija onkogenega K-ras in zaviralnega gena p53. Ugotavljajo jo pri 90 % bolnikov. Določajo ga v pankreasnem soku ali v blatu. Ker se pojavi tudi pri bolnikih s kroničnim vnetjem trebušne slinavke, pri katerih je tveganje za nastanek raka večje, ga nekateri priporočajo kot presejalni test za odkrivanje ogroženih bolnikov.

Klinični znaki

Bolezni simptomi se pojavijo razmeroma pozno in so odvisni od lokacije tumorja v trebušni slinavki. Prvi simptom raka v glavi trebušne slinavke, ki se pojavlja v približno 75 %, je bolečina v trebuhu pod žličko, običajno kmalu po obroku. Pogosto izžareva pod levi rebrni lok, levo lopatico in v hrbet. Zlatenica je razmeroma kasen simptom, ki nastane zaradi preraščanja raka v žolčevod. Z zlatenico je povezan tudi tipljiv, malo boleč žolčnik, ki skoraj gotovo nakazuje maligni vzrok zlatenice. Če je rak v trupu ali repu trebušne slinavke, so bolečine izrazitejšje pod levim rebrnim lokom in v hrbtu, kar pogosto povzroči zmotno zdravljenje lumbaga. Ob zlatenici se pojavi srbež, ki ga bolniki izredno težko prenašajo. Bolniki izgubijo tek, hujšajo in tožijo zaradi hitre utrujenosti. Bolezen pogosto spremljajo tromboflebitisi in redkeje driska. Sladkorna bolezen se lahko pojavi kasneje v teku bolezni.

Diagnoza

Če želimo diagnozo postaviti čim bolj zgodaj, moramo pazljivo prisluhniti bolniku in ovrednotiti simptome, ki jih navaja.

Bolezni ne moremo ugotoviti s preiskavami krvi, vendar vsako nepojasnjeno zvišanje amilaze v njej vzbuja sum na raka trebušne slinavke.

Ultrazvočna preiskava in računalniška tomografija sta najpogosteje uporabljani slikovni tehniki za prikaz in odkrivanje raka trebušne slinavke. Z njima ugotovimo velikost tumorja in morebitne oddaljene zasevke. S pomočjo barvne dopplerske (ultrazvočne) preiskave, ki jo lahko izboljšamo s

kontrastnim sredstvom, lahko ugotovimo lokalno razširjenost raka na velike krvne žile, ki so v bližini trebušne slinavke. Tumorje v trebušni slinavki, ki so manjši od 1 cm, tudi s preiskavo z magnetno resonanco, ki je natančnejša od računalniške tomografije običajno ne moremo odkriti.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) prikaže spremembe v žolčnih vodih, razširitve in zožitve, ki jih povzročata rakasta rašča v žleznem izvodu.

Endoskopska ultrazvočna preiskava zmore odkriti tumor v velikosti do 1 cm, prikaže pa tudi morebitno preraščanje tumorja in povečane bezgavke.

S pomočjo gastroduodenoskopije lahko ugotovimo preraščanje raka na dvanajstnik.

Z laparoskopijo lahko natančneje ocenimo razširjenost bolezni, saj površinskih zasevkov na jetrih in po peritoneju slikovna diagnostika običajno ne prikaže.

Histološka potrditev diagnoze je mogoča z ultrazvočno vodeno biopsijo. Žal pa so zaradi zgradbe tumorja pogosti nepravilno negativni izvidi in je treba zato biopsijo večkrat ponoviti.

V novejšem času si pri oceni velikosti tumorja veliko obetamo od pozitronske emisijske tomografije (PET) in od serumske koncentracije tumorskega označevalca, karbohidratnega antigena CA 19-9. Vrednost določanja tega označevalca je tudi v razlikovanju kroničnega vnetja trebušne slinavke od raka. Povečana vrednost po zdravljenju napoveduje ponovitev raka ali pojav oddaljenih zasevkov.

Zdravljenje

Radikalno kirurško zdravljenje, ki je najučinkovitejši način zdravljenja, je mogoče le pri 20 % bolnikov. Od teh jih le ena četrtnina preživi 5 let, in to bolniki s tumorji, ki so manjši od 2 cm in brez zasevkov v regionalnih bezgavkah. Srednje preživetje radikalno operiranih bolnikov je 16 mesecev.

Pri operabilnem raku v glavi trebušne slinavke naredimo subtotalno duodenopankreatektomijo. Poleg glave in dela trupa trebušne slinavke odstranimo še več kot polovico želodca, ves dvanajstnik večji del žolčevodov in regionalne bezgavke. Da bi ob operaciji ohranili čim več organov, vendar ne na račun radikalnosti posega, se v zadnjem desetletju veliko kirurgov

odloča za pilorus ohranjajočo duodenopankreatektomijo. Pri tej operaciji ne odstranimo želodca s pilorusom. Pri raku v trupu ali v repu trebušne slinavke odstranimo večji del žleze skupaj z vranico. Preostali del trebušne slinavke slepo zapremo ali povežemo s tankim črevesom.

Pri 40 % bolnikov z lokalno napredovalim rakom (večji tumorji, zasevki v regionalnih bezgavkah, vraščenje v sosednje organe) in pri 40 % bolnikov z oddaljenimi zasevki, predvsem v jetrih, pljučih ali abdominalnih bezgavkah, radikalno kirurško zdravljenje ni mogoče. Včasih pri takih bolnikih naredimo blažilen kirurški poseg, s katerim omogočimo odtokanje žolča mimo ovire (biliodigestivna anastomoza), ali pa povežemo želodec s črevesom, da omogočimo prehod želodčne vsebine. Običajno pa take bolnike lahko zdravimo z obsevanjem in kemoterapevtiki. Cilj tovrstnega zdravljenja je izboljšati preživetje, predvsem pa kakovost življenja.

Pogosto so bolniki ob odkritju raka v zelo slabem splošnem stanju. So shujšani, zlatenični, imajo edeme in ascites. V takem stanju zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki ni mogoče. Takim bolnikom lahko le manjšamo bolezenske simptome.

Zaradi slabih uspehov zdravljenja raka trebušne slinavke in ker še vedno ni znano, kateri način zdravljenja je najboljši pri večini bolnikov, onkologi večinoma prepuščajo obravnavo takih bolnikov zdravnikom splošne medicine. Z uporabo novih kemoterapevtikov, ki pri nekaterih bolnikih z napredovalo boleznijo izboljšajo kakovost življenja in preživetje, se je zanimanje onkologov za zdravljenje raka trebušne slinavke ponovno povečalo. Novejše klinične raziskave kažejo, da je mogoče s sistemskim ali s kombiniranim zdravljenjem nekaterim bolnikom z napredovalo boleznijo podaljšati kakovostno življenje.

Zaradi slabega splošnega stanja bolnikov, katerih povprečna starost je višja od 65 let, zaradi umestitve raka in zasevkov ter zaradi okvarjenega delovanja mnogih notranjih organov je le malo bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke mogoče zdraviti s kemoterapevtiki in obsevanjem.

Srednje preživetje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke, zdravljenih s kemoterapijo, je le redko daljše od 5 mesecev. Med vsemi kemoterapevtiki sta najbolj učinkovita 5-fluorouracil in gemcitabin.

Ker na preživetje bolnikov z metastatskim rakom trebušne slinavke vplivajo številni dejavniki, so v randomiziranih raziskavah primerjali zdravljenje s kemoterapijo in dobro simptomatsko zdravljenje. Tri od štirih kliničnih raziskav so pokazale, da kemoterapija podaljša preživetje in tudi izboljša

kakovost življenja. Glede na rezultate teh raziskav se pri bolnikih z metastatskim rakom trebušne slinavke priporoča monokemoterapija, saj dosedanje raziskave niso potrdile, da je zdravljenje s kombinacijo več kemoterapevtikov učinkovitejše.

Z obsevanjem in kemoterapijo lahko pri bolnikih z lokalno napredovalim, neresektabilnim rakom preprečimo nastanek lokalnih simptomov, izboljšamo kakovost življenja in preživetje. Pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom trebušne slinavke, ki so zmožni prenašati zdravljenje, je zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki standardni način zdravljenja.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Poročilo RR št. 42. Ljubljana: Onkološki inštitut v Ljubljani, 2003.
2. Evans DB, Abbruzzese JL, Wilet CG. Cancer of the pancreas In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2001; 1126-61.
3. Repše S. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije, 1997: 53-9.
4. Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. Ljubljana, EWO, DZS, 1998.
5. Rustgi AK. Gastrointestinal cancers. Philadelphia: Saunders, 2003.
6. Repše S, urednik. Kirurgija želodca. Ljubljana: Klinični center, 1995.
7. Pleskovič A, urednik. Kirurgija trebušne slinavke. Ljubljana: Klinični center, 2002.
8. Štabuc B, urednik. Rak prebavil. XI. seminar in memoriam dr. Dušana Reje. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2003.