

# Smernice za zdravljenje bolnikov z rakom požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS)

Avtorji so navedeni na koncu smernic

## 1. UVOD

Rak požiralnika je razmeroma redek tumor z veliko umrljivostjo. Pogosteje zbolijo moški v 6. ali 7. desetletju življenja. V zadnjih letih v zahodnem svetu opažamo stalen porast incidence adenokarcinoma distalnega požiralnika in ezofagogastričnega stika (EGS). Vzrok je najverjetneje posledica spremenjenega načina življenja s povišano incidenco debelosti in gastroezofagealne refluksne bolezni. Nova, 7. revizija TNM klasifikacije, uvršča rak požiralnika in EGS skupaj pod rak požiralnika.

Pri izbrani skupini bolnikov je bolezen ozdravljiva, vendar je zdravljenje dolgotrajno, praviloma kombinirano in z visoko morbiditeto, ki lahko precej zmanjša kakovost bolnikovega življenja. Zaradi specifične anatomije rak požiralnika in EGS zgodaj zaseva in je zato v primerjavi z ostalimi malignomi prebavil prognozično slabši.

### LITERATURA:

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3.2015: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
2. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; Suppl 6: vi51–6.
3. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM Classification of malignant tumours 7th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2010.

## 2. PREVENTIVA

Presejalnega programa za to obliko rakave bolezni ni. V primeru karcinoma EGS, ki je lahko povezan z okužbo s *Helicobacter pylori*, je ob dokazani okužbi smiselna eradikacijska terapija.

### LITERATURA:

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3.2015: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
2. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines in the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.

## 3. OBRAVNAVA BARRETT-OVEGA POŽIRALNIKA

Barrett-ov požiralnik nastane zaradi dalj časa trajajočega refluksnega ezofagitisa, ki povzroči želodčno ali intestinalno metaplazijo v požiralniku, vsaj 1 cm nad EGS. Endoskopsko Barrett-ov požiralnik opredelimo po Praški klasifikaciji.

V diagnostiki je kljub visokoločljivim endoskopom še vedno potrebno narediti biopsije po Seattle protokolu. Vsi bolniki z Barrett-ovim požiralnikom potrebujejo zdravljenje z zaviralci protonске črpalke in endoskopske kontrole na 2-3 leta. Bolniki z Barrettovim požiralnikom imajo 0.1% tveganje za nastanek adenokarcinoma požiralnika, bolniki z nizko stopnjo displazije 0.6% in bolniki z visoko stopnjo displazije 6% tveganje. V primeru ugotovljene displazije je potrebno bolnika napotiti v referenčni center za Barrett-ov požiralnik. Po opravljenih biopsijah se v primeru displazije nizke stopnje malignosti priporoča redno endoskopsko spremljanje z biopsijami, vsakih 6 mesecev. Pri bolnikih z displazijo visoke stopnje ali karcinomom stadija T1a se priporoča endoskopska metoda ablacije sluznice (radiofrekvenčna ablacija in endoskopska mukozektomija) ali ezofagektomija. Bolnikom s stadijem  $\geq$  T1b, ki so sposobni za operativni poseg naredimo resekcijo požiralnika, tistim, ki za operacijo niso sposobni pa endoskopsko metodo ablacije sluznice (radiofrekvenčna ablacija in endoskopska mukozektomija).

### LITERATURA:

1. Sever N, Plut S, Šmid A, et al. Predlog slovenskih priporočil za obravnavo bolnikov z Barrettovim požiralnikom. *Gastroenterolog* 2016; 20: 5-11.
2. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines in the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.

## 4. TNM KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija raka požiralnika in EGS uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (7. revizija iz leta 2010), ki je za obe vrsti raka enaka, vendar različna glede na histološki tip tumorja (ploščatocelični karcinom ali adenokarcinom). K tumorjem EGS vključujemo le tumorje tipa Siewert I in II, tumorje tipa Siewert III pa le v primeru rasti v požiralnik. Ostale tumorje tipa Siewert III obravnavamo pri raku želodca.

### T<sub>1</sub>; primarni tumor:

- T<sub>x</sub> primarnega tumorja ni mogoče oceniti
- T<sub>0</sub> ni znakov primarnega tumorja
- T<sub>is</sub> karcinom »in situ«/displazija visokega gradusa
- T<sub>1</sub> tumor vrašča v lamino proprijo, muskularis mukoze ali submukozo
  - T<sub>1a</sub> tumor vrašča v lamino proprijo ali muskularis mukoze
  - T<sub>1b</sub> tumor vrašča v submukozo
- T<sub>2</sub> tumor vrašča v muskularis proprio
- T<sub>3</sub> tumor vrašča v adventicijo
- T<sub>4</sub> tumor prerašča steno in vrašča v sosednje organe
  - T<sub>4a</sub> resektabilni tumor, ki vrašča v plevro, perikard ali diafragmo
  - T<sub>4b</sub> neresektabilni tumor, ki vrašča v ostale strukture, kot so aorta, vretence, traheja,...

**N; področne bezgavke:**

Nx področnih bezgavk ni mogoče oceniti  
 N0 ni zasevkov v področnih bezgavkah  
 N1 zasevki v 1-2 področnih bezgavkah  
 N2 zasevki v 3-6 področnih bezgavkah  
 N3 zasevki v  $\geq 7$  področnih bezgavkah

**M; oddaljeni zasevki:**

Mx oddaljenih zasevkov ni mogoče oceniti  
 M0 ni oddaljenih zasevkov  
 M1 oddaljeni zasevki

**Stadiji ploščatoceličnih karcinomov**

|                     | T    | N    | M  | G    | Lokalizacija tumorja |
|---------------------|------|------|----|------|----------------------|
| <b>Stadij 0</b>     | Tis* | N0   | M0 | G1   | x                    |
| <b>Stadij I A</b>   | T1   | N0   | M0 | G1   | x                    |
| <b>Stadij I B</b>   | T1   | N0   | M0 | G2-3 | x                    |
|                     | T2-3 | N0   | M0 | G1   | spodnji              |
| <b>Stadij II A</b>  | T2-3 | N0   | M0 | G1   | zgornji, srednji     |
|                     | T2-3 | N0   | M0 | G2-3 | spodnji              |
| <b>Stadij II B</b>  | T2-3 | N0   | M0 | G2-3 | zgornji, srednji     |
|                     | T1-2 | N1   | M0 | Gx   | x                    |
| <b>Stadij III A</b> | T1-2 | N2   | M0 | Gx   | x                    |
|                     | T3   | N1   | M0 | Gx   | x                    |
|                     | T4a  | N0   | M0 | Gx   | x                    |
| <b>Stadij III B</b> | T3   | N2   | M0 | Gx   | x                    |
| <b>Stadij III C</b> | T4a  | N1-2 | M0 | Gx   | x                    |
|                     | T4b  | Nx   | M0 | Gx   | x                    |
|                     | Tx   | N3   | M0 | Gx   | x                    |
| <b>Stadij IV</b>    | Tx   | Nx   | M1 | Gx   | x                    |

\* vključena tudi displazija visoke stopnje  
 x katerakoli

**Stadiji adenokarcinomov**

|                     | T    | N    | M  | G    |
|---------------------|------|------|----|------|
| <b>Stadij 0</b>     | Tis* | N0   | M0 | G1   |
| <b>Stadij I A</b>   | T1   | N0   | M0 | G1,2 |
| <b>Stadij I B</b>   | T1   | N0   | M0 | G3   |
|                     | T2   | N0   | M0 | G1,2 |
| <b>Stadij II A</b>  | T2   | N0   | M0 | G3   |
| <b>Stadij II B</b>  | T3   | N0   | M0 | Gx   |
|                     | T1,2 | N1   | M0 | G2-3 |
| <b>Stadij III A</b> | T1-2 | N2   | M0 | Gx   |
|                     | T3   | N1   | M0 | Gx   |
|                     | T4a  | N0   | M0 | Gx   |
| <b>Stadij III B</b> | T3   | N2   | M0 | Gx   |
| <b>Stadij III C</b> | T4a  | N1-2 | M0 | Gx   |
|                     | T4b  | Nx   | M0 | Gx   |
|                     | Tx   | N3   | M0 | Gx   |
| <b>Stadij IV</b>    | Tx   | Nx   | M1 | Gx   |

\* vključena tudi displazija visoke stopnje

**LITERATURA:**

- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM Classification of malignant tumours 7th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2010.
- Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction; classification, pathology and extent of resection. Dis Esophagus 1996; 9: 173-182.
- Siewert JR, Feith M, Werner M, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographical classification in 1002 consecutive patients. Ann Surg 2000; 232: 353-361.

**5. PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKI Z NOVO ODKRITIM RAKOM POŽIRALNIKA IN EGS**

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

- ocenitev splošnega stanja bolnika po Karnofskem ali po WHO lestvici ter natančno zabeležene pomembne sočasne bolezni in zdravila, ki jih bolnik jemlje (pomembno za odločitev o vrsti zdravljenja);
- endoskopija zgornjih prebavil (ocenitev globine tumorja od zob oziroma odnos do EGS, dolžina tumorja, stopnja obstrukcije, zajetje cirkumference, prisotnost Barrett-ovega požiralnika) z odvzemom biopičnih vzorcev za opredelitev patohistološkega tipa in stopnje diferenciacije (gradusa). Nujne so multiple biopsije z odvzemom 4-6 vzorcev;
- za določitev lokoregionalnega obsega bolezni je potrebno opraviti vsaj eno od slikovnih preiskav: endoskopski ultrazvok (EUZ) ali CT prsnega koša in trebuha. (opomba: EUZ bolje opredeli T in N stadij kot CT. Napovedna vrednost EUZ je slabša pri opredelitvi mediastinalnih in perigastričnih bezgavk. Z EUZ vodeno igelno biopsijo lahko potrdimo zasevke v področnih bezgavkah, predvsem če je njihova opredelitev nujna za določitev vrste zdravljenja - pri npr. T2 tumorjih);
- bronhoskopija pri vseh tumorjih, ki ležijo nad ali v višini bifurkacije traheje (za izključitev vraščanja v dihalne poti);
- PET-CT v primeru, če s preostalimi preiskavami ni dokazanih oddaljenih zasevkov;
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave ter določitev nivoja tumorskih markerjev CEA, Ca 72-4 in Ca 19-9 pri adenokarcinomu;
- citološka ali histološka potrditev eventualnih oddaljenih zasevkov po odločitvi multidisciplinarnega konzilija;
- Her-2 testiranje v primeru prisotnih oddaljenih zasevkov pri adenokarcinomi EGS;
- določitev Siewert klasifikacije pri tumorjih EGS:
  - Siewert 1: adenokarcinom distalnega požiralnika s središčem od 1 do 5 cm nad anatomskim EG prehodom;
  - Siewert 2: pravi adenokarcinom kardije želodca s središčem od 1 cm nad, do 2 cm pod anatomskim EG prehodom;
  - Siewert 3: adenokarcinom želodca, s središčem od 2 do 5 cm pod anatomskim EG prehodom, ki zajema EG prehod in/ali distalni požiralnik;
- pri sumu na razsoj bolezni po trebuhu se lahko opcjsko opravi laparoskopija pri izbranih bolnikih, predvsem pri bolnikih s tumorji tipa Siewert 2 in 3;

- opredelitev prehranskega stanja bolnika, zagotovitev ustrezne prehranske poti in po potrebi nudenje ustrezne prehranske podpore;
- pri bolnikih, ki so kandidati za kirurško zdravljenje je potrebna tudi spirometrija.

Vsak bolnik s potrjenim rakom požiralnika in EGS mora biti pred pričetkom zdravljenja predstavljen multidisciplinarnemu konziliju, ki za bolnika določi najbolj optimalno zdravljenje. Na multidisciplinarnem konziliju je poleg kirurga, radioterapevta onkologa in internista onkologa zaželeno še sodelovanje gastroenterologa, radiologa in patologa, ter po potrebi socialne službe, dietetika, medicinske sestre, paliativne službe in ostalih podpornih dejavnosti.

#### LITERATURA:

1. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM Classification of malignant tumours 7th ed. Hoboken: Wiley Blackwell; 2010.
2. Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction; classification, pathology and extent of resection. Dis Esophagus 1996; 9: 173-182.
3. Siewert JR, Feith M, Werner M, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographical classification in 1002 consecutive patients. Ann Surg 2000; 232: 353-361.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3.2015: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
5. Steyerberg EW, Neville BA, Kopper LB, et al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. J Clin Oncol 2006; 24: 4277-4284.

#### 6. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM POŽIRALNIKA IN EGS BREZ ODDALJENIH ZASEVKOV

Zdravljenje raka požiralnika in EGS je danes praviloma multidisciplinarno in obsega tako lokalno (endoskopska mukozna ali submukozna resekcija, kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija). Izjema je rak vratnega dela požiralnika, kjer se praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo. Odločitev o vrsti zdravljenja mora biti za vsakega bolnika posebej sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. Pri vseh bolnikih, predvsem pa pri kandidatih za radikalno zdravljenje (t.j. z namenom ozdravitve), je pred pričetkom zdravljenja v primeru težav potrebno zagotoviti ustrezno pot za prehranjevanje (nazogastrična sonda, opornica v predelu zožitve, bužiranje, hranilna stoma) in jim med in po zaključku samega zdravljenja tudi nuditi ustrezno prehransko podporo (prehrambeni dodatki, korekcija eventualnih elektrolitskih disbalansov, kompletna parantalna prehrana...). Bolniki, ki so v slabi splošni kondiciji (splošno stanje po Karnofskem ocenjeno z < 60% in/ali po WHO lestvici z ≥3) niso kandidati za radikalno onkološko zdravljenje ampak za paliativno in podporno zdravljenje. Pri vseh kadilcih se svetuje prenehanje kajenja. Pri tumorjih EGS je pomembna opredelitev tumorjev po Siewert klasifikaciji, saj je od nje odvisna vrsta zdravljenja; tumorje tipa Siewert I in II zdravimo kot rak požiralnika in EGS prehoda, tumorje tipa Siewert III pa praviloma zdravimo po smernicah za zdravljenje raka želodca.

#### Endoskopsko zdravljenje displastičnih sprememb in zgodnjega adenokarcinoma T1a v spodnjem požiralniku

V primeru displazije nizke stopnje moramo optimizirati protirefluksno zdravljenje in ponoviti endoskopski pregled vsakih 6 mesecev. Po 6 mesecih bolniku z displazijo nizke stopnje predstavimo možnost radiofrekvenčne ablacije displastične sluznice.

Pri bolnikih z displazijo visoke stopnje ali z zgodnjim adenokarcinomom naredimo endoskopsko mukozno ali submukozno resekcijo. V primeru, da je šlo za adenokarcinom T1a in izjemoma pri bolnikih z adenokarcinomom T1b sm1 z visokim tveganjem za operativni poseg, po endoskopski resekciji naredimo še radiofrekvenčno ablacijo. Praviloma se bolniki, kjer je po endoskopski resekciji ugotovljen stadij T1b ali II, zdravijo operativno [Fitzgerald, 2014; Sever, 2016].

#### Kirurgija raka požiralnika in EGS

Namen radikalnega kirurškega zdravljenja je odstranitev vsega tumorskega tkiva in rekonstrukcija reseciranih organskih sistemov. Za to morata biti izpolnjena dva pogoja: bolezen mora biti radikalno odstranljiva (resektabilna) in bolnik mora biti sposoben za operacijski poseg (operabilen). Vsakega bolnika, ki je kandidat za radikalno kirurško zdravljenje, mora pred začetkom zdravljenja pregledati kirurg, ki tako zdravljenje izvaja. Oceniti mora, če je bolnik sposoben za resekcijo, po potrebi mu pri tem pomaga anesteziolog.

#### **Kandidati za kirurško zdravljenje**

Radikalno kirurško zdravljenje je mogoče, če je bolezen omejena na prebavno cev (stadij ≤ T3) ali če je mogoče strukture v katere tumor vrašča, varno in radikalno resecirati (T4a ob vraščanju v plevro, perikard in/ali prepono). Tumorji, ki vraščajo v velike žile, velike dihalne poti, hrbtenico ali bližnje organe (srce, pljuča, jetra, vranica, pankreas) stadija T4b niso radikalno odstranljivi. Pareza povratnega živca je znak inoperabilnosti. Istočasna mora biti mogoča tudi resekcija vseh bezgavk, za katere je klinično sumljivo, da so prizadete. Bolniki, pri katerih so pozitivne ne-regionalne bezgavke (supraklavikularne pri tumorjih EGS, retroperitonealne pri vseh tumorjih) ali z oddaljenimi zasevki (M1) niso kandidati za radikalno kirurško zdravljenje.

#### **Specifične lokacije tumorjev**

##### *Tumorji vratnega dela požiralnika*

Tumorji vratnega dela požiralnika (do 5 cm od vhoda v požiralnik) so posebna skupina, pri kateri veljajo druga priporočila. Večinoma jih zdravimo s kombinirano radiokemoterapijo [Tong, 2011], v redkih primerih ko je indicirana resekcija, pa je potrebna istočasna faringolaringektomija, trajna traheostomija in disekcija vratnih bezgavk. Rekonstrukcija je mogoča s transpozicijo tubuliranega vezanega želodčnega presadka (t.i. gastric pull-up), s prostim presadkom ozkega črevesa ali prostim tubuliranim kožno-mišičnim presadkom.

##### *Tumorji prsnega dela požiralnika in EGS*

Tumorje prsnega dela požiralnika in tumorje EGS Siewert 1 in 2 zdravimo enako in sicer izvedemo eno od različnih ezofagektomij. Tip resekcije in način rekonstrukcije narekujejo lokacija in velikost tumorja, izkušnje kirurga in posebnosti bolnika. Ker večinoma ne reseciramo vratnega dela požiral-

nika, so vse ezofagektomije subtotalne. Obenem odstranimo bezgavke okrog požiralnika, v subkarinalnem področju in ob zgornjem delu želodca v enem preparatu (»en-bloc« resekcija) [Altorki, 2001].

Sprejemljivi načini mobilizacije požiralnika so transtorakalna (odprta ali torakoskopska) in transhiatalna. V Sloveniji izvajamo naslednje tipe ezofagektomije:

1. Resekcija požiralnika skozi desni plevralni prostor z anastomozo v prsnem košu (*Ivor Lewis*);
2. Resekcija požiralnika skozi desni plevralni prostor z anastomozo na vratu (*McKeown*);
3. Transhiatalna resekcija požiralnika z anastomozo na vratu (*Orringer*).

Rekonstrukcija je mogoča s transpozicijo tubuliranega vezanega želodčnega presadka (t.i. gastric pull-up), transpozicijo vezanega režnja širokega črevesa (t.i. kolon plastika) ali transpozicijo vezanega režnja ozkega črevesa ob sočasni totalni gastrektomiji (*Y-Roux* rekonstrukcija). Metoda izbora za primarno rekonstrukcijo prebavne cevi je transpozicija tubuliranega želodca.

Vsi resekcijski robovi morajo biti brez tumorja. Če je tumor makroskopsko očiten in očitno oddaljen od resekcijskega roba zmrzli rez ni potreben, drugače moramo radikalnost intraoperativno potrditi z zmrzlim rezom.

Minimalno invazivna ezofagektomija (MIE), pri kateri torakoskopsko mobiliziramo požiralnik, in/ali laparoskopsko pripravimo želodec, je enako onkološko učinkovita kot odprta ezofagektomija. Izvedljiva je tudi po neoadjuvantnem zdravljenju. Bolnikom s slabšo funkcionalno rezervo omogoči krajšo hospitalizacijo, manjšo verjetnost zapletov, ne vpliva pa na perioperativno smrtnost [Nagpal, 2010]. Ni dokazov, da bi vplivala na dolgoročno preživetje.

Ob odstranitvi primarnega tumorja je potrebna še limfadenektomija. Odstraniti moramo vse bezgavke, ki so klinično sumljive. Vpliv števila reseciranih bezgavk na preživetje je vprašljiv. Večje število reseciranih bezgavk izboljša natančnost zamejitve bolezni. Priporočamo najmanj odstanitev mediastinalnih in celiakalnih bezgavk (skupin 1-3) in bezgavk ob mali krivini želodca.

Preprečevanje pogostih zapletov:

- Posegi na pilorusu: trenutno ni prepričljivih dokazov, da bi posegi na pilorusu (piloromiotomija, piloroplastika, injiciranje botulinus toksina) zmanjšali verjetnost dolgoročnih zapletov zaradi upočasnjenega praznjenja želodca po ezofagektomiji [Arya, 2015].
- Hilotoraks je lahko posledica poškodbe glavnega prsnega voda ali manjših pomožnih vodov. Priporočena je sistematična izolacija in prekinitev prsnega voda čim bližje preponi [Miao, 2015]. V primeru obsežnega puščanja limfe po ezofagektomiji je indicirana zgodnja revizija. Manjša puščanja lahko zdravimo konzervativno.
- Varovanje presadka: metoda izbora za rekonstrukcijo prebavne cevi po resekciji požiralnika je transpozicija tubuliranega želodca. Preživetje presadka je odvisno od primerne prekrvavitve. Posegi na želodcu, ki bi lahko poškodovali veliko krivino ali prekrvavitev, so pred resekcijo kontraindicirani. Če je potrebna med neoadjuvantnim zdravljenjem izdelava hranilne enterostome, napravimo laparoskopsko jejunostomo. Vstavev gastrostome (PEG ali transabdominalna) pred predvideno totalno gastrektomijo ne moti resekcije in je varen način za zagotovitev prebavne poti pred resekcijo.

Tumorje Siewert 3 zdravimo po priporočilih in smernicah za rak želodca, čeprav je včasih potrebna tudi resekcija distalne dela požiralnika, da zagotovimo radikalnost.

### **Predoperativno zdravljenje**

Namen predoperativnega zdravljenja je zmanjšanje tumorja in prizadetih področnih bezgavk ter omogočiti popolno kirurško odstranitev bolezni. Primerno je tudi za bolnike s primarno neresektabilno boleznijo (razen za tiste, kjer tumor vrašča v trahejo, večje žile in srce), saj pri izbranih bolnikih omogoča radikalno resekcijo ostanka bolezni. Ne glede na histologijo (ploščatocelični ali adenokarcinom) lahko bolnike s tumorji Tis, T1a in izbrane bolnike s površinsko rastočimi tumorji T1b (tumorji  $\leq 2$  cm premera, G1, brez limfovaskularne invazije), brez pozitivnih bezgavk, pozdravimo že z minimalnimi kirurškimi posegi, ki so opisani v poglavju »Endoskopsko zdravljenje displastičnih sprememb in zgodnjega adenokarcinoma T1a v spodnjem požiralniku«. Predoperativna radiokemoterapija je standardno zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim rakom požiralnika v srednji in spodnji tretjini stadijev  $> T1bN0M0$ . Pri adenokarcinomih v stadiju  $> T1bN0M0$  je terapija izbora predoperativna radiokemoterapija [van Hagen, 2012; Stahl, 2009; Ronellenfitsch, 2013; Kumagaj, 2015], ki ima prednost pred perioperativno kemoterapijo [NCCN Clinical Practice Guidelines, 2015]. Perioperativna kemoterapija je alternativna možnost zdravljenja pri izbranih bolnikih, ki imajo resectabilno bolezen vendar obsevanje zavračajo ali iz kakršnegakoli drugega razloga niso kandidati za obsevanje [Cunningham, 2006]. Pri izbranih bolnikih v stadiju T1b-T2N0M0 (nizko rizični) se dopušča primarno kirurški poseg.

V kolikor sočasna kemoterapija iz kakršnegakoli razloga ni indicirana, se samo za predoperativno obsevanje praviloma ne odločamo. V teh primerih ima prednost operacija. Pri rakah vratnega dela požiralnika oziroma zgornje tretjine požiralnika se zaradi zahtevnosti kirurške rekonstrukcije po resekciji tumorja praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo brez operacije, čeprav le ta tudi pri teh bolnikih ni absolutno kontraindicirana (o vrsti zdravljenja odloči multidisciplinarni konzilij na osnovi klinične slike in izvidov opravljenih preiskav).

Po zaključeni predoperativni radiokemoterapiji je operacija z resekcijo prizadetega dela požiralnika potrebna tudi v primeru eventualne klinične kompletne remisije (velja tako za ploščatocelične kot tudi adenokarcinome). V primeru, da bolnik operacijo odkloni ali ta iz kakršnegakoli razloga ni izvedljiva, prihaja v poštev razmislek o možnosti dodatnega specifičnega onkološkega zdravljenja oziroma sledenje in ustrezno podporno zdravljenje.

### **Obsevanje**

Priporočeno je načrtovanje obsevanja z uporabo intravenoznega kontrasta in s pomočjo PET-CT simulatorja, bolniki pa se praviloma obsevajo z IMRT (intenzitetno modulirajoča radioterapija) tehniko. Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energij  $\geq 6$  MV. Tumor in znane patološke bezgavke vključimo v tumorski tarčni volumen (GTV). Pri tumorjih požiralnika so v klinični tarčni volumen (CTV) vključeni tumor s 3 cm varnostnim robom superiorno in inferiorno (pri adenokarcinomih vanostni rob 5 cm inferiorno) in radialnim robom 1 cm, patološke bezgavke z 1 cm varnostnim robom (ob upoštevanju anatomskih mej) ter področne bezgavke:

- Vratni požiralnik: supraklavikularne bezgavke in eventuelno še vratne bezgavke;
- Zgornja tretjina požiralnika: paraezofagealne, supraklavikularne in mediastinalne bezgavke;
- Srednja tretjina požiralnika: paraezofagealne in mediastinalne bezgavke;
- Spodnja tretjina: paraezofagealne bezgavke, bezgavke ob mali krivini in celiakalne bezgavke.

Pri tumorjih EGS so v CTV vključeni primarni tumor z varnostnim robom 5 cm superiorno in inferiorno, patološke bezgavke ter tudi elektivne regije bezgavk, kot so celiakalni trunkus, bezgavke ob mali krivini želodca in paraezofagealne bezgavke.

Priporočen rob za planirni tarčni volumen (PTV) je od 0,5 do 1 cm.

### **Tarčni volumni**

1. GTV:
  - GTV T – vsa znana bolezen vidna na PET-CT, CT, gastroskopiji, endoskopskem UZ;
  - GTV N – patološke bezgavke;
2. CTV:
  - CTV = GTV T (+3 cm sup./inf., rad. 1cm), GTV N (+1 cm) in področne bezgavčne regije (pri adenokarcinomih lahko inf. rob znaša 5 cm);
3. PTV:
  - PTV ustvarimo z avtomatskim robom okoli CTV.

### **Frakcionacija**

Pri predoperativni kemoradioterapiji (velja za vse tumorje požiralnika in EGS), 1x dnevno, 5x na teden (od ponedeljka do petka) [NCCN Clinical Practice Guidelines, 2015; Stahl, 2013]:

- PTV: 25 x 1,8 Gy = 45 Gy

### **Dozne omejitve na tarčne volumne in kritične organe**

Potrebno je zadostiti postavljenim omejitvam za kritične organe, vendar ne na račun pokritosti tarčnega volumna (izjema je hrbtenjača). Postavljene omejitve za kritične strukture upoštevamo po prioritetni lestvici (natančneje v »Protokolu za IMRT obsevanje karcinoma požiralnika« Sektorja radioterapije Onkološkega inštituta v Ljubljani).

### **Sočasna kemoterapija**

V sklopu sočasne kemoterapije med obsevanjem (konkomitantna radiokemoterapija) prihajajo v poštev naslednji kemoterapevtski režimi:

1. kapecitabin in cisplatin;
2. 5-fluorouracil (5-FU) in cisplatin;
3. paklitaksel in karboplatin;
4. oksaliplatin in fluoropirimidini (5-FU z levkovorinom ali kapecitabin);

V primeru čakalne dobe na pričetek obsevanja več kot 4 tedne je dovoljen tudi uvodni cikel kemoterapije.

Po zaključeni predoperativni radiokemoterapiji morajo biti bolniki operirani v roku 4-8 tednov. V primeru, da bolnik iz kakršnegakoli razloga po predoperativni radiokemoterapiji ni operiran, prihaja v poštev še razmislek o možnosti dodatne radio- in/ali kemoterapije.

### **Definitivna radiokemoterapija**

Pri rakah vratnega dela oziroma zgornje tretjine požiralnika se zaradi zahtevnosti kirurške rekonstrukcije po resekciji tumorja praviloma odločamo za definitivno radiokemoterapijo brez operacije, čeprav le ta tudi pri teh bolnikih ni absolutno kontraindicirana (o vrsti zdravljenja odloči multidisciplinarni konzilij na osnovi klinične slike). Definitivna radiokemoterapija prihaja v poštev tudi pri bolnikih z raki srednje in spodnje tretjine požiralnika oz. EGS pri katerih operacija iz kakršnegakoli razloga ni izvedljiva, tistih ki jo zavrnejo čeprav je ta po mnenju konzilija indicirana ali bolnikih, ki imajo velike tumorje, ki vraščajo v sosednje organe in so tehnično neresektabilni (T4b tumorji).

### **Obsevanje**

Priporočeno je načrtovanje obsevanja z uporabo intravenoznega kontrasta in s pomočjo PET-CT simulatorja, bolniki pa se praviloma obsevajo z IMRT (intenzitetno modulirajoča radioterapija) tehniko s simultano integriranim dodatkom doze (SIB). Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energij  $\geq 6$  MV. Zdravniki vršijo rizične organe, ki so v tem primeru: hrbtenjača, pljuča, srce, želodec izven obsevalnega polja, jetra, ledvice. Tumor in znane patološke bezgavke vključijo v GTV.

Pri tumorjih požiralnika so v CTV vključeni tumor s 3 cm varnostnim robom superiorno in inferiorno (pri adenokarcinomih varnostni rob 5 cm inferiorno) in radialnim robom 1 cm, patološke bezgavke z 1 cm varnostnim robom (ob upoštevanju anatomskih mej) ter področne bezgavke:

- Vratni požiralnik: supraklavikularne bezgavke, eventuelno še vratne bezgavke;
- Zgornja tretjina požiralnika: paraezofagealne, supraklavikularne in mediastinalne bezgavke;
- Srednja tretjina požiralnika: paraezofagealne in mediastinalne bezgavke;
- Spodnja tretjina: paraezofagealne bezgavke, bezgavke ob mali krivini in celiakalne bezgavke.

Pri tumorjih EGS so v CTV vključeni primarni tumor z varnostnim robom 5 cm superiorno in inferiorno, patološke bezgavke ter tudi elektivne regije bezgavk, kot so celiakalni trunkus, bezgavke ob mali krivini želodca in paraezofagealne bezgavke.

Priporočen rob za PTV je od 0,5 do 1 cm.

### **Tarčni volumni**

1. GTV:
  - GTV T – vsa znana bolezen vidna na PET-CT, CT, gastroskopiji, endoskopskem UZ ;
  - GTV N – patološke bezgavke;
2. CTV:
  - CTV 1 = GTV T (+3 cm sup./inf., rad. 1cm), GTV N (+1 cm) in področne bezgavčne regije (pri adenokarcinomih lahko inf. rob znaša 5 cm);
  - CTV 2 = GTV T (+ 1 cm), GTV N (+1 cm);
  - CTV3 = GTV T (+ 1 cm);
3. PTV:
  - PTV ustvarimo z avtomatskim robom okoli CTV. PTV 1 se nanaša na CTV 1, PTV 2 na CTV 2 in PTV 3 na CTV 3.

### Frakcionacija

Pri rakah vratnega požiralnika je skupna doza na elektivni volumen 56 Gy v 35 frakcijah (d/f 1,6 Gy), skupna doza na prizadete bezgavčne lože je 63 Gy v 35 frakcijah (d/f 1,8 Gy), skupna doza na tumor in prizadete bezgavke je 70 Gy (d/f 2,0 Gy) v 35 frakcijah. Bolniki so obsevani 1x dnevno, 5x na teden (od ponedeljka do petka) [NCCN Clinical Practice Guidelines, 2015; Stahl, 2013]:

- **PTV 1:** 35 x 1,6 Gy = 56 Gy
- **PTV 2:** 35 x 1,8 Gy = 63 Gy
- **PTV 3:** 35 x 2,0 Gy = 70 Gy

Pri definitivni radiokemoterapiji ostalih tumorjev požiralnika, je skupna doza na elektivni volumen 51 Gy v 30 frakcijah (d/f 1,7 Gy), skupna doza na tumor je 57 Gy (d/f 1,9 Gy) za T3-4 tumorje in 54 Gy (d/f 1,8 Gy) za T1-2 tumorje. Patološke bezgavke prejmejo 54 Gy v 30 frakcijah. Bolniki so obsevani 1x dnevno, 5x na teden (od ponedeljka do petka) [NCCN Clinical Practice Guidelines, 2015; Stahl, 2013]:

Za stadij **T1-2N0**:

- **PTV 1:** 30 x 1,7 Gy = 51 Gy
- **PTV 2:** 30 x 1,8 Gy = 54 Gy

Za stadij **T3-4N0**:

- **PTV 1:** 30 x 1,7 Gy = 51 Gy
- **PTV 2:** 30 x 1,9 Gy = 57 Gy

Za stadij **T1-2N N+**:

- **PTV 1:** 30 x 1,7 Gy = 51 Gy
- **PTV 2:** 30 x 1,8 Gy = 54 Gy

Za stadij **T3-4N+**:

- **PTV 1:** 30 x 1,7 Gy = 51 Gy
- **PTV 2:** 30 x 1,8 Gy = 54 Gy
- **PTV 3:** 30 x 1,9 Gy = 57 Gy

Pri tumorjih EGS bolnikom **PTV 1** obsevamo s TD=50-50.4 Gy v dnevni odmerki po 1.8-2 Gy. Po zaključeni radiokemoterapiji je potrebna ponovna ocena o možnosti radikalne resekcije in eventualna reševalna operacija.

### Dozne omejitve na tarčne volumne in kritične organe

Potrebno je zadostiti postavljenim omejitvam za kritične organe, vendar ne na račun pokritosti tarčnega volumna (izjema je hrbtenjača). Postavljene omejitve za kritične strukture upoštevamo po prioritetni lestvici (natančneje v »Protokolu za IMRT obsevanje karcinoma požiralnika« Sektorja radioterapije Onkološkega inštituta v Ljubljani).

### Sočasna kemoterapija

V sklopu sočasne kemoterapije med definitivnim obsevanjem (konkomitantna radiokemoterapija) prihajajo v poštev naslednji kemoterapevski režimi:

1. kapecitabin in cisplatin;
2. 5-FU in cisplatin;
3. oksaliplatin in fluoropirimidini (5-FU z levkovorinom ali kapecitabin);

V primeru čakalne dobe na pričetek obsevanja več kot 4 tedne je dovoljen tudi uvodni cikel kemoterapije.

### Brahiterapija

Pri starejših bolnikih s kontraindikacijami za operativni poseg in/ali sistemsko zdravljenje prihaja pri tumorjih cTis-2 N0 v

poštev tudi razmislek o možnosti brahiterapevtskega obsevanja z radikalno dozo.

### Pooperativno zdravljenje

Pri sprejemanju odločitve o eventualnem pooperativnem zdravljenju je potrebno upoštevati prejeta dosedanja zdravljenja, patohistološki izvid, splošno klinično stanje bolnika, sočasna obolenja in pričakovano življenjsko dobo.

### Ploščatocelični karcinom

V primeru radikalne (R0) resekcije po primarni operaciji ali po operaciji, ki sledi predoperativni radiokemoterapiji, dodatno specifično onkološko zdravljenje ni indicirano (velja za vse T in N stadije).

V primeru neradikalne (R1/2) resekcije prihaja glede na bolnikovo dosedanje zdravljenje, kondicijo, eventualne periooperativne zaplete in pridružene bolezni v poštev razmislek o možnosti kirurške reresekcije, pooperativne radio- in/ali kemoterapije oziroma le paliativnega in podpornega zdravljenja. Odločitev je podana s strani multidisciplinarnega konzilija za vsakega bolnika posebej.

### Adenokarcinom

Če je bil bolnik zdravljen s predoperativno kemoterapijo je v primeru radikalne resekcije indicirana pooperativna kemoterapija, razen v primeru patološke kompletne remisije.

Če je bil bolnik zdravljen s predoperativno radiokemoterapijo je v primeru radikalne (R0) resekcije v stadiju > pT2pN0 ali pN+ priporočljiva pooperativna kemoterapija.

V primeru radikalne (R0) resekcije po primarni operaciji prihaja pri bolnikih z negativnimi bezgavkami (pN0) v stadiju pTis-2 v poštev le sledenje, pri stadiju pT3-4pN0 ali pT1-4pN+ pa pooperativna radiokemoterapija. Pooperativna radiokemoterapija eventualno prihaja v poštev tudi pri bolnikih v stadiju pT2, ki imajo prisotne negativne patohistološke napovedne dejavnike (gradus 3, starost <50 let, limfovaskularna in /ali perinevralna invazija).

### Tehnika obsevanja

Pri adenokarcinomih EGS pooperativno obsevamo ležišče tumorja s področnimi bezgavčnimi ložami s skupno dozo TD=45 Gy v frakcijah po 1.8 Gy, z eventualnim dodatkom doze do TD=50.4 na področje R1 oz. R2 resekcije. Praviloma uporabljamo 3-D konformno načrtovanje obsevanja.

### Režim kemoterapije:

1. kapecitabin in cisplatin;
2. 5-FU in cisplatin;
3. oksaliplatin in fluoropirimidini (5-FU z levkovorinom ali kapecitabin);
4. 5-FU z levofolinom (Mayo shema) ali samo kapecitabin za bolnike s karcinomi EGS

V primeru neradikalne (R1/2) resekcije prihaja glede na bolnikovo dosedanje zdravljenje, kondicijo, eventualne periooperativne zaplete in pridružene bolezni v poštev razmislek o možnosti kirurške reresekcije, pooperativne radio- in/ali kemoterapije oziroma le paliativnega in podpornega zdravljenja. Odločitev je podana s strani multidisciplinarnega konzilija za vsakega bolnika posebej.

## Perioperativna kemoterapija tumorjev EGS

Potencialne prednosti perioperativne kemoterapije naj bi bile v zmanjšanju tumorja, povečanja možnosti R0 resekcij in možnosti spremljanja odgovora »in vivo«. Glede na rezultate kliničnih raziskav perioperativno kemoterapijo svetujemo pri bolnikih z resektabilnim adenokarcinomom EGS in adenokarcinomom spodnjega požiralnika (cT2-4cN0 ali cT1b-4 in cN+), predvsem če bolnik odkloni zdravljenje z obsevanjem. Zdravljenje vključuje tri cikle kemoterapije ki jim sledi operacija, po operaciji pa sledijo še trije cikli enake kemoterapije.

Sheme in vrste citostatikov so podobne, kot jih uporabljamo pri prvi liniji pri metastatski bolezni. Prvotno je bila v klinični raziskavi uporabljena kemoterapija po shemi ECF (epirubicin, cisplatin in 5-FU v kontinuirani infuziji), vendar pa je znano, da je kapecitabin ekvivalentna zamenjava za 5-FU in oksaliplatin za cisplatin, kar pomeni, da imamo možnost uporabe različnih kombinacij omenjenih zdravil:

- ECF - epirubicin, cisplatin, 5-FU;
- EOF - epirubicin, oksaliplatin, 5-FU;
- ECX - epirubicin, cisplatin, kapecitabin;
- EOX - epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin.

Pri starejših bolnikih ali bolnikih v slabšem splošnem stanju zmogljivosti priporočimo dvojčke zaradi lažje prenosljivosti in manjše toksičnosti:

- cisplatin, 5-FU;
- oksaliplatin, 5-FU;
- cisplatin, kapecitabin;
- oksaliplatin, kapecitabin.

## LITERATURA:

1. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines in the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.
2. Sever N, Plut S, Šmid A, et al. Predlog slovenskih priporočil za obravnavo bolnikov z Barrettovim požiralnikom. *Gastroenterolog* 2016; 20: 5-11.
3. Tong DK, Law S, Kwong DL, et al. Current management of cervical esophageal cancer. *World J Surg* 2011; 35: 600-607.
4. Altorki N, Skinner D. Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma? *Ann Surg* 2001; 234: 581-587.
5. Nagpal K, Ahmed K, Vats A, et al. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surg Endosc* 2010; 24: 1621-1699.
6. Arya S, Markar SR, Karthikesalingam A, et al. The impact of pyloric drainage on clinical outcome following esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus* 2015; 28: 326-335.
7. Miao L, Zhang Y, Hu H, et al. Incidence and management of chylothorax after esophagectomy. *Thorac Cancer* 2015; 6: 354-358.
8. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschoot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084.
9. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856.
10. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction,

and lower esophagus. *Cochrane database Syst Rev* 2013; 5: CD008107.

11. Kumagaj K, Rouvelas I, Tsai JA, et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 282-294.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3.2015: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
13. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 11-20.
14. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; Suppl 6: vi51-6.

## 7. SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVI TVIJO BOLEZNI IN PRIMARNO ODDALJENIMI ZASEVKI

### Zdravljenje lokalne ponovitve bolezni

Bolnike z lokalno ponovitvijo zdravimo individualno. Način zdravljenja je odvisen od lokacije recidiva, splošne kondicije bolnika in pridruženih boleznih ter že prejetega zdravljenja. Odločitev o načinu zdravljenja je sprejeta na multidisciplinarnem konziliju.

O možnostih dodatnega obsevanja recidiva pri že obsevanih bolnikih odloča radioterapevt po pregledu starih obsevalnih planov. Odločitev o dodatnem obsevanju je odvisna od lege recidiva, že prejete obsevalne doze, časa od obsevanja primarnega tumorja ter tolerance zdravih tkiv in organov. Uporabimo perkutano obsevanje s 3-D konformno ali IMRT tehniko. Brahiterapijo kot dodatno obsevanje lahko uporabimo pri zdravljenju disfagije, v kolikor je mogoča vstavitve aplikatorja in ustrezno dozno pokritje tumorja.

### Paliativno obsevanje

Paliativno obsevamo bolnike, ki imajo težave (krvavitev, bolečina, obstrukcija...), radikalno obsevanje pa v njihovem primeru ni možno zaradi preobsežne bolezni ali slabega splošnega stanja ali sočasnih boleznih.

Obsevanje primarnega tumorja ali recidiva: S konvencionalnim ali konformnim načinom planiranja obsevamo tumor z varnostnim robom 1-2 cm. Običajna frakcionacija je TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah. V primeru ponovnega obsevanja je režim obsevanja in TD individualen, uporabimo konformno ali IMRT tehniko.

Zasevki v kosteh: režim obsevanja je 1-10 frakcij do TD=8-30 Gy, obsevanje na globino ali 3-D konformno planiranje. Obsevanje CŽS: Pri difuznem razsoju v CŽS obsevamo celo glavo s TD=20-30 Gy v 4-10 frakcijah. V primeru oligometastatske bolezni v CŽS je lahko obsevanje pooperativno, v obsevalno polje je zajeto ležišče tumorja in/ali celoten CŽS. Skupna prejeta doza je običajno TD=20-30 Gy na CŽS v 4-10 frakcijah in do TD=39 Gy v 13 frakcijah na ležišče tumorja. Pri manjših zasevkih je možno visokodozno stereotaktično obsevanje zasevkov z ali brez obsevanja celotnega CŽS. Obsevanje jeter: v primeru bolečih jetrnih zasevkov, ki ne reagirajo na zdravljenje s kemoterapijo obsevamo cela jetra s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah, s 3-D konformno tehniko. Obsevanje pljuč: v primeru dispneje, bolečine, krvavitve

in drugih težav obsevamo zasevke v pljučih z varnostnim robom, običajno z dvema ali več polji, s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Boleči oddaljeni zasevki kjerkoli drugje: obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

Akutna pareza zaradi zasevka, ki utesnjuje spinalni kanal: V veljavi je protokol za akutno paraparezo Sektorja radioterapije OIL. Običajno obsevamo s TD=8-30 Gy v 1-10 frakcijah.

### **Paliativno kirurško zdravljenje**

Pri številnih bolnikih s karcinomom požiralnika in EGS je bolezen odkrita v močno napredovali fazi, ko radikalni kirurški posegi niso več mogoči. Kateri bolnik bo deležen le paliativnega zdravljenja je odvisno od več dejavnikov: lokalizacija tumorja, starost bolnika in njegovo zdravstveno stanje ter pridružene bolezni, klinični in intraoperativni stadij bolezni. Cilj paliativne oskrbe je, ne glede na stadij bolezni, bolniku zagotoviti primerno prehrabeno pot.

### **Disfagija**

Je največkrat prvi znak lokalno napredovelega malignoma požiralnika ali EGS. Izbira optimalne paliativne metode je odvisna od stopnje disfagije in morebitne pridružene motnje akta požiranja. Kirurška paliacija (»by-pass« posegi) je zaradi visoke umrljivosti (20-40%) in kratke pooperativne pričakovane življenske dobe (5 mesecev) stvar preteklosti, zato uporabljamo naslednje metode:

- endoskopska vstavitve opornice, ki je kontraindicirana, če je pričakovana življenska doba bolnika krajša od dveh tednov. V takem primeru disfagijo zdravimo z bužiranjem. Oddaljenost proksimalnega roba tumorja manj kot 2 cm od zgornjega ezofagealnega sfinktra je relativna kontraindikacija za vstavitve opornice, saj lahko opornica povzroči hudo draženje in je bolniki ne prenašajo;
- gastrostoma: klasična ali PEG;
- jejunostoma: klasična ali laparoskopska.

### **Krvavitev**

Akutna krvavitev iz karcinomskega požiralnika je navadno pre-terminalni dogodek in je posledica aorto-ezofagealne fistule oziroma preraščanja tumorja v velike žile. Endoskopski poskus zaustavitve krvavitve pogosto poslabša stanje, zato se za takšen ukrep odločamo le izjemoma.

### **Bolečine**

Zdravljenje kronične rakave bolečine zahteva multimodalni pristop, zato v zdravljenju vključimo anesteziologa iz protibolečinske ambulante.

### **Traheoezofagealna fistula**

Resen zaplet s visoko umrljivostjo, razvije se pri 15% bolnikov in je posledica infiltracije tumorja v velike dihalne poti. Ni vedno posledica radioterapije. Vstavite opornice v požiralnik ali traheobronhialni sistem dramatično izboljša simptome kašlja in sialoreje.

### **Paliativno sistemsko zdravljenje**

Osnovni principi zdravljenja metastatskega raka požiralnika in EGS so povzeti po zadnjih veljavnih evropskih [Stahl, 2013] in ameriških smernicah [NCCN Clinical Practice Guidelines, 2015]).

Za sistemsko specifično zdravljenje se odločamo individualno, odvisno od stanja zmogljivosti bolnika in sočasnih bolezni.

Če bolnikovo stanje zmogljivosti ocenimo po Karnovskem na 60% ali manj ali po ECOG 3 ali več, je vmesno le paliativno podporno zdravljenje.

Pri adenokarcinomu požiralnika in EGS je potrebna določitev izraženosti Her-2 receptorjev, zaradi možnosti sočasnega zdravljenja z tarčnim zdravilom trastuzumabom. Kombinacija dveh citostatikov je zaradi manjše toksičnosti primernejša za bolnike z zelo razširjeno boleznijo. Kombinacija treh citostatikov je primerna za bolnike v dobrem stanju zmogljivosti, a so potrebne pogoste kontrole profila neželenih učinkov. V kolikor je indicirana trojna kombinacija z docetakselom, je zaradi boljšega profila neželenih učinkov namesto klasične priporočena modificirana DCF shema.

Bolnikom z metastatskim ali lokalno napredovalim neresektibilnim adenokarcinomom požiralnika ali EGS sistemsko zdravljenje s kemoterapijo podaljša preživetje, čas do napredovanja bolezni in izboljša kakovost življenja. Bolnikom s ploščatoceličnim karcinomom požiralnika paliativna kemoterapija nudi predvsem izboljšanje kvalitete življenja. Pri teh se najpogosteje uporablja kombinacija fluoropirimidina in cisplatina.

### **Prvi red sistemskega zdravljenja**

- trastuzumab dodamo v prvi red zdravljenja adenokarcinoma s prekomerno izraženostjo Her-2 receptorjev
  - priporočena je kombinacija s cisplatinom in fluoropirimidinom
  - možna kombinacija drugih citostatikov
  - trastuzumab se ne sme kombinirati z antriciklini
- taksani so primerni za zdravljenje adenokarcinoma EGS v prvi liniji v kombinaciji z drugimi citostatiki ali v drugi liniji tudi kot monoterapija

Priporočene kombinacije:

- o DCF (docetaksel, cisplatin, fluorouracil)
- o DCF modifikacije: docetaksel, cisplatin, fluorouracil docetaksel, oksaliplatin, fluorouracil docetaksel, karboplatin, fluorouracil
- o ECF (epirubicin, cisplatin, fluorouracil)
- o ECF modifikacije: epirubicin, oksaliplatin, fluorouracil epirubicin, cisplatin, kapecitabin epirubicin, oksaliplatin, kapecitabin
- o fluorouracil in irinotekan
- o fluorouracil ali kapecitabin in cisplatin
- o fluorouracil ali kapecitabin in oksaliplatin

Druge možnosti:

- o paklitaksel in cisplatin ali karboplatin
- o docetaksel in cisplatin
- o docetaksel in irinotekan
- o fluoropirimidini - fluorouracil ali kapecitabin
- o docetaksel
- o paclitaksel

### **Drugi red sistemskega zdravljenja**

Po napredovanju bolezni se o nadaljnjem zdravljenju odločamo glede na predhodno vrsto zdravljenja in bolnikovo stanje zmogljivosti. Standardnih priporočil glede vrste kemoterapije ni. Izbor citostatske sheme je empiričen, smiselna je uporaba zdravil, s katerimi bolnik še ni bil zdravjen. Vodi nas skrb za kvaliteto bolnikovega življenja in čim manjša pojavnost neželenih učinkov zdravil.



Priporočene sheme:

- o *ramucirumab in paclitaksel* za adenokarcinom
- o *docetaksel*
- o *paclitaksel*
- o *irinotecan*
- o *ramucirumab* za adenokarcinom

Druge možnosti:

- o *irinotekan in cisplatin*
- o *irinotekan in fluoropirimidin (fluorouracil ali kapecitabin)*

Alternativne možnost:

- o *mitomicin in irinotekan*
- o *mitomicin in fluorouracil*

LITERATURA:

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3.2015: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
2. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; Suppl 6: vi51–6.
3. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 511-514.
4. Polee MB, Eskens FA, van der Burg ME, et al. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 669-673.
5. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000; 6: 316-323.
6. Kornek GV, Raderer M, Schüll B, et al. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony-stimulating factor and/or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 1858-1863.
7. Zhang X, Shen L, Li J, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 29-33.
8. Wang F, Wang Z, Zhou N, et al. Phase II study of biweekly paclitaxel plus infusional 5-fluorouracil and leucovorin as first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 401-405.
9. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systemic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2903-2909.
10. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
11. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. 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: 4991-4997.
12. Kapo R, Ruge M, Rothbauer E, et al. Impact of epidermal growth factor (EGF) receptor analysis on long-term survival of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 2002; 22: 1161-1167.
13. Okines AF, Ashley SE, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for

advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3945-3950.

14. Waddell TS, Chau I, Barbachano Y, et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). *J Clin Oncol* 2012; 30.
15. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; 28: 18s.
16. Bang YJ, Chung HC, Xu JU, et al. Pathological features of advanced gastric cancer: relationship to human epidermal growth factor receptor 2 positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S): Abs 4556.

## 8. SLEDENJE BOLNIKOV

Namen sledenja je zgodnje odkritje lokalne ponovitve tumorja, ko je bolezen morda še resektabilna in zato operacija smiselna. Ostali cilji sledenja so: ugotavljanje in zdravljenje metahronih rakov, zdravljenje kasnih zapletov zdravljenja, prehranska in psihološka podpora bolniku ter vrednotenje uspešnosti zdravljenja.

Sledenje naj bi bilo individualizirano in je odvisno od stadija bolezni, starosti bolnika in možnosti nadaljnega zdravljenja v primeru ponovitve bolezni.

Bolnike, ki so bili zdravljeni z namenom ozdravitve, sledimo prvi dve leti po zaključenem zdravljenju na vsake 3 mesece (izmenično kirurg in radioterapevt oz. onkolog internist), 2-5 let po zaključenem zdravljenju na 6 mesecev (izmenično kirurg in radioterapevt oz. onkolog internist). Po petih letih po zaključenem zdravljenju operirane bolnike praviloma sledijo le torakalni kirurgi še 5 let, praviloma enkrat letno.

V grobem se pri asimptomatskem bolniku priporoča:

- anamneza in klinični pregled;
- laboratorijski pregled krvi, endoskopija z biopsijo in slikovne preiskave le, če obstaja klinična indikacija;
- prehranska evalvacija.

## LITERATURA:

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3.2015: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf).
2. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; Suppl 6: vi51–6.

## 9. PREHRAMSKA PODPORA

### Prehransko stanje bolnikov z rakom požiralnika

Pri bolnikih z rakom požiralnika so prehranske motnje pogoste, prehransko ogroženih je do 79% bolnikov. Po dostopnih podatkih gre torej za prehransko *najbolj ogroženo skupino bolnikov z rakom*, izguba telesne mase (TM) > 10% je prisotna pri več kot 70% bolnikov že ob postavitvi diagnoze. Izguba TM je v večini primerov hitra, že v nekaj mesecih. Osnovni vzrok je hitro razvijajoča se disfagija, ki je primarni simptom raka požiralnika. Bolniki imajo najprej težave s požiranjem trde hrane, tem jim sledijo težave z požiranjem mehke hrane, tekočin in nazadnje tudi slin. Ob razvoju

kahektičnega stanja disfagijo pogosto spremlja tudi anoreksija. Tudi neželjeni učinki zdravljenja močno prispevajo k razvoju prehranskih motenj kot sta podhranjenost in kaheksija. Ker je izguba TM slab prognostični znak, je pri bolnikih z rakom požiralnika zgodnja prehranska intervencija prioriteta.

### Prehranska obravnava bolnika z rakom požiralnika

Prehranska podpora je vzporedna pot zdravljenja bolnikov z rakom. Proces prehranske obravnave se prične ob postavitvi prehranske diagnoze in bolnika prehransko spremljamo ves čas zdravljenja rakaste bolezni. Prehransko podporo izvajamo glede na stanje prehranske ogroženosti in bolnikovo presnovno stanje.

Prehranska obravnava je sestavljena iz več korakov:

1. Presejanje na prehransko ogroženost
2. Predstavlja začetni del, za klinično prakso uporabljamo vprašalnik NRS 2002, ki je validiran tudi za ambulantno obravnavo rakastih bolnikov. V bolnišnicah izvajamo presejanje 1x/teden, ambulantno na 1-3 mesece. Če je seštevek NRS 3 točke ali več so bolniki prehransko ogroženi.
3. Pri prehransko ogroženih bolnikih izvedemo prehranski pregled in oceno prehranskega stanja ter postavimo prehransko in presnovno diagnozo. Prehranski pregled vsebuje naslednje diagnostične procese: (prehranski pregled in ocena prehranskega stanja (prehranska diagnoza, presnovna diagnoza), ki vključuje diagnostične procese: *ocena energijskega in hranilnega ravnotežja, telesni pregled bolnika, meritev sestave telesa (bioimpedancijska metoda), ocena telesne zmogljivosti (lestvica po Karnofskem), funkcijski testi (moč stiska roke), odziv na prehransko terapijo in utilizacijo hranil ter z laboratorijskimi preiskavami krvi (hemogram, DKS, albumini, CRP, feritin, krvni sladkor, elektroliti, magnezij, fosfat, kalcij, jetrni testi, kreatinin, sečnina, holesterol, trigliceridi).*
4. Po prehranskem pregledu naredimo individualiziran prehranski načrt v katerem opredelimo cilje prehranske podpore in prehranske ukrepe (prehranski dodatki,

izbrana hrana, dopolnilna parenteralna prehrana, ipd.) ter aktivnosti (prehransko svetovanje, učenje umetne prehrane), s katerimi bomo reševali prehranske probleme in zagotavljali bolnikove prehranske potrebe.

5. Vrste in načini prehranske podpore za bolnike z rakom požiralnika:
6. modifikacija osnovne prehrane, oralni prehranski dodatki (OPD), enteralno hranjenje (PEG, hranilna jejunostoma), parenteralna prehrana.
7. Prehransko podporo spremljamo in prilagajamo glede na bolnikovo prehransko in presnovno stanje.

Za optimalen uspeh zdravljenja in zmanjšanje njegovih neželenih učinkov je potrebno izvajati prehransko podporo kot vzporedno terapevtsko pot tako pri kurativnih kot tudi paliativnih bolnikih. Podporni prehranski ukrepi so še bolj učinkoviti kadar v podporno terapijo vključimo tudi telesno aktivnost bolnikov in ustrezno psihološko podporo.

### LITERATURA:

1. Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Cancer control* 1999; 6: 64-72
2. Stein HJ, Sandler A, Fink U, et al. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 659-686
3. Nutrition assessment of adults. *Manual of Clinical Dietetics*. 10th ed. Chicago, Ill: American Dietetic Association, 1992.
4. Rotovnik Kozjek N, Milošević M, ured. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in domovih za starejše občane. 2008 Dosegljivo na: [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno\\_zdravje\\_09/Priporocila\\_za\\_prehransko\\_obravnavo\\_bolnikov.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Priporocila_za_prehransko_obravnavo_bolnikov.pdf)
5. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007; 26: 289-301.

### Uredniki:

Mag. **Anderluh Franc**, dr.med.; specialist onkologije z radioterapijo  
Asist. **But Hadžić Jasna**, dr.med.; specialistka onkologije z radioterapijo  
Prof.dr. **Crnjac Anton**, dr.med.; specialist torakalne kirurgije (UKC-MB)  
**Goran Gačevski**, dr.med.; specialist torakalne kirurgije (UKC-MB)  
Mag. **Hlebanja Zvezdana**, dr.med.; specialistka internistične onkologije  
**Jeromen Ana**, dr.med.; specialistka onkologije z radioterapijo  
Doc.dr. **Oblak Irena**, dr.med.; specialistka onkologije z radioterapijo  
Prof.dr. **Ocvirk Janja**, dr.med.; specialistka internistične onkologije  
Asist.dr. **Reberšek Martina**, dr.med.; specialistka internistične onkologije  
Prof.dr. **Sok Miha**, dr.med.; specialist torakalne kirurgije (UKC-LJ)  
**Srpčič Matevž**, dr.med.; specialist torakalne kirurgije (UKC-LJ)  
Asist.mag. **Šečerov Ermenc Ajra**, dr.med.; spec. onkologije z radioterapijo  
Prof.dr. **Štabuc Borut**, dr.med.; specialist internist gastroenterolog (KOG-E-LJ)  
Prof.dr. **Velenik Vaneja**, dr.med.; specialistka onkologije z radioterapijo  
Dr. **Volk Neva**, dr.med.; specialistka internistične onkologije

### Tim Onkološkega inštituta za zdravljenje tumorjev prebavil:

Mag. **Anderluh Franc**, dr.med.; specialist onkologije z radioterapijo  
**Benedik Jernej**, dr.med.; specialist internistične onkologije  
**Boc Marko**, dr.med.; specialist internistične onkologije  
Dr. **Brecelj Erik**, dr.med.; specialist kirurg

Asist. **But Hadžić Jasna**, dr.med.; specialistka onkologije z radioterapijo

**Ebert Moltara Maja**, dr.med.; specialistka internistične onkologije

Asist.dr. **Edhemović Ibrahim**, dr.med.; specialist kirurg

Mag. **Hlebanja Zvezdana**, dr.med.; specialistka internistične onkologije

**Jeromen Ana**, dr.med.; specialistka onkologije z radioterapijo

Dr. **Mesti Tanja**, dr.med.; specialistka internistične onkologije

Doc.dr. **Oblak Irena**, dr.med.; specialistka onkologije z radioterapijo

Prof.dr. **Ocvirk Janja**, dr.med.; specialistka internistične onkologije

Dr. **Pilko Gašper**, dr.med.; specialist kirurg

**Petrič Rok**, dr.med.; specialist kirurg

Asist.dr. **Reberšek Martina**, dr.med.; specialistka internistične onkologije

Doc.dr. **Rotovnik Kozjek Nada**, dr.med.; specialistka anesteziologije

Asist.mag. **Šečerov Ermenc Ajra**, dr.med.; spec. onkologije z radioterapijo

Prof.dr. **Velenik Vaneja**, dr.med.; specialistka onkologije z radioterapijo

Dr. **Volk Neva**, dr.med.; specialistka internistične onkologije

#### Zunanji sodelavci:

Prof.dr. **Crnjac Anton**, dr.med.; specialist torakalne kirurgije (UKC-MB)

**Gačevski Goran**, dr.med.; specialist torakalne kirurgije (UKC-MB)

Prof.dr. **Sok Miha**, dr.med.; specialist torakalne kirurgije (UKC-LJ)

**Srpčič Matevž**, dr.med.; specialist torakalne kirurgije (UKC-LJ)

Prof.dr. **Štabuc Borut**, dr.med.; specialist internist gastroenterolog (KOGE-LJ)

