

Pregledni rad

Preoperativno lečenje karcinoma gastrointestinalne regije u stadijumu lokalno uznapredovale bolesti

Ljiljana Vasić

Klinički centar Kragujevac,
Centar za onkologiju i radiologiju,
Odeljenje radioterapije,
Kragujevac, Srbija

Primljen – Received: 29/08/2018
Prihvaćen – Accepted: 19/04/2019

Adresa autora:
Dr Ljiljana Vasić, Mr sc. med.
Klinički centar Kragujevac
Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
dr.ljiljana.vasic@gmail.com

Copyright: ©2019 Vasić Lj. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Isključivo hirurškim lečenjem lokalno uznapredovalog karcinoma gastrointestinalne regije ne postiže se zadovoljavajuća lokalna kontrola bolesti i preživljavanje. Prednost primene zračne i hemioterapije u ovom stadijumu je smanjenje verovatnoće razvoja lokalnog recidiva uz produžetak preživljavanja, ali su nedostaci povećanje postoperativnog mortaliteta i morbiditeta. Mnoge studije su bile posvećene ispitivanju kod kojih lokalizacija je preoperativno lečenje opravdano i kojim redosledom treba da se primeni radio i hemioterapiju, a da se pri tome ne ugrozi život bolesnika. Ovaj rad sažima postojeća saznanja i ukazuje na to kako je preoperativno lečenje uticalo na promenu hirurških indikacija za lečenje karcinoma ove regije. Primena preoperativnog lečenja karcinoma jednjaka, želuca, rektuma i anusa je opravdana jer smanjuje verovatnoću razvoja lokalnog recidiva, ali ne povećava dužinu preživljavanja bolesnika sa karcinomom rektuma i želuca. Pored toga, preoperativno lečenje povećava postoperativni mortalitet i morbiditet karcinoma jednjaka i anusa, dok je njegova primena u lečenju karcinoma pankreasa još uvek predmet kliničkih studija. U hirurgiji, preoperativno lečenje je dovelo do modifikacije tehnika u lečenju karcinoma rektuma, preispitivanju stepena limfadenektomije karcinoma jednjaka i želuca, a u slučaju karcinoma anusa operativno lečenje se više ne smatra inicijalnim vidom kurativne terapije u ovom stadijumu.

Cljučne reči: karcinom gastrointestinalnog trakta, lokalno uznapredovali stadijum, preoperativno lečenje, zračna terapija, hemioterapija

Uvod

Stadijum lokalno uznapredovalog karcinoma (III stadijum) gastrointestinalnog trakta (GIT) je lokalno proširena bolest sa ili bez sekundarnih depozita u regionalnim limfnim nodusima.

Ako je lečenje bolesnika u ovom stadijumu isključivo hirurško, velika je verovatnoća razvoja lokoregionalnog recidiva i smanjenje ukupnog preživljavanja. Iz tog razloga multidisciplinarni pristup lečenja ovog stadijuma uključuje hemio i radio terapiju. Predmet mnogih kliničkih studija je opravdanost i redosled primene hemio i radio terapije sa ciljem kontrole bolesti uz minimalne toksične efekte.

Prednosti preoperativnog lečenja primenom hemio-radioterapije:

1. Preoperativni tumor je radio - i hemiosenzitivan više nego kada se ovi modaliteti lečenja sprovode postoperativno, jer lokalna vaskularizacija nije kompromitovana što doprinosi

maksimalnoj oksigenaciji tumora i njegovoj osetljivosti na radioterapiju.

2. Preoperativna hemio- i radioterapija može da smanji veličinu tumora (eng. downstage) što se registruje kao smanjenje zadebljanja infiltrisanog gastrointestinalnog zida i smanjenje broja metastatski transformisanih limfnih nodusa, pa čak odgovor na terapiju može da bude i kompletan. Time se postiže veći broj kompletnih resekcija (R0) i sfinkter-prezervativnih operacija za nisko lokalizovane tumore rektuma
3. Nakon preoperativne hemio - i radioterapije, u tumorskom tkivu zapažena je varijabilnost stepena nekroze i fibroze, smanjenje broja aktivnih tumorskih ćelija čime se jatrogeno rasejanje tumora u toku operacije značajno smanjuje.
4. S obzirom na to da pre započinjanja preoperativne radioterapije nema adhezija abdominalnih organa, akutna radijaciona toksičnost je minimalna čime se povećava i broj pacijenata koji dobro podnose radioterapiju u punoj, planiranoj dozi.
5. Preoperativna radioterapija može da poboljša lokalnu kontrolu tumora [1, 2].

Nedostaci preoperativnog lečenja:

1. Kod tumora koji su radiorezistentni i ne pokazuju odgovor na hemioterapiju, primena preoperativne terapije može da odloži resekciju zbog čega dolazi do napredovanja bolesti u toku preoperativnog lečenja.
2. Preoperativna radioterapija otežava hirurško lečenje, posebno kratkotrajni modalitet radioterapije. U trenutku resekcije, tumor i okolno tkivo su u stanju inflamacije, što se ispoljava kongestijom i edemom čime je povećano intraoperativno krvarenje. Nakon protrahovane zračne terapije, tkivo postaje fibrozno i tumor blisko naleže na okolne strukture, što otežava hiruršku separaciju uz veću verovatnoću postoperativnih komplikacija – disfunkcija anastomoze i dehiscencija perinealne rane [1, 2].

Navedene prednosti i nedostaci su opšteg karaktera. Anatomska lokalizacija i morfološki

odnosi u abdominalnoj duplji, vaskularna i limfna drenaža organa GIT, uslovljavaju specifičnost primene preoperativnog lečenja, zbog čega su ciljevi ovog rada:

- Prikaz opravdanosti primena preoperativne hemio - i radioterapije sa ciljem lokalne kontrole bolesti i dužine preživljanja ;
- Prikaz efekata preoperativne hemio - i radioterapije na operativno lečenje.

Selekcija bolesnika za preoperativno lečenje ovog stadijuma bolesti ne treba da bude izvršena samo na osnovu dijagnostičkih nalaza već, pri donošenju odluke, treba uzeti u obzir i opšti psihomotorni status, komorbiditete i godine života bolesnika. Poštovanje ličnosti je osnovni etički pristup obolelom od maligne bolesti. Neophodno je stvaranje poverenja i pozitivnog odnosa bolesnika prema svom lečenju. Mora se dati korektna informacija o mogućnostima lečenja, izboru terapije, zašto se ona smatra najcelishodnijom, a takođe i šta se očekuje od predloženog lečenja i koji su rizici. Bolesnik treba sam, bez ikakvih pritisaka lekara ili porodice, da donese odluku koji oblik terapije prihvata.

Opravdanost primene preoperativne hemio i radioterapije sa ciljem lokalne kontrole bolesti i dužine preživljanja

Karcinom jednjaka. Isključivo operativno lečenje lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka postiže petogodišnje preživljanje od 33 do 41% [3]. Primenom preoperativne hemio - i radioterapije ukupno preživljanje je bolje uz smanjenje verovatnoće lokalnog recidiva zbog čega se smatra standardom u lečenju karcinoma jednjaka [4].

Preoperativna hemio - i radioterapija zasniva se na režimima koji uključuju 5-fluorouracil (5FU) i karboplatino-paklitaksel uz radioterapiju sa tumorskom dozom (TD) 41-45 Gy. Kompletan klinički odgovor opisan je u 29-33% slučajeva, i to češće kod planocelularnog u odnosu na adenokarcinom (49% vs. 23%, $p = 0.008$) [5].

Primena ovog modaliteta lečenja još uvek je predmet kliničkih studija u slučaju lokalno uznapredovalog adenokarcinoma ezofago-gastričnog prelaza s obzirom na to da zadovoljavajući rezultati nisu dobijeni CROSS studijom [6].

Karcinom rektuma. Prema National Comprehensive Cancer Network (NCCN) preporukama, preoperativna hemio - i radioterapija je indicirana u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma srednje i donje trećine. European Society for Medical Oncology (ESMO) preporuke su definisane prema faktorima rizika razvoja lokalnog recidiva procenjenih na osnovu inicijalnog pregleda magnetnom rezonancom (MR): dubina tumorske invazije (T stadijum), broj metastatski izmenjenih limfnih nodusa (N stadijum), udaljenost tumora od anusa, infiltracija mezorektalne fascije (MRF) i ekstramuralna vaskularna invazija [7]. Prema tim faktorima, preoperativna hemio - i radioterapija je indicirana u:

- umereno rizičnoj grupi (T2-3 i deo T4a - infiltrisan samo deo peritoneuma, dubina tumorske invazije manje od 5 mm prema MR pregledu, nezahvaćena MRF, i/ili metastatski izmenjeni limfni nodusi)
- visoko rizičnoj grupi (T3-T4b sa infiltrisanim MRF, i/ili metastatski izmenjenim ili brojnim limfnim nodusima).
- Ove preporuke su zasnovane na rezultatima dve randomizovane studije:
- holandske, koja je poredila totalnu mezorektalnu eksciziju kao jedini vid lečenja u odnosu na totalnu mezorektalnu eksciziju kojoj je prethodila preoperativna kratkotrajna radioterapija (5x5Gy). Primenom preoperativne radioterapije smanjena je verovatnoća razvoja recidiva za 50%, ali bez efekta na ukupno preživljavanje [8]
- evropske EORTC, koja je poredila preoperativnu radioterapiju kao jedini modalitet preoperativnog lečenja u odnosu na preoperativnu hemio - i radioterapiju. Preoperativna hemio - i radioterapija smanjila je verovatnoću razvoja lokalnog recidiva, ali bez uticaja na ukupno preživljavanje [9].

Studije koje su usledile pokazale su da je efikasnost primene oralnog capecitabina jednaka kao i 5FU-leukovorina, kao i da je primena 5FU-oxaliplatina efikasnija u odnosu na primenu isključivo 5FU u režimu preoperativnog hemioterapijskog lečenja [10, 11].

Preporuka je da se u modalitetu preopera-

tivnog hemio - i radioterapijskog lečenja primeni tumorska doza od 50 Gy uz oralni capecitabin.

Karcinom anusa. Karcinom anusa je najčešće planocelularnog porekla (80-95%). Njegovo lečenje u lokalno uznapredovalom stadijumu, sve do 1974. godine je sprovedeno abdominoperinealnom resekcijom često uz ingvinalnu limfadenektomiju. Ukupno preživljavanje je bilo 40-70% uz visoki morbiditet [12].

Nakon nekoliko studija koje su pokazale da je konkurentna hemio - i radioterapija efikasnija u poređenju sa lečenjem isključivo radioterapijom, u definitivnom režimu lečenja ovog stadijuma odustalo se od abdominoperinealne resekcije već je usvojen standard lečenja preoperativnom hemio - i radioterapijom. Modalitet lečenja podrazumeva primenu 5FU-mitomycin-C ili 5FU-cisplatina uz radioterapiju od 45 Gy [13]. U slučaju odgovora, dodaje se još 15-20 Gy, transkutano ili brahiterapijom, u skladu sa lokalnim nalažom [14]. Pacijenti lečeni na ovaj način imaju prosečno preživljavanje 7,6 godina od čega 70% bolesnika odgovori potpuno i nema potrebe za operativnim lečenjem [15]. Preostalih 30% nastavi lečenje abdominoperinealnom resekcijom, zbog ostatka tumora (10%) ili razvoja lokalnog recidiva (20%). Kolostomija često može biti neophodna zbog lokalnih post-terapijskih komplikacija kao što su: fekalna inkontinencija, analna struktura ili bolna defekacija. Abdominoperinealna resekcija kao opcija može biti ponuđena bolesniku sa inkontinencijom ili malignom fistulom [16].

Treba naglasiti da kod pacijenata sa analnim karcinomom hemio - i radioterapijsko lečenje primenjeno u preoperativnom modalitetu u ogromnom procentu slučajeva dobije karakter kurativnog, s obzirom na dobar odgovor, čime se objašnjava i veća primenjena tumorska doza u odnosu na karcinom rektuma. U nastavku lečenja, abdominoperinealna resekcija se može smatrati "spasonosnim" (eng. salvage) modalitetom kod 30% bolesnika sa ostatkom tumora nakon hemio - i radioterapije ili u slučaju relapsa bolesti [17].

Karcinom želuca. U studiji koja je obuhvatala 370 bolesnika, primena preoperativne radioterapije značajno je poboljšala preživljavanje u odnosu na one koji su lečeni isključivo operativno (30% vs 20%) [18]. Ova studija je pokazala da je primena preoperativne radioterapije

postigla značajno prevođenje neresktabilnog u resektabilni stadijum lokalno uznapredovalog adenokarcinoma želuca (89,5%) ukazujući da preoperativna radioterapija poboljšava i lokalnu kontrolu i ukupno preživljavanje. Konkomitantna primena hemio - i radioterapije (tumorska doza 45-50,4 Gy) u preoperativnom lečenju lokalno uznapredovalog adenokarcinoma želuca značajno doprinosi dužini preživljavanja što je pokazala studija koju su sprovedeli Moertel i dr. [19].

Studije koje su usledile (MAGIC, FLOT, FN-CLCC, CRITICS) pokazale su da preoperativno lečenje u sekvencijalnom režimu (preoperativna hemioterapija posle koje sledi hemio - i radioterapija, a nakon toga operativno lečenje) rezultuje boljim patohistološkim odgovorom i prevođenjem iz neresktabilnog u resektabilni stadijum, ali je toksičnost izražena i mali broj bolesnika uspe da u celosti ostvari lečenje [20-23].

Prema NCCN preporukama, preoperativno lečenje lokalno uznapredovalog adenokarcinoma želuca može biti dvojak:

- perioperativna hemioterapija (3 ciklusa preoperativno i 3 ciklusa postoperativno) sa režimima: 5FU i oksaliplatin ili 5Fu-Lv, oksaliplatin i docetaksela;
- preoperativna hemio - i radioterapija (uz radio - i hemioterapijske režime - paklitaksela i karboplatin ili 5Fu i oxaliplatin, sa preoprskom da 5Fu može biti zamenjen kapecitabinom) [24].

Karcinom pankreasa. Incidenca karcinoma pankreasa je u stalnom porastu [25]. U trenutku dijagnostikovanja, većina bolesnika već ima lokalno uznapredovalu bolest ili udaljene metastaze. Hirurška resekcija, jedini potencijalni kurativni modalitet lečenja, moguća je samo kod 15% bolesnika [26]. Adjuvantna hemioterapija omogućava povećanje dužine preživljavanja i smanjuje verovatnoću razvoja lokalnog recidiva. Studijama je potvrđeno da se 5FU i gemcitabin u adjuvantnom lečenju resektabilnog karcinoma pankreasa dobro tolerišu, ali i pored toga ishod lečenja nije zadovoljavajući: u prvoj godini recidiv je uzrok smrti polovine operisanih, a petoodišnje preživljavanje je manje od 20% [27, 28].

Loši prognostički faktori nakon resekcije su: pozitivni limfni nodusi i R1 nivo resekcije.

Međutim, oko 30% bolesnika nakon resekcije nije u stanju da nastavi adjuvantno hemioterapijsko lečenje zbog velikog postoperativnog morbiditeta ili se započeta hemioterapija ne može dovršiti u celosti čime se objašnjava i kratak period preživljavanja nakon kurativne resekcije [29].

Uloga radioterapije je još uvek kontraverzna. Rezultati ESPAC 1 studije su da adjuvantna radioterapija nije potrebna već su njeni toksični efekti neprihvatljivi [26]. U jednoj studiji je pokazano da kod karcinoma pankreasa u lokalno uznapredovalom stadijumu početno lečenog gemcitabinom i/ili erlotinibom adjuvantna radioterapija, nakon pune primene hemioterapije, nije unapredila ukupno preživljavanje u poređenju sa nastavkom lečenja isključivo hemioterapijom [30]. Razumljivo je da ovi rezultati vode diskusiji da li je preoperativna hemio - i radioterapijsko lečenje opravdano u cilju:

- postizanja nivoa R0 resekcije,
- poboljšanja lokalne kontrole bolesti i smanjenja verovatnoće zahvaćenosti limfnih nodusa,
- povećanja verovatnoće da će bolesnik moći u celosti da ostvari postoperativno hemioterapijsko lečenje [31].

Nijedna randomizovana studija do sada nije potvrdila opravdanost primene preoperativnog lečenja karcinoma pankreasa. Meta analiza je pokazala da se sprovođenjem preoperativne hemio - i radioterapije lokalno uznapredovalog karcinoma pankreasa može postići R0 nivo resekcije, ali poređenje ove grupe bolesnika i bolesnika koji su inicijalno bili sa resektabilnom bolešću je pokazalo da se ukupno preživljavanje nije razlikovalo. Zaključak ove meta analize je da je vrednost primene dobijenih rezultata u kliničkoj praksi diskutabilna s obzirom na varijabilnost u definisanju kriterijuma resektabilnosti kao i različitim hemio i radioterapijskim protokolima koji su korišćeni u analiziranim studijama [32].

Uticaj preoperativne hemio i radioterapije na operativno lečenje

Karcinom jednjaka. Kada se, nakon sprovedenog preoperativnog hemio - i radioterapijskog lečenja, dijagnostikuje ostatak tumora, nast-

vak hirurškog lečenja je neminovan. Međutim, kontraverzno je pitanje kakav plan daljeg lečenja treba da bude kod pacijenata sa kompletnim kliničkim odgovorom (eng. clinical response) koji podrazumeva da se dijagnostičkim procedurama ne registruje primarni ni sekundarni tumor [33]. U tim slučajevima, dalje lečenje zavisi od usaglašenog mišljenja multidisciplinarnog tima koji u obzir mora da uzme faktore kao što su: godine života, komorbiditeti i bolesnikove želje. Bolesnika treba upoznati sa rizicima hirurškog lečenja, ali i sa rizikom progresije bolesti s obzirom na otežanost pravovremene dijagnostike ranog relapsa sa ciljem pravovremenog izvođenja "spasonosne" operacije i produžetka preživljavanja.

Da navedene faktore mogućeg "scenarija" u budućnosti treba predočiti pacijentu potvrđuju rezultati studije koja je pratila dve grupe bolesnika sa planocelularnim karcinomom jednjaka. Jednu grupu su činili bolesnici koji su praćeni, a drugu grupu operisani. U prvoj grupi, samo 3,4% bolesnika je moglo da bude operisano (salvage pristup) u odnosu na sve one kod kojih je došlo do relapsa. Grupa koja je inicijalno bila operisana imala je bolju lokalnu kontrolu bolesti i duže preživljavanje u odnosu na grupu koja je praćena. To se objašnjava činjenicom da je kod bolesnika koji su operisani, i pored odsustva dijagnostički vidljivog ostatka tumora nakon preoperativne hemio - i radioterapije, patohistološki dokazan ostatak tumora u 34,7% slučajeva i da je to vidljivo isključivo patohistološkom dijagnostikom, ali ne i kliničkim pregledima [34].

Ne postoji jasno definisan vremenski interval od završetka preoperativne hemio - i radioterapije i hirurškog lečenja. U publikovanim randomizovanim studijama, taj interval je varirao od 2 do 8 nedelja. S dužim vremenskim periodom od završetka preoperativne hemio- i radioterapije do operativnog lečenja, povećava se verovatnoća boljeg patohistološkog odgovora, ali po cenu veće verovatnoće operativnog morbiditeta [35]. Ni jedna publikovana studija nije dala odgovor na ovo pitanje, ali su rezultati pokazali da ne postoji korist od odlaganja operacije, sem kod bolesnika sa izraženim toksičnim efektima nakon preoperativne hemio - i radioterapije [37-38].

Ne postoji konsenzus o tipu limfadenektom-

ije posle preoperativne hemio - i radioterapije. Studija koja je obuhvatila 4224 bolesnika sa adenokarcinomom jednjaka podeljenih u dve grupe u zavisnosti od toga da li je hirurgija bila inicijalna ili joj je prethodilo preoperativno hemio - i radioterapijsko lečenje. Svim bolesnicima je bilo uklonjeno najmanje 18 limfnih nodusa bez obzira da li je hirurgiji prethodila preoperativna hemio - i radioterapija. Kod bolesnika kod kojih je učinjena ekstenzivna limfadenektomija uz prethodnu preoperativnu hemio - i radioterapiju zabeleženo je duže preživljavanje čime je istaknut značaj sinergističkog efekta limfadenektomije i preoperativne hemio - i radioterapije [39].

Uzimajući u obzir veću incidencu planocelularnog u odnosu na adenokarcinom, u Kini je započeta III faza randomizovane studije sa ciljem da potvrdi vrednost preoperativne hemio - i radioterapije i pruži odgovor da li je neophodna D2 limfadenektomija posle preoperativnog lečenja [40]. Studija se zasniva na usvojenim preporukama u Japanu, USA i Evropi na osnovu randomizovanih studija o neophodnosti preoperativnog lečenja lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka, ali postoji neslaganje o ekstenzivnosti limfadenektomije [41-44].

Dok je u Evropi prihvaćen standard preoperativnog lečenja uz D1 limfadenektomiju, u Japanu je standard da se uz preoperativno lečenje izvodi D2 limfadenektomija uz adjuvatnu hemioterapiju. U SAD je na osnovu rezultata INT 0116 studije prihvaćen standard D0/D1 limfadenektomije uz adjuvatnu hemioterapiju.

Karcinom rektuma. Kod bolesnika sa adenokarcinomom donje trećine rektuma, odgovor nakon preoperativne hemio - i radioterapije je u 80% slučajeva, što omogućava sfinkter poštednu operaciju. Da je takav pristup opravdan, potvrđuju rezultati GRECCAR 1 studije u kojoj je učestvovalo 207 bolesnika sa T3 tumorima donje trećine rektuma. Nakon preoperativne hemio - i radioterapije, sfinkter poštedne resekcije su izvedene kod 83% bolesnika, ali mnogo je važnija činjenica da je lokalni recidiv u toku dve godine bio nizak - 3-4% [4]. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima i drugih studija koje su usledile [45].

Kod 10-15% bolesnika nakon preoperativne hemio - i radioterapije postiže se kompletan odgovor [46]. U ovakvim slučajevima se postavlja pitanje

da li je politika „čekaj i posmatraj“ racionalna, a podrazumeva da se planirano hirurško lečenje odloži do pojave recidiva uzimajući u obzir morbiditet, mortalitet i funkcionalne posledice resekcije. U tim uslovima, predlaže se praćenje ili transanalna ekcizija u cilju potvrde odgovora [47].

U studiji koja je obuhvatila 71 bolesnika sa kompletnim odgovorom nakon preoperativne hemio- i radioterapije potvrđenog rektalnim pregledom, endoskopijom i biopsijom, a koji su praćeni 57 meseci, recidiv je registrovan u 3% slučajeva [46]. Godine 2012. objavljeni su rezultati studije sa 289 bolesnika sa kompletnim odgovorom bez daljeg operativnog lečenja, lokalni recidiv je varirao od 5 do 33%. Ovaj varijabilitet se može objasniti neusaglašenim kriterijumima za procenu odgovora nakon preoperativne hemio- i radioterapije [48]. Kada su ovi kriterijumi obuhvatili endoskopiju, endoluminalni ultrazvuk i biopsiju rezidualnog ožiljka, recidiv se nije pojavljivo duže od dve godine u 90% bolesnika, ali kada nisu obuhvaćeni svi navedeni pregledi, a odgovor na preoperativnu hemio- i radioterapiju proglašavan kompletnim na osnovu isključivo MSCT i MR male karlice, tada je lokalni recidiv bio 18% ili više, posle dve godine praćenja [49].

Studija iz 2015. godine koja je uključila 40 bolesnika sa kompletnim odgovorom, dokazanog rektalnim pregledom, endoskopijom sa biopsijom i MR pregledom, pokazala je da se u prvih godinu dana lokalni recidiv javio kod 15% bolesnika, a u dve godine praćenja taj procenat je bio 26%. Ova studija govori da aktivno praćenje nije zadovoljavajući pristup u lokalnoj kontroli bolesti već je resekcija neminovna nakon preoperativne hemio- i radioterapije bez obzira na odgovor [50].

Jedna do ponuđenih opcija za bolesnike sa potvrđenim kompletnim odgovorom nakon preoperativne hemio- i radioterapije je transanalna ekcizija. Studija koja je pratila ovako lečene bolesnike pokazala je da je lokalni recidiv u petogodišnjem praćenju bolesnika bio 4% [51, 52]. Međutim, nijedna randomizovana studija do sada nije potvrdila ovakav pristup lečenju kao standard već transanalna ekcizija ostaje kao opcija koja treba da se ponudi bolesniku.

Meta analiza koja je uključila 13 studija pokazala je da se produženjem intervala od završetka preoperativne hemio- i radioterapije do resekcije,

postiže veći procenat kompletnog kliničkog odgovora što nije praćeno većim postoperativnim morbiditetom [52]. Međutim, GRECCAR 6 randomizovana studija opovrgla je ovakav zaključak jer povećanje intervala na 11 nedelja, umesto standardnih 6-8 nedelja, nije dao statistički značajnu razliku u postizanju boljeg kliničkog odgovora, ali je uočen veći rizik da TME nije mogla da bude izvedena u potpunosti [53]. Zato se period od 6 do 8 nedelja, u kome treba da bude izvedena TME nakon završetka preoperativne hemio- i radioterapije, smatra standardom.

Karcinom anusa. Iako se abdominoperinealna resekcija kvalifikuje kao „spasavajuće“ lečenje, u većini publikovanih radova, petogodišnje preživljavanje varira od 30% do 69% [54]. Kada se posle preoperativne hemio- i radioterapije klinički verifikuje kompletni odgovor, biopsija peritonealnog tkiva je visoko rizična zbog velike tumorske doze radioterapije jer je zarastanje rana usporeno i otežano zbog čega se biopsija predlaže samo u situacijama kada postoji sumnja na lokalni recidiv, a neinvazivnim dijagnostičkim procedurama ne može da se dokaže. Mesto biopsije treba da bude lokalizovano na osnovu postavljene sumnje prethodno učinjenim pregledima (MRI male karlice i anorektalni endoluminalni ultrazvuk), a u zoni koja će biti uklonjena eventualnom abdominoperinealnom resekcijom.

Karcinom anusa, bez obzira da li je u pitanju progresija bolesti ili recidiv nakon preoperativne hemio- i radioterapije, zahteva široku ekciziju. To podrazumeva uklanjanje kože perinealne regije, kompletnog sfinktera, rektuma i mezorektuma. Ako postoji infiltracija okolnih organa, ekcizija treba da obuhvati i njih često dovodeći do parcijalne kolpektomije ili prostatektomije. Operativna tehnika može biti i laparoskopska pod uslovom da se može obezbediti perinealna rekonstrukcija [55]. Ingvinalnu ili limfadenektomiju unutrašnjih ilijačnih limfnih nodusa ne treba sprovoditi rutinski zbog velikog rizika od nastanka limfocele i otežanog zarastanja zbog velikih tumorskih doza preoperativne radioterapije. Ingvinalna limfadenektomija je indikovana ako su ingvinalni limfni nodusi zahvaćeni, ali treba imati u vidu da njihova disekcija može dovesti do edema donjeg istostranog ekstremiteta.

Karcinom želuca. Prognoza bolesnika sa karcinomom želuca je loša jer samo 15% bolesnika ima petogodišnje preživljavanje, a skoro dve trećine bolesnika u trenutku dijagnostikovanja ima lokalno uznapredovalu bolest zbog čega je radikalna resekcija onemogućena što smanjuje dužinu preživljavanja [56]. Radikalnost podrazumeva R0 nivo resekcije (4 ili više cm od primarnog tumora) uz D2 disekciju limfnih nodusa (15 ili više) čime se povećava preživljavanje kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom [57].

I pored toga što studije ukazuju da se sa povećanjem broja uklonjenih limfnih nodusa povećava dužina preživljavanja, pitanje nivoa disekcije (D1 ili D2) ostaje kontraverzno. U Aziji je standard gastrektomija sa D2 limfadenektomijom, dok je u Evropi stav da nivo limfadenektomije daje uvid u stadijum bolesti, ali bez uticaja na preživljavanje [58, 59]. Taj stav potvrđuje holandska studija koja je obuhvatila 711 bolesnika, poređenjem D2 i D1 limfadenektomije, jer je ukazala da je postoperativni morbiditet i mortalitet veći kod D2 nivoa disekcije, ali bez poboljšanja preživljavanja. D2 nivo disekcije bio je udružen sa nižom verovatnoćom lokalnog recidiva [60].

Preoperativnom hemio - i radioterapijom postiže se značajano smanjenje broja metastatski izmenjenih limfnih nodusa čime se D1 nivo disekcije čini prihvatljivim jer se značajno smanjuje postoperativni morbiditet i postoperativno lečenje hemioterapijom omogućeno u punom trajanju sa većom verovatnoćom za duže preživljavanje [61].

Karcinom pankreasa. Posle rezultata francuske studije koja je pokazala da hemioterapija po režimu folfirinoks (5Fu + oxaliplatin + irinotekan + leukovorin) značajno doprinosi povećanju dužine preživljavanja bolesnika sa karcinomom pankreasa uz udaljene metastaze u poređenju sa primenom gemcitabina, započet je niz randomizovanih studija sa preoperativnom hemio - i radioterapijom koja je uključila folfirinoks sa ciljem prevođenja lokalno uznapredovalog karcinoma pankreasa iz neresektabilnog u resektabilni stadijum. Ovaj režim preoperativne hemio - i radioterapije uspeo je da u resektabilni stadijum prevede 26,1% bolesnika [62].

Zaključak

Potvrđeno je da je primena preoperativne hemio - i radioterapije u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka, želuca, rektuma i anusa opravdana, ali je primena u lečenju karcinoma pankreasa još uvek predmet kliničkih studija. Dosadašnje studije pokazale su sledeće rezultate:

- Preoperativna hemio - i radioterapija smanjuje verovatnoću lokalnog recidiva karcinoma GIT uz povećavanje verovatnoće ukupnog preživljavanja u slučaju karcinoma jednjaka, anusa i pankreasa, ali ne i karcinoma rektuma i želuca. Kod karcinoma rektuma ova terapija smanjuje verovatnoću lokalnog recidiva, ali ne utiče ne ukupno preživljavanje;
- Preoperativna hemio - i radioterapija je dovela do modifikacije operativnih tehnika u lečenju karcinoma rektuma i anusa, a kod karcinoma anusa čak i promenila indikacije kada se hirurška intervencija razmatra kao kurativni vid lečenja
- U lečenju karcinoma jednjaka i želuca, preoperativna hemio - i radioterapija dovela je do preispitavanja stepena limfadenektomije, ali konsenzus još uvek nije postignut.

Međutim, primena preoperativne hemio - i radioterapije povećava postoperativni morbiditet i morbiditet karcinoma jednjaka i anusa, a kod karcinoma rektuma ovo povećanje se ne registruje [63-67]. Kod karcinoma pankreasa preoperativna hemio - i radioterapija smanjuje stepen postoperativnog morbiditeta, bez uticaja na postoperativni morbiditet [68].

U budućnosti se očekuje da preoperativna hemio - i radioterapija dobije veći značaj u lečenju lokalno uznapredovalog stadijuma karcinoma GIT poboljšanjem radioterapijskih tehnika koje će smanjiti toksične efekte, a zaštitom okolnih organa smanjiti rizik od razvoja indukovanih, sekundarnih, karcinoma [69].

Primena biološke terapije u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma GIT zahteva jasno definisane prediktivne faktore, kao i način njihove detekcije, s obzirom na to da se mehanizmi

kancerogeneze GIT razlikuju od kancerogeneze solidnih tumora drugih lokalizacija. Ovo je posebno izraženo u biološkoj terapiji adenokarcinoma jednjaka i želuca, jer HER2 hiperekspresija ili amplifikacija još uvek nije jasno definisana kao prognostički i prediktivni faktor kao što je to učinjeno u lečenju karcinoma dojke [70, 71].

U multidisciplinarnom preoperativnom lečen-

ju lokalno uznapredovalog stadijuma karcinoma GIT, odgovor na hemio - i radioterapiju, omogućava da se hirurške indikacije i tehnike prilagode svakom pacijentu pojedinačno, posebno kod karcinoma jednjaka, anusa i pankreasa smanjujući time intraoperativni mortalitet i morbiditet koji imaju uticaja na ukupno preživljavanje.

Izvor finansiranja. Autor nije dobio sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo autor.

Sukob interesa. Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

Funding source. The author received no specific funding for this work."

Ethical approval. This article does not contain any studies with human participants performed by the author.

Conflicts of interest. The author declares no conflict of interest

Literatura

1. Vasić Lj. Prognostički faktori lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma koji utiču na razvoj lokalnog recidiva i tok bolesti. Rad uže specijalizacije. Univerzitet u Beogradu, 2017.
2. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch* 2018;472(2):175-86.
3. Mariette C, Brouquet A, Tzanis D, Laurenzi A, de la Rochefordière A, Mariani P, et al. What is the impact of neoadjuvant chemoradiation on outcomes in gastro-intestinal cancer? *J Visc Surg* 2017;154(3):185-95.
4. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2416-22.
5. Fan M, Lin Y, Pan J, Yan W, Dai L, Shen L, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-92.
6. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-84.
7. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8.
8. Vasić Lj. Importance of neoadjuvant treatment in management of locally advanced rectal cancer. *Biomedicinska istraživanja* 2018;9(1):83-91.
9. Gijn VW, Marijnen CA, Nagtegaal ID, the Dutch colorectal cancer group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575-82.
10. Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute-toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomized trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004;40(2):219-24.
11. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11).
12. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and post-operative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):979-89.
13. Ayscue JM, Smith LE. Tumors of the anal region. In: Cameron JL, editor. *Current surgical therapy Philadelphia (PA): Mosby; 2008. p. 241-6.*

14. Stanković DT, Ristić SM, Vukadinović AA, Mirković MD, Vladimirov SS, Milanović Z, et al. Toxicity study of DE-EDCP as a potential drug for cancer therapy: Toxicity profile of DE-EDCP. *Hum Exp Toxicol* 2019;38(4):466–81.
15. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European organization for research and treatment of cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2040–9.
16. Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, François E, Lemanski C, et al. High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer: final results of a phase II study. *Ann Oncol* 2001;12(3):397–404.
17. Mariani P, Ghanneme A, De la Rochefordière A, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51(10):1495–501.
18. Roohipour R, Patil S, Goodman KA, Minsky BD, Wong WD, Guillem JG, et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 2008;51(2):147–53.
19. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)—report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):929–34.
20. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969;2(7626):865–7.
21. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20.
22. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1697–708.
23. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715–21.
24. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al; CRITICS investigators. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):616–28.
25. Gastric Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2018 – May 22, 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf Accessed August 12, 2018
26. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
27. Huang L, Jansen L, Balavarca Y, Babaei M, van der Geest L, Lemmens V, et al. Stratified survival of resected and overall pancreatic cancer patients in Europe and the USA in the early twenty-first century: a large, international population-based study. *BMC Med* 2018;16(1):125.
28. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200–10.
29. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267–77.
30. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014;32(6):504–12.
31. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(17):1844–53.
32. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1727–33.

33. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PloS Med* [serial on the internet]. 2010 Apr [cited];7(4): Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2857873/> Accessed August 12, 2018
34. Piessen G. The role for surgery when primary(radio)chemotherapy treatment of gastro-intestinal tumors results in clinical complete response. *J Visc Surg* 2014;151:423-4.
35. Castoro C, Scarpa M, Cagol M, Alfieri R, Ruol A, Cavallin F, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy for squamous cell cancer of the thoracic esophagus: is surgery always necessary. *J Gastrointest Surg* 2013;17(8):1375-81.
36. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53(7):925-30.
37. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Klevebro F, Lindblad M, et al. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg* 2014;101(4):321-38.
38. Gronnier C, Tréchet B, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative outcomes after esophageal cancer resection: results of a European multicenter study. *Ann Surg* 2014;260(5):764-70.
39. Robb WB, Messenger M, Gronnier C, Tessier W, Hec F, Piessen G, et al. High-grade toxicity to neoadjuvant treatment for upper gastrointestinal carcinomas: what is the impact on perioperative and oncologic outcomes? *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3632-9.
40. Solomon N, Zhuge Y, Cheung M, Franceschi D, Koniaris LG. The roles of neoadjuvant radiotherapy and lymphadenectomy in the treatment of esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(3):791-803.
41. Zheng Y, Li Y, Liu X, Zhang R, Wang Z, Sun H, et al. A phase III, multicenter randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy paclitaxel plus cisplatin versus surgery alone for stage IIA-IIIb esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 2017;9(1):200-4.
42. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4592-6.
43. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):68-74.
44. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Longterm results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3719-25.
45. Rouanet P, Rivoire M, Lelong B, Rullier E, Dravet F, Mineur L, et al. Sphincter preserving surgery after preoperative treatment for ultra-low rectal carcinoma. A French multicenter prospective trial: GRECCAR 1. *J Clin Oncol* 2006;24(18):3527.
46. Madbouly KM, Hussein AM. Changing operative strategy from abdominoperineal resection to sphincter preservation in T3 low rectal cancer after downstaging by neoadjuvant chemoradiation: a preliminary report. *World J Surg* 2015;39(5):1248-56.
47. Lefevre JH, Benoist S. Controversies in the management of rectal cancer. A survey of French surgeons, oncologists and radiotherapists. *Colorectal Dis* 2016;18:128-34.
48. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711-7.
49. Glyne Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99(7):897-909.
50. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4633-40.
51. Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;16(8):919-27.

52. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, van Meerten E, Punt CJ, de Hingh IH, et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTSstudy). *Br J Surg* 2015;102(7):853–60.
53. Petrelli F, Coiu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(4):447–57.
54. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016; 34(31):3773–80.
55. Lefèvre JH, Corte H, Turet E, Boccard D, Chaouat M, Touboul E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4186–92.
56. Sideris L, Lasser P, Elias D, Pocard M. Salvage surgery for anal canal carcinomas. *Bull Cancer* 2004;91:839–44.
57. Uslu A, Zengel B, İlhan E, Aykas A, Şimşek C, Üreyen O, et al. Survival outcomes after D1 and D2 lymphadenectomy with R0 resection in stage II-III gastric cancer: Longitudinal follow-up in a single center. *Turk J Surg* 2018;34(2):125–130.
58. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7114–24.
59. Schwarz RE1, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):317–28.
60. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Yohanathan L, Dixon M, Law C, Helyer L, Coburn NG. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S70-88.
61. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2069–77
62. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;92(2):176–83.
63. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25.
64. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53(7):925–30.
65. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Klevebro F, Lindblad M, et al. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg* 2014;101(4):321–38.
66. Gronnier C, Tréchet B, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative outcomes after esophageal cancer resection: results of a European multicenter study. *Ann Surg* 2014;260(5):764–70.
67. Changjiang Q, Xuequn R, Kaiwu X, Chen Z, He Y, Song X. Does preoperative radio(chemo) therapy increase anastomotic leakage in rectal cancer surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 910956. [
68. Howell AM, Jarral OA, Faiz O, Ziprin P, Darzi A, Zacharakis E. How should perineal wounds be closed following abdominoperineal resection in patients post-radiotherapy --primary closure or flap repair? Best evidence topic (BET). *Int J Surg* 2013;11(7):514–7.
69. Cheng TY, Sheth K, White RR, Ueno T, Hung CF, Clary BM, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on operative mortality and morbidity for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):66–74.
70. Arbea L, Ramos LI, Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensitymodulated radiation therapy (IMRT) vs 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol* [serial on the internet]. 2010 Feb [cited];5:17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845593/>
71. Gómez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, Ballesteros A, Arcediano A, Rodríguez-Peralto JL, et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol* 2012;65(8):751–7.

Preoperative treatment of locally advanced gastrointestinal cancer

Ljiljana Vasić

Clinical Center Kragujevac, Center for Oncology and Radiology, Department of Radiotherapy, Kragujevac, The Republic of Serbia

Surgical treatment of locally advanced gastrointestinal cancer alone does not exhibit satisfactory local disease control and survival rate. The advantage of using radio and chemotherapy at this stage is to reduce the likelihood of developing local recurrence with an extension of survival time, while the disadvantages are the increase in postoperative mortality and morbidity. The subject of many studies has been to determine the localization in which preoperative treatment is justified, as well as the order for applying radio and chemotherapy, without endangering the patient's life. This paper summarizes the current findings on the investigated problem suggesting that preoperative treatment has influenced the change in surgical indications for the treatment of cancer in this region. The use of preoperative treatment in esophagus, stomach, rectum and anus cancer is justified since it reduces the likelihood of developing local recurrence. Nevertheless, it does not increase the survival rate where patients with the rectal and stomach cancer are concerned. Furthermore, preoperative treatment increases the postoperative mortality and morbidity of esophagus and anus cancer, while its use in the treatment of pancreatic cancer is still the subject of many clinical studies. In surgery, preoperative treatment has led to modification in the techniques used in the treatment of rectal cancer, as well as to the reconsideration of the extent of lymphadenectomy of the esophagus and stomach cancer, while in the case of anus cancers, surgical treatment is not considered to be the initial form of curative therapy at this stage.

Keywords: preoperative treatment, locally advanced stage, gastrointestinal tract, radiotherapy, chemotherapy, recurrence, survival rate