

**RUOKATORVEN JA MAHALAUKUN YLÄÖSAN
ADENOKARSINOOMIEN EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTIIKKA
JA HOITO**

Heidi Vanhala (ent. Yrjölä)
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Kirurgian oppiala
Marraskuu 2011

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Kirurgian oppiala

VANHALA HEIDI: RUOKATORVEN JA MAHALAUKUN YLÄOSAN
ADENOKARSINOOMIEN EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTIIKKA JA HOITO

Kirjallinen työ, 20 s.

Ohjaaja: Gastroenterologisen kirurgian dosentti Tuomo Rantanen
Marraskuu 2011

Avainsanat: gastroskopia, transtorakaalinen leikkaus, transhiataalinen leikkaus, neoadjuvanttihoito, adjuvanttihoito, ruokatorvistentti, ennuste, ruokatorvisyöpä

Ruokatorven ja mahalaukun yläosan adenokarsinoomien ilmaantuvuuden on havaittu olevan viime vuosikymmeninä jatkuvassa kasvussa. Syövän riskitekijöitä tunnetaan puutteellisesti, mutta tutkimusten perusteella ne liittyvät ensisijaisesti huonoihin ruokailutottumuksiin, tupakointiin ja lihavuuteen. Ainoa tunnettu parantava hoito on kirurginen kasvaimen poisto, mutta koska diagnoosivaiheessa kasvain on usein jo levinnyt, vain osa potilaista on mahdollista leikata. Palliatiivinen hoito on kehittynyt, ja suurin osa potilaista tarvitsee sitä. Myös omassa tutkimuksessamme havaittiin adenokarsinoomien ilmaantuvuudessa kasvava trendi. Tärkein diagnoosiin johtanut oire oli nielemisvaikeus, ja vain alle 5 prosenttia syövästä löytyi Barrettin tai muun ruokatorven premalignin muutoksen kontrolliskopiassa. Tämä puoltaa rutiininomaisten kontrolliskopioiden rajaamista potilasryhmiin, joissa syövän ilmaantuvuuden riski on selvästi suurentunut. Tutkimuksemme potilaista leikkaushoidon sai alle puolet, ja transtorakaalinen leikkausmenetelmä näytti olevan ennusteen kannalta merkitsevästi transhiataalista leikkausmenetelmää parempi. Koska transtorakaalinen leikkausmenetelmä on sekä kirurgisesti että anestesilogisesti haastava, löydös puoltaa leikkausten keskittämistä suurempiin keskuksiin. Tutkimuksessa saatiin myös viitteitä siitä, että onkologinen neoadjuvantti- tai adjuvanttihoito ei vaikuttaisi ennusteeseen syövän levinneisyydestä riippumatta ja että neoadjuvanttihoito saattoi jopa lisätä perioperatiivisten komplikaatioiden määrää. Asia vaatii lisätutkimuksia.

SISÄLLYS

1	KIRJALLISUUSKATSAUS	1
1.1	Epidemiologia	1
1.2	Riskitekijät	2
1.3	Diagnostiikka ja levinneisyyden arviointi	3
1.4	Hoito	5
1.4.1	Kirurginen hoito	5
1.4.2	Neoadjuvantti- ja adjuvanttihoito	6
1.4.3	Endoskooppiset säästävät hoitomenetelmät	7
1.4.4	Palliativinen hoito	8
1.5	Ennuste	8
2	RUOKATORVEN JA MAHALAUKUN YLÄOSAN ADENOKARSINOOMIEN EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTIIKKA JA HOITO TAMPEREEN YLIOPISTOLLISEN SAIRAALAN ERITYISVASTUUALUEELLA 1980–2007	10
2.1	Aineisto ja menetelmät	10
2.2	Tulokset	10
2.2.1	Perustiedot ja aiemmat sairaudet	10
2.2.2	Syövän ilmaantuvuus ja toteaminen	11
2.2.3	Syövän hoito	13
2.2.4	Ennuste	14
2.3	Pohdinta	15
2.4	Yhteenveto	17
	LÄHDELUETTELO	18

1 KIRJALLISUUSKATSAUS

1.1 Epidemiologia

Ruokatorven adenokarsinooma on maailmanlaajuisesti harvinainen, mutta kokonaisuutena arvioiden huonoennusteinen, ja erityisesti länsimaissa nopeasti yleistymässä oleva syöpä. Suomessa sitä tavataan vuosittain miehillä 0,77 tapausta 100 000 asukasta kohden, naisilla vastaava luku on 0,11/100 000 asukasta [1].

Kasvaimen esiintyvyys riippuu etnisestä ja rodullisesta alkuperästä ja sukupuolesta: Sen on havaittu olevan yleisempää miehillä kuin naisilla kaikissa etnisissä ja rodullisissa ryhmissä [2–7] (taulukko 1). Yhdysvalloissa tehtyjen tutkimusten mukaan syöpää tavataan valkoihoisilla useammin kuin tummaihoisilla [2, 4–6], latinalaista syntyperää olevilla [2, 3] tai aasialaisilla [2, 5].

Taulukko 1. Ruokatorven adenokarsinooman ikävakioitu ilmaantuvuus 100 000 asukasta kohden. Mukailtu versio, alkuperäinen taulukko artikkelista: Parkin, D., Whelan, S., Ferlay, J. et al.: Cancer incidence in five continents, IARC Press, Lyon (2002) IARC Publ. No. 155)

	Miehet	Naiset
USA, SEER (valkoihoiset)	2,75	0,34
USA, SEER (tummaihoiset)	0,63	0,15
Skotlanti (viiden rekisterin mukaan)	5,93	1,55
Ranska (Côte d'Or)	2,49	0,27
Italia (Varese)	0,72	0,04
Japani (Osaka)	0,32	0,05

Maanosien ja maiden välisten ilmaantuvuuserojen lisäksi myös asuinalueiden välillä on havaittu olevan eroja esiintyvyydessä: adenokarsinooma on yleisempää alueilla, joilla on korkea sosioekonominen status [8].

Kolmen viime vuosikymmenen aikana ruokatorven adenokarsinooman ilmaantuvuuden on havaittu kasvaneen erityisesti suuressa osassa läntisiä maita [1, 9–16]. Vaikka monien Yhdysvalloissa saatujen tutkimustulosten mukaan kasvava trendi on havaittavissa lähes kaikissa etnisissä ja

rodullisissa ryhmissä, voimakkainta kasvu on useimmissa tutkimuksissa ollut valkoihoisten, ei-latinalaista syntyperää olevien miesten keskuudessa [2, 4, 5, 15]. Suomessa vuosien 1975–1995 välisenä aikana syövän ilmaantuvuus kasvoi miehillä lähes 300 % [1].

1.2 Riskitekijät

Toistaiseksi tuntemattomasta syystä miessukupuolen on havaittu olevan ruokatorven adenokarsinooman itsenäinen riskitekijä: sairastuneiden keskuudessa miesten suhde naisiin on havaittu olevan 7:1 [14]. Naissukupuolihormonien suojaavaa vaikutusta on tutkittu, mutta ainakin toistaiseksi tuloksetta [17, 18].

Suurelta osalta ruokatorven adenokarsinoomaan sairastuneista on löydettävissä Barrettin metaplasia kasvaimen lähetyviltä, ja sen katsotaankin olevan syövän kehittymiselle välttämätön premaligni muutos. Kuitenkin vain harvalla Barrett-potilaalla metaplasia lopulta kehittyy adenokarsinoomaksi: vuotuinen riski on nykyäskäytön mukaan 0,4–0,6 %. [19, 20]

Refluksitautia pidetään merkittävänä Barrettin ruokatorven riskitekijänä, mutta sen on havaittu olevan myös itsenäinen adenokarsinooman riskitekijä, jossa annoksen ja vasteen välinen positiivinen suhde on osoitettavissa [21–23].

Perinteisesti refluksitaudin kirurgisen hoidon on ajateltu olevan erityisesti Barrett-potilailla jossain määrin lääkkeellistä hoitoa tehokkaampi adenokarsinooman ehkäisyssä. Syynä lienee ajatus lääkkeellisen hoidon vaikutuksen rajallisuudesta kirurgiseen hoitoon verrattuna: siinä missä kirurginen hoito ehkäisee kaiken takaisinvirtauksen, myös karsinogeenisen duodenaalisen refluksin, lääkkeellinen hoito ainoastaan rajoittaa mahansisällön happamuutta [24, 25]. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole riittävää tutkimusnäyttöä leikkaushoidon paremmuudesta [26, 27]. Barrettin ruokatorveen kehittyneet DNA-vauriot eivät korjaannu, vaikka takaisinvirtaus lakkaa [28].

Kohonneen painoindeksin (BMI) on todettu olevan merkittävä syövän riskitekijä. Tässäkin positiivinen suhde annoksen ja vasteen välillä on todettavissa: sairastumisriski kasvaa BMI:n kasvaessa myös normaalipainoisten keskuudessa (BMI 18–24) [29–31, 35]. Painoindeksin lisäksi kasvavalla vyötärönympäryksellä on havaittu olevan BMI:stä riippumaton, itsenäinen positiivinen

yhteys kohonneeseen syöpäriskiin [32].

Tupakoinnin on havaittu olevan kohtalainen ruokatorven adenokarsinooman riskitekijä [33–35]. Alkoholinkäytöllä ei ole voitu osoittaa olevan yhteyttä kohonneeseen sairastumisriskiin [33–35].

Runsasrasvaisen ja paljon kolesterolia sisältävän ruokavalion on todettu olevan yhteydessä kohonneeseen syöpäriskiin, paljon hedelmiä ja kasviksia sisältävän ruokavalion taas on havaittu olevan syövältä suojaava tekijä. Ravinnon antioksidanteista erityisesti A-, C- ja E-vitamiinien sekä folaatin on todettu vähentävän sairastumisriskiä [36, 37]. Myös runsaan kuidun saannin on havaittu liittyvän alhaisempaan sairastumisriskiin [38].

Ruokatorven alasulkijaa relaksoivien lääkkeiden, erityisesti antikolinergien, on joidenkin tutkimusten mukaan todettu lisäävän sairastumisriskiä [39]. Anti-inflammatorisia, kortisonia sisältämättömiä lääkkeitä (NSAID) on ehdotettu suojatekijöiksi niiden syklo-oksigenaasia inhiboivan vaikutuksen vuoksi [40, 41]. Myös verenpainelääkkeinä käytetyt ACE-estäjät saattavat vähentää sairastumisriskiä [42].

Mahalaukun helikobakteeri-infektio nostaa mahalaukun pH:ta, joten sitä on ehdotettu ruokatorven adenokarsinoomalta suojaavaksi tekijäksi [43]. Alhainen sosioekonominen status ja yksin eläminen saattavat myös olla riskitekijöitä, mikä liittyy ainakin osittain elintapoihin [44].

1.3 Diagnostiikka ja levinneisyyden arviointi

Ruokatorven adenokarsinooman optimaalisin hoitotapa on riippuvainen kasvaimen levinneisyydestä, joten syöpäkasvaimen diagnostiikka tähtää mahdollisimman varhaiseen taudin toteamiseen ja tarkkaan levinneisyyden arvioimiseen.

Gastroskopia lienee tavallisin diagnoosiin johtava tutkimus. Suomessa yleisten hoitosuosituksen mukaan gastroskopia tulee tehdä jokaiselle, jolla on hälyttäviksi katsottavia, vakavaa sairautta ennustavia oireita (laihtuminen, verioksentelu, melena, nielemisvaikeudet), kaikille yli 55-vuotiaille uusista dyspepsiaoireista kärsiville potilaille tai niille alle 55-vuotiaille, joilla helikobakteeritesti on negatiivinen eikä neljän viikon PPI-hoitokokeilu ei ole tuonut vastetta, sekä potilaille, joilla on

etiologialtaan epäselvää rintakipua [45]. Histologiset näytteet otetaan aina ruokatorvesta, mahalaukusta ja ohutsuoletta sekä lisäksi myös makroskooppisesti poikkeavasta tai epäilyttävästä löydöksestä. Pelkän gastroskopian ja siihen yhdistetyn suoran biopsian herkkyys syövän diagnostiikassa oli tuoreen tutkimuksen mukaan noin 88 %, mutta kun siihen yhdistettiin vielä harjanäyte, tarkkuus nousi 100 %:iin [46].

Levinneisyyden määrittämiseen käytetään yleisesti endoskooppista ultraäänilaitetta (EUS), tietokonetomografiaa (CT) ja positroniemissiotomografiaa (PET) sekä viimeksi mainittujen yhdistelmää, uutta PET-CT-tutkimusta. Näistä EUS:n on todettu olevan luotettavin primaarikasvaimen levinneisyyttä ja lähi-imusolmukkeiden tilaa arvioitaessa [47, 49]. PET-tutkimus on CT:tä luotettavampi kaukometastaasien havaitsemisessa [47–49]. PET-CT-yhdistelmä tutkimus on osoittautunut erillisiä PET- ja CT-tutkimuksia paremmaksi sekä primaarikasvaimen koon että lähi-imusolmukkeiden aktiivisuuden havaitsemisessa [50, 51].

Myös eksploratiivista laparoskopiaa (LS) käytetään levinneisyyden kartoittamisessa. Sen on havaittu olevan luotettavin erityisesti ruokatorven distaaliosan tuumoreiden N-statuksen ja vatsaontelossa sijaitsevien metastaasien toteamisessa [52, 53], mutta toimenpide vaatii leikkaussaliolosuhteet ja anestesian.

Levinneisyyden ilmoittamisessa on käytössä UICC:n (*Union Internationale Contre le Cancer*) kansainvälinen TNM-luokitus (taulukot 2 ja 3), joka kertoo kasvaimen koon (T), invaasion läheisiin imusolmukkeisiin (N) sekä kaukometastaasien olemassaolon (M) [54].

Taulukko 2. Ruokatorven karsinoman TNM-levinneisyysluokitus.

Levinneisyysluokitus	T	N	M
Aste 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Aste I	T ₁	N ₀	M ₀
Aste IIa	T ₂ T ₃	N ₀ N ₀	M ₀ M ₀
Aste IIb	T ₁ T ₂	N ₁ N ₁	M ₀ M ₀
Aste III	T ₃ T ₄	N ₁ N ₁	M ₀ M ₀
Aste IVa	T _{is-4}	N ₀₋₁	M _{1a}
Aste IVb	T _{is-4}	N ₀₋₁	M _{1b}

Taulukko 3. TNM-luokituksen kirjain- ja numerolyhenteiden määritelmät.

T-status	
T_{is}	Carcinoma in situ
T₁	Submukoosaan rajoittuva
T₂	Lihaskerrokseen rajoittuva
T₃	Seinämän läpi ulottuva
T₄	Läheisiin rakenteisiin infiltroiva
N-status	
N₀	Ei alueellista imusolmukemetastasoita
N₁	Alueellinen imusolmukemetastasointi
M-status	
M₀	Ei kaukometastasoitua
M_{1a}	Metastaasi muualla kuin alueellisessa imusolmukkeessa
M_{1b}	Metastaasi muualla

1.4 Hoito

1.4.1 Kirurginen hoito

Kirurginen ruokatorven ja tarvittaessa ventrikkelin tai sen osien poisto on ruokatorven ja kardian adenokarsinooman ainoa tunnettu parantava hoito [55–59]. Lähestymistapoja on kaksi: pallean hiatusaukon tai rintaontelon seinämän kautta.

Transhiataalissa resektiossa ruokatorvi irrotetaan ympäristöstään ja poistetaan laajennetun pallean hiatuksen kautta käyttämällä vatsan yläkeskiviiltoa ja kaula-avausta. Transtorakaalisessa resektiossa ruokatorven preparointi suoritetaan oikeanpuoleisen torakotomian kautta. Preparaatin poisto ja ruokatorven korvaus tehdään käyttämällä apuna laparotomiaa ja tarvittaessa myös servikotomiaa. Leikkausmenetelmiä on verrattu muutamissa tutkimuksissa, ja niistä saatujen tulosten perusteella leikkaustapa ei näytä vaikuttavan suuresti pitkäaikaisennusteeseen [55, (56), 57, 59].

Transtorakaalisella menetelmällä saavutettaneen hieman korkeampi elossaolo-osuus viiden seurantavuoden jälkeen erityisesti paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen taudin hoidossa, sillä menetelmä mahdollistaa tarkemman ja laajemman lymfadenektomian [55]. Sen sijaan transhiataaliseen lähestymistapaan on osassa tutkimuksista raportoitu liittyneen alhaisempi sairastuvuus ja kuolleisuus kuin transtorakaaliseen leikkausmenetelmään [56, 58].

Ruokatorven rekonstruktiossa voi käyttää paksusuolen osaa tai mahalaukkua kavennettuna tai kaventamattomana, mutta eri rekonstruktio menetelmien välisistä toiminnallisista eroista ei ole saatavilla tutkimustietoa.

1.4.2 Neoadjuvantti- ja adjuvanttihoito

Eri yhdistelmähoitojen merkityksestä adenokarsinooman hoidossa on viime vuosina käyty runsaasti keskustelua, sillä aihetta on tutkittu paljon vaihtelevilla asetelmilla ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia. ESMO (European Society of Medical Oncology) julkaisi vuonna 2008 ESMO Guidelines -suosituksen ruokatorven pahanlaatuisten kasvainten diagnosoinnista ja hoidosta. Rajoittuneen taudin (asteet 0–IIb) standardihoidoksi katsotaan suosituksen mukaan radikaalitavoitteinen leikkaus, johon potilaskohtaisen harkinnan mukaan voidaan liittää pre- tai perioperatiivinen kemoterapia erityisesti, mikäli syöpä on levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin. Adjuvanttiluonteista kemoterapiaa suositellaan paikallisesti levinneeseen kasvaimen vain, mikäli leikkausmarginaali jää vajaaksi tai kasvaimen poisto kokonaan ei onnistu.

Sen sijaan laajemmalle levinneen maligniteetin (asteet III–IV) optimaalisista hoitolinjoista on suosituksen mukaan enemmän ristiriitaisia tuloksia. Tässä potilasryhmässä vain osa hyötyy radikaalitavoitteisesta leikkauksesta, ja pitkäaikaisseurannassa hoitotulokset ovat huonoja. Työryhmä päätyi kuitenkin suosittelemaan preoperatiivista sisplatiini-5-fluorourasiili-solunsalpaajahoitoa yhdistettynä noin 40 Greyn sädehoitoon potilaille, joilla tavoitteena on kuratiivinen resektio. [60]

1.4.3 Endoskooppiset säästävät hoitomenetelmät

Viime vuosina nopeimmin ovat kehittyneet minimaalisen kajoavat endoskooppiset hoitomenetelmät, joista endoskooppinen mukoosaresektio ja submukoottinen dissekaatio ovat laajimmin käytettyjä. Menetelmiä on tutkittu paljon, ja tulokset ovat olleet kannustavia, mikäli potilasjoukko on ollut tarkoin valittu [61, 62]. Kansainvälinen rintaelinkirurgien yhdistys (The Society of Thoracic Surgeons) julkaisi vuonna 2009 oman suosituksensa Barretin ruokatorveen kehittyneen korkea-asteisen dysplasian endoskooppisesta hoidosta. Yhdistys päätyi suosittelemaan parantavaa mukoosaresektiota pienten, yksittäisten, rakenteeltaan matalien tai polyypimaisten,

mukoosaan rajoittuvien muutosten poistoon. [63] Ennen mukoosaresektioon pääytymistä on kuitenkin endoskooppisella ultraäänellä varmistuttava, että kasvain ei ole levinnyt limakalvonalaisiin kerroksiin.

Parantavan hoidon lisäksi limakalvon endoskooppisten resektioiden avulla saadaan tavallista biopsiaa huomattavasti edustavampia ja luotettavampia histopatologisia näytteitä kasvaimen syvyys- ja erilaistumisasteen määrittämistä varten [63–65].

Eri endoskooppisten menetelmien välillä on myös tehty vertailevaa tutkimusta. Hiljattain julkaistun meta-analyysin mukaan submukoottinen dissektio näyttää tuottavan mukoosaresektiota paremman lopputuloksen, kun päätetapahtumiksi asetetaan kuratiivisen resektion onnistuminen ja paikallinen taudin uusiutuminen. Tosin saman tutkimuksen mukaan submukoottinen dissektio vie mukoosaresektiota enemmän aikaa ja aiheuttaa jonkin verran enemmän perioperatiivisia komplikaatioita, lähinnä paikallista verenvuotoa ja ruokatorven puhkeamisia. [66]

Tutkimuksissa mainitut endoskooppisten hoitomenetelmien ongelmat ovat liittyneet puutteelliseen kasvaimen poistoon, vajaiksi jääviin ja vaikeasti säädeltäviin tervekkudusmarginaaleihin ja toisaalta myös poistokohdan ahtautumiseen.

1.4.4 Palliatiivinen hoito

Koska ruokatorven adenokarsinoomaa sairastavien ennuste on hyvin huono, riittävä ja laadukas oireenmukainen hoito on syövän hoidossa keskeisessä asemassa. Palliatiivisen hoidon tavoitteena on turvata potilaan ravitsemus ja helpottaa mahdollisia nielemisvaikeuksia. Apuna voidaan käyttää tuumorin endoskooppisia laserkäsittelyjä, ruokatorviproteeseja (stenttejä), onkologisia hoitoja ja viime kädessä myös vatsanpeitteiden läpi kulkevia ravitsemusletkuja. Myös operatiivinen palliaatio on mahdollinen, mutta siihen päädytään vain harvoin, sillä morbiditeetti ja mortaliteetti ovat suuria ja odotettavissa oleva elinaika lyhyt [67].

Kasvainkudoksen poltto laserilla on todettu tehokkaaksi ja turvalliseksi. Vaikka laserhoito vaatii useampia hoitokertoja kuin stenttaus, ei kokonaiskustannuksissa tai sairaalapäivien määrässä ole merkittäviä eroja [68]. Tarvittaessa laserhoitoon voi yhdistää kertaluontoisen, 10 Greyn suuruisen

ruokatorvensäisen sädehoidon (tyköhoidon), jonka on todettu parantavan laserkäsitellyn tuloksia [69].

Stenttejä on valmistettu useista eri materiaaleista ja sekä jäykkinä että pakattuina, kohdepaikassa laajennettavina malleina. Nykyään käytössä ovat kuitenkin pääasiassa vain itsestäänlaajenevat metallisentit, joiden asennus on yksinkertaisempaa ja turvallisempaa ja siksi suositeltavampaa kuin jäykkien muovisenttien [70, 71].

Jos kasvain sijaitsee aivan esofagogastrisen junktion seudussa, on suoran stentin sijasta mahdollista käyttää antirefluksimekanismilla varustettuja stenttejä, jotka estävät tehokkaasti mahansisällön nousua ylös ruokatorveen ja suuhun [72].

1.5 Ennuste

Viime vuosina suuresti kehittyneistä hoidoista huolimatta ruokatorven syöpien ennuste on edelleen huono. Suomen syöpärekisterin ylläpitämien tilastojen mukaan vuosien 2007–2009 aikana seuratuista potilaista vuoden kuluttua syöpädiagnoosista (in situ -kasvaimet pois lukien) elossa oli miehistä 39 % ja naisista 36 %. Vastaavasti 5 vuoden kuluttua elossa oli miehistä enää 10 % ja naisista 9 %. [73] Radikaalitavoitteisesti leikattujen potilaiden viisivuotiselossaololuvut ovat selvästi edellä mainittuja parempia, eri tutkimusten mukaan 39–50 % [74–76].

2 RUOKATORVEN JA MAHALAUKUN YLÄOSAN ADENOKARSINOOMIEN EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTIIKKA JA HOITO TAMPEREEN YLIOPISTOLLISEN SAIRAALAN ERITYISVASTUUALUEELLA 1980–2007

2.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen valittiin kaikki Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) vuosina 1980–2007 ruokatorven ja mahalaukun yläosan (kardian) adenokarsinooman vuoksi hoidon saaneet potilaat, mukaan lukien myös TAYS:n erityisvastuualueelta tulevat potilaat. Poissulkukriteereinä olivat puuttuvat tai lain mukaisesti hävitetyt sairaskertomustiedot, muualla kuin Tampereen yliopistosairaalassa toteutettu primaarihoito ja muualla kuin ruokatorvessa sijaitseva primaarikasvain. Lisäksi edellytettiin, että potilaista löytyivät tutkimuksen kannalta keskeiset tiedot kasvaimen histopatologiasta, toteamis- ja mahdollisesta kuolinpäivämäärästä sekä ensisijaisesta hoidosta. Nämä ehdot täyttivät 257 potilasta, joista kerättiin edellä mainittujen muuttujien lisäksi retrospektiivisesti perustiedot iästä, sukupuolesta, tupakoinnista, alkoholinkäytöstä, hengitys- ja verenkiertoelimistön sairauksista sekä aikaisemmista yläruuansulatuskanavan sairauksista. Lisäksi sairauskertomuksien perusteella kartoitettiin myös tiedot syövän toteamiseen johtaneista oireista ja diagnosointitavasta sekä kasvaimen sijainnista, levinneisyydestä diagnoosihetkellä ja kaikista potilaille annetuista hoidoista. Aineiston analysoinnissa käytettiin Microsoft Excel- taulukkolaskentaohjelmaa sekä SPSS-tilastonkäsittelyohjelmaa.

2.2 Tulokset

2.2.1 Perustiedot ja aiemmat sairaudet

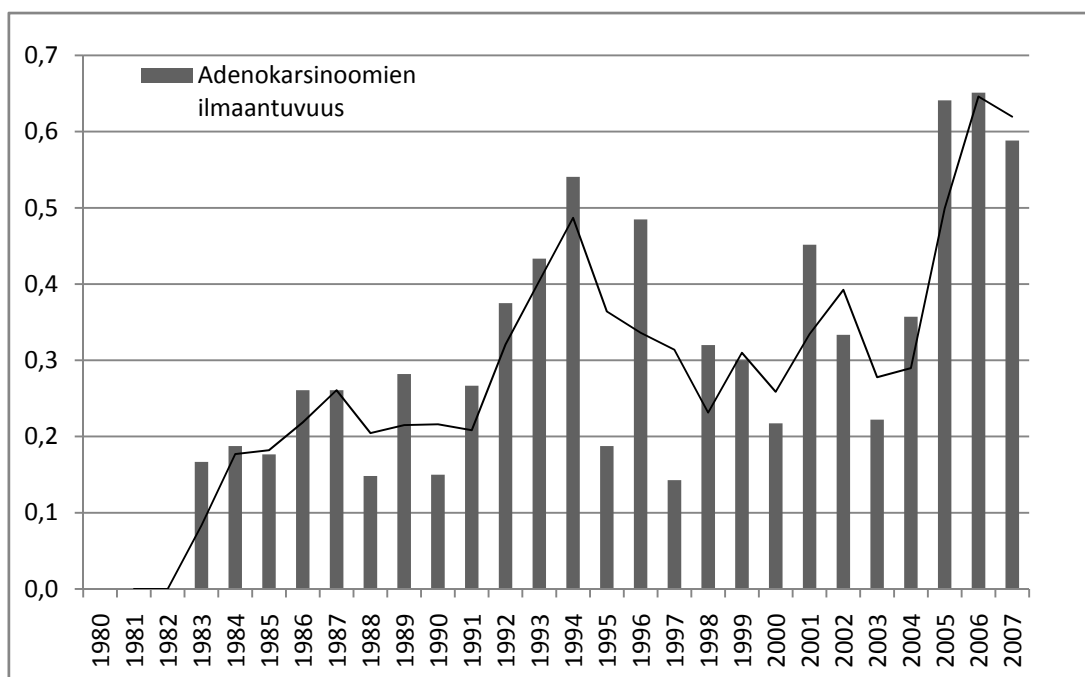
257 potilaasta 57 oli naisia (22 %) ja 200 miehiä (78 %). Diagnoosihetkellä potilaiden keski-ikä oli 66,5 vuotta (mediaani 67,0 vuotta). Naisten keski-ikä oli 72,6 (mediaani 74) ja miesten 64,7 vuotta (mediaani 65 vuotta). Naisista diagnoosihetkellä tupakoi kuusi (11 %) ja miehistä 82 (41 %)

potilasta. Tupakoinnin oli lopettanut vastaavasti naisista 1 (1,7 %) ja miehistä 29 (15 %). Tietoa tupakoinnista ei saatu naisista 8:lta (14 %) ja miehistä 20:ltä (10 %) potilaalta. Alkoholin suurkuluttajia potilaista oli 28 (11 %), joista naisia oli neljä (7 % naisista) ja miehiä 24 (12 % miehistä). Tietoa alkoholinkäytöstä ei saatu 35 potilaalta (14 %).

Edeltävä sydänsairaus oli todettu 58 miehellä (29 %) ja 16 naisella (28 %), jokin keuhkosairaus vastaavasti 18:lla (9 %) ja viidellä (9 %). Refluksitaudista kärsi miehistä 49 (25 %) ja naisista 10 (18 %). Esofagiitti oli todettu vastaavasti 16:lla (8 %) ja 3:lla (5 %), Barretin esofagus 14:llä (7 %) ja 2:lla (3,5 %). Antirefluksileikkaus oli tehty viidelle miehelle (2,5 %) ja yhdelle naiselle (1,8 %), mahalaukun tyypistys viidelle miehelle (3,0 %) ja neljälle naiselle (7 %).

2.2.2 Syövän ilmaantuvuus ja toteaminen

Ruokatorven ja kardian adenokarsinoomien ilmaantuvuuden kehitys on esitetty kuvaajassa 1.



Kuvaaja 1. Ruokatorven adenokarsinooman ilmaantuvuus Tampereen yliopistosairaalan erityisvastuualueella vuosina 1980–2007. Jatkuva viiva osoittaa kahden vuoden keskiarvon perusteella tapahtuvan muutoksen.

Päädiagnoosina ruokatorven adenokarsinooma oli 103 potilaalla (40 %) ja kardian karsinooma 153:lla potilaalla (60 %). Syövän toteamiseen johtaneet oireet on lueteltu prosenttiosuuksineen taulukossa 1. Oireiden kesto ennen ensimmäistä lääkärikontaktia oli keskimäärin 18,9 viikkoa

(mediaani 12,0). Trendinä oli, että naiset hakeutuivat terveydenhuollon piiriin miehiä jonkin verran varhaisemmassa vaiheessa: naisilla oireita oli jatkunut 16,5 viikkoa (mediaani 12,0), miehillä 19,5 viikkoa (mediaani 12,0 viikkoa). Ruokatorven ja mahalaukun tähystyksessä syövästä todettiin 239 (93 %), ruokatorven varjoaineröntgenkuvauksella 16 (6 %), leikkauksessa yksi (0,4 %) ja tietokonetomografiakuvauksella yksi (0,4 %). Kasvainten sijainnin jakauma ruokatorvessa on kuvattu taulukossa 2. Syövän toteamiseen johtaneiden oireiden tai kasvaimen sijainnin suhteen ei ollut merkittävää eroa sukupuolten välillä.

Taulukko 4. Syövän toteamiseen johtaneet oireet.

Oire	Potilaiden lkm	Prosenttiosuus (%)
Nielemisvaikeus	148	58
Laihtuminen	49	19
Kipu	46	18
Närästys	33	13
Anemia	24	9
Tarkentamaton vatsavaiva	20	8
Oksentelu tai pahoinvointi	17	7
Yleistilan lasku	14	5
Barrettin tai muu kontrollitähystys	11	4,3
Veriuloste	11	4,3
Hengenahdistus tai muu alahengitystieoire	9	3,5
Verioksennus	8	3,1
Äänenkäheys, kurkkukipu tai muu ylähengitystieoire	3	1,2
Muu	14	5

Taulukko 5. Kasvaimen sijainti ruokatorvessa tai kardiassa.

Sijainti	Potilaiden lkm	Prosenttiosuus (%)
Adeno-ca, ruokatorven yläkolmannes	3	1,2
Adeno-ca, ruokatorven keskikolmannes	15	6
Adeno-ca, ruokatorven alakolmannes	85	33
Kardia-ca, Sievert I	63	25
Kardia-ca, Sievert II	76	30
Kardia-ca, Sievert III	15	6
Yhteensä	257	100

Toteamishetkellä primaarikasvaimen pituus ruokatorvessa oli keskimäärin 5,6 cm (mediaani 5 cm). Syövästä 25 % (63) oli huonosti erilaistuneita, 21 % (54) kohtalaisesti erilaistuneita ja 7 % (18) hyvin erilaistuneita, mutta tieto puuttui peräti 47 %:lta (122:lta potilaalta). Syövän kasvu

ruokatorven eri kerroksiin (penetroitumisaste) on esitetty taulukossa 3. Diagnoosivaiheessa syövästä lähi-imusolmukkeisiin oli metastasoinut 18 %, kaukometastaaseja oli lähettänyt 10 %. Metastaaseja ei todettu 28 %:lla potilaista, mutta tieto puuttui 44 %:lta (113 potilaalta). Ruokatorvea ympäröiviin rakenteisiin kasvaimista oli kiinnittynyt 11 %.

Taulukko 6. Kasvainten jakautuminen penetroitumisasteen mukaan.

Penetroitumisaste	Potilaiden lkm	Prosenttiosuus (%)
In situ	4	1,6
Submukoosa	12	4,7
Lihaskerros	21	8
Adventitia	4	1,6
Seinämän läpi	86	33
Ei tietoa	131	51

2.2.3 Syövän hoito

Potilaista 233 (91 %) sai jotakin hoitoa syöpään, hoitamatta jätettiin 24 (9 %). Syynä hoitamatta jättämiselle oli kahdessa tapauksessa (8 %) korkea ikä, kymmenessä (42 %) huono yleistila ja seitsemässä (29 %) laajalle levinnyt tauti. Viidellä potilaalla (21 %) syy jäi tuntemattomaksi.

101 potilasta (39 %) hoidettiin kirurgisesti, heistä 10:lle (10 %) tehtiin ruokatorven transhiataalinen ja 48:lle (48 %) transtorakaalinen osapoisto. Totaaligastrektomia tehtiin 43 potilaalle (43 %). Leikkaus oli luonteeltaan palliatiivinen viidellä potilaalla (5,0 % leikatuista). Kirurgisen hoidon lisäksi leikkausta edeltävän onkologisen liitännäishoidon (neoadjuvanttihoidon) sai 28 (28 % leikatuista) ja leikkauksen jälkeisen liitännäishoidon (adjuvanttihoidon) 22 potilasta (22 %).

Leikkauksen jälkeen komplikaatioita ilmeni 49 potilaalla (49 %), joista viisi (5 %) menehtyi. Kardiologisia ongelmia oli seitsemällä potilaalla (7 % leikatuista), verenvuotoa kahdella (2,0 %), leikkausalueen komplikaatioita 19:llä (19 %), infektio 19:llä (19 %) ja hengityselinongelmia neljällä (4,0 %). Transhiataalisesti leikatuilla jokin komplikaatio ilmeni seitsemällä potilaalla (70 % kaikista transhiataalisesti leikatuista potilaista) ja transtorakaalisesti leikatuilla 20:llä (42 % kaikista transtorakaalisesti leikatuista potilaista). Totaaligastrektiomiapotilaista jokin komplikaatio oli 22 potilaalla (51 %). Kymmenen viimeisen vuoden aikana (1998–2007) leikkauskomplikaatioita oli 38 %:lla leikatuista, kun sitä ennen (vuosina 1980–1997) komplikaatioita oli 58 %:lla. Lisäksi oli

havaittavissa trendi siihen suuntaan, että neoadjuvanttihoitoa saaneilla olisi leikkaukseen liittyviä komplikaatioita useammin kuin niillä, jotka eivät saaneet leikkausta edeltävää onkologista hoitoa (61 % vs. 46 %).

Primaaristi onkologisesti hoidettiin 85 potilasta (33 %). Heistä 55:lle (21 % kaikista potilaista, 65 % onkologisesti hoidetuista) hoito annettiin luonteeltaan palliatiivisena. Ulkoista sädehoitoa sai 52 potilasta (65 % onkologista hoitoa saaneista) ja jotakin sytostaattia 54 potilasta (64 % potilaista). Intrakavitaaria eli ruokatorven sisäisellä katetrilla annettua sädehoitoa sai 13 potilasta (15 % potilaista). Ruokatorviproteesi asennettiin 85 potilaalle (33 %), joista 17:lle (7 % kaikista potilaista) se oli ainoa toteutettu hoito. 37 potilasta (14 %) sai kasvaimeensa laserhoitoa, hoitokertoja oli keskimäärin 1,7 potilasta kohden.

2.2.4 Ennuste

Diagnoosihetkestä laskettu elinajan keskiarvo oli 48,1 kuukautta (keskihajonta 6,1; 95 % luottamusväli 36,2–60,0), mediaani 10,7 kuukautta (keskihajonta 1,3; 95 % luottamusväli 8,1–13,3). Miesten elinajan keskiarvo oli 48,5 kuukautta (keskihajonta 6,9; 95 % luottamusväli 35,0–61,9), mediaani 12,5 kuukautta (keskihajonta 1,5; 95 % luottamusväli 9,7–15,4), naisilla vastaavat luvut olivat 38,0 kuukautta (9,0; 20,4–55,6) ja 7,9 kuukautta (1,2; 5,6–10,2). Kirurgisesti hoidettujen potilaiden elinajan keskiarvo oli 100,2 kuukautta (keskihajonta 13,1; 95 % luottamusväli 74,6–125,8), mediaani 37,0 kuukautta. Eri leikkaustapojen vaikutukset elinaikaan on esitetty taulukossa 4.

Onkologisesti hoidettujen potilaiden elinajan keskiarvo oli 19,3 kuukautta (keskihajonta 3,3; 95 % luottamusväli 12,8–25,7), eliniän mediaani 10,7 (keskihajonta 1,6; 95 % luottamusväli 7,6–13,8).

Taulukko 7. Eri leikkaustapojen vaikutus diagnoosihetkestä laskettuun elinaikaan.

Leikkaustapa	Keskiarvo (kuukausina)			Mediaani (kuukausina)		
	Keskiarvo	Keskihajonta	95 % luottamusväli	Mediaani	Keskihajonta	95 % luottamusväli
Transhiat.	47,6	18,9	10,5–84,6	15,6	10,6	0,0–36,3
Transtorak.	92,5	16,1	60,9–124,0	36,6	11,1	13,2–59,9
Totaaligastrekt.	112,9	19,6	74,6–151,2	72,4	24,9	23,6–121,2

2.3 Pohdinta

Kuten oli maailmalla saatujen tutkimustulosten perusteella odotettavissa, myös omassa tutkimuksessamme havaittiin adenokarsinoomien ilmaantuvuudessa kasvava trendi. Syövän keskeiset tunnetut riskitekijät liittyvät huonoihin elintapoihin, tupakointiin, ylipainoon ja vähäiseen kasvien osuuteen ruokavaliossa, joiden ajatellaan liittyvän erityisesti länsimaiseen elämäntapaan. Suomi ei oleellisesti poikkea elintapojen suhteen muista kehittyneistä maista ja lihavuus on täällä yleistä, joten muista Euroopan maista ja Yhdysvalloista saatavien tutkimustulosten voi olettaa olevan yleistettävissä myös tänne. Toisaalta, koska ruokailutottumuksiin, tupakointiin ja ylipainoon kiinnitetään yhä enemmän huomiota, on seuraavina vuosikymmeninä odotettavissa ilmaantuvuuden kääntyminen laskuun.

Nielemisvaikeus näytti aineiston perusteella olevan merkittävin diagnoosia edeltävä oire, muut ruuansulatuskanavaperäiset oireet olivat siihen nähden melko harvinaisia. Nielemisvaikeus on gastroskopian indikaatioita koskevissa suosituksissa mainittu hälyttävänä, kiireellistä tähystystä puoltavana oireena, mitä tutkimus selvästi tukee. Barrettin ruokatorven kontrolligastroskopian kautta löytyi vain 4,3 % syöivistä, joten se puoltaisi rutiininomaisten kontrolliskopioiden rajaamista vain sellaisiin potilasryhmiin, joissa syövän ilmaantuvuuden riski on selvästi suurentunut.

Huomattavan suurella osalla tutkimuksen potilaista tauti oli jo diagnoosivaiheessa ainakin paikallisesti levinnyt, joten ennusteen parantamiseksi diagnoosiin pääseminen varhaisemmassa vaiheessa on keskeistä. Yleisesti ajatellaan kasvaimen aiheuttavan oireita usein vasta edenneessä vaiheessa, jolloin kasvain tukkii ruokatorvea tai aiheuttaa paikallista verenvuotoa ja anemiaa. Diagnoosiin johtaneita oireita todennäköisesti kuitenkin edeltäneen lievempien oireiden jakso, joten löyhemmillä indikaatioilla tehtävä yläruuansulatuskanavan tähystys saattaisi auttaa löytämään myös syöpäpotilaat aikaisemmin. Hoitosuosituksen mukainen, tähystystä ennen tehtävä hoitokokeilu protonipumpun estäjillä saattaa siis jopa viivästyttää diagnoosiin pääsyä. Sitä on kuitenkin tutkittava lisää, kuinka herkästi ja millaisilla oireilla tähystys tulisi tehdä, jotta se inhimillisen kärsimyksen ja toisaalta myös kustannustehokkuuden kannalta olisi järkevää.

Tutkimuksessa saatiin myös viitteitä siitä, että onkologisen neoadjuvanttihoidon saaneilla potilailla olisi ollut enemmän perioperatiivisia komplikaatioita kuin niillä, jotka eivät saaneet leikkausta edeltävää hoitoa. Erityisesti sädehoito aiheuttaa anatomisia muutoksia leikkausalueella, mikä

saattaa vaikeuttaa kirurgista toimenpidettä. Toisaalta sytostaattihoidot ovat sivuvaikutuksineen potilaille usein raskaita, joten potilaiden fyysinen kunto ja sitä kautta leikkauksesta toipuminen saattaa olla heikentynyt. Kirjallisuudessa suurentuneesta komplikaatioriskistä on keskusteltu, mutta viimeisimpien tutkimuksien mukaan neoadjuvanttihoito ei lisänne vakavien komplikaatioiden riskiä [77, 78].

Eri leikkausmenetelmien välillä oli tutkimuksessa merkittävä ero ennusteessa. Teknisesti haastavampi transtorakaalinen leikkaus on siis suositeltavampi kuin transhiataalinen leikkaus kaikille sen yleiskuntonsa puolesta kestäville potilaille. Tämä puoltaa leikkausten keskittämistä, jotta leikkausmäärät ovat riittäviä kirurgien ja muun leikkausryhmän ammattitaidon ylläpitämiseksi. Vaikkakin osa aiemmista tutkimuksista ei ole todennut isojen keskusten pitkäaikaistulosten olevan parempia kuin pienten [79], valtaosassa tutkimuksista tulokset kuitenkin puoltavat käsitystämme näiden leikkausten keskittämisen eduista [80–82].

Aineistomme leikkauskuolleisuus (5 %) vastasi kirjallisuudessa aiemmin esitettyjä tuloksia, joissa se on vaihdellut adenokarsinomapotilailla välillä 7,5–11 % [83, 84]. Myös morbiditeetti (49 %) vastasi kirjallisuudessa aiemmin raportoitua 28–71 % [85, 86]. Osaksi leikkauksiin liittyvien komplikaatioiden määrittämisen vaikeuden ja vaihtelevuuden vuoksi komplikaatioiden yleisyydessä on eri tutkimusten välillä huomattavaa vaihtelua. Aineistomme viisivuotiselossaololukuja ei vielä ole käytettävissä, mutta ne tullaan jatkossa vuonna 2012 laskemaan, kun viimeisten tutkimukseen otettujen potilaiden seuranta-aika ylittää 5 vuotta.

2.4 Yhteenveto

Aineistomme perusteella totesimme trendin adenokarsinoman insidenssin kasvussa, mikä sopii kirjallisuudessa esitettyyn tendenssiin. Koska syöpä oli usein jo toteamisvaiheessa levinnyt, tulisi gastroskopian indikaatioiden löyhentämistä jatkossa tutkia, jotta diagnoosiin päästäisiin nykyistä varhaisemmin. Kaikkein paras hoitomuoto aineistossamme oli transtorakaalinen ruokatorven osapoisto. Tämän vuoksi se on suositeltavin ruokatorven adenokarsinoman leikkausmenetelmä niillä potilailla, jotka sen kuntonsa puolesta kestävät.

LÄHDELUETTELO

1. Sihvo, E., Salminen, J., Rämö, O. et al.: The epidemiology of oesophageal adenocarcinoma: Has the cancer of gastric cardia an influence on the rising incidence of oesophageal adenocarcinoma? *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2000; 10: 1082–6
2. Trivers, K., Sabatino, S., Stewart, S.: Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998–2003. *International Journal of Cancer* 2008; 123(6): 1422–8.
3. Wu, X., Chen, V., Andrews, P. et al.: Incidence of esophageal and gastric cancers among Hispanics, non-Hispanic whites and non-Hispanic blacks in the United States: subsite and histology differences. *Cancer Causes Control* 2007; 18(6): 585–93.
4. Holmes, R., Vaughan, T.: *Epidemiology and Pathogenesis of Esophageal Cancer*. *Semin Radiat Oncol* 2006; 17: 2–9.
5. Wu, X., Chen, V., Ruiz, F. et al.: Incidence of esophageal and gastric carcinomas among American Asians/Pacific Islanders, whites and blacks. *Cancer* 2006; 106(3): 683–92.
6. Baquet, C., Commiskey, P., Mack, K. et al.: Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J Natl Med Assoc* 2005; 97(11): 1471–8.
7. Parkin, D., Whelan, S., Ferlay, J. et al., *Cancer incidence in five continents*, IARC Press, Lyon (2002) IARC Publ. No. 155.
8. Nguyen, A., Luke, C., Roder, D.: Comparative epidemiological characteristics of oesophageal adenocarcinoma and other cancers of the oesophagus and gastric cardia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2003; 4(3): 225–31.
9. Bashash, M., Shah, A., Hislop, G. et al.: Incidence and survival for gastric and esophageal cancer diagnosed in British Columbia, 1990 to 1999. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2008; 22(2): 143–8.
10. Bosetti, C., Levi, F., Ferlay, J. et al.: Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *International Journal of Cancer* 2008; 122: 1118–29.
11. Gregersen, L., Friis, S., Olsen, J.: Cancer in esophagus and cardia – incidence trends in Denmark. *Ugeskr Laeger* 2008; 170(17): 1460–4.
12. Orenco, M., Casella, C., Fontana, V. et al.: Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986–1997. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006; 18(7): 739–46.
13. Parfitt, J., Miladinovic, Z., Driman, D.: Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and distal stomach in Canada – an epidemiological study from 1964–2002. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2006; 20(4): 271–6.
14. Botterweck, A., Schouten, L., Volovics, A. et al.: Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29(4): 645–54.
15. Vega, K., Jamal, M.: Changing pattern of esophageal cancer incidence in New Mexico. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95(9): 2352–6.
16. Hansen, S., Wiig, J., Giercksky, K. et al.: Esophageal and gastric carcinomas in Norway 1958–1992: incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites. *International Journal of Cancer* 1997; 71(3): 340–4.
17. Lindblad, M., Rodriguez, L., Chandanos, E. et al.: Hormone replacement therapy and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2006; 94: 136–41.
18. Cheng, K., Sharp, L., McKinney, P. et al.: A case-control study of oesophageal adenocarcinoma in women: a preventable disease. *Br J Cancer* 2000; 83: 127–32
19. de Jonge, P. J. F., van Blankenstein, M., Looman, C. W. N. et al.: Risk of malignant progression

- in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010; 59: 1030–6.
20. Yousef, F., Cardwell, C., Cantwell, M. M. et al.: The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology* 2008; 168: 237–49.
 21. Wu, A., Tseng, C., Bernstein, L.: Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* 2003; 98(5): 940–8.
 22. Ye, W., Chow, W., Lagergren, J. et al.: Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121(6): 1506–8.
 23. Lagergren, J., Bergstrom, R., Lindgren, A. et al.: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 1999; 340(11): 825–31.
 24. Tamhankar, A., Peters, J., Portale, G. et al.: Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: new insights using multichannel intraluminal impedance technology. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2004; 8(7): 890–7.
 25. Kauer, W., Peters, J., DeMeester, T. et al.: Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Annals of Surgery* 1995; 222(4): 525–31.
 26. Chang EY. Morris CD. Seltman AK. et al.: The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with barrett esophagus: a systematic review. *Annals of Surgery* 2007; 246(1): 11–21.
 27. Gatenby PA. Ramus JR. Caygill CP et al.: Treatment modality and risk of development of dysplasia and adenocarcinoma in columnar-lined esophagus. *Diseases of the Esophagus* 2009; 22(2): 133–42.
 28. Rantanen TK. Räsänen JV. Sihvo EI. et al: The impact of antireflux surgery on oxidative stress of esophageal mucosa caused by gastroesophageal reflux disease: 4-yr follow-up study. *American Journal of Gastroenterology* 2006; 101(2): 222–8.
 29. Abnet, C., Freedman, N., Hollenbeck, A. et al.: A prospectivestudy of BMI and the risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma. *European Journal of Cancer* 2008; 44(3): 465–71.
 30. Whiteman, D., Sadeghi, S., Pandeya, N. et al.: Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008; 57(2): 173–80.
 31. Merry, A., Schouten, L., Goldbohm, R. et al.: Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut* 2007; 56(11): 1503–11.
 32. Corley, D., Kubo, A., Zhao, W.: Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008; 17(2): 352–8.
 33. Freedman, N., Abnet, C., Leitzmann, M. et al.: A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *American Journal of Epidemiology* 2007; 165(12): 1424–33.
 34. Lindblad, M., Rodriguez, L., Lagergren, J.: Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes & Control* 2005; 16(3): 285–94.
 35. Wu, A., Wan, P., Bernstein, L.: A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). *Cancer Causes & Control* 2001; 12(8): 721–32.
 36. Kubo, A. & Corley, D.: Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *American Journal of Gastroenterology* 2007; 102(10): 2323–30.
 37. Larsson, S., Giovannucci, E., Wolk, A.: Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131(4): 1271–83.

38. Wu, A., Tseng, C., Hankin, J. et al.: Fiber intake and risk of adenocarcinomas of the esophagus and stomach. *Cancer Causes & Control* 2007; 18(7): 713–22.
39. Lagergren, J., Bergstrom, R., Adami, H. et al.: Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Annals of Internal Medicine* 2000; 133(3): 165–75.
40. Sadeghi, S., Bain, C., Pandeya, N. et al.: Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the esophagus. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008; 17(5): 1169–9.
41. Farrow, D., Vaughan, T., Hansten, P. et al.: Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1998; 7(2): 97–102.
42. Sjöberg, T., Rodriguez, L., Lindblad, M.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and risk of esophageal and gastric cancer: a nested case-control study. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2007; 5(10): 1160–6.
43. Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P. et al.: Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2007; 5(12): 1413–7.
44. Jansson, C., Johansson, A., Nyren, O. et al.: Socioeconomic factors and risk of esophageal adenocarcinoma: a nationwide Swedish case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; 14(7): 1754–61.
45. Ilkka Kunnamo: *Gastroskopia. Lääkärin käsikirja* 23.11.2009.
46. Batra M., Handa U., Mohan H. et al.: Comparison of cytohistologic techniques in diagnosis of gastroesophageal malignancy. *Acta Sytologica* 2008; 52(1): 77–82.
47. Räsänen, J., Sihvo, E., Knuuti, M. et al.: Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 954–60.
48. Sihvo, E., Räsänen, J., Knuuti, M. et al.: Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction: positron emission tomography improves staging and prediction of survival in distant but not in locoregional disease. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 988–96.
49. Pfau, P., Perlman, S., Stanko, P. et al.: The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65(3): 377–84.
50. Mamede M. El Fakhri G. Abreu-e-Lima P. et al.: Pre-operative estimation of esophageal tumor metabolic length in FDG-PET images with surgical pathology confirmation. *Annals of Nuclear Medicine* 2007; 21(10): 553–62.
51. Roedl JB. Blake MA. Holalkere NS. et al.: Lymph node staging in esophageal adenocarcinoma with PET-CT based on a visual analysis and based on metabolic parameters. *Abdominal Imaging* 2009; 34(5): 610–7.
52. de Graaf, G., Ayantunde, A., Parsons, S. et al.: The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *European Journal of Surgical Oncology* 2007; 33(8): 988–92.
53. Bonavina, L., Incarbone, R., Lattuada, E. et al.: Preoperative laparoscopy in management of patients with carcinoma of the esophagus and of the esophagogastric junction. *Journal of Surgical Oncology* 1997; 65(3): 171–4.
54. Sobin, L., Wittekind, C., eds.: *TNM classification of malignant tumors*. 5th edition. New York: Wiley & Sons, 1997, pp 54–58.
55. Omloo, J.M., Lagarde, S.M., Hulscher, J.B. et al.: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Annals of surgery* 2007; 246(6): 992–1000.

56. Hulscher, J.B., van Sandick, J.W., de Boer, A.G. et al.: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347(21): 1662–9.
57. Chu, K.M., Law, S.Y., Fok, M. et al.: A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *American journal of surgery* 1997; 174(3): 320–4.
58. Bolton, J.S., Sardi, A., Bowen, J.C. et al.: Transhiatal and transthoracic esophagectomy: a comparative study. *Journal of surgical oncology* 1992; 51(4): 249–53.
59. Jauch, K.W., Bacha, E.A., Denecke, H. et al.: Esophageal carcinoma: prognostic features and comparison between blunt transhiatal dissection and transthoracic resection. *European journal of surgical oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 1992; 18(6): 553–62.
60. Stahl, M. & Oliveira, J. (on behalf of the ESMO Guidelines Working Group): Esophageal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2008; 19(2): ii21–2.
61. Pech O., Behrens A., May A. et al.: Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57(9): 1200–6.
62. Larghi A., Lightdale C.J., Ross A.S. et al.: Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007; 39(12): 1086–91.
63. Fernando H.C., Murthy S.C., Hofstetter W. et al.: The Society of Thoracic Surgeons practise guideline series: guidelines for the management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(6): 1993–2002.
64. Moss A., Bourke M.J., Hourigan L.F. et al.: Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: an essential staging procedure with long-term therapeutic benefit. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(6): 1276–83.
65. Hull M.J., Mino-Kenudson M., Nishioka N.S. et al.: Endoscopic Mucosal Resection – An Improved Diagnostic Procedure for Early Gastroesophageal Epithelial Neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 114–118.
66. Cao Y., Liao C., Tan A. et al.: Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2009; 41(9): 751–7.
67. Sugimachi K, Ueo H, Kai H, Matsuura H, Inokuchi K, Zaitu A. Problems in esophageal bypass for unresectable carcinoma of thoracic esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 62–5.
68. Sihvo E., Pentikäinen T., Luostarinen M. et al.: Inoperable adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: a comparative clinical study of laser coagulation versus self-expanding metallic stents with special reference to cost analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 2002; 28: 711–715.
69. Spencer G. M., Thorpe S. M., Blackman G. M. et al.: Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study. *Gut* 2002; 50: 224–227.
70. Knyrim K, Wagner H. J., Bethge N., et al: A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1302–7.
71. Mosca F., Consoli A, Stracqualursi A. et al: Comparative retrospective study on the use of plastic prostheses and self-expanding metal stents in the palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and cardia. *Diseases of the Esophagus* 2003; 16: 119–125.

72. Laasch H., Marriott A., Wilbraham L. et al: Effectiveness of Open versus Antireflux Stents for Palliation of Distal Esophageal Carcinoma and Prevention of Symptomatic Gastroesophageal Reflux. *Radiology* 2002; 225(2): 359–365.
73. Suomen Syöpärekisteri (<http://www.cancer.fi/syoparekisteri>): Syöpäpotilaiden eloonjäämisluvut 2007–2009.
74. Sihvo E. I., Luostarinen M. E., Salo J. A.: Fate of patients with adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: a population-based analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2004; 99: 429–24.
75. Siewert J, Feith M, Werner M et al.: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Annals of Surgery* 2000; 232: 353–361
76. Collard J. M.: Exclusive radical surgery for esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1098–1104.
77. Berger A. C., Scott W. J., Freedman G. et al: Morbidity and mortality are not increased after induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Seminars in Oncology* 2005; 32(6 Suppl 9): S16–20.
78. Kelley S. T., Coppola D., Karl R. C.: Neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with a higher complication rate vs. surgery alone in patients undergoing esophagectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2004; 8(3): 227–31.
79. Rouvelas I., Lindblad M., Zeng W. et al.: Impact of hospital volume on long-term survival after esophageal cancer surgery. *Archives of Surgery* 2007; 142: 113–7.
80. Verhoef C., van de Weyer R., Schaapwelde M. et al.: Better survival in patients with esophageal cancer after surgical treatment in university hospitals: a plea for performance by surgical oncologists. *Annals of Surgical Oncology* 2000; 14: 1678–87.
81. Markar S, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, et al.: Volume-outcome relationship in surgery for esophageal malignancy: systematic reviewe and meta-analysis 2000-2011. *Journals of Gastrointestinal Surgery* 2011; nov 17.
82. Holscher A, Metzger R, Brabender J.: High-volume centers – effect of case load on outcome in cancer surgery. *Onkologie* 2004; 27: 412–6.
83. Jamieson GG, Mathew G, Watson DI et al.: An overview of the treatment of esophageal cancer in the twentieth century: the experience in the West. ISDE abstract. *Can J Gastroenterol* 1998;12: Suppl52B.
84. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H et al.: Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Annals of Thoracic Surgery* 2001; 72: 306–13.
85. Ellis FH Jr, Heatley GJ, Krasna MJ et al.: Esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of findings and results after standard resection in three consecutive eight-year intervals with improved staging criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 83–48.
86. Hagen J, DeMeester T.: Anatomy of the esophagus. In: Shields T, LoCicero J, Ponn R (eds.). *General thoracic surgery*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000.