

## Smjernice Guidelines

# KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA JEDNJAKA I EZOFAGOGASTRIČNOG PRIJELAZA

## CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH ESOPHAGEAL AND ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION CANCERS

VESNA BIŠOF, ANTONIO JURETIĆ, DINKO STANČIĆ-ROKOTOV, NADAN RUSTEMOVIĆ,  
DAMIR MILETIĆ, MARIJO BOBAN, TOMISLAV OMRČEN, JASMINKA JAKIĆ RAZUMOVIĆ,  
IRA PAVLOVIĆ, ANA FRÖBE, MISLAV ČONKAŠ, ZORAN RAKUŠIĆ, DAMIR GUGIĆ\*

**Deskriptori:** Tumori jednjaka – klasifikacija, dijagnoza, patologija, liječenje; Ezofagogastrični prijelaz – patologija; Tumori želuca – dijagnoza, patologija, liječenje; Multimodalno liječenje – metode; Tumorski stadij; Tumorske metastaze; Medicinska onkologija – standardi; Preporuke – standardi; Studije praćenja; Hrvatska

**Sažetak.** Rak jednjaka i ezofagogastričnog prijelaza obuhvaća histološki i biološki različite zloćudne tumore kod kojih se napredak u razumijevanju ovih bolesti još nije pretočio u znatnije poboljšanje preživljenja oboljelih. Dijagnoza se postavlja biopsijom učinjenom tijekom ezofagogastroskopije. Liječenje lokoregionalne bolesti najčešće je multimodalno te uključuje kirurgiju, radioterapiju i kemoterapiju. Utvrđivanje njihova optimalnog redoslijeda predmet je brojnih kliničkih ispitivanja i metaanaliza. Metastatska bolest liječi se palijativnom kemoterapijom i suportivnom terapijom. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim individualiziranim pristupom svakom bolesniku. U tekstu koji slijedi sadržane su kliničke upute radi standardizacije dijagnostičkih postupaka, liječenja i praćenja bolesnika s rakom jednjaka i ezofagogastričnog prijelaza u Republici Hrvatskoj.

**Descriptors:** Esophageal neoplasms – classification, diagnosis, pathology, therapy; Esophagogastric junction – pathology; Stomach neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Combined modality therapy – methods; Neoplasm staging; Neoplasm metastasis; Medical oncology – standards; Practice guidelines as topic – standards; Follow-up studies; Croatia

**Summary.** Esophageal and esophagogastric junction cancers comprise histologically and biologically different malignant tumors in which the progress in the understanding of the disease has not been followed by the improvement in the survival. Diagnosis is set by tumor biopsy during endoscopy. Multimodal approaches containing surgery, radiotherapy and chemotherapy are frequently applied in the treatment of locoregionally advanced disease. However, the optimal sequence of the treatment options is still the issue of numerous clinical trials and meta-analyses. Metastatic disease is treated with palliative chemotherapy and best supportive care. Treatment decisions should be individualized according to patients' characteristics and made after multidisciplinary team discussion. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the diagnostic procedures, treatment and monitoring of patients with esophageal and esophagogastric junction cancers in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2016;138:233–239

Rak jednjaka obuhvaća histološki i biološki različite entitete još i sad skromnih rezultata liječenja s 5-godišnjim preživljenjem od 17,9%.<sup>1</sup> U većini kliničkih studija koje su ispitivale učinkovitost različitih modaliteta liječenja i njihovih kombinacija uključeni su bolesnici neovisno o histolo-

kom tipu raka jednjaka ili su pak bolesnici s adenokarcinomom ezofagogastričnog prijelaza (*esophagogastric junction* – EGJ) uključeni u studije koje su pretežno uključivale bolesnike s adenokarcinomom želuca. Od 2010. godine adenokarcinomi s polazištem u distalnom jednjaku, EGJ-u

\* Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku (doc. dr. sc. Vesna Bišof, dr. med.), Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prim. dr. sc. Zoran Rakušić, dr. med.), Klinika za torakalnu kirurgiju Jordano-  
vac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Dinko Stančić-Rokotov, dr. med.), Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.), Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.), Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.), Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Za-

grebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (prim. dr. sc. Ira Pavlović, dr. med.), Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski i Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice (prof. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.), Centralna dnevna bolnica s kemoterapijom, Županijska bolnica Čakovec (Mislav Čonkaš, dr. med.), Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (prof. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. V. Bišof, u ime Hrvatskoga onkološkog društva, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: vesna.bisof@zg.t-com.hr

Primljeno 1. lipnja 2016., prihvaćeno 4. srpnja 2016.

ili u proksimalnih 5 cm želuca sa širenjem u EGJ ili jednjak (tip 1, 2 i 3 prema Siewertu) klasificiraju se kao adenokarcinomi jednjaka.<sup>2</sup> Svi ostali karcinomi s epicentrom u želucu većim od 5 cm distalno od ezofagogastričnog prijelaza ili u 5 cm od ezofagogastričnog prijelaza koji se, međutim, ne šire u nj ili u distalni jednjak klasificiraju se kao karcinomi želuca.<sup>2</sup> Prepoznata ne samo histološka već i biološka različitost raka jednjaka, kao i različiti odgovori na liječenje otvorili su niz novih terapijskih mogućnosti, ali i velik broj pitanja u vezi s izborom optimalne terapije za pojedinog bolesnika.<sup>3-4</sup>

Hrvatsko onkološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora ovim tekstom želi dati kliničke upute radi standardizacije dijagnostičkih postupaka, liječenja i praćenja bolesnika s rakom jednjaka u Republici Hrvatskoj. Sve su preporuke razine 2A osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Inicijalni plan liječenja ovih bolesnika treba donijeti multidisciplinarni tim (MDT) temeljeći svoju odluku ne samo na znanstveno dokazanim činjenicama nego i vodeći računa o maksimalno individualiziranom pristupu svakom pojedinom bolesniku uzimajući u obzir njegovo opće stanje i postojeće komorbiditete. MDT bi se trebao sastojati od gastroenterologa, patologa, radiologa, torakalnog kirurga i onkologa. Prema potrebi timu se pridružuju nutricionist, psihijatar i u budućnosti specijalist palijativne skrbi. Iznimno, u hitnim situacijama liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima.

### Incidencija

Godine 2012. u RH dijagnosticirana su 4 novooboljela od raka jednjaka na 100.000 stanovnika, ukupno 171 bolesnik. Među njima je bila samo 31 žena, a svi preostali novooboljeli bili su muškarci.<sup>5</sup>

### Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz biopsičkog materijala uzetog tijekom ezofagogastroskopije ili materijala dobivenog endoskopskom resekcijom. Preporučuje se učiniti multiple biopsije, najčešće njih 6 – 8.<sup>6</sup> Primjenjuje se patohistološka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2010.<sup>7</sup>

### Patologija

Patohistološki nalaz treba sadržavati:

- histološki tip prema klasifikaciji WHO-a (pločasti karcinom, verukozni pločasti karcinom, vretenasti pločasti karcinom, adenokarcinom, adenoskvamozni karcinom, mukoepidermoidni karcinom, adenoidni cistični karcinom, karcinom sitnih stanica, nediferencirani karcinom, ostali);<sup>7</sup>
- stupanj diferenciranosti (stupanj 0 – stupanj se ne može odrediti; stupanj 1 – dobro diferencirani; stupanj 2 – srednje diferencirani; stupanj 3 – slabo diferencirani);
- dubinu invazije (po slojevima stijenke jednjaka i zahvaćanju okolnog tkiva);
- postojanje limfovaskularne invazije.

Osim toga patohistološki nalaz biopsičkog materijala mora sadržavati podatak o prisutnosti ili odsutnosti Barrettova jednjaka, dok nalaz materijala nakon endoskopske resekcije i ezofagektomije mora navesti status resekcijskih rubova. Patohistološki nalaz nakon ezofagektomije treba sadržavati i jasan opis položaja tumora, njegova odnosa prema EGJ-u, ukupni broj pregledanih limfnih čvorova, kao i broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom. U slučaju ezofagektomije nakon prethodne kemoradioterapije potrebno je napisati i procjenu tumorskog odgovora na provedeno liječenje. Za sada nema jednog općeprihvaćenog sistema stupnjevanja tumorskog odgovora, no često se primjenjuje onaj američkih patologa (*College of American Pathologists*), što ne isključuje primjenu drugih sličnih sistema (tablica 1.).<sup>8</sup>

Tablica 1. Procjena tumorskog odgovora na preoperativnu kemoradioterapiju

Table 1. Assessment of tumor response to preoperative chemoradiotherapy

Opis Description	Stupanj regresije tumora Tumor regression grade
nema vijabilnih tumorskih stanica / no viable cancer cells	0 (potpuni odgovor / complete response)
pojedinačne stanice ili male nakupine tumorskih stanica / single cells or small groups of cancer cells	1 (umjereni odgovor / moderate response)
ostatne tumorske stanice prerasle fibrozom / residual cancer outgrown by fibrosis	2 (minimalni odgovor / minimal response)
minimalan ili nikakav učinak na uništenje tumorskih stanica; obilni ostatni karcinom / minimal or no tumor kill; extensive residual cancer	3 (slab odgovor / poor response)

U slučaju lokalno uznapredovalog, inoperabilnog tumora, metastatske ili recidivirajuće bolesti preporučuje se imunohistokemijsko određivanje ekspresije HER2 prema Hoffmannovoj metodi.<sup>9</sup> Kod ekspresije 2+ potrebno je dodatno učiniti testiranje metodom fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH).

### Dijagnostička obrada i određivanje stadija bolesti

Dijagnostički postupci radi određivanja stadija bolesti prije početka liječenja:<sup>10,11</sup>

- anamneza i klinički pregled,
- kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi,
- ezofagogastroskopija i biopsija (kod ranih stadija bolesti endoskopska resekcija) uz prethodnu klasičnu kromoendoskopiju ili kromoendoskopiju primjenom uskopojasnog spektra (NBI), odnosno drugih digitalnih opcija (FICE, i-SCAN, SPIES),
- *staging* endoskopskim ultrazvukom s tankoiglenom biopsijom,
- CT prsnog koša i trbuha,
- ako se ne nađe metastatska bolest: kod potencijalno operabilnih bolesnika PET/CT, traheobronhoskopija ako se tumor nalazi u razini karine ili iznad nje.

Dijagnostički postupci nakon provedenoga neoadjuvantnog liječenja kemoradioterapijom:<sup>10</sup>

- CT prsnog koša i trbuha ili PET/CT,
- ezofagogastroskopija i biopsija – ako se razmatra mogućnost izostavljanja kirurškog liječenja,
- endoskopski ultrazvuk.

Stadij bolesti određuje se prema TNM-klasifikaciji iz 2010. godine (tablica 2.).<sup>2</sup>

Radiološki nalaz CT-a toraksa i abdomena pri određivanju stadija bolesti mora sadržavati:

- asimetrično zadebljanje stijenke jednjaka > 5 cm (najraniji, ali nespecifičan CT znak karcinoma jednjaka),
- integritet sloja masnog tkiva između tumora i okolnih medijastinalnih struktura (CT je limitiran u procjeni dubine invazije stijenke jednjaka, ali ima važnu ulogu u procjeni infiltracije okolnih struktura),<sup>12</sup>



rentnim anatomskim strukturama poput glasnica, bifurkacije traheje ili dijafragme.

Temeljna uloga CT dijagnostike jest procjena neresektabilne bolesti, odnosno invazije tumora u traheju, lijevi glavni bronh, aortu, venu azigos, karotidne žile ili trupove kralježaka.

Endoskopski ultrazvuk (EUS) omogućuje prikaz slojeva stijenke jednjaka i dubine invazije. Nedostaci su mu ovisnost o iskustvu i vještini operatera te nemogućnost provedbe kod stenotičnih tumora neprolaznih za endoskop.

U procjeni udaljenih metastaza PET/CT ima prednost pred drugim metodama zbog sveobuhvatnosti prikaza tijela i visoke senzitivnosti te može prikazati udaljene metastaze ne samo na tipičnim mjestima poput jetre, pluća, kostiju i nadbubrežnih žlijezda nego i na sasvim neočekivanim lokacijama.<sup>16,17</sup>

### Liječenje lokoregionalnog raka jednjaka kod bolesnika dobrog općeg stanja

Preporuke se odnose na oba najčešća histološka tipa osim ako nije izričito navedeno drugačije.

#### *Postupci kod pTis (displazija visokog stupnja, HGD) i pT1a*

Endoskopsko liječenje može biti endoskopska mukozna resekcija (EMR) ili endoskopska submukozna disekcija (ESD). Kod Tis-a moguća je i primjena jedne od ablativnih metoda poput radiofrekventne ablacije, krioblacije, koagulacije argonskom plazmom ili fotodinamičke terapije.<sup>18,19</sup> Ablacija nakon endoskopske resekcije indicirana je pri postojanju multifokalnih HGD-a u slučaju planocelularnog tipa tumora, odnosno radi odstranjenja ostatnih displastičnih promjena ili Barrettova epitela u slučaju adenokarcinoma.

Ezofagektomija se može učiniti kod jako ekstenzivnog HGD-a i kod promjena, osobito nodularnih, koje se ne mogu adekvatno odstraniti endoskopskim metodama.<sup>20</sup>

#### *Postupci kod pT1bN0*

Preporučeno je kirurško liječenje, tj. ezofagektomija. Kod adenokarcinoma u slučaju površnog pT1b dolazi u obzir i endoskopska resekcija (EMR ili ESD) uz eventualnu dodatnu ablativnu terapiju ako je potrebna.<sup>20</sup>

#### *Postupci kod pT1bN+, T2-T4aN0-N+*

Standardna je terapija preoperativna kemoradioterapija za sve lokalizacije osim za tumore smještene u vratnom dijelu jednjaka na udaljenosti manjoj od 5 cm od krikofaringealnog mišića. Kod adenokarcinoma dolazi u obzir i preoperativna kemoterapija.<sup>3,21,22</sup> U bolesnika koji odbijaju kirurško liječenje te kod onih sa smještajem tumora u vratnom dijelu jednjaka preporučuje se radikalna kemoradioterapija.<sup>23</sup> Iznimno kod tumora manjih od 2 cm, dobro diferenciranih i niskog rizika dolazi u obzir samo kirurško liječenje, odnosno ezofagektomija.

Radioterapija se standardno provodi trodimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT). Ako se ne može postići adekvatna zaštita rizičnih organa, osobito srca i pluća, potrebno je razmotriti tehniku snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT). Osim zračenja primarnog tumora i zahvaćenih limfnih čvorova potrebno je razmotriti elektivno zračenje paraezofagealnih limfnih čvorova. Kod vratne lokalizacije tumora te tumora smještenih u proksimalnome torakalnom dijelu jednjaka potrebno je elektivno zračiti i

supraklavikularne limfne čvorove, dok je kod tumora smještenih u distalnom dijelu jednjaka i EGJ-u potrebno elektivno zračiti i celijačne limfne čvorove te čvorove uz malu krivinu želuca. Za preoperativnu kemoradioterapiju preporučena je doza od 41,4 do 50,4 Gy, dok je kod radikalne kemoradioterapije preporučena doza od 50 do 50,4 Gy.<sup>23</sup> U pojedinih dobro selekcioniranih bolesnika moguće je aplicirati 60 – 66 Gy na područje vratne lokalizacije raka jednjaka.<sup>24</sup>

Konkomitantno s radioterapijom primjenjuje se kemoterapija, i to: cisplatin i 5-fluorouracil (5-FU), paklitaksel i karboplatin te oksaliplatin i 5-FU. Moguća je primjena kapecitabina umjesto 5-FU. Nema znatnije razlike u učinkovitosti između navedenih kemoterapijskih shema, već postoji razlika u njihovu toksičnom profilu.<sup>21,25</sup>

Preporučene sheme perioperativne kemoterapije jesu: ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU) te cisplatin i 5-FU. Modifikacije ECF-a uključuju moguću zamjenu cisplatine oksaliplatinom ili 5-FU kapecitabinom.<sup>26–28</sup>

#### *Postupci kod T4b*

Preporučuje se radikalna kemoradioterapija. Tehnika zračenja i doza, kao i kemoterapijske sheme jednake su onima navedenima za radikalnu kemoradioterapiju tumora pT1bN+, T2-T4aN0-N+.<sup>25</sup> Ako planocelularni rak infiltrira traheju, srce ili velike krvne žile, može se razmotriti samo kemoterapija.

#### *Postupci nakon preoperativne kemoradioterapije*

Ako se kontrolnom obradom ne nade znakova aktivnosti primarne bolesti, preporučuje se kirurški zahvat. Dolazi u obzir i praćenje (kategorija 2B). Ako bolest perzistira, preporučuje se kirurški zahvat. Ako je bolest neresektabilna, metastatska ili je i nadalje resektabilna, ali se znatno pogoršalo opće stanje bolesnika, tada se preporučuje palijativna, suportivna terapija. U tom slučaju palijativna kemoterapija dolazi u obzir samo kod bolesnika ECOG-statusa ≤ 2.

#### *Postupci nakon preoperativne kemoterapije kod adenokarcinoma distalnog jednjaka i EGJ-a*

Preporučuje se kirurško liječenje.<sup>26</sup> Ako je bolest neresektabilna, metastatska ili je i nadalje resektabilna, no došlo je do znatnog pogoršanja općeg stanja bolesnika, tada se preporučuje palijativna, suportivna terapija.

#### *Postupci nakon radikalne kemoradioterapije*

Ako se kontrolnom obradom ne nade znakova aktivnosti primarne bolesti, preporučuje se praćenje. Ako bolest perzistira, osobito pri smanjenju stadija bolesti, preporučuje se kirurški zahvat. Ako je bolest i dalje lokoregionalno ograničena, ali se opće stanje bolesnika znatno pogoršalo, kao i u slučaju pojave metastatske bolesti, preporučuje se palijativna, suportivna terapija. Palijativna kemoterapija dolazi u obzir samo kod bolesnika ECOG-statusa ≤ 2.

#### *Adjuvantno liječenje nakon kirurškog zahvata*

Bolesnici koji nisu primili preoperativnu kemoradioterapiju ili kemoterapiju:

U slučaju R0-operacije planocelularnog raka jednjaka, neovisno o statusu limfnih čvorova, preporučuje se praćenje.<sup>29</sup> Kod adenokarcinoma urednih kirurških rubova i pozitivnih limfnih čvorova preporučuje se adjuvantna kemoradioterapija.<sup>30,31</sup> Ona je alternativa praćenju za adenokarcinome R0, T3-T4N0. Nakon R0-operacije adenokarcinoma Tis, T1-2N0 preporučuje se praćenje. Samo za adenokarci-

nome T2N0 visokog rizika (slabo diferencirani, limfovaskularna invazija, perineuralna invazija ili dob bolesnika manja od 50 godina) moguće je razmotriti adjuvantnu kemoradioterapiju.<sup>10</sup>

Kod R1 i R2-operacije, neovisno o histološkom tipu tumora, preporučuje se adjuvantna kemoradioterapija ako to opće stanje dopušta.

Radioterapija se provodi trodimenzionalnom konformalnom tehnikom u dozi od 45 do 50,4 Gy. Konkomitantno se preporučuje kemoterapija temeljena na fluoropirimidinu poput 5-FU i leukovorina te kapecitabina.<sup>30</sup> Infuzijska primjena 5-FU pokazala se manje toksičnom.

Bolesnici koji su primili preoperativnu kemoradioterapiju ili kemoterapiju:

U slučaju R0-operacije planocelularnog raka jednjaka, neovisno o statusu limfnih čvorova, preporučuje se praćenje.<sup>10,29</sup> Kod adenokarcinoma T2-T4aN0 urednih kirurških rubova preporučuje se praćenje ili adjuvantna kemoterapija ako je kemoterapija primijenjena preoperativno.<sup>10,26</sup> U slučaju adenokarcinoma T2-T4aN+, urednih kirurških rubova, nakon primjene preoperativne kemoradioterapije preporučuje se praćenje,<sup>10,29</sup> a nakon primjene preoperativne kemoterapije preporučuje se adjuvantna kemoterapija.<sup>26</sup>

Kod R1-operacije, neovisno o histološkom tipu tumora, preporučuje se praćenje ili kemoradioterapija ako nije provedena preoperativno. Kod R2-operacije, neovisno o histološkom tipu tumora, preporučuje se kemoradioterapija ako nije primijenjeno preoperativno ili palijativno liječenje.<sup>10,29</sup>

### Liječenje lokoregionalnog raka jednjaka kod bolesnika lošijeg općeg stanja koji ne mogu podnijeti kirurško liječenje, ali mogu podnijeti onkološko liječenje

*Postupci kod pTis (displazija visokog stupnja, HGD), pT1a i pT1bN0*

Kao kod bolesnika dobrog općeg stanja Tis, pT1a.

*Postupci kod pT1bN+, T2-T4aN0-N+ i T4b*

Preporučuje se radikalna kemoradioterapija. U obzir dolazi i samo kemoterapija ili samo radioterapija ili palijativna, suportivna terapija. Kemoradioterapija se provodi prema preporukama navedenima za bolesnike dobrog općeg stanja.

### Liječenje recidivirajućeg i metastatskog raka jednjaka

U liječenju lokalnog recidiva raka jednjaka, neovisno o histologiji, potreban je individualizirani pristup svakom bolesniku. Ako je recidiv nastao nakon kirurškog zahvata, a da nije provedena kemoradioterapija, moguće su ove terapijske opcije: kemoradioterapija, kemoterapija, palijativna i suportivna terapija. Kod bolesnika kod kojih je dijagnostičan resektabilan recidiv nastao nakon kemoradioterapije, a koji nisu bili prethodno kirurški liječeni i nemaju medicinsku kontraindikaciju, preporučuje se kirurški zahvat. U suprotnome preporučuje se palijativna kemoterapija ili suportivna terapija.

Palijativna kemoterapija preporučuje se i kod metastatske bolesti, no samo za bolesnike ECOG-statusa  $\leq 2$ . Prednost treba dati kemoterapijskim shemama s dva citostatika zbog manje toksičnosti i bolje podnošljivosti, dok one s tri citostatika treba primijeniti samo kod odabranih bolesnika dobrog općeg stanja.<sup>10</sup> Kod adenokarcinoma u slučaju postojanja HER2-ekspresije (imunohistokemijski 3+ ili

FISH-pozitivni) preporučuje se uz standardnu kemoterapiju primijeniti i trastuzumab.<sup>32</sup>

Preporučene kemoterapijske sheme za prvu liniju liječenja jesu: cisplatin + fluoropirimidin (5-FU ili kapecitabin),<sup>4</sup> ECF i modifikacije,<sup>33,34</sup> DCF (docetaksel, cisplatin, 5-FU) i modifikacije,<sup>35</sup> irinotekan i 5-FU,<sup>36</sup> oksaliplatin + fluoropirimidin (5-FU ili kapecitabin).<sup>37</sup> Ostale moguće terapijske sheme jesu: paklitaksel + cisplatin ili karboplatin,<sup>38</sup> docetaksel + cisplatin,<sup>39</sup> docetaksel + irinotekan (kategorija 2B),<sup>40</sup> monoterapija fluoropirimidinom,<sup>41</sup> docetaksel,<sup>42</sup> paklitaksel.<sup>43</sup> Modifikacije DCF-a i ECF-a uključuju zamjenu cisplatine oksaliplatinom ili 5-FU kapecitabinom čime se postiže različit toksični profil ili jednostavniji i za bolesnika prihvatljiviji oblik primjene bez kompromitiranja učinkovitosti terapije.<sup>34</sup>

Preporučene kemoterapijske sheme za drugu liniju liječenja jesu: docetaksel,<sup>42</sup> paklitaksel<sup>43</sup> i irinotekan.<sup>44</sup> Ostale moguće terapijske sheme jesu: irinotekan + cisplatin,<sup>39</sup> irinotekan + fluoropirimidin (kategorija 2B),<sup>46</sup> docetaksel + irinotekan (kategorija 2B),<sup>40</sup> mitomicin + irinotekan (kategorija 2B),<sup>47</sup> mitomicin + 5-FU (kategorija 2B).<sup>48</sup> U ovom trenutku u RH na osnovnoj listi lijekova za liječenje raka jednjaka nisu ovi lijekovi: irinotekan, kapecitabin, oksaliplatin i trastuzumab.

Kod bolesnika ECOG-statusa 3 ili više preporučuje se palijativna i suportivna terapija. S obzirom na primarnu lokalizaciju tumora, disfagija je često dominantan simptom. Kako bi se olakšao navedeni simptom i time poboljšala kvaliteta života bolesnika ovisno o situaciji, dostupne su endoskopske palijativne procedure kao što su perkutana endoskopska gastrostoma (PEG) ili jejunostoma, postavljanje samoširećih endoskopskih metalnih ili biorazgradivih stentova. Nadalje, svakako su opcije palijativna radioterapija, brahiterapija ili kirurška palijacija.

### Brahiterapija

*Intraluminalna brahiterapija s namjerom izlječenja (kurativni ILBT)*

Intraluminalna brahiterapija jednjaka (ILBT) kao dodatna doza (engl. *boost* doza) radioterapiji vanjskim snopom s kemoterapijom i/ili bez nje polazi od pretpostavke da se primjenom više doze može postići bolja lokalna kontrola bolesti uz optimalnu poštedu zdravih organa kao što su pluća, srce i jetra.

Temeljem kliničkih podataka definirani su optimalni uvjeti kurativne primjene ILBT-a: primjenjuje se u adenocelularnih ili planocelularnih karcinoma smještenih unifokalno u torakalnom dijelu jednjaka, maksimalne dužine 10 cm bez dokaza o intraabdominalnoj ili metastatskoj bolesti. Ne smije se primijeniti ako postoji prodor tumora u traheju ili bronh, u tumora smještenih u cervikalnom dijelu jednjaka kao ni u stenoza kroz koje se ne može provesti vodilica. Definirani su načini provođenja postupka uvođenjem vodilice promjera  $\geq 10$  mm. Preporučuje se izbjeći istodobnu primjenu kemoterapije zbog povećane toksičnosti i komplikacija.<sup>49-52</sup> Intraluminalnu brahiterapiju treba primijeniti 3 – 4 tjedna nakon radioterapije vanjskim snopom (50 – 60 Gy), i to ILBT velike brzine doze 10 – 12 Gy ukupno, tj. 5 – 6 Gy u dvotjednom razmaku.

*Intraluminalna brahiterapija s namjerom poboljšanja simptoma lokalne bolesti (palijativni ILBT)*

Palijativni ILBT, osim što poboljšava kvalitetu života bolesnika s uznapređovalom i/ili metastatskom bolesti, u nekih

bolesnika produljuje preživljenje uz primjenu sekvencijske kemoterapije. Pokazano je da primjenom ILBT-a jednjak postaje/ostaje prohodan, odgađa se ili nema potrebe za perkutanom gastrotomom. Primjenom ILBT-a postiže se dugotrajno poboljšanje lokalnih simptoma bolesti (disfagija, regurgitacija, kontrola boli u prsištu) u odnosu prema drugim oblicima liječenja.<sup>53-56</sup> Prednost ILBT-a u odnosu prema radioterapiji vanjskim snopom jest očita jer se primjenjuje visoka doza po frakciji (5 – 8 Gy), što dovodi do naglog smanjenja tumora i poboljšanja simptoma. Pokazano je da smanjenje disfagije i poboljšanje kvalitete života traje duže kod bolesnika liječenih ILBT-om u odnosu prema onima kod kojih je ugrađen stent.<sup>54</sup>

Preporuke za primjenu ILBT-a jesu ove: primjenjuje se u neresektabilnih, uznapredovalih ili recidivirajućih tumora nakon prethodne radioterapije vanjskim snopom, u adenocelularnih ili planocelularnih tumora torakalnog dijela jednjaka s udaljenim metastazama, u bolesnika s disfagijom, stenozirajućom bolesti, u krvarećih tumora i kao alternativa stentu. Preporučene doze ILBT-a jesu: 2 × 8 Gy s razmakom od 48 sati u kombinaciji s radioterapijom vanjskim snopom 20 – 30 Gy u 5 – 10 frakcija (radioterapija vanjskim snopom u roku od 14 dana nakon ILBT-a) ili kao samostalna metoda 2 × 8 Gy u 72 sata, moguće i u tumora u gastroezofagealnom prijelazu.

### Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon endoskopske resekcije HGD-a preporučuje se ezofagogastroskopija za 3 mjeseca, potom svakih 6 mjeseci tijekom 1 – 2 godine te jedanput na godinu tijekom sljedeće 3 godine, dok se nakon ezofagektomije preporučuje ezofagogastroskopija samo pri pojavi simptoma.

Nakon endoskopske resekcije T1a-tumora jednjaka potrebno je učiniti ezofagogastroskopiju svaka 3 mjeseca prve godine, potom svaka 4 – 6 mjeseci druge godine i nakon toga jedanput na godinu sljedeće 3 godine. Ako je T1a-tumor liječen ezofagektomijom, ezofagogastroskopiju je potrebno učiniti samo pri pojavi simptoma, odnosno u slučaju ostatnog Barrettova jednjaka nakon ablacije prema preporuci za praćenje poslije endoskopske resekcije.<sup>10</sup>

Kod bolesnika s pT1b N0-tumorom (na temelju endoskopskog ultrazvuka), liječenog endoskopskom resekcijom, potrebno je učiniti CT toraksa i abdomena svaka 4 – 6 mjeseci tijekom 2 godine te potom jedanput na godinu bar još tijekom sljedeće godine. U slučaju T1bN0-tumora (na temelju endoskopskog ultrazvuka), liječenog endoskopskom resekcijom kod bolesnika koji nije kandidat za kirurško liječenje, radiološka se obrada preporučuje jedanput na godinu tijekom 3 godine. Također je potrebno učiniti ezofagogastroskopiju svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, potom svaka 4 – 6 mjeseci tijekom druge godine i jedanput na godinu tijekom sljedeće 3 godine, kao i kod pT1bN0-tumora liječenih endoskopskom resekcijom.<sup>10</sup>

U slučaju T1b-tumora, neovisno o statusu limfnih čvorova liječenih ezofagektomijom, potrebno je učiniti CT toraksa i abdomena svakih 6 – 12 mjeseci tijekom 3 godine, dok se ezofagogastroskopiju preporučuje učiniti u slučaju pojave simptoma. U slučaju ostatnog Barrettova jednjaka potrebno je nakon ablacije endoskopsko praćenje svaka 3 mjeseca prve godine, svaka 4 – 6 mjeseci druge godine i potom jedanput na godinu sljedeće 3 godine. Kod bolesnika liječenih kemoradioterapijom potrebno je endoskopsko praćenje svakih 6 – 12 mjeseci tijekom 2 godine i potom jedanput na godinu sljedeće 3 godine. Radiološku obradu (CT toraksa i abdomena) potrebno je učiniti svakih 6 – 9 mjeseci tijekom

prve 2 godine te potom jedanput na godinu do ukupno 5 godina.<sup>10</sup>

Bolesnici s tumorima T2-T4, N0-N+ liječeni kemoradioterapijom imaju 95%-tni rizik od pojave lokoregionalnog relapsa te je stoga potrebno učiniti ezofagogastroskopiju svaka 3 – 4 mjeseca tijekom prve 2 godine, potom svakih 6 mjeseci treće godine, a nakon toga prema indikaciji. Također dolazi u obzir dodatna radiološka obrada. Ako su bolesnici s T2-T4, N0-N+-tumorima liječeni kemoradioterapijom i kirurškim zahvatom, preporučuje se radiološka obrada (CT toraksa i abdomena) svaka 4 – 6 mjeseci prve godine te potom svakih 6 – 9 mjeseci sljedeća 24 mjeseca. Endoskopsko praćenje preporučuje se u slučaju pojave simptoma.<sup>10</sup>

### LITERATURA

1. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. SEER Stat Fact Sheets: esophageal cancer. Dostupno na: <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/esoph.html>. Pristupljeno: 21. 8. 2015.
2. *Edge SB, Byrd DR, Compton CC i sur.* AJCC cancer staging manual. 7. izd. New York: Springer; 2010, str. 113–15.
3. *Cohen DJ, Leichman L.* Controversies in the treatment of local and locally advanced gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:1754–9.
4. *Shah MA.* Update on metastatic gastric and esophageal cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:1760–9.
5. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2012.* Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 2014;37.
6. *Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F.* Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228–31.
7. *Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND.* ur. WHO classification of tumours of the digestive system. Geneva: WHO Press; 2010.
8. *Washington K, Berlin J, Branton P i sur.* Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. College of American Pathologists. Dostupno na: <http://www.cap.org>. Pristupljeno: 21. 8. 2015.
9. *Hofmann M, Stoss O, Shi D i sur.* Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797–805.
10. *National Comprehensive Cancer Network Version 3.2015.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Dostupno na: <http://www.nccn.org>. Pristupljeno: 21. 8. 2015.
11. *Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D.* Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi51–6.
12. *Kim TJ, Kim HY, Lee KW i sur.* Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *RadioGraphics* 2009;29:403–21.
13. *Hong SJ, Kim TJ, Nam KB i sur.* New TNM staging system for esophageal cancer: what chest radiologist need to know. *Radiographics* 2014;34:1722–40.
14. *Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA.* Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology* 1991;180:319–22.
15. *Fultz PJ, Feins RH, Strang JG i sur.* Detection and diagnosis of nonpalpable supraclavicular lymph nodes in lung cancer at CT and US. *Radiology* 2002;222:245–51.
16. *Kato H, Kuwano H, Nakajima M i sur.* Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921–8.
17. *Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E i sur.* Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3202–10.
18. *Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH.* Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011;254:67–72.
19. *Leggett CL, Lewis JT, Wu TT i sur.* Clinical and histologic determinants of mortality for patients with Barrett's esophagus-related T1 esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:658–64.
20. *Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM i sur.* Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1048–54.
21. *van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ i sur.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–84.

22. *Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM i sur.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681–92.
23. *Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ i sur.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167–74.
24. *Wang S, Liao Z, Chen Y i sur.* Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience. *J Thorac Oncol* 2006;1:252–9.
25. *Conroy T, Galais MP, Raoul JL i sur.* Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305–14.
26. *Cunningham D, Allum WH, Stenning SP i sur.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
27. *Ychou M, Boige V, Pignon JP i sur.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715–21.
28. *Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D i sur.* Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92:1976–83.
29. *Jang R, Darling G, Wong RK.* Multimodality approaches for the curative treatment of esophageal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:229–38.
30. *Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J i sur.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
31. *Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG i sur.* Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327–33.
32. *Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A i sur.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–97.
33. *Ross P, Nicolson M, Cunningham D i sur.* Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996–2004.
34. *Cunningham D, Starling N, Rao S i sur.* Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36–46.
35. *Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S i sur.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991–7.
36. *Guimbaud R, Louvet C, Ries P i sur.* Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520–6.
37. *Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S i sur.* Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435–42.
38. *Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK i sur.* Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37–41.
39. *Kim JY, Do YR, Park KU i sur.* A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31–6.
40. *Burtress B, Gibson M, Egleston B i sur.* Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242–8.
41. *Hong YS, Song SY, Lee SI i sur.* A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344–7.
42. *Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA i sur.* Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78–86.
43. *Ison DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP.* Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898–902.
44. *Hironaka S, Ueda S, Yasui H i sur.* Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438–44.
45. *Ison DH.* Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22–5.
46. *Leary A, Assersohn L, Cunningham D i sur.* A phase II trial evaluating capecitabine and irinotecan as second line treatment in patients with oesophago-gastric cancer who have progressed on, or within 3 months of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:455–62.
47. *Lustberg MB, Bekaiti-Saab T, Young D i sur.* Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:713–8.
48. *Hofheinz RD, Hartung G, Samel S i sur.* High-dose 5-fluorouracil / folinic acid in combination with three-weekly mitomycin C in the treatment of advanced gastric cancer. A phase II study. *Onkologie* 2002;25:255–60.
49. *Ishikawa H, Nonaka T, Sakurai H i sur.* Usefulness of intraluminal brachytherapy combined with external beam radiation therapy for submucosal esophageal cancer: long-term follow-up results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:452–9.
50. *Pasquier D, Mirabel X, Adenis A i sur.* External beam radiation therapy followed by high-dose-rate brachytherapy for inoperable superficial esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1456–61.
51. *Okawa T, Dokiya T, Nishio M i sur.* Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:623–8.
52. *Gaspar LE, Winter K, Kocha WI i sur.* A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer* 2000;88:988–95.
53. *Bergquist H, Wenger U, Johnsson E i sur.* Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005;18:131–9.
54. *Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J i sur.* Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT 1a) (Revised II). *Am J Gastroenterol* 2011;106:1612–20.
55. *Rosenblatt E, Jones G, Sur RK i sur.* Adding external beam to intraluminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: A prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol* 2010;97:488–94.
56. *Fröbe A, Jones G, Jakšić B i sur.* Intraluminal brachytherapy in the management of squamous carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2009;22:513–8.

