

КАРЦИНОМИ ЈЕДЊАКА И ЖЕЛУЦА – ОД ЕПИДЕМИОЛОГИЈЕ ДО САВРЕМЕНОГ ЛЕЧЕЊА

Никола Милошевић,¹ Срђан Милановић¹¹ Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

OESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCERS - FROM EPIDEMIOLOGY TO MODERN TREATMENT

Nikola Milošević,¹ Srđan Milanović¹¹ Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Republic of Serbia

Сажетак

Карциноми једњака и желуца се налазе међу првих десет најчешћих малигнитета у свету. То су болести старије популације, а мушкарци оболевају чешће. Ови карциноми су мултифакторијалне етиологије, са утицајем генетских наследних синдрома и стечених фактора као што су пушење, гојазност, *Barrett*-ов једњак и инфекција *Helicobacter pylori*. Клиничка слика обухвата дисфагију, губитак у телесној тежини, болове у медијастинуму и абдомену, мучнину и малаксалост. Дијагноза се поставља на основу езофагогастродуоденоскопије са биопсијом и патохистолошком верификацијом, као и СТ-а грудног коша, абдомена и мале карлице. Најчешћи хистолошки тип карцинома једњака је сквамозеларни, а карцинома желуца је аденокарцином. Скрининзи за ове карциноме се не спроводе рутински, већ само у земљама са високом стопом оболевања. За одређивање стадијума користи се најшире прихваћена TNM класификација. Лечење карцинома једњака и желуца је мултимодално и укључује примену хирургије, хемиотерапије и радиотерапије. Хирургија је основни модалитет лечења ових карцинома, нарочито у раним стадијумима. Хемиотерапија се примењује у скоро свим стадијумима болести. Радиотерапија има своје место у лечењу ових карцинома, посебно код локално узнапредовалих стадијума. Може се примењивати као постоперативна и преоперативна радиотерапија, обично у комбинацији са хемиотерапијом. Будући правци у лечењу карцинома једњака и желуца иду ка напредовању дијагностике, хируршких процедура, имунотерапије, као и нових техника радиотерапије.

Кључне речи: карциноми једњака и желуца, епидемиологија, дијагноза, савремено лечење

Abstract

Oesophageal and gastric cancers are among the ten most common malignancies in the world. These are diseases of the elderly population, and more common in men. These cancers are multifactorial diseases, with the influence of genetically inherited syndromes and acquired factors such as smoking, obesity, Barrett's oesophagus, and *Helicobacter pylori* infection. The clinical symptoms include dysphagia, weight loss, mediastinal and abdominal pain, nausea, and malaise. CT examinations of the chest, abdomen, and pelvis, and also esophagogastroduodenoscopy with biopsy and histopathological verification are needed for a complete diagnosis. The most common histological type of oesophageal cancer is squamous cell carcinoma, and most common gastric carcinoma is adenocarcinoma. Screenings for these cancers are not performed routinely, except in countries with a high incidence rate. The most widely accepted TNM classification is used to determine the stage. Oesophageal and gastric cancer treatment is multimodal and includes surgery, chemotherapy, and radiotherapy. Surgery is the first line of treatment in these cancers, especially in the local stages. Chemotherapy is used in almost all stages of the disease. Radiotherapy has its place in treatment, especially in locally advanced stages. It can be used as postoperative and preoperative radiotherapy, usually in combination with chemotherapy. Treatment of oesophageal and gastric cancers in the future will develop in the direction of advancing diagnostics, surgical procedures, immunotherapeutic agents as well as new radiotherapy techniques.

Key words: Oesophageal and gastric cancers, epidemiology, diagnosis, modern treatment

Увод

Тумори представљају скуп промењених ћелија које показују неправилан и прогресиван раст. Могу бити бенигни и малигни. Малигни тумори се могу поделити на солидне туморе и малигне хемопатије. Једњак и желудац припадају горњем делу дигестивног тракта. Једњак се анатомски дели на вратни, грудни и абдоминални, а желудац на кардију, дно, тело и пилорус [1].

Introduction

Tumors are a set of altered cells that show irregular and progressive growth. They can be benign or malignant. Malignant tumors can be divided into solid tumors and malignant hemopathy. The oesophagus and stomach belong to the upper part of the digestive tract. The oesophagus is anatomically divided into cervical, thoracic, and abdominal, and the stomach into cardia, fundus, body, and pylorus [1].

Карциноми једњака и желуца чине око 10% свих солидних тумора. Они представљају значајно оптерећење здравственог система болешћу широм света. Иако су једњак и желудац структуре које се настављају једна на другу, ови карциноми имају велике разлике (биолошко понашање), али и неке сличности (клиничка слика, фактори ризика и хистологија). Ове лезије потичу из ћелија свих слојева зида (мукозе, субмукозе и мишићног слоја). Најчешће локализације ових тумора у једњаку су средња трећина (око 60%), па доња трећина (око 30%), а у желуцу најчешће у антруму и дисталном желуцу (40%), проксималном желуцу (40%) и гастроесофагеалном споју (15%) [2].

Епидемиологија и етиологија

Карцином једњака је осми најчешћи карцином у свету (учесталости 3,1%), а шести најчешћи узрок умирања од карцинома (учесталости 5,5%). Сваке године се региструје око 600.000 новооболелих и 550.000 смртних случајева од ове врсте малигнитета. Карцином желуца је пети најчешћи карцином у свету (учесталости 5,6%), а четврти најчешћи узрок умирања од карцинома (учесталости 7,7%). Сваке године се региструје око 1.100.000 новооболелих и 770.000 смртних случајева од ове врсте малигнитета [3]. Учесталост оболевања расте са годинама, обично је највећа између 55 и 75 година живота (26–32% код карцинома једњака, а 22–27% код карцинома желуца) [4]. Од обе врсте карцинома чешће оболевају мушкарци. Највећа стопа инциденције је у источној и јужној Азији, мања је у Европи, нарочито у западној и централној, а најмања је у Африци.

У Републици Србији карциноми једњака и желуца се налазе међу десет најчешћих, како у структури оболевања тако и у структури умирања од свих малигних тумора [5]. Стопа инциденције карцинома једњака је стабилна током година [6]. Примећује се пораст карцинома гастроесофагеалног прелаза и до шест пута због све учесталије гојазности и гастроесофагеалног рефлука, док је инциденца карцинома желуца, који не обухвата кардију, у сталном постепеном опадању у последњих 50–60 година због смањења пушења, квалитетније исхране (коришћење хране која се чува у фрижидеру, већа доступност свежег воћа и поврћа, као и мања употреба соли), и ефикаснијег лечења *Helicobacter pylori* (HP инфекције) [7].

Карциноми једњака и желуца су мултифакторијална болест, при чему заједничку улогу имају генетски и стечени фактори. Стечени фактори ризика код карцинома једњака су гојазност, пушење и конзумација алкохола, хумани папилома вирус (ХПВ), гастроесофагеални ре-

Oesophageal and gastric carcinomas are about 10% of all solid cancers. They represent a significant burden of disease in health systems around the world. Although the oesophagus and stomach are continuous structures, these cancers have many differences (biological behaviour) but some similarities (clinical picture, risk factors, and histology). These lesions originate from wall layers (mucosa, submucosa, and muscularis). The most common localisations of these tumours in the oesophagus are in the middle third (about 60%), followed by the lower third (around 30%). In the stomach, they are localized in the antrum and distal stomach (40%), proximal part (40%), and gastroesophageal junction (15%) [2].

Epidemiology and aetiology

Oesophageal carcinoma is the eighth most common cancer worldwide (3,1%) and the sixth most common cause of death from cancer (5,5%). There are around 600,000 new cases and 550,000 from this type of malignancy are registered every year. Gastric carcinoma is the fifth most common cancer in the world (5,6 %) and the fourth most common cause of death (7,7%). (Every year, about 1,100,000 new cases and 770,000 deaths from this type of malignancy are registered [3]. Incidence rises with age, usually between 55 and 75 years (26-32% with oesophageal, and 22-27% with gastric cancer) [4]. Both of these cancers are more common in men. The highest incidence is in the southern and eastern Asia, while it is lower in Europe, especially in western and central Europe, and the lowest in Africa.

Oesophageal and gastric carcinomas are among the ten most common cancers in the Republic of Serbia, both in the structure of disease and in the structure of death from all malignant tumors [5]. The incidence of oesophageal cancer has been stable over the years [6]. Gastroesophageal junction carcinoma incidence has increased up to six times due to obesity and gastroesophageal reflux, while the incidence of gastric cancer has been steadily declining over the last 50-60 years due to reduced smoking and better nutrition (use of refrigerated food, greater availability of fresh fruits and vegetables, as well as decreased salt use), and more effective treatment of *Helicobacter pylori* (pylori (HP infection) [7].

Oesophageal and gastric cancers are multifactorial diseases, with genetic and acquired factors having a significant role. Acquired risk factors for oesophageal cancer are obesity, smoking and alcohol consumption, HPV virus, gastroesophageal reflux, and Barrett's oesophagus, and for gastric cancer, they include *Helicobacter pylori*, smoking, nutritional risk factors such as increased salt intake and

флуks и *Barrett*-ов једњаk, а код карцинома желуца су *Helicobacter pylori*, пушење, нутритивни фактори ризика као што су повећан унос слане и димљење хране, смањени унос воћа и поврћа, дијете са повећаним уносом меса, гојазност, професионални фактори ризика (индустрија гума и угља), алкохол и *Epstein-Barr* вирус [6, 7]. Генетски фактори код карцинома једњака су *Plummer-Vinson*-ов, *Howel-Evans*-ов и *Bloom*-ов синдром, Фанконијева анемија, а код карцинома желуца су хереди тарни дифузни карцином желуца, *Lynch*-ов синдром, *Peutz-Jeghers*-ов и *Li-Fraumeni* синдром [7].

Клиничка слика и дијагноза

Карциноми једњака и желуца у раном стадијуму ретко изазивају симптоме или су нејасни и неспецифични, а када се већ развију симптоми карциноми су обично унапредовалог стадијума. Најчешћи симптоми карцинома једњака су дисфагија, губитак телесне тежине, бол и нелагодност у средогруђу, а симптоми карцинома желуца су губитак телесне тежине, бол и нелагодност у абдомену изнад пупка, губитак апетита, малаксалост и мучнина.

Дијагностички алгоритам код карцинома једњака и желуца обухвата све поступке на основу којих би се поставила дијагноза, одредио степен проширености болести и планирали терапијски модалитети. Поред анамнезе, физикалног прегледа, KKS и биохемије као почетних корака, суштина у дијагностици ових карцинома је одређивање тумор маркера CEA, CA 19-9, Cyfra-21-1 и CA 72-4, езофагогастроуденоскопија (ЕГДС) са биопсијом и компјутеризованом томографијом (СТ) торакса, абдомена и мале карлице. Код карцинома једњака тумор маркери CEA, CA 19-9 и Cyfra 21-1 имају високу специфичност, скоро 100%, док Cyfra 21-1 има највећу сензитивност, између 30% и 60% [8]. У дијагностици карцинома желуца тумор маркери CEA, CA 19-9 и CA 72-4 имају врло високу специфичност (скоро 100%), док CA 72-4 има највећу сензитивност (50%) [9].

Езофагогастроуденоскопија (ЕГДС) се генерално сматра методом избора за дијагностиковање карцинома једњака и желуца. ЕГДС-ом се директно визуализује слузница, а са патолошки измењених подручја се могу узимати биопсије ткива. Сензитивност и специфичност ове методе је врло висока, око 80–90% [10, 11]. Карцином једњака обично изгледа као испупчена вегетантна маса, а карцином желуца такође као туморска маса или као дифузна, равна, задебљала подручја слузнице (*linitis plastica*). СТ торакса, абдомена и мале карлице је користан за неинвазивну процену степена дебљине тумора, дубину пенетрације кроз зид органа, присуство

smoking, decreased intake of fruits and vegetables, a diet with increased meat intake, obesity, occupational risk factors (rubber and coal industry), alcohol and Epstein-Barr virus [6, 7]. Genetic factors in oesophageal cancer include Plummer-Vinson, Howel-Evans, Bloom's syndrome, and Fanconi's anaemia, and in gastric cancer, they encompass hereditary diffuse gastric cancer, Lynch's syndrome, Peutz-Jeghers, and Li-Fraumeni syndrome [7].

Clinical presentation and diagnosis

Early-stage oesophageal and gastric cancers rarely cause symptoms, or they are vague and nonspecific, and when symptoms do develop, they are usually advanced. The most common symptoms of oesophageal cancer are dysphagia, weight loss, pain, and discomfort in the mid-chest, and for gastric cancer, they include weight loss, abdominal pain, and discomfort above the navel, loss of appetite, malaise, and nausea.

The diagnostic algorithm for oesophageal and gastric cancer should encompass all diagnostic procedures needed, disease staging, and the therapeutic modalities planned. In addition to medical history, physical examination, complete blood count, and biochemistry as initial steps, essential steps in the diagnosis of these cancers are the tumour marker levels for CEA, CA 19-9, Cyfra-21-1, and CA 72-4, esophagogastroduodenoscopy (EGDS) with biopsy and computed tomography (CT) of the thorax, abdomen, and pelvis. In oesophageal cancer, the tumour markers CEA, CA 19-9, and Cyfra 21-1 have a high specificity, almost 100%, while Cyfra 21-1 has the highest sensitivity, between 30% and 60% [8]. In the diagnosis of gastric cancer, the tumour markers CEA, CA 19-9, and CA 72-4 have a very high specificity (almost 100%), while CA 72-4 has the highest sensitivity (50%) [9].

Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) is generally considered the method of choice for diagnosing oesophageal and gastric cancer. EGDS directly visualizes the mucosa, and tissue biopsies can be taken from abnormal areas using instruments that pass through the tube. The sensitivity and specificity of this method are very high, about 80-90% [10, 11]. Oesophageal cancer usually looks like a bulging vegetative mass, and gastric cancer also looks like a mass or as diffuse, flat, thickened areas of the mucosa (*linitis plastica*). CT of the thorax, abdomen and pelvis is used for a non-invasive assessment of the degree of tumour thickness, depth of penetration through the organ wall, the presence of lymphadenopathy, and possible dissemination. The accuracy of this method in the diagnosis of oesophageal and gastric cancer is about 90% [12, 13]. These cancers present as vegetative masses, focal wall

лимфаденопатије и евентуалне дисеминације. Прецизност ове методе у дијагностиковању карцинома једњака и желуца је око 90% [12, 13]. Ови карциноми се приказују као вегетантне масе, фокално задебљање зида, фокална инфилтрација зида или дифузна инфилтрација зида. Допунске дијагностичке методе у откривању карцинома једњака и желуца су ендоскопски ултразвук, сцинтиграфија скелета и ПЕТ-СТ (позитронска емисиона томографија) и експлоративна лапароскопија.

Патохистологија омогућава дефинитивно постављање дијагнозе. Карциноми једњака могу бити сквамозеларни (најчешћи, 80%), аденокарциноми (ређи) и ситноћелијски (*small cell*) карциноми (најређи) [7]. *Lauren*-ова класификација је најчешће коришћена патохистолошка класификација карцинома желуца и дели их на интестиналне и дифузне. Светска здравствена организација их класификује на аденокарциноме (90%), *signet-ring* карциноме (карциноми печатастих ћелија) и остале (аденосквамозни, ГИСТ, лимфоми и карциноиди) [6]. У зависности од жлездане архитектуре, ћелијског плеоморфизма и мукосекреције, карциноми могу имати четири степена диференцијације: градус 1 – добро диферентован, градус 2 – умерено диферентован, градус 3 – слабо диферентован и градус 4 – анапластичан. Иако је хистопатологија и даље најпоузданија метода за постављање дефинитивне дијагнозе, може се десити да је тешко разликовати карциноме гастроинтестиналног тракта без помоћи имунохистохемијских (ИХН) бојења. Код карцинома једњака ИХН маркери су p63, citokeratin 5/6 и 7, CDX2, MUC2, и MUC5AC [14], а код карцинома желуца то су CK7 и CK20, CDK-17, CDX-2, SOX-2, MUC1, MUC2 и MUC5AC, HepPar-1 и E-cadherin [15]. Развој молекуларне биологије и патологије довели су до откривања молекуларних и генских поремећаја код ових карцинома што је довело до напретка у прецизнијој дијагнози, туморској класификацији, планирању терапије и предвиђању одговора на исту. Неке честе генско-молекуларне абнормалности које се виђају код ових карцинома, а које самим тим представљу и њихове биомаркере, су мутације и абнормалности гена (p53, ELMO1, DOCK2, CDKN2A, PTEN, ARID1A, APC), микросателитска нестабилност, као и поремећена експресија фактора раста (HER2 и ERB B-2/ERB B-3, VEGF, EGFR, MET) [16].

Превенција и рано откривање

Не постоји идеалан тест за скрининг, а методе које се користе у скринингу карцинома једњака укључују ЕГДС и неке неендоскопске методе, а код карцинома желуца користе се двојно контрастна радиографија, ЕГДС и неендоскопске серолошке методе као што су прису-

thickening, focal wall infiltration, or diffuse wall infiltration. Additional diagnostic methods in the detection of oesophageal and gastric cancer are EUS (endoscopic ultrasound), SCI (bone scintigraphy), PET-CT (positron emission tomography), and explorative laparoscopy.

Histopathology provides a definitive diagnosis. Oesophageal cancers can be squamous cell carcinoma (most common, 80%), adenocarcinomas (rare), and small cell carcinomas (rarest) [7]. Lauren's classification is the most commonly used pathohistological classification of gastric cancer and classifies them as intestinal or diffuse. The World Health Organization (WHO) classifies them as adenocarcinomas (90%), signet-ring carcinomas, and others (adenosquamous, GIST, lymphomas, and carcinoids) [6]. Depending on the glandular architecture, cell pleomorphism, and mucus secretion, carcinomas can have 4 degrees of differentiation: grade 1 - well-differentiated, grade 2 - moderately differentiated, grade 3 - poorly differentiated, and grade 4 - anaplastic. Although histopathology is still the most reliable method for making a definitive diagnosis, it can be difficult to differentiate gastrointestinal cancers without the immunohistochemical (IHH) staining. In oesophageal cancer, IHH markers are p63, cytokeratin 5/6 and 7, CDX2, MUC2, and MUC5AC [14], and in gastric cancer, these are CK7 and CK20, CDK-17, CDX-2, SOX-2, MUC1, MUC2 and MUC5AC, HepPar-1, and E-cadherin [15]. The development of molecular biology and pathology has led to the discovery of molecular and genetic disorders in these cancers, which has led to advances in more accurate diagnosis, tumour classification, therapy planning, and prediction of responses to it. Some common gene-molecular abnormalities seen in these cancers, and thus their biomarkers, are mutations and gene abnormalities (p53, ELMO1, DOCK2, CDKN2A, PTEN, ARID1A, APC), microsatellite instability, and impaired expression of growth factors (HER2 and ERB B-2 / ERB B-3, VEGF, EGFR, MET) [16].

Prevention and early detection

There is no ideal screening test, and methods used to screen for oesophageal cancer include esophagogastroduodenoscopy and some non-endoscopic methods (inflatable balls and sponges), while for gastric cancer, double-contrast radiography, EGDS, and non-endoscopic serological methods such as pepsin and determination of *Helicobacter pylori* antibodies are used. EGDS has a sensitivity of 70-90% and a specificity of 60-80% in oesophageal cancer screening, and non-endoscopic methods have a sensitivity of up to 40% and a specificity of about 90% [17]. In screening for gastric cancer, EGDS has a sensitivity and specificity of about 80%, and double-contrast ra-

ство пепсиногена у серуму и одређивање антитела на *Helicobacter pylori*. ЕГДС у скринингу карцинома једњака има сензитивност 70–90% а специфичност 60–80%, а ендоскопске методе сензитивност до 40% а специфичност око 90% [17]. Примена ЕГДС у скринингу код карцинома желуца има сензитивност и специфичност око 80%, а двојно контрастна радиографија има сензитивност од 60 до 80% а специфичност око 90%, док одређивање пепсиногена у серуму има сензитивност и специфичност око 70% [18]. Скрининг програми карцинома једњака и желуца се препоручују сваке 2–3 године код свих пацијената старијих од 50 година, а посебно код оних који имају мултипле факторе ризика, код *Barrett*-овог једњака са дисплазијом на сваких 3–6 месеци, а код атрофичног гастритиса и интестиналне метаплазије на једну годину [17, 18]. Скрининзи се спроводе у земљама са областима високог ризика оболевања, посебно у Кини за карциноме једњака, и Јапану и Кореји за карциноме желуца.

Биологија тумора и стадирање

Карциноми једњака и желуца су врло агресивни тумори, са великом склоношћу ка метастазирању. Пuteви метастазирања могу бити директни (у суседне органе – перикард, аорта, трахеја/бронхи, кичмени пршљенови, дијафрагма, панкреас, јетра и црева), лимфогени (у регионалне и удаљење лимфне жлезде) и хематогени (у удаљене органе – јетру, плућа, кости и мозак). Отприлике 50% пацијената са карциномом једњака, и око 40% са карциномом желуца има метастазе у тренутку постављања дијагнозе. Најчешћа места метастазирања су јетра, удаљене лимфне жлезде, плућа, перитонеум, кости и мозак [2].

За одређивање стадијума карцинома желуца постоје TNM класификација (тумор-нодус-метастаза) и јапанска класификација. У TNM класификацији Т (тумор) стадијум се базира на екстензији тумора кроз слојеве зида органа и продора у околне органе:

- 0) Tis – тумор *in situ*,
- 1) T1 – тумор је у мукози или субмукози,
- 2) T2 – тумор је у мишићном слоју зида,
- 3) T3 – тумор је у субсерози или адвентицији, и
- 4) T4 – тумор захвата околне здраве структуре.

N (нодус – лимфни чвор) стадијум се базира на броју позитивних регионалних лимфних чворова:

- 1) N1 – метастазе у 1–2 лимфна чвора,
- 2) N2 – метастазе у 3–6 лимфних чворова, и
- 3) N3 – метастазе у 7 или више лимфних чворова.

Лимфна дренажа једњака и желуца је врло богата, а

diography has a sensitivity of 60-80% and a specificity of about 90%, while serum pepsinogen determination has a sensitivity and specificity of about 70% [18].

Oesophageal and gastric cancer screening programs are recommended every 2-3 years in all patients older than 50 years, especially in those with multiple risk factors, in Barrett's oesophagus with dysplasia every 3-6 months, and in atrophic gastritis and intestinal metaplasia at an annual level [17, 18]. Screenings are conducted in countries with high-risk areas, especially in China for oesophageal cancer, and Japan and Korea for gastric cancer.

Tumour biology and disease staging

Oesophageal and gastric cancers are very aggressive tumours with a high tendency to metastasize. Metastatic routes can be direct (to adjacent organs — the pericardium, aorta, trachea/bronchi, vertebrae, diaphragm, pancreas, liver, and intestines), lymphogenic (to regional and distant lymph glands), and hematogenous (to distant organs — liver, lungs, bones and brain). Approximately 50% of patients with oesophageal cancer and about 40% with gastric cancer have metastases at the time of diagnosis. The most common sites of metastasis are the liver, distant lymph glands, lungs, peritoneum, bones, and brain [2].

There are TNM (tumour-node-metastasis) and Japanese classifications to determine the stage of gastric cancer. In the TNM classification T (tumour) stage is based on the penetration of the tumour through the layers of the organ wall and into the surrounding organs:

- 0) Tis – the tumour is *in situ*,
- 1) T1 - the tumour is in the mucosa or submucosa,
- 2) T2 - the tumour is in the muscular layer,
- 3) T3 - the tumour is in subserosa or adventitia
- 4) T4 - the tumour affects the surrounding healthy structures.

N (nodal) stage is based on the number of positive regional lymph nodes:

- 1) N1 - metastases in 1-2 lymph nodes,
- 2) N2 - metastases in 3-6 lymph nodes
- 3) N3 - metastases in 7 or more lymph nodes.

Lymphatic drainage of the oesophagus and stomach is extensive, and regional lymph nodes for oesophageal cancer include scapular, lower cervical, jugular, supraclavicular, periesophageal, mediastinal, subcarinal, diaphragmatic, pericardial, large and small hepatic and gastric curves splenic arteries, in the hilus of the spleen, hepatoduodenal, around the truncus coeliacus, and paraaortic.

регионални лимфни чворови за карцином једњака подразумевају скаленске, доње цервикалне, југуларне, супраклавикуларне, периезофагеалне, медијастиналне, субкариналне, дијафрагмалне, перикардијалне, око велике и мале кривине желуца, дуж леве гастричне, заједничке хепатичне и спленичне артерије, у хилусу слезине, хеаптикодуоденалне, око *truncus-a coeliacus*-а и парааорталне.

М (метастаза) стадијум подразумева присуство тумора у удаљеним органима [19].

Јапански систем класификације и стадирања је детаљнији од TNM класификације и ставља више нагласка на разлику између клиничких, хируршких и патолошких стадијума, као нпр. код N стадијума који класификује лимфне жлезде једњака у 14 група, а желуца у 20 група (N1 – групе 1–6, N2 – групе 7–11 и N3 – 12–20) [20]. Карциноми једњака и желуца у односу на TNM стадијум болести се могу поделити на:

- 1) локални (рани) стадијум Tis-T1, N0, M0
- 2) локално узнапредовали стадијум T2–T4, N1–N3, M0
- 3) метастатски стадијум T1–T4, N1–N3, M1.

Посебну групу карцинома представљају карциноми гастроезофагеалног споја који су претежно аденокарциноми, и могу се поделити према *Sievert*-овој класификацији, а у односу на зупчасту (З) линију на: тип I – од 5 до 1 cm изнад З линије, тип II – од 1 cm изнад до 2 cm испод З линије и тип III – од 2 до 5 cm испод З линије.

Петогодишње преживљавање пацијента са карциномом једњака је скоро 50% у локалном стадијуму, око 30% у локално одмаклом, а 5% у метастатском стадијуму болести. Код карцинома желуца петогодишње преживљавање у локалном стадијуму је 70%, у локално одмаклом стадијуму око 30%, а 5% у метастатском стадијуму болести.

Лечење

Основни приступ у лечењу карцинома једњака и желуца је мултидисциплинарни, од стране тима стручњака различитих специјалности који могу осигурати конзистентан и непристрасан приступ планирању и извођењу третмана. О модалитету лечења одлучује се на основу стадијума болести, хистолошких особина тумора, година пацијента и његовог општег стања. Одлуку о лечењу доноси мултидисциплинарни тим (конзилијум) лекара који чине хирург онколог, радијациони онколог, медијални онколог, гастроентеролог и радиолог. Постоје бројне препоруке за алгоритам лечења као што су NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*),

M (metastasis) stage involves the presence of tumours in distant organs [19].

The Japanese system of classification and staging is more detailed than the TNM classification and puts more emphasis on the difference between clinical, surgical, and pathological stages, such as in stage N, which classifies the oesophageal lymphatics in 14 groups, and gastric lymphatics in 20 groups (N1 - groups 1-6, N2 - groups 7-11 and N3 - 12-20) [20].

The oesophageal and gastric cancers in relation to the TNM stage of the disease can be classified as:

- 1) local (early) stage Tis-T1, N0, M0
- 2) locally advanced stage T2-T4, N1-N3, M0
- 3) metastatic stage T1-T4, N1-N3, M1.

A special group of cancers are carcinomas of the gastro-oesophageal junction, which are predominantly adenocarcinomas. They can be classified according to Sievert's classification, and in relation to the dentate (Z) line as: type I - from 5 to 1 cm above the Z line, type II - from 1 cm above up to 2 cm below the Z line and type III - from 2 to 5 cm below the Z line.

The five-year survival of a patient with oesophageal cancer is almost 50% in the local stage, about 30% in the locally advanced stage and 5% in the metastatic stage of the disease. In gastric cancer, the 5-year survival in the local stage is 70%, in the locally advanced stage about 30%, and 5% in the metastatic stage of the disease.

Treatment

The basic approach to the treatment of oesophageal and gastric cancer is multidisciplinary, by a team of experts in various specialties who can ensure a consistent and impartial approach to treatment planning and execution. The treatment modality is chosen based on the stage of the disease, the histological features of the tumour, the patient age, and his general condition. The treatment decision is made by a multidisciplinary team (tumour board), which should include surgical oncologist, radiation oncologist, medical oncologist, gastroenterologist and radiologist. There are numerous recommendations for treatment algorithms, such as NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESMO (European Society of Medical Oncology), and ESSO (European Society of Surgical Oncology).

The basic modalities used for oesophageal and gastric cancer treatment are surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Different combinations are possible, as well as different timelines for their application. According to the most widely used recommendation for the treatment of oesoph-

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) и ESO (*European Society of Surgical Oncology*).

Основни модалитети који се примењују у лечењу карцинома једњака и желуца су хирургија, радиотерапија и хемиотерапија. Могуће су различите комбинације ових модалитета, као и различити временски распоред њихове примене. Према најшире коришћеној препоруци за лечење карцинома једњака и желуца NCCN, стадијум Tis-1 N0 се лечи само хирургијом, стадијум T2-T4 N0-3 M0 хирургијом, хемиотерапијом и радиотерапијом, а стадијуми T1-4 N0-3 M1 палијативном терапијом [21, 22].

Хирургија

Хирургија је камен темељац лечења многих карцинома и подразумева уклањање примарног тумора и одговарајућих регионалних лимфних чворова са адекватном маргином према нормалном ткиву уз минималне компликације. Према инвазивности операција може бити класична (отворена) и лапароскопска. Хирургија се према циљу може поделити на радикалну (са циљем излечења) и палијативну.

У лечењу карцинома једњака и желуца, код локалних карцинома хирургија се примењује као самостални метод лечења, а код локално одмахних у комбинацији са другим модалитетима. Обим хируршке интервенције зависи од величине, локације тумора и хистолошких карактеристика тумора. У терапији ових карцинома користе се следеће радикалне хируршке процедуре: 1) тотална ларингофарингоезофагектомија, 2) парцијална (субтотална) езофагектомија/гастректомија, 3) тотална езофагектомија/гастректомија, 4) лимфаденектомија, 5) тотална/субтотална гастректомија са парцијалном езофагогастректомијом и 6) тотална езофагогастректомија. Циљ радикалне хирургије је потпуно уклањање макроскопски видљивог туморског ткива и добијање хистолошки слободних хируршких маргина, тј. постизање потпуне макроскопске и микроскопске ресекције (R0). Постоје и палијативне хируршке процедуре које подразумевају уклањање дела тумора са циљем да би се пацијент ослободио нелагодности или других симптома које проузрокује сам тумор, а то су *debulking* гастректомија, формирање гастројејуностоме (гастрични *by pass*), ендоскопска ласер хирургија и ендоскопско пласирање стента.

У лечењу раног карцинома цервикалног једњака, и код пацијената код којих није могућа примена других модалитета лечења, примењује се ретко тотална ларингофарингоезофагектомија која подразумева уклањање

ageal and gastric cancer NCCN, stage Tis-1 N0 is treated only by surgery, stage T2-T4 N0-3 M0 by surgery, chemotherapy, and radiotherapy, and stages T1-4 N0-3 M1 by palliative therapy [21, 22].

Surgery

Surgery is the cornerstone of treatment of many cancers and comprises the removal of the primary tumour and the corresponding regional lymph nodes with an adequate margin to normal tissue with minimal complications. In terms of invasiveness, surgery can be classical (open) and laparoscopic. With regards to its goal, surgery can be divided into radical (with the goal of healing) and palliative.

In the treatment of oesophageal and gastric cancer, in local cancers, surgery is used as an independent method of treatment, and in locally advanced cancers in combination with other modalities. The extent of surgical intervention depends on the size, location of the tumour, and histological characteristics of the tumour. The following radical surgical procedures are used in the treatment of these cancers: 1) total laryngopharyngeal oesophagectomy, 2) partial (subtotal) oesophagectomy/gastrectomy, 3) total oesophagectomy/gastrectomy, 4) lymphadenectomy, 5) total/subtotal gastrectomy with partial oesophagogastrectomy and 6) total oesophagogastrectomy. The goal of radical surgery is the complete removal of macroscopically visible tumour tissue and obtaining histologically free surgical margins, i.e. achieving complete macroscopic and microscopic resection (R0). There are also palliative surgical procedures that involve removing a part of the tumour to relieve the patient of discomfort or other symptoms caused by the tumour itself, such as debulking gastrectomy, gastrojejunostomy (gastric bypass), endoscopic laser surgery, and endoscopic stent placement.

In the treatment of local cancer of the cervical oesophagus, and when other modalities of treatment are not possible, it is occasionally possible to use total laryngopharyngoesophagectomy, which involves removal of the larynx, part of the pharynx, thyroid gland, and cervical oesophagus, forming a permanent tracheostomy, and gastric pull-through, or forming a jejunal graft to establish continuity of the digestive tract. Local carcinomas of the gastroesophageal joint type I are treated by partial oesophagogastrectomy with oesophagogastric anastomosis, while type II and III are treated by total gastrectomy and oesophago-gaejuno anastomosis. There are two types of oesophagectomy, transthoracic (through an incision in the thorax), and transhiatal (through an incision in the abdomen and neck). Lymph node dissection in esophagectomy includes two-region dissection of lymph nodes, thoracic and upper

ларинкса, дела фаринкса, тироиде, цервикалног једњака, формирање трајне трахеостоме, и „повлачење желуца” или формирање јејуналног графта за успостављање континуитета дигестивног тракта. Код локалног карцинома средњег или доњег дела једњака (са изузетком карцинома гастроезофагеалног споја), а у зависности од екстензивности тумора, примењује се тотална или парцијална езофагектомија са гастричним анастомозом. Локални карциноми гастроезофагеалног споја типа I се лече парцијалном езофагогастректомијом са езофагогастричним анастомозом, док тип II и III парцијалном езофагектомијом са тоталном гастректомијом и езофагојејуну анастомозом. Постоје два типа езофагектомије: трансторакална (кроз рез на тораксу) и трансиатална (кроз рез на трбуху и врату). Дисекција лимфних чворова код езофагектомије обухвата двообласну дисекцију лимфних чворова, торакалних и горњих абдоминалних, која се чешће примењује у западним земљама и трообласну дисекцију (цервикални, торакални и горњи абдоминални), која се чешће примењује у азијским земљама [23].

Код раног карцинома проксималне и средње трећине желуца, као и дифузног карцинома без обзира на локализацију, примењује се тотална гастректомија са оментектомијом и формирањем езофагојејуностоме. У лечењу локалног карцинома дисталне трећине желуца (антрум и пилорус) примењује се парцијална гастректомија са парцијалном оментектомијом и дуоденектомијом уз формирање гастројејуностоме. Лимфаденектомија подразумева дисекцију најмање 15, а оптимално 25 лимфних чворова. У хирургији карцинома желуца лимфаденектомија може бити:

- D0 – неадекватна дисекција лимфних чворова N1 групе,
- D1 – комплетна дисекција лимфних чворова N1 групе (лимфни чворови 1–6 групе),
- D2 – комплетна дисекција лимфних чворова N1 и N2 групе (лимфни чворови 7–11 групе), и
- D3 – комплетна дисекција лимфних чворова N1, N2 и N3 групе (лимфни чворови 12–20 групе). Препоручена дисекција код карцинома желуца је D2 лимфаденектомија [24].

Компликације хирургије карцинома једњака и желуца су унутрашње крварење, цурење анастомозе, инфекција оперативне ране, повреде околних органа са/или без стварања фистуле, ателектаза, *dumping* синдром и стеноза стоме.

Хемиотерапија и имунотерапија

Хемиотерапија представља примену одређених анти-

abdominal, which is more common in Western countries, and three-region dissection (cervical, thoracic and upper abdominal), which is more common in Asian countries [23].

In local carcinoma of the proximal and middle third of the stomach, as well as diffuse carcinoma, regardless of its localization, total gastrectomy with omentectomy and esophagojejunostomy formation is applied. In the treatment of local cancer of the distal third of the stomach (antrum and pylorus), partial gastrectomy is performed with partial omentectomy and duodenectomy with the formation of gastrojejunostomy. Lymphadenectomy uses dissection of at least 15 and optimally 25 lymph nodes. In gastric cancer, surgery can be:

- D0 - inadequate dissection of lymph nodes of group N1,
- D1 - complete dissection of lymph nodes of group N1 (lymph nodes of groups 1-6),
- D2 - complete dissection of lymph nodes of group N1 and N2 (lymph nodes of groups 7-11),

D3 - complete dissection of lymph nodes of groups N1, N2 and N3 (lymph nodes of groups 12-20). The recommended dissection for gastric cancer is D2 lymphadenectomy [24]. Complications of oesophageal and gastric cancer surgery include internal bleeding, leaking anastomosis, surgical wound infection, injuries to surrounding organs with or without fistula formation, atelectasis, dumping syndrome, and stenosis of the stoma.

Chemotherapy and immunotherapy

Chemotherapy is the use of certain antitumour drugs (cytostatics) adapted to the treatment of various types of malignancies, which reach the tumour cells to directly destroy them or inhibit their division, thus preventing the tumour from growing. Cytostatics are given according to protocols, which means precisely defined combinations of different drugs, as well as the number of cycles (repetitions) and time intervals between them.

There are the following types of cytostatics: 1) alkylating agents (cisplatin derivatives (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), cyclophosphamide, melphalan, and dacarbazine), 2) antimetabolites (methotrexate, fluoropyrimidines (5-fluorouracil and capecitabine) and gemcitabine), 3) antimicrotubular (vinca alkaloids (vincristine, vinblastine, and vinorelbine) and taxanes (paclitaxel, docetaxel)), 4) topoisomerase inhibitors (irinotecan and topotecan) and 5) cytotoxic antibiotics (anthracyclines (doxorubicin, epirubicin, mitoxantron), bleomycin and mitomycin)). They can be used as monotherapy (one drug), most often as a combination in the form of doublets (two drugs) and triplets (three drugs), or, least often, as polytherapy (more than three drugs). Depending on the width of action, chemotherapy

туморских лекова (цитостатика) прилагођених лечењу различитих врста малигнитета, који доспевајући у туморске ћелије или их директно уништавају или пак инхибирају њихову деобу спречавајући на тај начин да тумор расте. Цитостатици се дају у оквиру такозваних протокола под којим се подразумевају прецизно дефинисане комбинације различитих лекова, као и број циклуса (понављања) и временски интервали између њих. Постоје следећи типови цитостатика: 1) алкилирајући агенси (цисплатински деривати (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), циклофосфамид, мелфалан и дакарбазин), 2) антиметаболити (метотрексат, флуоропириимидини (5-флуороурацил и цапецитабин) и гемцитабин), 3) антимицротубуларни (винка алкалоиди (винкристин, винбластин и винорелбин) и таксани (паклитаксел, доцетаксел), 4) инхибитори топоизомеразе (иринотекан и топотекан) и 5) цитотоксични антибиотици (антрациклини (доксорубицин, епирубицин и митоксантрон), блеомицин и митомицин). Може се давати као монотерапија (један лек), најчешће као комбинација у виду дублета (два лека) и триплета (три лека) или најређе као политерапија (више од три лека). У зависности од ширине дејства, хемиотерапија се може поделити на системску (када оралним или интравенским путем цитостатик доспева у све делове тела) и регионалну (ако се цитостатик пласира у једно подручје тела). Према циљу и времену примене хемиотерапија може бити преоперативна (неoadјувантна), постоперативна (адјувантна), системска и палијативна.

У лечењу карцинома једњака и желуца хемиотерапија се примењује у свим стадијумима болести. Може се примењивати самостално, али чешће у комбинацији са другим модалитетима лечења. Цитостатици који се користе су платински деривати (цисплатин и оксалиплатин), флуоропириимидини (5-флуороурацил и цапецитабин), таксани (паклитаксел) и иринотекан, а обично се користи двојна комбинација лекова.

Код локално одмаклог сквамозног карцинома једњака као и аденокарцинома гастроестомачног прелаза примењује се најчешће преоперативна хемиотерапија, обично са радиотерапијом, а од цитостатика препоручени протоколи обухватају паклитаксел и карбоплатин, 5-флуороурацил и оксалиплатин и иринотекан и цисплатин. У постоперативном приступу се ређе примењује, посебно због све шире примене преоперативне хемиордиотерапије, а од цитостатика се користе такође флуоропириимидини и платински деривати. Код метастатске болести хемиотерапија има палијативну сврху, а користе се исти типови цитостатика [21].

У лечењу карцинома желуца од цитостатика се кори-

can be divided into systemic (when the cytostatic reaches all parts of the body orally or intravenously) and regional (if the cytostatic is applied to one area of the body). According to the goal and time of application, chemotherapy can be preoperative (neoadjuvant), postoperative (adjuvant), systemic and palliative.

In the treatment of oesophageal and gastric cancer, chemotherapy is used in all stages of the disease. It can be used alone, but more often in combination with other treatment modalities. The cytostatics used are platinum derivatives (cisplatin and oxaliplatin), fluoropyrimidines (5-fluorouracil and capecitabine), taxanes (paclitaxel), and irinotecan, usually as a dual drug combination.

Preoperative chemotherapy, usually with radiotherapy, is most commonly used for locally advanced oesophagus squamous cell carcinoma and gastroesophageal junction adenocarcinoma. Recommended protocols for cytostatics include paclitaxel and carboplatin, 5-fluorouracil and oxaliplatin, as well as irinotecan and cisplatin. Chemotherapy is less frequently used in the postoperative approach, especially due to the increasing use of preoperative chemoradiotherapy, and fluoropyrimidines and platinum derivatives are used. In metastatic disease, chemotherapy has a palliative purpose, and the same types of cytostatics are used [21].

Fluoropyrimidines (5-fluorouracil and capecitabine), platinum derivatives (cisplatin and oxaliplatin), and taxanes (paclitaxel) are used in the treatment of gastric cancer. Preoperative chemotherapy is most often used as a FLOT protocol (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel), followed by postoperative chemoradiotherapy based on fluoropyrimidine (5-fluorouracil and capecitabine) and platinum derivatives (cisplatin and oxaliplatin). It is less commonly used as preoperative chemoradiotherapy with fluoropyrimidine cytostatics [22].

Side effects of cytostatics used in the treatment of oesophageal and gastric cancer usually occur in the form of a drop in blood count (leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia), nausea, vomiting, hair loss, mucositis (mouth sores) and diarrhoea.

Immunotherapy in the treatment of cancer uses the immune system and its components to establish an antitumour response. There are other names for this type of treatment, such as biological or targeted therapy. It is the latest form of treatment that has evolved over the last decade from a promising option to one with a strong clinical application. Based on the mechanism of action and the status of the patient's immune system, it is roughly classified into

сте флуопиримидини (5-флуороурацил и цапецитабин), платински деривати (цисплатин и оксалиплатин) и таксани (паклитаксел). Најчешће се примењује преоперативна хемиотерапија као FLOT протокол (5-флуороурацил, леуцоворин, оксалиплатин и доцатаксел), и постоперативна хемиорадиотерапија на бази флуопиримидина (5-флуороурацил и цапецитабин) и платинских деривата (цисплатин и оксалиплатин), ређе се користи као преоперативна хемиорадиотерапија са флуопиримидинским цитостатикима [22].

Нежељени ефекти цитостатика који се примењују у лечењу карцинома једњака и желуца се јављају обично у виду промена у крвној слици (леукопеније, неутропеније и тромбоцитопеније), мучнине и повраћања, губитка косе, мукозитиса (ранице у устима) и дијареја.

Имунотерапија у лечењу карцинома користи имуни систем и његове компоненте за успостављање антитуморског одговора. Постоје и други називи за ову врсту терапије као што је биолошка или циљана (*target*) терапија. То је најновији вид лечења који је током последње деценије еволуирао од обећавајуће опције до снажне клиничке примене. Она је, на основу механизма деловања као и на статус имунолошког система пацијента, укратко подељена на пасивну и активну имунотерапију. Пасивна имунотерапија укључује употребу тумор-специфичних моноклонских антитела, цитокина и адаптивних ћелија, док се активна имунотерапија односи на пептидне, дендритичке или алогене вакцине, инхибиторе (*checkpoint*) контролних тачака и онколитичке вирусе [25].

У лечењу карцинома једњака и желуца користе се моноклонска антитела као што је транстузумаб (делује на рецептор за HER2 протеин у туморској ћелији), рамучирумаб (делује на рецептор за VGF протеин у тумору), *checkpoint* инхибитори као што су пембролизумаб и ниволумаб (делују на рецепторе за PD-1 протеин у туморској ћелији) [21, 22].

Нежељени ефекти примене имунотерапије су грозница и језа, слабост, главобоља, кашаљ, мучнина и повраћање, дијареја и осипи.

Радиотерапија

Радиотерапија представља примену јонизујућег зрачења у лечењу карцинома контролисањем или убијањем малигних ћелија. Она је спој медицине, биологије и физике. Отприлике 50–60% свих онколошких пацијената захтева радиотерапију у некој фази лечења. У зависности од растојања од извора зрачења, радиотерапија

two types, passive and active. Passive immunotherapy involves the use of tumour-specific monoclonal antibodies, cytokines, and adaptive cells, while active immunotherapy involves peptide, dendritic or allogeneic vaccines, checkpoint inhibitors, and oncolytic viruses [25].

Monoclonal antibodies such as trastuzumab (target receptor for HER2 protein in tumour cells), ramucirumab (target receptor for VEGF protein in tumours), checkpoint inhibitors such as pembrolizumab and nivolumab (targeting PD-1 protein in a tumour cell) are used to treat oesophageal and gastric cancer [21, 22].

Side effects of immunotherapy include fever and chills, weakness, headache, cough, nausea and vomiting, diarrhoea, and rash.

Radiation treatment

Radiotherapy is the use of ionizing radiation in the treatment of cancer by controlling or killing malignant cells. It is a blend of medicine, biology and physics. Approximately 50-60% of all oncology patients require radiotherapy at some stage of treatment. Depending on the distance from the radiation source, radiotherapy can be teletherapy/brachytherapy (radiation is applied externally, through the skin, so there is a greater distance of the radiation source from the tumour) and brachytherapy (radiation is applied internally, through needles/catheters placed in the body cavities, so that there is a shorter distance between the radiation source and the tumour). According to the goal of application, the following types of radiotherapy can be discerned: postoperative (adjuvant), preoperative (neoadjuvant), radical (definitive), palliative, intraoperative and prophylactic. It is usually combined with chemotherapy due to treatment effects potentiation, and with regards to the time of its application, it can be sequential (alternating application of chemotherapy and radiotherapy) and concomitant (simultaneous use of chemotherapy and radiotherapy). Today's radiotherapy uses the modern technique of intensity-modulated radiotherapy (IMRT). It is an advanced form of 3D conformal radiotherapy and uses variable-intensity beams. In addition to shaping and directing radiation beams in several different directions, each beam is also divided into several smaller beams of different radiation intensity, resulting in the distribution of a high dose of radiation tailored to the particular tumour, even when its shape is irregular [26].

Radiation therapy occupies an important place in the treatment of oesophageal and gastric cancer, it is used alone or, more often, in combination with other treatment methods. Almost all types of radiotherapy are used.

ја може бити телерадиотерапија/транскутана (зрачење се апликује споља, преко коже, тако да постоји већа удаљеност извора зрачења од тумора) и брахитерапија (зрачење се апликује изнутра, преко игала/катетера који се пласирају у телесне шупљине, тако да постоји краћа удаљеност извора зрачења од тумора). Према циљу примене постоје следећи типови радиотерапије: преоперативна (неoadјувантна), постоперативна (адјувантна), радикална (дефинитивна), палијативна, интраоперативна и профилактичка. Обично се комбинује са хемиотерапијом због потенцирања ефекта терапије, а у односу на њихова времена примене може бити секвенцијална (наизменична примена хемио- и радиотерапије) и конкомитантна (истовремена примена хемио- и радиотерапије). У данашњој радиотерапији се користи савремена техника интензитетом модулисана радиотерапија (IMRT). То је напредни облик 3D конформалне (*conformal* – истог облика) радиотерапије и користи снопове променљивог интензитета. Осим што се снопови зрачења обликују и усмеравају у више различитих смерова, сваки сноп је такође подељен на неколико мањих снопова различитог интензитета зрачења што резултира расподелом високе дозе зрачења коју тумор треба да прими, чак и када је његова форма неправилна [26].

Зрачна терапија заузима значајно место у лечењу карцинома једњака и желуца, примењује се као самостална или чешће у комбинацији са другим методама лечења. Примењују се скоро сви типови радиотерапије.

Код локално одмаклих карцинома једњака и желуца (стадијум T1-4 N1-3 M0) примењује се преоперативна (неoadјувантна) радиотерапија и то у циљу смањења туморског волумена како тумора тако и околних лимфних чворова (*downsizing*) као и смањења туморске екстензије и броја лимфних чворова (*downstaging*), што све заједно може довести до побољшања радикалног хируршког лечења тј. постизања R0 ресекције. У циљу појачавања терапијског ефекта, обично се уз радиотерапију примењује и хемиотерапија. Дозе радиотерапије су ранга 45–50,4 Gy у 25–28 фракција [21, 22].

In locally advanced oesophageal and gastric cancers (stage T1-4 N1-3 M0) preoperative (neoadjuvant) radiotherapy is used to reduce the tumour volume of both tumours and surrounding lymph nodes ("downsizing"), as well as to reduce the tumour extension and number of lymph nodes affected ("downstaging"), which together can lead to improved radical surgical treatment, i.e. achieving R0 resection. To potentiate the therapeutic effect, chemotherapy is usually used in addition to radiotherapy. Doses of radiotherapy are in the range of 45–50.4 Gy in 25–28 fractions [21, 22].

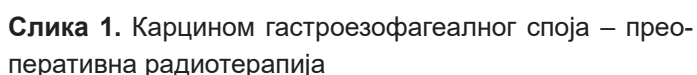


Figure 1. Gastroesophageal junction carcinoma - preoperative RT

Постоперативна (адјувантна) радиотерапија се примењује код оперисаних пацијената са карциномом једњака и желуца код којих постоји висок ризик за релапс: 1) позитивне ресекционе маргине (R1-R2), 2) виши стадијум болести (T3-T4) и 3) позитивни лимфни чворови (N1-N3). То је додатно лечење у смислу ерадикације евентуално заосталих малигних ћелија после хируршке интервенције са циљем смањења могућности дисеминације малигне болести и смањивања вероватноће настанка локалног рецидива. Обично се комбинује са хемиотерапијом и то као секвенцијални приступ (прво хемиотерапија па онда радиотерапија). Дозе радиотерапије су такође ранга 41,4–50,4 Gy у 23–28 фракција [20, 21].

Postoperative (adjuvant) radiotherapy is used in surgically treated patients with oesophageal and gastric cancer who are at high risk of relapse: 1) positive resection margins (R1-R2), 2) higher stage of the disease (T3-T4) and 3) positive lymphatic nodes (N1-N3). It is an additional treatment aimed at eradication of any remaining malignant cells after surgery, reducing the possibility of malignant disease dissemination and reducing the likelihood of local recurrence. It is usually combined with chemotherapy in a sequential approach (first chemotherapy and then radiotherapy). Doses of radiotherapy are also in the range of 41.4-50.4 Gy in 23-28 fractions [20, 21].

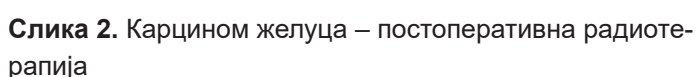


Figure 2. Gastric cancer - postoperative RT

Радикална (дефинитивна) радиотерапија се ређе спроводи код карцинома једњака и желуца и то у смислу постизања трајне палијације или конверзије у ресектабилну болест код пацијената доброг општег стања. Обично се комбинује са хемиотерапијом. Примењује се код локално узнапредовалог нересектабилног карцинома стадијума T2-T4 N1-N3 M0. Дозе су ранга 45–54 Gy у 25–30 фракција.

Палијативна радиотерапија има своје место у лечењу карцинома једњака и желуца, а спроводи се у циљу контроле локалних симптома и побољшања квалитета живота пацијената у узнапредовалом стадијуму малигне болести, када применом осталих метода онколошког лечења није могуће постићи излечење. Може бити транскутана радиотерапија и брахитерапија. Примењује се код појаве локалног рецидива, за контролу локалних симптома (опструкције, крварења и бола), код коштаных и можданих метастаза. Дозе су знатно ниже и код транскутане радиотерапије су ранга 8 Gy у 1 фракцији, 16 Gy у 4 фракције, 20 Gy у 5 фракција или 30 Gy у 10 фракција, а код брахитерапије су ранга 18 Gy у 3 фракције, 12 Gy у 2 фракције и 12 Gy у 1 фракцији.

Испољавање токсичности на здравим ткивима, која настаје као последица примене радиотерапије може бити акутна (пролазна, у току зрачења и до 6 месеци од примене зрачне терапије) и касна (трајна, најмање 6 месеци од завршетка зрачења, али се могу испољити и после више година). Акутна токсичност радиотерапије карцинома једњака и желуца се испољава као мучнина, надимање у трбуху, грчеви и болови у трбуху, учестале формиране и кашастије столице, дијареје, умор и летаргија. Касна токсичност се испољава као радијациона хепатопатија, нефропатија, перикардитис и пнеумонитис.

Будући правци у лечењу

Убрзани технолошки развој доводи до напретка и развоја свих степеница у дијагностици и лечењу карцинома једњака и желуца. Ендоскопске нове технике обухватају увеличавајућу ендоскопију са уским пропусним имидингом (NBI), хромоендоскопију, ласер ендомикроскопију и примену вештачке интелигенције. NBI је технологија за побољшање оптичке слике која омогућава детаљну инспекцију васкуларних и мукозних узорака, пружајући могућност предвиђања хистологије током ендоскопије у реалном времену. Развој молекуларне генетике доводи до откривања нових биомаркера у серуму као што су miRNA и lncRNA (микро делови RNA) и неких антитела [27]. У хирургији се даље развијају

Radical (definitive) radiotherapy is less often used in oesophageal and gastric cancer treatment, usually to achieve permanent palliation or conversion into resectable disease in patients with a good general condition. It is usually combined with chemotherapy. It is used in locally advanced unresectable carcinoma of stage T2-T4 N1-N3 M0. Doses range from 45-54 Gy in 25-30 fractions.

Palliative radiotherapy has its place in the treatment of oesophageal and gastric cancer, and is carried out in order to control local symptoms and improve the quality of life of patients in advanced stages of malignant disease, when other methods of oncological treatment cannot offer a cure. It can be transcutaneous radiotherapy and brachytherapy. It is used in case of local recurrence, to control local symptoms (obstruction, bleeding and pain), in bone and brain metastases. Doses are significantly lower, in transcutaneous radiotherapy they include 8Gy in 1 fraction, 16Gy in 4 fractions, 20Gy in 5 fractions or 30Gy in 10 fractions, and in brachytherapy they include 18Gy in 3 fractions, 12Gy in 2 fractions and 12Gy in 1 fraction.

Healthy tissue toxicity resulting from the application of radiotherapy can be acute (transient, during radiation and up to 6 months after radiation therapy) and late (permanent, at least 6 months after the end of radiation, but can manifest after several years). Acute toxicity of radiotherapy for oesophageal and gastric cancer manifests as nausea, bloating, cramps and abdominal pain, frequent formation and purulent stools, diarrhoea, fatigue and lethargy. Late toxicity manifests as radiation hepatopathy, nephropathy, pericarditis, and pneumonitis.

Future directions in treatment

Accelerated technological development leads to progress and development of all stages in the diagnosis and treatment of oesophageal and gastric cancer. New endoscopic techniques include magnifying endoscopy with narrow bandwidth imaging (NBI), chromoendoscopy, laser endomicroscopy, and the use of artificial intelligence. NBI is an optical image enhancement technology that allows detailed inspection of vascular and mucosal samples, providing the ability to predict histology during real-time endoscopy. The development of molecular genetics leads to the discovery of new serum biomarkers such as miRNA and lnc RNA (micro parts of RNA) and some antibodies [27]. Minimally invasive laparoscopic techniques are being further developed in surgery, with or without the use of robots. Immunotherapy shows a great trend of development of monoclonal antibodies, "checkpoint" inhibitors and dendritic vaccines. Radiotherapy is constantly advancing and the most modern techniques include VMAT (volumetric arc

минимално инвазивне лапароскопске технике, без или са коришћењем робота. Имунотерапија бележи велики тренд развоја и то монклонских антитела, *checkpoint* инхибитора и дендритичних вакцина. Радиотерапија је у сталном напредовању, а најсавременије технике обухватају VMAT (волуметријска лучна терапија) и SIB (симултани интегрисани *boost*). VMAT је нова техника зрачне терапије којом се континуирано испоручује доза зрачења док се радиотерапијска машина ротира око пацијента, а SIB омогућава истовремену испоруку различитих нивоа радиотерапијске дозе различитим циљним волуменима унутар једне фракције зрачења. Испитује се и примена протона у радиотерапији које карактерише изузетна дистрибуција дубинске дозе са улазном дозом од ниске до средње, праћене јединственим регионом високе дозе (*Bragg*-ов врх) у подручју тумора и стрмим опадањем до нулте дозе дистално до циља.

Закључак

Карциноми једњака и желуца су болести мултифакторске етиологије са лошом прогнозом. То су сложени процеси мултифакторске етиологије и представљају значајно оптерећење малигним болестима широм света. Дијагноза и процена стадијума болести захтевају мултимодални приступ, укључујући ендоскопске и имуноинженерске технике. Лечење карцинома једњака и желуца подразумева мултидисциплинарни приступ уз ангажовање специјалиста хирурргије са субспецијализацијом онкологије, специјалиста интернистичке онкологије, као и специјалиста радијационе онкологије ради утврђивања најбољег терапијског приступа. За ране стадијуме ових карцинома хирургија је примарна метода, а за локално одмакле ће се указати потреба за постоперативном или преоперативном хемиорадиотерапијом. IMRT се намеће као најбоља радиотерапијска техника. Мултимодално лечење карцинома једњака и желуца, као и све убрзанији развој технике, отвара могућности за нова истраживања у правцу индивидуализације терапије што представља циљ савремене онкологије.

therapy) and SIB (simultaneous integrated boost). VMAT is a new radiation therapy technique that continuously delivers a dose of radiation while the radiotherapy machine rotates around the patient, and SIB enables the simultaneous delivery of different levels of radiotherapy dose to different target volumes within one radiation fraction. The use of protons in radiotherapy is also being investigated, and they are characterized by an exceptional deep dose distribution with a low to medium input dose, followed by a unique high dose region (*Bragg* peak) in the tumor area and a steep decline to zero dose distal to the target, is also being investigated.

Conclusion

Oesophageal and gastric cancers are diseases of multifactorial etiology with a poor prognosis. They involve complex processes of multifactorial aetiology and represent a significant burden of malignant disease worldwide. Diagnosis and assessment of the stage of the disease require a multimodal approach, including endoscopic and imaging techniques. Treatment for oesophageal and gastric cancer involves careful multidisciplinary approach with the engagement of surgical specialists with a subspecialization in oncology, specialists in internal medicine oncology and radiation oncology specialists in order to determine the best therapeutic approach. For early stages of these cancers, surgery is the method of choice, and for locally advanced patients, there is a need for postoperative or preoperative chemoradiotherapy. IMRT is imposed as the best radiotherapy technique. Multimodal treatment of oesophageal and gastric cancer, as well as the accelerating development of technology, opens opportunities for new research in the direction of individualization of therapy, which is the goal of modern oncology.

Литература / References

1. Drake LR, Vogl AW, Mitchell WMA. Gray's anatomy for students. Elsevier. 4th ed; 2019.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 11th ed. Wolters Kluwer; 2021.

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2013. National Cancer Institute; 2021.
5. Maligni tumori u Republici Srbiji 2019. Registar za rak u Republici Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. 2021.
6. Abbas G, Krasna M. Overview of esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6 (2): 131-136. doi: 10.21037/acs.2017.03.03
7. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23 (5): 700–713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
8. Zhang J, Zhu Z, Liu Y, et al. Diagnostic value of multiple tumor markers for patients with esophageal carcinoma. *PLoS One.* 2015; 10 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116951>
9. Cainap C, Nagy V, Gherman A, et al. Classic tumor markers in gastric cancer. Current standards and limitations. *Clujul Med.* 2015; 88 (2): 111-115. doi: 10.15386/cjmed-409
10. Yip HC, Chiu PW. Endoscopic diagnosis and management of early squamous cell carcinoma of esophagus. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (8): S689-S696. doi: 10.21037/jtd.2017.06.57
11. Zhang, Q., Wang, F., Chen, ZY. et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016; 19: 543–552. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0500-5>
12. Agrawal, B. CT Findings in Patients with Esophageal Carcinoma and Its Correlation with Esophagographic Findings. *Open Journal of Radiology.* 2018; 8: 109-124. <https://doi.org/10.4236/ojrad.2018.82013>
13. Almeida MFA, Verza L, Bitencourt AGV, et al. Computed tomography with a stomach protocol and virtual gastroscopy in the staging of gastric cancer: an initial experience. *Radiol Bras.* 2018;51 (4): 211–217. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0097>
14. Gubbala S, Mattaparti S. Determination of optimal immunohistochemistry (IHC) panel for classification of esophageal tumours - A retrospective analysis and review of literature. *MedPulse - International Journal of Pathology.* 2019; 10 : 06-12. <https://doi.org/10.26611/1051012>
15. Park JH, Kim JH. Pathologic differential diagnosis of metastatic carcinoma in the liver. *Clin Mol Hepatol.* 2019; 25 (1): 12-20. doi: 10.3350/cmh.2018.0067
16. Battaglin, F., Naseem, M., Puccini, A. et al. Molecular biomarkers in gastro-esophageal cancer: recent developments, current trends and future directions. *Cancer Cell Int* 18. 2018; 99. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0594-z>
17. Shaheen NJ, Falk GW, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *American Journal of Gastroenterology.* 2016; 111 (1): 30-50. doi: 10.1038/ajg.2015.322
18. Kim GH, Liang PS, et al. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointestinal Endoscopy.* 2016; 84 (1). <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.02.028>
19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Wiley Blackwell. 2016.
20. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. Esophagus. 2017; 14 (1): 1-36.
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2; 2022.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancers. Version 2; 2022.

23. Vaghjiani RG, Molena D. Surgical management of esophageal cancer. Chin Clin Oncol. 2017; 6 (5): 47. DOI: 10.21037/cco.2017.07.05
24. Mocan, L. Surgical Management of Gastric Cancer: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2021; 10: 2557. <https://doi.org/10.3390/jcm10122557>
25. Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, et al. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. Ann Transl Med. 2016; 4 (14): 261. doi: 10.21037/atm.2016.04.01
26. Cho B. Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective. Radiat Oncol J. 2018; 36 (1): 1-10. doi: 10.3857/roj.2018.00122
27. Visaggi, P., Barberio, B., Ghisa, M., et al. Modern Diagnosis of Early Esophageal Cancer: From Blood Biomarkers to Advanced Endoscopy and Artificial Intelligence. Cancers. 2021; 13: 3162. <https://doi.org/10.3390/cancers13133162>



Кореспонденција / Correspondence

Никола Милошевић - Nikola Milošević
milosevicnikola43@gmail.com