

# Rezultati zdravljenja bolnikov s karcinomom požiralnika zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana v letih 2006-2010

Franc Anderluh, Ana Perpar, Vaneja Velenik, Irena Oblak

## Povzetek

Karcinom požiralnika je relativno redka bolezen s slabo prognozo. Namen naše retrospektivne raziskave je bil oceniti različne načine in rezultate zdravljenja bolnikov z rakom požiralnika, ki so bili v obdobju od leta 2006 do 2010 obravnavani na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL). V raziskavo je bilo vključenih 151 bolnikov, od katerih jih je bilo 74 zdravljenih paliativno in 75 radikalno. Pri dveh bolnikih je bilo načrtovano radikalno zdravljenje, vendar sta zaradi zapletov s hitrim poslabšenjem splošnega stanja prejela le podporno zdravljenje. Petletno celokupno preživetje (CP) je za vse bolnike znašalo 9.5%, za zdravljene paliativno 0% in zdravljene radikalno 18.7%. Ustrezne vrednosti za petletno preživetje brez progressa bolezni (PBP) so bile za vse bolnike 22.4% in za zdravljene radikalno 29.6%. V skupini radikalno zdravljenih bolnikov je bila opravljena tudi primerjava preživetij med skupino 50 bolnikov, ki so bili zdravljeni samo z obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije in skupino 25 bolnikov, ki so bili pred ali po radio- in/ali kemoterapiji tudi operirani. Med podskupinama statistično pomembne razlike v CP ( $p=0.42$ ) in v PBP ( $p=0.31$ ) ni bilo. Rezultati zdravljenja teh bolnikov so v Sloveniji slabi, vendar ne odstopajo bistveno od prav tako slabih rezultatov iz raziskave EUROCARE-5. Odgovor na vprašanje ali bomo pri zdravljenju raka požiralnika z dosledno uporabo trimodalnega zdravljenja (pri izbranih bolnikih) in morebitno uporabo novih kemoterapevtskih shem dosegli kakršenkoli napredek, bodo lahko dale samo dobro načrtovane in izpeljane prospektivne raziskave.

## Uvod

Karcinom požiralnika je relativno redka bolezen, katere pogostnost po svetu narašča. V Sloveniji je v zadnjih letih v blagem upadu in tako že zadnjih nekaj let obravnavamo nekaj manj kot 100 novih bolnikov na leto (1). Zaradi sprememb življenjskega stila s posledičnim višanjem deleža debelosti, gastroezofagealne refluksne bolezni in Barretovega požiralnika, se v zahodnem svetu povečuje predvsem pogostnost adenokarcinomov spodnje tretjine požiralnika in ezofagogastričnega (EG) stika (2,3). V klinični praksi najpogosteje uporabljamo delitev na zgornjo, srednjo in spodnjo tretjino, za tumorje distalnega požiralnika in EG stika pa se je v zadnjih letih uveljavila klasifikacija po Siewert-u (4), po kateri tumorje spodnjega požiralnika delimo na tip I (»pravi« adenokarcinomi distalnega požiralnika, kjer se center tumorja nahaja med 1 in 5 cm nad EG stikom), tip II (adenokarcinomi kardije želodca, kjer se center tumorja nahaja med 1 cm nad in 2 cm pod EG stikom) in tip III (adenokarcinomi želodca pod kardijo, kjer se center tumorja nahaja 2-5 cm pod EG stikom). Ker so na osnovi analize podatkov večjega števila samo operiranih bolnikov ugotovili, da se ploščatocelični karcinom in adenokarcinom požiralnika pomembno razlikujeta po bioloških značilno-

stih, je bila v letu 2010 opravljena revizija obstoječe TNM klasifikacije za karcinome požiralnika iz leta 2002. Predlagana je bila nova, 7. verzija klasifikacije, kjer je pri razporeditvi bolnikov v prognostične skupine (tj. celokupne stadije bolezni) poleg T, N in M kategorij upoštevana še histologija in stopnja diferenciacije (gradus), pri ploščatoceličnih karcinomih pa tudi lega samega tumorja. Klasifikaciji se bistveno razlikujeta v tem, da so po novi razvrstitvi med karcinome požiralnika uvrščeni tudi karcinomi EG stika Siewert III in da zasevki v bezgavkah celiakalnega pleteža, supraklavikularno ali na vratu ne pomenijo več M1 bolezni, ampak so razvrščene znotraj N stadija (5).

Zdravljenje je danes pri večini bolnikov z lokalno in/ali regionalno napredovalo boleznijo kombinirano. Ti bolniki so pred operacijo zdravljeni s predoperativno radiokemoterapijo oziroma perioperativno kemoterapijo (tumorji Siewert tip III). Za karcinome zgornje tretjine oziroma vratnega dela požiralnika ta princip ne velja, saj je pri teh bolnikih operativni poseg zaradi anatomskih razmer izrazito zahteven in se zanj odločamo le izjemoma. Taki bolniki so praviloma zdravljeni samo z radiokemoterapijo, ki jo uporabljamo tudi pri tistih bolnikih, kjer bi bila operacija tehnično sicer možna, vendar pa je iz kakršnegakoli razloga (sočasne bolezni, bolnik jo zavrača,...) neizvedljiva (6-8). Karcinom požiralnika žal še vedno ostaja bolezen s slabo prognozo, saj so navkljub napredku v onkologiji, rezultati zdravljenja pri lokalno in/ali regionalno razširjeni bolezni daleč od želenih (2,3).

## Namen raziskave

V raziskavi smo želeli oceniti rezultate zdravljenja bolnikov z rakom požiralnika, ki so bili v obdobju 2006-2010 obravnavani na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL). Podrobneje smo analizirali skupino bolnikov, ki so bili zdravljeni radikalno (to je z namenom ozdravitve).

## Preiskovanci in metode

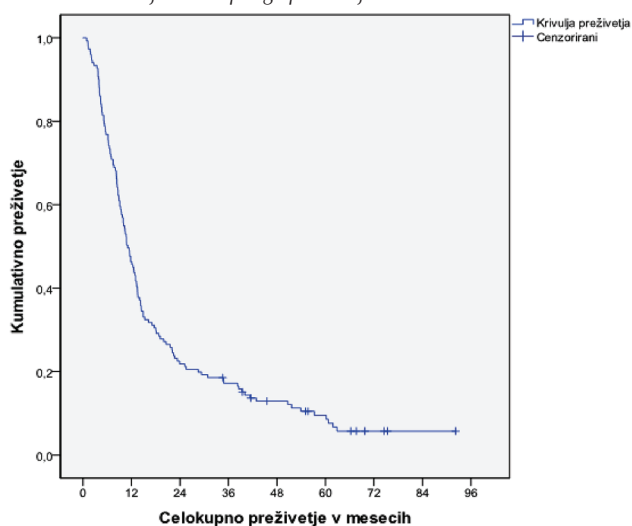
V opazovanem obdobju je za rakom požiralnika v Sloveniji na novo zbolelo 425 bolnikov (345 moških in 80 žensk, razmerje 4.3:1), kar je v tem času predstavljal 0,7% vseh na novo zbolelih za rakom (1.1% pri moških in 0.3% pri ženskah). Na OIL je bilo obravnavanih 155 bolnikov (36.5%). Štirje bolniki so bili zaradi pomanjkljive dokumentacije izločeni iz analize, tako da je bilo v končno analizo vključenih 151 bolnikov. Za oceno stadija bolezni je bila uporabljena takrat veljavna TNM klasifikacija iz leta 2002. Z metodo po Kaplan-Meier-ju smo ocenjevali celokupno preživetje (CP) in preživetje brez progressa bolezni (PBP); razliko v preživetju med skupinami smo primerjali z log-rank testom.

## Rezultati

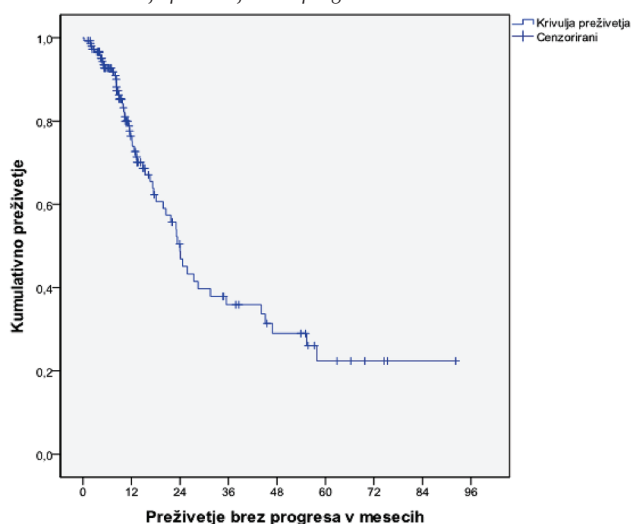
### Vsi bolniki

Od 151 v raziskavo vključenih bolnikov je bilo 74 (49%) bolnikov zdravljenih paliativno in 75 (49.7%) radikalno. Pri dveh (0.3%) bolnikih je bilo zdravljenje sprva načrtovano kot radikalno, vendar pa je bila pri enem naknadno (vendar še pred pričetkom zdravljenja) ugotovljena traheozofagealna fistula, pri drugem pa v času priprave na obsevanje difuzen razsoj bolezni v pljučih. Zaradi hitrega poslabšanja splošnega stanja sta oba bolnika prejela le podporno zdravljenje. Med bolniki je bilo 17 (11.3%) žensk povprečne starosti 67,8 let (razpon: 42-86.5 let) in 134 (88.7%) moških povprečne starosti 61.6 let (razpon: 29.2-83.5 let). Na slikah 1 in 2 sta prikazani preživetveni krivulji, v tabeli 1. pa so prikazane vrednosti preživetij po dveh in petih letih opazovanja.

**Slika 1.** Krivulja celokupnega preživetja za vseh 151 bolnikov.



**Slika 2.** Krivulja preživetja brez progressa bolezni za vseh 151 bolnikov.



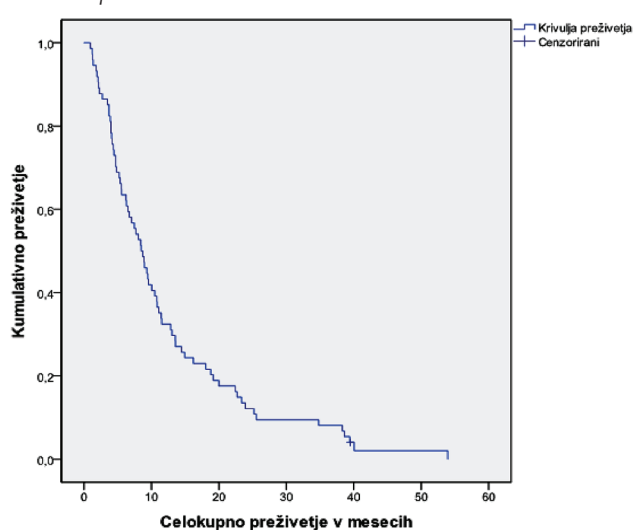
**Tabela 1.** Celokupno preživetje in in preživetje brez progressa bolezni za vseh 151 bolnikov.

	2-letno (%)	5-letno (%)	Srednje, v mesecih (95% interval zaupanja)
Celokupno preživetje	21.9	9.5	11.1 (9.3-12.9)
Preživetje brez progressa bolezni	50.5	22.4	24 (20.2-27.8)

### Bolniki zdravljeni paliativno

V tej skupini je bilo 74 bolnikov – 9 (12.2%) žensk povprečne starosti 74 let (razpon: 55.1-86.5 let) in 65 (87.8%) moških povprečne starosti 63.8 let (razpon: 29.2-83.5 let). Vsi bolniki v tej skupini so bili zdravljeni s paliativnim obsevanjem, dva sta ob tem prejela tudi sočasno kemoterapijo s 5-fluorouracilom (5-FU) in cisplatinom. Pri osmih bolnikih je bila predhodno narejena radikalna operacija in so bili obsevani zaradi ugotovljene lokalne ponovitve bolezni; pri 24 bolnikih je bila pred ali po obsevanju narejena paliativna operacija za vzpostavitev prehranske poti. Na sliki 3 je prikazana krivulja CP za to skupino bolnikov. Dveletno CP je znašalo 12.2%, srednja dolžina preživetja pa 8.5 mesecev (95% interval zaupanja: 6.5-10.5 mesecev), noben od bolnikov ni preživel pet let ali več.

**Slika 3.** Krivulja celokupnega preživetja za 74 bolnikov zdravljenih paliativno.



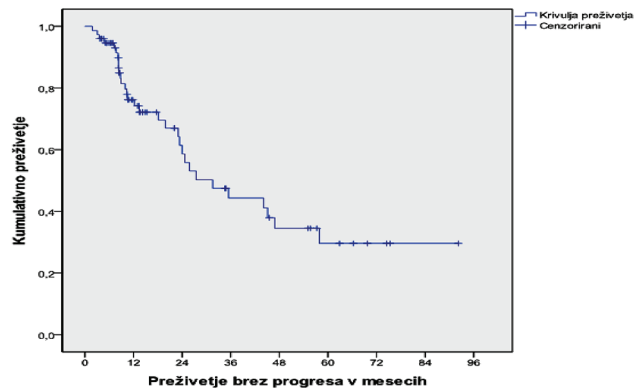
### Bolniki zdravljeni z namenom ozdravitve

V tej skupini je bilo 75 bolnikov. Srednji čas sledenja je znašal 9.1 mesecev (razpon: 1-89.3 mesecev), za v času analize še žive bolnike pa 59.6 mesecev (razpon: 30.5-89.3 mesecev). Značilnosti bolnikov in njihovih tumorjev so prikazane v tabeli 2, načini zdravljenja pa v tabeli 3. Od 68 bolnikov, ki so prejeli tudi kemoterapijo, jih je 66 prejelo kemoterapijo s 5-FU v neprekinjeni 96-urni infuziji in cisplatinom, dva pa sta prejela le cisplatin. V času analize je bilo še živih 11 (14.7%) bolnikov. Šestpetdeset (74.7%) jih je umrlo zaradi raka požiralnika, eden (1.3%) zaradi zapletov samega zdravljenja, dva (2.7%) zaradi drugega malignoma, pri enem (1.3%) vzrok smrti ni bil povezan z znanim malignomom, pri štirih (5.4%) bolnikih pa točen vzrok smrti ni bil znan. Pri 31 (41.3%) bolnikih je po primarnem zdravljenju v srednjem času 7.4 mesecev (razpon: 0-50 mesecev) prišlo do ponovitve ali razsoja bolezni: pri petih (6.7%) bolnikih se je bolezen ponovila lokalno, pri enem (1.7%) regionalno, pri petih (6.7%)

**Tabela 2.** Značilnosti radikalno zdravljenih bolnikov in njihovih tumorjev (n = 75).

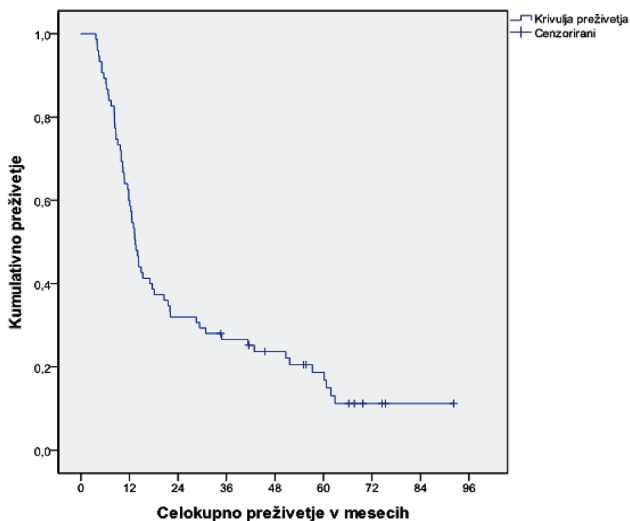
Značilnost	Število (%)
<b>Spol</b>	
Moški	67 (89.3); povprečna starost 59.9 let (razpon: 39.9-80.8 let)
Ženski	8 (10.7); povprečna starost 61.2 leti (razpon: 42-81.1 let)
<b>Histologija</b>	
Ploščatocelični karcinom	63 (84)
Žlezni karcinom	8 (10.7)
Bazaloidni karcinom	1 (1.3)
Neopredeljen karcinom	2 (2.7)
Neznano	
<b>Stadij T</b>	
T 1	1 (1.3)
T 2	3 (4)
T 3	48 (64)
T 4	18 (24)
Neznano	5 (6.7)
<b>Stadij N</b>	
N 0	21 (28)
N 1	50 (66.7)
Neznano	4 (5.3)
<b>Stadij M</b>	
M 0	59 (78.7)
M 1a	8 (10.7)
Neznano	8 (10.7)

**Slika 5.** Krivulja preživetja brez progressa bolezni za 75 radikalno zdravljenih bolnikov.

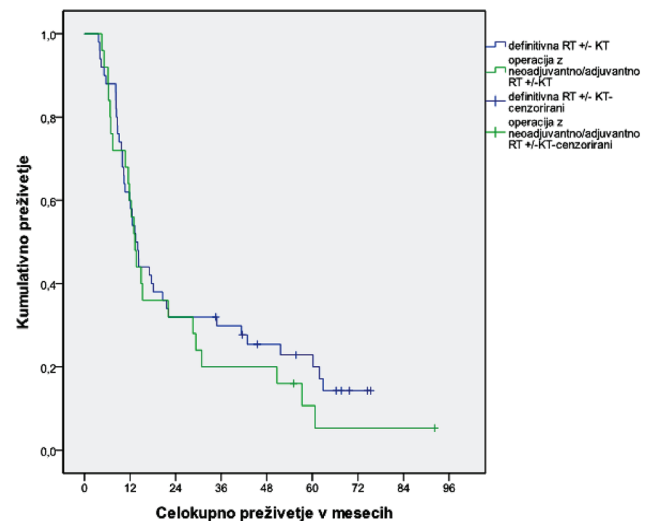


dve- in petletnih preživetij. V tej skupini je bila opravljena tudi primerjava preživetij med skupino 50 (66.7%) bolnikov, ki so bili zdravljeni samo z obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije in skupino 25 (33.3%) bolnikov, ki so bili pred ali po radio- in/ali kemoterapiji tudi operirani. Med podskupinama ni bilo statistično pomembne razlike v CP ( $p=0.42$ ) in PBP bolezni ( $p=0.31$ ). Preživetvene krivulje so prikazane na slikah 6 in 7.

**Slika 4.** Krivulja celokupnega preživetja za 75 radikalno zdravljenih bolnikov.

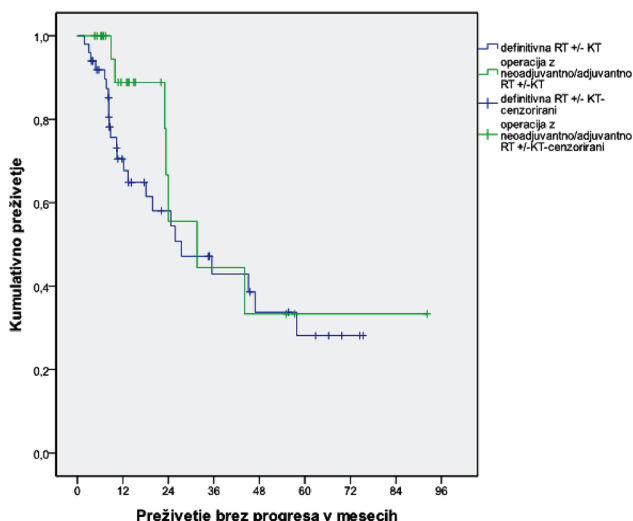


**Slika 6.** Krivulji celokupnega preživetja za 50 bolnikov zdravljenih samo z obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije ter 25 bolnikov, ki so bili pred ali po radio- in/ali kemoterapiji tudi operirani.



lokalno in regionalno, pri 16 (21.3%) je prišlo do sistemskega razvoja, pri štirih (5.3%) bolnikih pa je prišlo do sistemskega razvoja in hkrati ponovitve bolezni lokoregionalno. Izmed teh je bilo devet bolnikov dodatno zdravljen z obsevanjem, šest s kemoterapijo, trije z radiokemoterapijo, pri 13 bolnikih pa je bilo indicirano le paliativno in podporno zdravljenje. Na slikah 4 in 5 sta prikazani krivulji preživetja za 75 radikalno zdravljenih bolnikov, v tabeli 4 pa so prikazane vrednosti

**Slika 7.** Krivulji za preživetje brez progressa bolezni za 50 bolnikov zdravljenih samo z obsevanjem z ali brez sočasne kemoterapije ter 25 bolnikov, ki so bili pred ali po radio- in/ali kemoterapiji tudi operirani ( $p=0.31$ ).



## Razprava

Karcinom požiralnika in/ali kardije želodca je tako v Sloveniji kot v svetu relativno redka bolezen. V obdobju 2006-2010 je v Sloveniji groba incidenčna stopnja za karcinom požiralnika znašala 7/100.000 pri moških in 2/100.000 pri ženskah, za karcinom kardije želodca pa 5/100.000 pri moških in 1/100.000 pri ženskah (1). Ker je bolezen redka in so kirurški posegi zaradi zapletene anatomije v prsnem košu praviloma kompleksni, se svetuje multidisciplinarna obravnavna in zdravljenje v ustanovi z veliko izkušnjami. Zato so v Sloveniji, razen z zelo redkimi izjemami, vsi bolniki po opravljenih preiskavah in pred dokončno odločitvijo o načinu zdravljenja obravnavani pri torakalnem kirurgu in nato na multidisciplinarnem konziliju za tumorje požiralnika, ki poda dokončno mnenje glede možnosti specifičnega onkološkega zdravljenja. Konziliji potekajo enkrat tedensko na Oddelku za torakalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) v Ljubljani in vsak drugi teden na Oddelku za torakalno kirurgijo v UKC Maribor. Na teh konzilijih so prisotni specialisti torakalne kirurgije, radioterapije in internistične onkologije. Bolniki so operirani v UKC v Ljubljani in Mariboru, z obsevanjem in sistemskim zdravljenjem pa so zdravljeni na OIL; v kolikor je indicirano le paliativno in podporno zdravljenje, se to izvaja v ustrezni regionalni zdravstveni ustanovi. Na OIL tako obravnavamo le tiste bolnike, ki so zdravljeni s pred-/pooperativno oz. definitivno radio- in/ali kemoterapijo ali le s paliativnim namenom.

**Tabela 5.** Obseg bolezni ob postavitvi diagnoze (Slovenija, 2006-2010).

STADIJ	Povprečno letno število (%)			
	Moški		Ženske	
	Požiralnik	Kardija	Požiralnik	Kardija
Omejen	12 (17.4)	7 (14.3)	3 (19.5)	1 (7.9)
Razširjen	28 (41.2)	24 (46.3)	7 (43.9)	7 (46.1)
Razsejan	19 (28.1)	18 (34)	4 (24.4)	6 (39.5)
Neznan	9 (13.3)	3 (5.4)	2 (12.2)	1 (6.6)

Žal smo v opazovanem obdobju 2006-2010 v Sloveniji na konzilijih obravnavali večinoma bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze že lokoregionalno razširjeno ali celo metastatsko bolezen (tabela 5) (1). Pri teh bolnikih je nabor terapevtskih možnosti običajno izrazito zožen in je pri njih zdravljenje praviloma neuspešno. Zato ne preseneča, da je bilo od vseh bolnikov, ki so v opazovanem obdobju v Sloveniji na novo zboleli za rakom požiralnika (425 bolnikov), na OIL obravnavanih le 155 bolnikov, ter da je bilo po podatkih Registra raka za Slovenijo relativno petletno preživetje vseh bolnikov s karcinomom požiralnika v obdobju 2006-2010 v Sloveniji izrazito slabo (velja za oba spola). Navkljub pozitivnim preživetvenim trendom v onkologiji je bilo relativno preživetje v zadnjih letih pri obeh spolih celo nekoliko slabše kot v obdobju 2001-2005 (tabela 6) (1). O slabem petletnem relativnem preživetju vseh bolnikov z rakom požiralnika v Evropi (12.4%) poročajo tudi v okviru raziskave EUROCORE-5 (9): ob tem pa je potrebno povedati, da so bili v raziskavo EUROCORE-5 vključeni bolniki iz drugega časovnega obdobja (1999-2007) in tako neposredna primerjava z rezultati naše analize ni mogoča.

Primerjava uspešnosti posameznih terapevtskih pristopov, ki so jih bili deležni naši bolniki, zaradi velikega števila različnih načinov zdravljenja (tabela 3) in posledično relativno majhnega števila bolnikov znotraj posameznih terapevtskih skupin ni mogoča. V Sloveniji večina bolnikov z rakom požiralnika prvi stik z zdravnikom praviloma vzpostavi (pre)pozno, ko imajo zaradi obsega same bolezni že izrazite težave. Precej bolnikov je zaradi stopnjujočih se težav s prehranjevanjem že ob postavitvi diagnoze shujšanih in v slabem splošnem stanju zmogljivosti. Odločitev konzilija o možnih načinih zdravljenja poleg ugotovljenega obsega bolezni narekujejo še klinična slika oz. težave povezane s samo boleznijo ter bolnikovo praviloma slabše splošno stanje. Na to, kako bo bolnik dejansko

**Tabela 3.** Načini zdravljenja 75 radikalno zdravljenih bolnikov.

Način zdravljenja	Število (%)
Definitivna RT	5 (6.7)
Definitivna RTKT	39 (52)
Predoperativna RTKT → operacija	21 (28)
Predoperativna RTKT → brez operacije → RT do radikalne doze	1 (1.3)
Predoperativna RTKT → brez operacije → RTKT do radikalne doze	5 (6.7)
Pooperativna RT	1 (1.3)
Pooperativna RTKT	2 (2.7)
Predoperativna RTKT → operacija → pooperativna RTKT do radikalne doze	1 (1.3)

RT – obsevanje, RTKT – obsevanje in kemoterapija

**Tabela 4.** Celokupno preživetje in preživetje brez progressa bolezni za 75 bolnikov, ki so bili zdravljeni radikalno.

	2-letno (%)	5-letno (%)	Srednje, v mesecih (95% interval zaupanja)
Celokupno preživetje	32	18.7	28 (21.6-34.5)
Preživetje brez progressa bolezni	58.6	29.6	31.6 (17.4-45.8)

zdravljen, lahko vpliva tudi rapidno poslabšanje splošnega stanja v času od sprejete odločitve na konziliju do dejanskega pričetka zdravljenja. Zato smo v zadnjih letih zelo pozorni na to, da se pri bolniku čimprej po postavitvi diagnoze vzpostavi zanj najprimernejša prehranska pot (vstavitev opornice v predel stenozne ali izdelava hranilne stome). Poleg tega so na OIL vsi bolniki pred in med zdravljenjem obravnavani tudi s strani strokovnjakov iz Enote za klinično prehrano; v primeru, da je potrebno parenteralno nadomeščanje in dohranjevanje, so bolniki hospitalizirani.

Za resektabilne tumorje požiralnika je do preloma tisočletja veljalo, da je zdravljenje izbora sama kirurgija (brez dodatka drugih terapevtskih načinov). (10). Kasneje je večje število prospektivnih randomiziranih raziskav dokazalo, da je pri lokoregionalno razširjenem resektabilnem raku požiralnika trimodalno zdravljenje (predoperativna radiokemoterapija, ki ji sledi operacija z ali brez dodatnega pooperativnega zdravljenja) bolj učinkovito, kot če so bolniki zdravljeni samo z radiokemoterapijo ali samo z operacijo. Izjema je karcinom vratnega dela požiralnika, kjer se zaradi zelo kompleksnih anatomskih razmer za kirurgijo praviloma ne odločamo ampak ima prednost definitivna radiokemoterapija, ter karcinom EG stika, kjer se dopušča možnost zdravljenja s perioperativno kemoterapijo brez obsevanja.

Ta dognanja so spremenila mednarodna priporočila za zdravljenje raka požiralnika (6-8): predoperativna radiokemoterapija oziroma perioperativna kemoterapija sta postali

## Literatura

1. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
2. Czito BG, Denittis AS, Willett CG. Esophageal Cancer. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 1131-53.
3. Minsky BD, Goodman K, Warren R. Cancer of the esophagus. In: Hoppe RT, Phillips TL, Roach M, eds. Textbook of radiation oncology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010: 772-87.
4. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. Surg Oncol 2000; 9: 35-41.
5. Rice TW. Staging of esophageal cancer: TNM and beyond. Esophagus 2010; 7: 189-95.
6. Neznani avtor. Esophageal and esophagogastric junction cancers (excluding the proximal 5 cm of the stomach). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).

**Tabela 6.** Primerjava petletnih relativnih preživetij bolnikov z rakom v Sloveniji v obdobjih 2001-2005 in 2006-2010.

Vrsta raka	Petletno relativno preživetje (%)			
	2001-2005		2006-2010	
	Moški	Ženske	Moški	Ženske
Vsi raki (razen kože)	44.3	58.2	50.6	58.9
Rak požiralnika	8.3	15.6	7.2	15.3

standarden način zdravljenja. Na osnovi vsakodnevnih kliničnih izkušenj lahko potrdimo, da je s predoperativno radiokemoterapijo oziroma perioperativno kemoterapijo tudi v Sloveniji zdravljenih vse več bolnikov. Kolikšen je delež tako zdravljenih bolnikov in za ugotavljanje učinka tovrstnega zdravljenja v Sloveniji bo potrebna dodatna analiza serije bolnikov zdravljenih po letu 2010. Poleg tega se je v zadnjih letih v Sloveniji izboljšala dostopnost do različnih diagnostičnih preiskav: tako ima v sklopu diagnostičnih postopkov pred predstavitvijo na konziliju oz. dokončno odločitvijo o specifičnem onkološkem zdravljenju vedno več bolnikov s karcinomom požiralnika opravljeno PET-CT, za katerega je bilo dokazano, da lahko pomembno vpliva na odločitev o izbiri zdravljenja ali jo v mnogih primerih (predvsem pri dokazanem oddaljenem razsoju) lahko tudi spremeni (11).

## Zaključek

Karcinom požiralnika žal še vedno ostaja bolezen s slabo prognozo. Tako v Sloveniji kot tudi drugod v svetu se preživetje kljub novim terapevtskim pristopom v zadnjih desetih letih ni bistveno izboljšalo. Odgovor na vprašanje ali je z dosledno uporabo trimodalnega zdravljenja (pri izbranih bolnikih) in z uporabo novih kemoterapevtskih shem mogoče doseči pomembnejše izboljšanje rezultatov tudi pri tej vrsti raka lahko dajo le dobro načrtovane in izpeljane prospektivne raziskave.

