



**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ**

**Η προσέγγιση wait and see του καρκίνου του οισοφάγου**

**ΥΠΟ**

**ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΦΑΛΙΔΑ  
ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ**

**Επιβλέπων Καθηγητής  
Δημήτριος Θεοδώρου  
Καθηγητής Χειρουργικής**

**ΑΘΗΝΑ**

**Δεκέμβριος 2022**



**MASTER  
ADVANCED LAPAROSCOPIC AND BARIATRIC SURGERY**

**NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS**

**SCHOOL OF MEDICINE**

**THESIS**

**The wait and see approach in esophageal cancer**

**POSTGRADUATE STUDENT  
EVANGELOS FALIDAS  
GENERAL SURGEON**

**SUPERVISOR  
DIMITRIOS THEODOROU  
PROFESSOR OF SURGERY**

**ATHENS  
December 2022**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ**  
**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ**  
**ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**  
**του Μεταπτυχιακού Φοιτητή: Ευάγγελου Φαλίδα**

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της...ης... 20.. για την αξιολόγηση και εξέταση τ.. υποψηφίου κ....., συνεδρίασε σήμερα..../..

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία τ. .... με τίτλο .....  
.....  
....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «(Άριστα/Λίαν Καλώς/Καλώς)& (Βαθμός).....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- ..... , Επιβλέπων  
(Υπογραφή).....
- ..... , Μέλος (Υπογραφή) .....
- ..... , Μέλος (Υπογραφή) .....

## Περίληψη

Στον καρκίνο του οισοφάγου, σε ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) μετά από προεγχειρητική/νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία (nCRT) ακολουθεί συνήθως η οισοφαγεκτομή. Τελευταία όμως εκφράζονται απόψεις υπέρ μιας ενεργούς παρακολούθησης (active surveillance ή προσέγγιση wait and see) συνοδευόμενης από τη λεγόμενη οισοφαγεκτομή «διάσωσης» σε περίπτωση τοπικής υποτροπής ως εναλλακτική στα κλασικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η προσέγγιση φαίνεται να δίνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την συνολική επιβίωση αλλά και για την αποφυγή μιας επέμβασης με υψηλή νοσηρότητα.

Στη παρούσα μελέτη ανασκοπήσαμε τη βιβλιογραφία για τις τρέχουσες στρατηγικές στον καρκίνο του οισοφάγου αλλά και για τη λήψη κλινικών αποφάσεων σε ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση μετά από nCRT. Επιπλέον, ανασκοπήθηκαν μελέτες για τον κίνδυνο, την επιβίωση και τη νοσηρότητα μετά από ενεργή παρακολούθηση και οισοφαγεκτομή διάσωσης όπου απαιτείται. Γενικά, οι διάφορες μελέτες παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς σε ότι αφορά στα κριτήρια επιλογής των ασθενών. Επιπλέον τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού σ' αυτές συχνά δεν αντιπροσωπεύουν το πλήρες φάσμα των ασθενών. Καμία μελέτη δεν προσδιορίζει επί του παρόντος με ακρίβεια όλα τα κριτήρια επιλογής των ασθενών που θα ακολουθήσουν το κάθε θεραπευτικό πρωτόκολλο με το μεγαλύτερο κλινικό όφελος και τη βέλτιστη επιβίωση. Συχνά η κρίση του χειρουργού και η εμπειρία παραμένουν καθοριστικές στη λήψη των αποφάσεων γεγονός που οδηγεί σε ποικιλία θεραπευτικών επιλογών.

**Λέξεις Κλειδιά:** Καρκίνος του οισοφάγου, πλήρης κλινική ανταπόκριση, προεγχειρητική/νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία (nCRT), παρακολούθηση, οισοφαγεκτομή διάσωσης

## ABSTRACT

Complete clinical response (cCR) after preoperative chemoradiotherapy (nCRT) in esophageal cancer patients is usually followed by esophagectomy. Active surveillance (or wait and see approach) followed by "salvage" esophagectomy as needed in case of local recurrence is recently being investigated and seems to give encouraging results for overall survival. This therapeutic approach also avoids an operation with high morbidity.

In the present study we reviewed the literature on current strategies in esophageal cancer as well as on clinical decision-making in patients with cCR after nCRT. In addition, studies regarding risk, survival and morbidity outcomes after active surveillance and salvage esophagectomy as needed were also reviewed. In general, several studies show significant limitations in terms of patient selection criteria. In addition, inclusion and exclusion criteria in clinical trials often do not represent the full range of patients. No study currently accurately identifies all patient selection criteria for each treatment protocol with the highest clinical benefit and optimal survival. Surgeon's judgment and experience remain often decisive in decision-making which leads to a variety of treatment options.

**Key words:** Esophageal cancer; complete clinical response, preoperative/neoadjuvant chemoradiation; surveillance; salvage esophagectomy

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### Περίληψη

### Abstract

#### 1. Γενικό μέρος

1.1 Στοιχεία ανατομίας οισοφάγου	8
1.1.1 Αγγείωση του οισοφάγου	10
1.1.2 Νεύρωση του οισοφάγου	12
1.2 Νεοπλάσματα του οισοφάγου	14
1.2.1 Καλοήθη νεοπλάσματα του οισοφάγου	14
1.2.2 Κακοήθη νεοπλάσματα του οισοφάγου	15
1.3 Πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα	18
1.3.1 Επιδημιολογία	18
1.3.2 Οισοφαγικές νόσοι και καρκίνωμα	19
1.3.3 Θεραπευτική προσέγγιση και σταδιοποίηση	21
1.3.3.1 Σταδιοποίηση του καρκίνου του οισοφάγου	21
1.3.3.2 Χειρουργική ή ενδοσκοπική εκτομή	30
1.3.3.3 Χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία	33
1.3.3.4 Ποια είναι τελικά η πιο σύγχρονη προσέγγιση;	35
1.3.3.5 Πρόγνωση στο πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα	37
1.3.3.6 Μοριακοί και προγνωστικοί δείκτες	38
1.3.3.7 Κλινικοί και παθολογικοί δείκτες	39
1.4 Αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου	41
1.4.1 Αιτιολογικοί παράγοντες	41
1.4.2 Γενετικοί παράγοντες	42
1.4.3 Θεραπευτική προσέγγιση στο αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου	44
1.4.3.1 Χειρουργική αντιμετώπιση	44
1.4.3.2 Επικουρική Θεραπεία	45
1.4.3.3 Επιλογή θεραπείας	46
1.5 Σύγχρονες προσεγγίσεις στο καρκίνο του οισοφάγου	49
1.5.1 Οριστική χημειοακτινοβολία και σωστική οισοφαγεκτομή	49
1.5.2 Μη εξαιρεσιμος καρκίνος οισοφάγου	50
1.5.3 Χειρουργική μετατροπής	50
1.5.4 Ανοσοθεραπεία	51
1.5.5 Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική	51
1.5.6 Παρηγορική θεραπεία	52

#### 2. Ειδικό μέρος

2.1 Εισαγωγή	55
2.2 Σκοπός της μελέτης	56
2.3 Μεθοδολογία	56

2.3.1 Σχεδιασμός μελέτης	56
2.3.2 Κριτήρια ένταξης	57
2.3.3 Κριτήρια αποκλεισμού	57
2.4 Αποτελέσματα	58
2.4.1 Το πρόβλημα και η επιλογή της ομάδας ασθενών	58
2.4.2 Πλήρης κλινική ανταπόκριση	61
2.4.3 Νέο-επικουρική θεραπεία στο καρκίνο του οισοφάγου	62
2.4.3.1 Νέο-επικουρική χημειοθεραπεία	62
2.4.3.2 Νεοεπικουρική χημειοακτινοβολία	63
2.4.3.3 Ενεργή επιτήρηση μετά από nCRT με πλήρη ανταπόκριση	64
2.4.3.4 Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία έναντι χημειοακτινοθεραπείας	67
2.4.5 Η ακρίβεια της κλινικής επανασταδιοποίησης	67
2.4.6 Κίνδυνος σε σχέση με το όφελος της χειρουργικής επέμβασης	71
2.4.7 Κίνδυνος σε σχέση με το όφελος της παρακολούθησης	72
2.5 Συζήτηση-Συμπεράσματα	74

## **Βιβλιογραφία**

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



# 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1.1 Στοιχεία ανατομίας του οισοφάγου

Ο οισοφάγος έχει μήκος 25cm. Εκτείνεται από το ύψος του βου αυχενικού μέχρι το ύψος του 11ου θωρακικού σπονδύλου. Έχει τέσσερα τμήματα: το φαρυγγο-οισοφαγικό, το αυχενικό ή τραχηλικό, το θωρακικό και το κοιλιακό.

Το φαρυγγο-οισοφαγικό τμήμα είναι η συμβολή του φάρυγγα με τον οισοφάγο και περιλαμβάνει τον ανώτερο, τον μέσο και τον κατώτερο (θυρεοφαρυγγικό) σφιγκτήρα. Το κατώτερο τμήμα του κατώτερου φαρυγγικού σφιγκτήρα συνιστά τον κρικοφαρυγγικό μυ. Ο κρικοφαρυγγικός μυς, μαζί με τον κατώτερο φαρυγγικό σφιγκτήρα, αποτελούν τον ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα. Πρόκειται για ένα μυϊκό τόξο που συνδέει οπισθίως τις πλάγιες επιφάνειες του κρικοειδούς χόνδρου και έχει εγκάρσια κατεύθυνση των ινών. Είναι ο μοναδικός σφιγκτήρας στον γαστρεντερικό σωλήνα, ο οποίος δεν αποτελείται από κυκλοτερή μυϊκό δακτύλιο, αλλά είναι ένα τόξο που συνδέει δύο πλάγιες πλευρές του κρικοειδούς χόνδρου. (1,2).

Η τραχηλική ή αυχενική μοίρα του οισοφάγου έχει μήκος 5-6cm. Εκτείνεται μέχρι τον θωρακικό οισοφάγο, στο κάτω όριο του 1ου θωρακικού σπονδύλου. Βρίσκεται μπροστά από την προσπονδυλική περιτονία, με την οποία συνδέεται με χαλαρό συνδετικό ιστό, και οπισθίως και ελαφρώς επί τα αριστερά του λάρυγγα και της τραχείας. Η αυχενική μοίρα είναι προσπελάσιμη από την αριστερή πλευρά του τραχήλου. Προς τα πίσω έρχεται σε επαφή με την προσπονδυλική περιτονία. Εκατέρωθεν αυτού φέρονται τα καρωτιδικά έλυτρα και οι λοβοί του θυρεοειδούς αδένα, ενώ τα παλίνδρομα λαρυγγικά νεύρα φέρονται αμφότερα στην τραχειοοισοφαγική αύλακα. (3).

Η θωρακική μοίρα πορεύεται εντός του οπισθίου μεσοθωρακίου και ελαφρώς επί τα αριστερά, πίσω από το αορτικό τόξο, την τραχεία και τον αριστερό κύριο βρόγχο. Ακολουθώντας, φέρεται ελαφρώς δεξιότερα του τρόπιδα, κατά μήκος ορισμένων εκατοστών και σταδιακά πορεύεται πάλι επί τα αριστερά της μέσης γραμμής, εμπρός από την θωρακική αορτή και πίσω από το περικάρδιο. Από το σημείο αυτό εντοπίζεται περισσότερο επί τα αριστερά και εμπρός. Στο ύψος του 11ου θωρακικού σπονδύλου

διέρχεται από το οισοφάγειο τρήμα του διαφράγματος. Στα πλάγια, έρχεται σε επαφή με τον αριστερό και δεξιό πέταλο του τοιχωματικού μεσοθωρακικού υπεζωκότα (1).

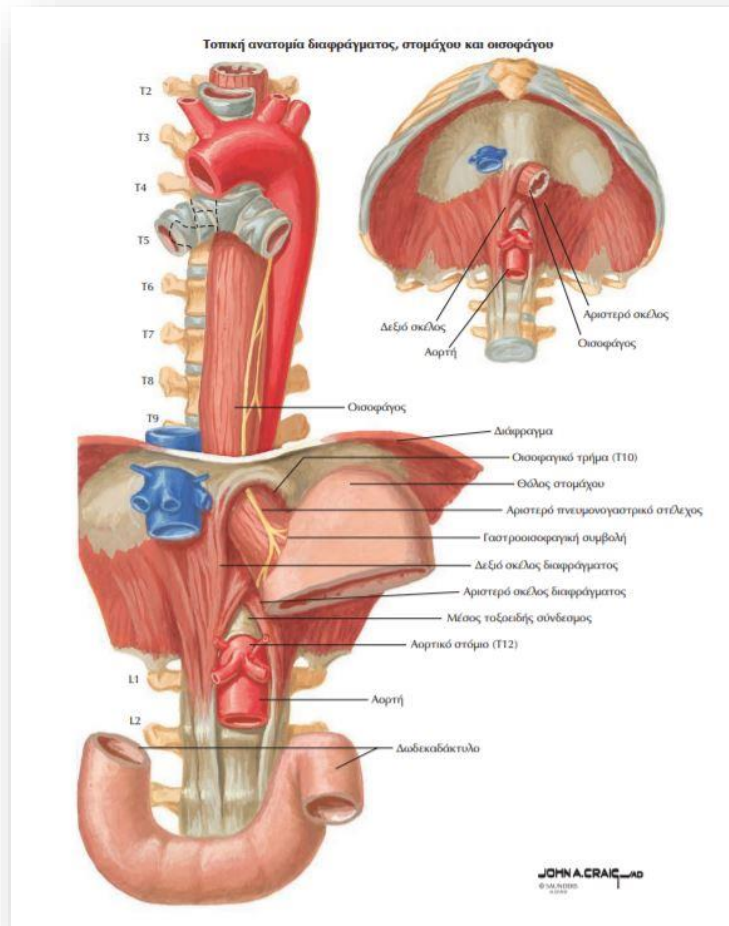
Η κοιλιακή μοίρα του οισοφάγου διέρχεται του οισοφαγικού τρήματος μέχρι την συμβολή του οισοφάγου με τον στόμαχο (γαστροοισοφαγική συμβολή) με μήκος περίπου 1-2 εκατοστά. Ο ακριβής ορισμός της γαστροοισοφαγικής συμβολής ποικίλει. Η ενδοσκοπική εκδοχή του όρου είναι το σημείο της μετάπτωσης του πλακώδους στο κυλινδρικό επιθήλιο ή γραμμή «Z». Ο ακτινολογικός ορισμός είναι η μετάπτωση του αυλού του οισοφάγου στον γαστρικό θύλακο (3).

Ο οισοφάγος παρουσιάζει 3 ζώνες ανατομικών στενώσεων (Εικόνα 1.1). Η αυχενική βρίσκεται στο ύψος του κρικοφαρυγγικού σφιγκτήρα και είναι το στενότερο σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα (14 χιλιοστά). Η βρογχοαορτική στένωση με μήκος 15-17 χιλιοστά βρίσκεται στο ύψος του 4ου θωρακικού σπονδύλου, πίσω από το διχασμό της τραχείας, όπου ο αριστερός κύριος βρόγχος και το αορτικό τόξο συναντούν τον οισοφάγο. Η διαφραγματική (16-19 χιλιοστά) βρίσκεται στο σημείο όπου ο οισοφάγος διαπερνά το διάφραγμα.

Το τοίχωμα του οισοφάγου αποτελείται από βλεννογόνο, υποβλεννογόνιο και κυκλοτερή και επιμήκη μυϊκή στοιβάδα. Δεν έχει ορογόνο χιτώνα γι' αυτό ο υποβλεννογόνιος είναι η ισχυρότερη στοιβάδα του τοιχώματος. Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας αποτελείται από κυτταρολιπόδη ιστό, ίνες συνδετικού ιστού, βλεννοπαραγωγά αδένια, αιμοφόρα αγγεία, πλούσιο δίκτυο λεμφαγγείων και το υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα του Meissner. Διαθέτει επίσης επιμήκη και κυκλοτερή μυϊκή στοιβάδα που αποτελούνται από γραμμωτές και λείες μυϊκές ίνες ενώ ο μεταξύ των δύο μυϊκών στοιβάδων χαλαρός συνδετικός ιστός περιέχει αιμοφόρα αγγεία και το μυεντερικό νευρικό πλέγμα του Auerbach.

Αν και αναφέρεται η πάχυνση της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας κατά τα 2-4 περιφερικά εκατοστά του οισοφάγου ως κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ), εντούτοις τέτοια δομή δεν είναι ευρέως ανατομικά αποδεκτή. Εντούτοις, ο όρος ΚΟΣ είναι ευρέως αποδεκτός με την λειτουργική έννοια της ζώνης υψηλών πιέσεων, στην οποία συμβάλλουν τόσο το δεξιό σκέλος του διαφράγματος όσο και η ενδοκοιλιακή πίεση. Ο ΚΟΣ χαρακτηρίζει την μετάπτωση του θωρακικού στον κοιλιακό οισοφάγο και ορίζεται από αγκύλη μυϊκών ινών που προέρχονται από το δεξιό σκέλος του

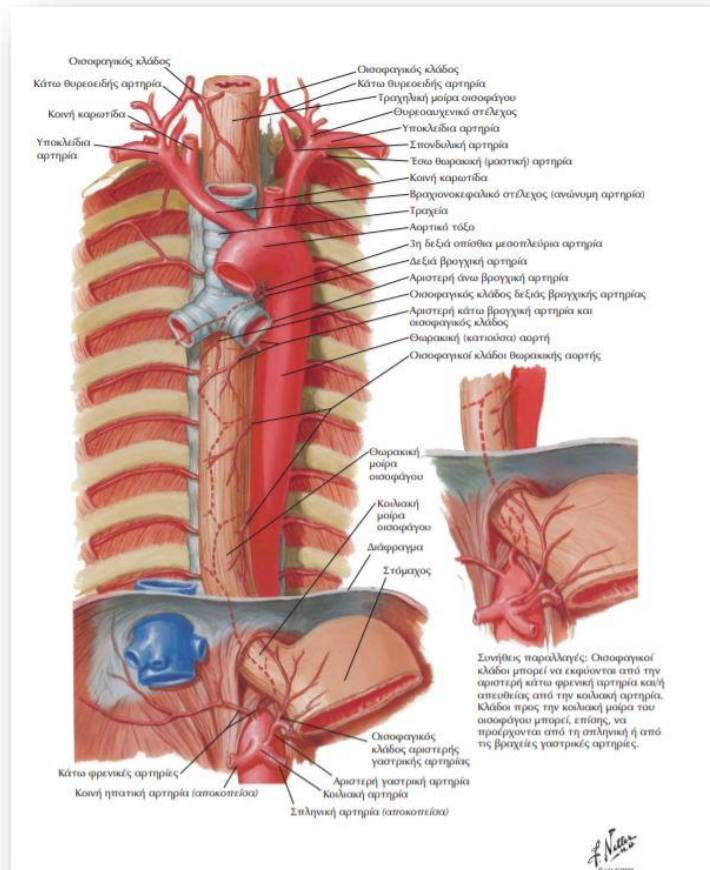
διαφράγματος στο 45% των περιπτώσεων. Από τα πλάγια όρια της αγκύλης αυτής βρίσκεται η φρενοοισοφαγική μεμβράνη από ινοελαστικό ιστό (φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος) και καταφύεται στον οισοφάγο (4).



**Εικόνα 1.1.** Τοπογραφικές σχέσεις και φυσικές στενώσεις του οισοφάγου Από: Netter's Κλινική Ανατομία, 2η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Βασιλειάδη [2].

### 1.1.1 Αγγείωση του οισοφάγου

Ο αυχενικός οισοφάγος αιματώνεται από την άνω θυρεοειδική αρτηρία αλλά και από την κάτω θυρεοειδική αρτηρία (κλάδος του θυρεοαυχενικού στελέχους). Μεταξύ των δύο αρτηριών βρίσκεται ευρύ δίκτυο αναστομωτικών αγγείων. Ο θωρακικός αιματώνεται από 4 έως 6 οισοφαγικές αρτηρίες από την θωρακική αορτή και από παράλληλα αγγεία από την κάτω θυρεοειδική αρτηρία, τις μεσοπλευρίες, την βρογχική, την κάτω φρενική και την αριστερή γαστρική αρτηρία (5).

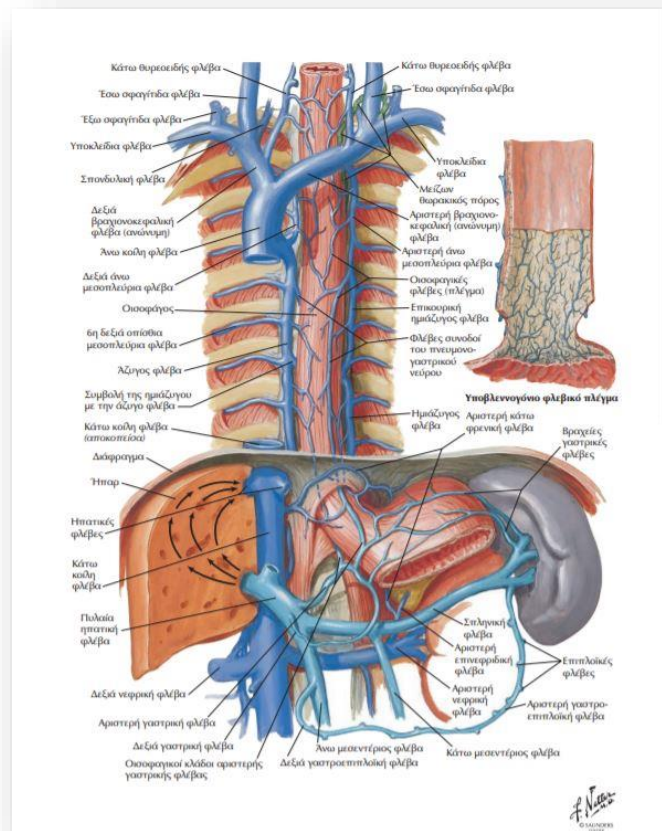


**Εικόνα 1.2** Αιμάτωση του οισοφάγου Από: Netter's Κλινική Ανατομία, 2η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Βασιλειάδη (2).

Το εκτεταμένο φλεβικό πλέγμα του υποβλεννογονίου σχηματίζει τις περιοισοφαγικές φλέβες που εκβάλλουν στις κάτω θυρεοειδικές φλέβες, στην ημιάζυγο και άζυγο φλέβα και στο σύστημα της πυλαίας φλέβας μέσω της αριστερής γαστρικής φλέβας (Εικόνα 1.2, Εικόνα 1.3).

Το πλούσιο πλέγμα λεμφαγγείων του υποβλεννογονίου απάγει τη λέμφο σε μεγάλη απόσταση. Εκβάλλει σε παρατραχειακούς και τραχηλικούς προς τα πάνω και σε οπισθοκαρδιακούς και κοιλιακούς προς τα κάτω λεμφαδένες και προέρχεται από κλάδους των κάτω θυρεοειδικών αρτηριών, των βρογχικών αρτηριών και από κλάδους που προέρχονται απευθείας από την θωρακική αορτή. Ο οισοφάγος έχει ένα εκτενές λεμφικό δίκτυο με δύο λεμφικά πλέγματα, ένα στον βλεννογόνο και ένα στο μυϊκό

χιτώνα. Η λεμφική ροή τείνει να είναι ανοδική στα δύο άνω τριτημόρια του οισοφάγου, ενώ στο κάτω τριτημόριο τείνει να είναι καθοδική (5,6).



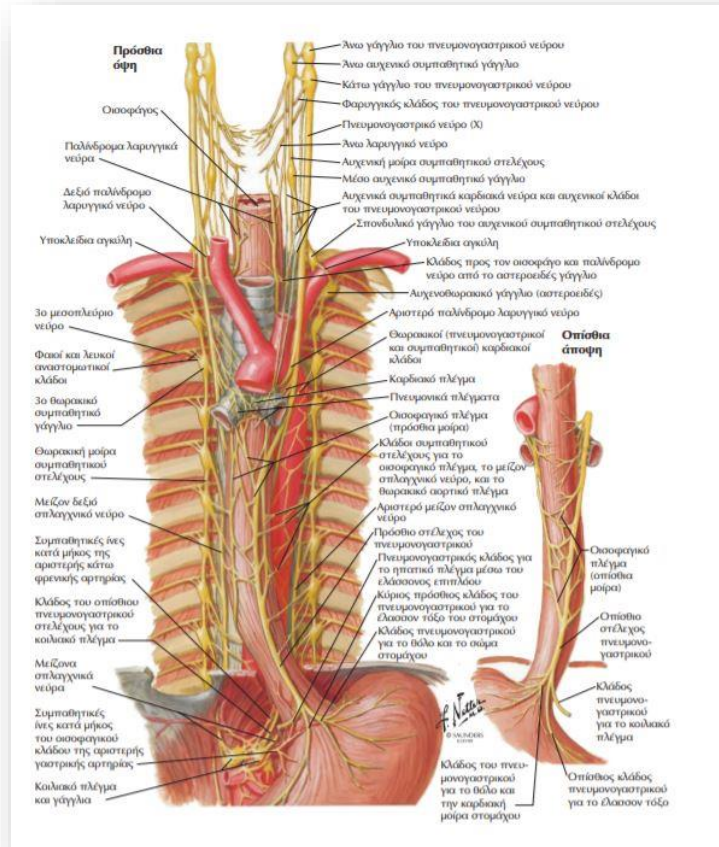
**Εικόνα 1.3** Φλεβική παροχέτευση του οισοφάγου. Από: Netter’s Κλινική Ανατομία, 2η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Βασιλειάδη (2)

### 1.1.2 Νεύρωση του οισοφάγου

Η νεύρωση του φάρυγγα και του γραμμωτού οισοφάγου προέρχεται από τον μικτό πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους. Η νεύρωση του λείου οισοφάγου από τον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Τα πνευμονογαστρικά νεύρα σχηματίζουν ένα εκτενές νευρικό πλέγμα που περιβάλλει τον θωρακικό τμήμα του οισοφάγου (Εικόνα 1.3). Αμέσως κεντρικότερα του διαφράγματος μεταπίπτουν πάλι σε δύο νευρικά στελέχη, το αριστερό

πνευμονογαστρικό που πορεύεται προσθίως και το δεξιό πνευμονογαστρικό που πορεύεται οπισθίως του κοιλιακού οισοφάγου (6).



**Εικόνα 1.3** Παρασυμπαθητική και συμπαθητική νεύρωση του οισοφάγου Από: Netter's Κλινική Ανατομία, 2η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Βασιλειάδη (2).

Η συμπαθητική νεύρωση του οισοφάγου προέρχεται από κλάδους που εκπορεύονται από τα άνω και κάτω τραχηλικά γάγγλια και από συμπαθητικά νεύρα του κοιλιακού πλέγματος (6).

## **1.2 Νεοπλάσματα του οισοφάγου**

Ο καρκίνος του οισοφάγου είναι καρκίνος με χαμηλή ολική επιβίωση παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί στα χημειοθεραπευτικά σχήματα και τις στοχευμένες θεραπείες. Παραμένει η 8η πλέον συχνή και η 6η πλέον θανατηφόρος μορφή καρκίνου παγκοσμίως. Η 5ετής επιβίωση φτάνει στο 10% στην Ευρώπη και στο 17% στις ΗΠΑ (7). Όλα τα ανατομικά στοιχεία που συμμετέχουν στον σχηματισμό του τοιχώματος του οισοφάγου μπορούν να αναπτύξουν κακοήθεια. Τα επιθηλιακά νεοπλάσματα προέρχονται από τον βλεννογόνο, που αποτελείται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο, το οποίο καλύπτει τον αυλό του οργάνου μέχρι και 1-2cm ύπερθεν της γαστροοισοφαγικής συμβολής, όπου και μεταπίπτει απότομα σε μονόστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο. Τα μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα προέρχονται κύρια από τον υποβλεννογόνο χιτώνα. Οι επιθηλιακές καλοήθειες βλάβες του οισοφάγου συνήθως αναγνωρίζονται σαν βλεννογονικές ενδοαυλικές βλάβες, ενώ οι μεσεγχυματογενείς καλοήθειες οισοφαγικές βλάβες σαν ενδοτοιχωματικές έξω-βλεννογονικές αλλοιώσεις (7).

### **1.2.1 Καλοήθη νεοπλάσματα του οισοφάγου**

Στα καλοήθη επιθηλιακά νεοπλάσματα κατατάσσονται:

1. το αδένωμα: εμφανίζεται κυρίως σαν ενδοεπιθηλιακή δυσπλασία χαμηλού ή υψηλού βαθμού σε οισοφάγο Barrett.
2. το θήλωμα εκ πλακωδών κυττάρων: σπάνιος όγκος που η εμφάνιση του σχετίζεται με φλεγμονή από HPV, με θεραπεία εκλογής την ενδοσκοπική αφαίρεση λόγω πιθανής προκαρκινικής συσχέτισης.
3. οι φλεγμονώδεις ψευδοόγκοι (φλεγμονώδης ινώδης πολύποδας - ηωσινοφιλικό κοκκίωμα) που αν και όχι νεοπλασματικές βλάβες εμπλέκονται όμως στη διαφορική διάγνωση των νεοπλασμάτων του οισοφάγου (9).

Στα καλοήθη μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα περιγράφονται:

1. Λειομύωμα: ο πιο συχνός καλοήθης όγκος του οισοφάγου και συνήθως προσβάλλει τα πιο περιφερικά 2/3 του οργάνου. Συνήθως μονήρες αλλά πολλαπλά

λειτουργία έχουν κατά καιρούς αναφερθεί. Λόγω της ενδοτοιχωματικής του ανάπτυξης καλύπτεται συνήθως από ανέπαφη φυσιολογική στοιβάδα πλακώδους επιθηλίου. Η χειρουργική εκτομή (εκπυρήνιση) θα πρέπει να θεωρείται σαν θεραπευτική λύση εκλογής, με τελευταία λύση την οισοφαγεκτομή. Σε αντίθεση με τα λειομύματα του στομάχου, σπανίως παρουσιάζει εξελκώσεις και αιμορραγία, ενώ ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής είναι ανύπαρκτος.

2. Ινώματα και αιμαγγειώματα εντός της μυϊκής στιβάδας του οισοφαγικού τοιχώματος
3. Ινοαγγειωματώδεις πολύποδες
4. Συγγενείς οισοφαγικές και βρογχογενείς κύστεις
5. Όγκοι από κοκκιώδη κύτταρα
6. Λεμφαγγειώματα
7. Νευρινώματα
8. Λιπώματα

Τα καλοήγη νεοπλάσματα του οισοφάγου είναι συνήθως όγκοι ασυμπτωματικοί, με βραδεία ανάπτυξη και ανακαλύπτονται τυχαία. Με την πάροδο του χρόνου, όγκοι μεγάλου μεγέθους ή όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται σε ιδιαίτερα σημεία μπορούν να γίνουν συμπτωματικοί, προκαλώντας στον ασθενή συμπτώματα όπως δυσφαγία, οδυνοφαγία, ανορεξία, μεταγευματική αναγωγή και απώλεια βάρους. Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρουσιάζονται αναπνευστικά ενοχλήματα όπως βήχας, δύσπνοια, λόξιγκας ή ακόμη και υποτροπιάζουσα πνευμονία (10).

### **1.2.2 Κακοήγη νεοπλάσματα του οισοφάγου**

Στα κακοήγη επιθηλιακά νεοπλάσματα κατατάσσεται περί το 95% των κακοήθων νεοπλασιών του οισοφάγου (11). Οι όγκοι του οισοφάγου, ως επί το πλείστον, είναι ακανθοκυτταρικά (πλακώδη) καρκινώματα (ΠΚ) και αδενοκαρκινώματα (ΑΚ). Η ιστολογική ταξινόμηση κατά WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη κατάταξη. Ταξινομεί τους όγκους σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, ακροχορδονώδες καρκίνωμα, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, αδενοκαρκίνωμα, αδενοκυστικό καρκίνωμα, βλεννοεπιδερμικό καρκίνωμα, αδενοπλακώδες καρκίνωμα, αδιαφοροποίητο καρκίνωμα και μικροκυτταρικό



καρκίνωμα. Τα δύο συχνότερα είναι το πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία κυττάρων με τάση πλακώδους διαφοροποίησης «δίκην» κερατινοκυττάρων, και το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, με κύτταρα αδενοειδούς διαφοροποίησης με προέλευση από βλεννογόνο τύπου Barrett ή σπανιότερα βλεννογόνιους ή υποβλεννογόνιους αδένες (10). Δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όμως σαν κοινή νοσολογική οντότητα. Πέραν των ιστολογικών διαφορών τους, ανάλογες διαφοροποιήσεις στη συχνότητα εμφάνισης τους, την επίπτωση τους σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες καθώς και στην βιολογική τους συμπεριφορά ενισχύουν την διάκριση μεταξύ των δύο αυτών ιστολογικών τύπων, οδηγώντας κατ' επέκταση και σε διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για καθέναν από αυτούς (11).

Σπανιότεροι τύποι κακοήθων επιθηλιακών οισοφαγικών νεοπλασμάτων είναι το αδενοπλακώδες καρκίνωμα (συνδυάζει τα χαρακτηριστικά των 2 κύριων τύπων του αδενοκαρκινώματος και του πλακώδους καρκινώματος και εντάσσεται και σε έναν από αυτούς τους τύπους, εάν πλεονεκτεί στο 80%), το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα, που προέρχεται από τους σωληνοκυψελωτούς βλεννώδεις αδένες του υποβλεννογόνιου χιτώνα (το πιο συχνό μεταξύ των σπανίων κακοηθειών του οισοφάγου) με βιολογική συμπεριφορά πλακώδους καρκινώματος και το αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα (12).

Ιδιαίτερα ασυνήθεις παραλλαγές του πλακώδους οισοφαγικού καρκινώματος είναι το βασικού τύπου καρκίνωμα αποτελούμενο από μικρά κύτταρα παρόμοια με αυτά της βασικής μεμβράνης που αναπτύσσεται σαν συμπαγής ή δοκιδωτός όγκος, το εξ' ατρακτοειδών κυττάρων και το ακροχορδονώδες καρκίνωμα.

Επιπλέον στις κακοήθεις νεοπλασίες του οισοφάγου εντάσσονται:

1. οι στρωματικοί όγκοι (GIST)
2. τα σαρκώματα (λειομυο-, ραβδομυο-, χονδρο-σαρκώματα και οστεοσαρκώματα)
3. το καρκινοσάρκωμα με ταυτόχρονη συνύπαρξη χαρακτηριστικών ιστολογικών δομών που προέρχονται τόσο από επιθηλιακά όσο και από μεσεγγυματογενή στοιχεία (12,13)

4. το λέμφωμα του οισοφάγου που είναι εξαιρετικά σπάνιο και όποτε εμφανίζεται αφορά συνήθως B-λέμφωμα ή low grade B-cell MALT λέμφωμα
5. όγκοι ενδοκρινικής προέλευσης όπως το καρκινοειδές και το μεικτό ενδο-εξωκρινικό καρκίνωμα
6. το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, επιθετικός όγκος που προέρχεται από τα αργυρόφιλα κύτταρα (13)

Τέλος, στους δευτεροπαθείς κακοήθεις όγκους του οισοφάγου περιλαμβάνονται όλοι οι όγκοι που διηθούν τον οισοφάγο κατά συνέχεια ιστού ή μεθίστανται σε αυτόν. Κατά συνέχεια ιστού ο οισοφάγος μπορεί να διηθηθεί από πρωτοπαθές καρκίνωμα του υποφάρυγγα που επεκτείνεται μέσα στον ανώτερο οισοφάγο και από το πρωτοπαθές πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα. Μεταστατικές βλάβες του οισοφάγου μπορούν να προέρχονται από όγκους των πνευμόνων, του στομάχου, του λάρυγγα, του μαστού ή ακόμα και από μελάνωμα (14).

## 1.3 Πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα

### 1.3.1 Επιδημιολογία

Το πλακώδες καρκίνωμα (ΠΚ) του οισοφάγου παραμένει ο κυρίαρχος ιστολογικός τύπος μεταξύ των οισοφαγικών καρκινωμάτων παγκοσμίως, με συχνότητα εμφάνισης μεταξύ 2,5-5 περιστατικών ανά 100.000 πληθυσμού/έτος για τον ανδρικό πληθυσμό και 1,5-2,5 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού/έτος για τον γυναικείο (15).

Η γεωγραφική κατανομή του παρουσιάζει ευρεία διακύμανση ανάμεσα σε διαφορετικές γεωγραφικές ζώνες. Έχει 20 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στην Νότιο Αφρική και την Κίνα σε σχέση με περιοχές χαμηλής συχνότητας εμφάνισης όπως η Νότιος Ευρώπη (15). Εκτός της Ασιατικής ζώνης, αυξημένη επίπτωση του πλακώδους οισοφαγικού καρκίνου παρατηρείται και σε περιοχές της Νότιας Αμερικής και της Δυτικής και Νότιας Αφρικής, με συχνότητα εμφάνισης περί τις 35 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού/έτος. Επιδημιολογικά στοιχεία από τις υποσαχάριες χώρες, όπως η Νότιος Αφρική, η Αιθιοπία, η Νιγηρία, η Κένυα και η Ουγκάντα όπου υπάρχει αυξημένη παρουσία ΠΚ, δείχνουν ότι παρά την αστικοποίηση του πληθυσμού η συντριπτική πλειοψηφία των όγκων είναι ΠΚ χωρίς ανάλογη αύξηση της επίπτωσης του αδενοκαρκινώματος όπως συμβαίνει στη Δύση (16).

Στην Ευρώπη έχει χαμηλή συχνότητα (1-3,1 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού/έτος) και υψηλότερες η Σουηδία και συγκεκριμένες περιοχές της Β. Ιταλίας και τα νησιά Calvados της Γαλλίας (16). Οι διακυμάνσεις αυτές της εμφάνισης απετέλεσαν αντικείμενο επιδημιολογικής έρευνας, επισημαίνοντας την συσχέτιση της εμφάνισης της νόσου με την παρουσία τόσο γενετικών όσο περιβαλλοντολογικών παραγόντων. Είναι αξιοσημείωτο ότι μετανάστες από περιοχές αυξημένης επίπτωσης σε περιοχές χαμηλού κινδύνου μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου μετά την αλλαγή περιβάλλοντος (16,17).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Δυτική Ευρώπη, το κάπνισμα και η κατανάλωση οινοπνεύματος είναι οι κύριοι παράγοντες αύξησης της επίπτωσης του. Η International Agency for Research on Cancer χαρακτήρισε το κάπνισμα ως τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα που σχετίζεται με καρκινογένεση σε περισσότερα όργανα από οποιοδήποτε άλλον, όπως του πνεύμονα, της στοματικής κοιλότητας, του ρίνο-ορο-υποφάρυγγα,

της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων κόλπων, του λάρυγγα, του οισοφάγου, του στομάχου κ.α.. Ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί αυτούς τους καρκίνους, μέσω μεγάλης μεταλλακτικής ικανότητας. Ο καπνός σχηματίζει νουκλεϊκά και πρωτεϊνικά παραπροϊόντα στους ανθρώπινους κυτταρικούς ιστούς μεταλλάσσοντάς τους. Ο κίνδυνος του οισοφαγικού καρκίνου παραμένει υψηλός, τουλάχιστον για 10 έτη μετά από τη διακοπή του καπνίσματος, για να μειωθεί κατά περίπου 40% αργότερα. Ωστόσο, μετά από 10 έτη από τη διακοπή του καπνίσματος, οι πρώην καπνιστές έχουν ακόμα διπλό αυξανόμενο κίνδυνο σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (18,19).

### **1.3.2 Οισοφαγικές νόσοι και καρκίνωμα**

#### Αχαλασία

Η αχαλασία είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΠΚ. Τα συμπτώματα της αχαλασίας προϋπάρχουν κατά έναν μέσο όρο 15 ετών του πλακώδους καρκινώματος (20).

#### Σύνδρομο Plummer-Vinson

Το σύνδρομο Plummer-Vinson χαρακτηρίζεται από έλλειψη σιδήρου, γλωσσίτιδα, και δυσφαγία (σιδηροπενική δυσφαγία). Αφορά συνήθως γυναίκες 13-30 ετών, ενώ το 10% των ασθενών αυτών αναπτύσσουν οισοφαγικό ή φαρυγγικό καρκίνο (20).

#### Κοιλιοκάκη

Ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών, όπως λεμφώματα και καρκίνο οισοφάγου με παρουσία της νόσου για 15-30 χρόνια. Η μέση ηλικία των ασθενών, κυρίως ανδρών, είναι τα 50 έτη και τα νεοπλάσματα βρίσκονται συνήθως στο μεσαίο τριτημόριο του οισοφάγου (21)

#### Σύνδρομο τύλωσης

Η τύλωση αποτελεί ένα σπάνιο αυτοσωμικό επικρατούν νόσημα (17q25). Χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση παλαμών, πελμάτων, και συνδυάζεται με πολλαπλά οισοφαγικά θηλώματα και λευκοπλακία σε στόμα και φάρυγγα. Περίπου το

50% θα αναπτύξει καρκίνο οισοφάγου μέχρι την ηλικία των 45 ετών και το 95% έως τα 65 έτη (22).

### Σκληροδερμία

Στο σκληρόδερμα ο οισοφάγος εμπλέκεται στο 70% των περιπτώσεων. Η διάγνωση της πάθησης προηγείται της διάγνωση του οισοφαγικού καρκίνου κατά 10 χρόνια (20).

### Εκκολπώματα οισοφάγου

Η εμφάνιση καρκίνου σε εκκολπώματα οισοφάγου είναι σπάνια. Κυρίως παρατηρούνται ακανθοκυτταρικά νεοπλάσματα σε εκκολπώματα τύπου Zenker (20).

### Λοιμώδεις Παράγοντες

Μικροοργανισμοί όπως οι ιοί και οι μύκητες προκαλούν οισοφαγίτιδα ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Μερικοί από τους ιούς είναι ογκογόνοι DNA ιοί, με έναν τροπισμό για τα ακανθοκυτταρικά επιθήλια, όπως οι ιοί HPV και Epstein-Barr (EBV).

Ο HPV είναι μέλος της οικογένειας papovavirus. Περίπου 118 γενότυποι HPV έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με τη βιολογική, την ογκογονική και την φυλογενετική θέση τους. Οι κυρίαρχοι τύποι HPV που ανιχνεύονται στο ΠΚ του οισοφάγου είναι οι 16 και 18, σπανιότερα οι γενότυποι 6 και 11. Είναι σχεδόν σίγουρο ότι η παρουσία του HPV είναι σημαντική στην παθογένεσή του αλλά αμφίβολο γι' αυτήν του EBV.

Οι μύκητες έχουν επίσης ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες σε οισοφαγικούς καρκίνους. Διάφορα είδη όπως *Fusarium*, *Geotrichum*, *Aspergillus*, *Cladosporium* και *Penicillium*, έχουν αναγνωρισθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες. Αυξάνουν τα τοπικά επίπεδα νιτρικών και αμινών, προκαλώντας την παραγωγή νιτροσαμίνων (23).

### Εγκαύματα του οισοφάγου

Οι ουλώδεις στενώσεις των εγκαυμάτων σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νεοπλασιών. Ο κίνδυνος για ΠΚ είναι έως 1000 φορές υψηλότερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Βρίσκονται συνήθως στο επίπεδο της τρόπιδας της τραχείας και τα νεοπλάσματα αναπτύσσονται συνήθως εντός αυτών των στενώσεων (20).

## Ακτινοθεραπεία

Μετά από την ακτινοβολία για καρκίνο ή λέμφωμα μαστού, έχει περιγραφεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου οισοφάγου, πιθανώς ως συνέπεια της άμεσης ογκογόνου δράσης της ακτινοθεραπείας (20).

### **1.3.3 Θεραπευτική προσέγγιση και σταδιοποίηση**

Το καρκίνωμα του οισοφάγου αποτελεί νόσο με ιδιαίτερα δυσμενή έκβαση και κατατάσσεται ανάμεσα στις 10 συχνότερες κακοήθειες παγκοσμίως, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως. Η μέση επιβίωση των ασθενών υπολογίστηκε σε ανασκόπηση του 2004 σε 33% στο πρώτο έτος και σε 10% για την 5ετία (24). Μόνο στις ΗΠΑ το 2008 εμφανίσθηκαν 16500 νέες περιπτώσεις καρκίνου του οισοφάγου και αναμένονται 14300 θάνατοι από αυτόν. Αν και οι αριθμοί αυτοί μοιάζουν μικροί μπροστά στους αντίστοιχους άλλων συχνών κακοηθειών, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, του προστάτη και του μαστού, η αύξηση της θνητότητας του οισοφαγικού καρκίνου κατά 7 φορές από το 1975 είναι ιδιαίτερα ανησυχητική (25).

Οι πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις στο ΠΚ του οισοφάγου καθορίζονται κυρίως από το στάδιο της νόσου και τη βιολογική συμπεριφορά της και περιλαμβάνουν τη χειρουργική εκτομή, τη χρήση χημειοθεραπείας, τη χρήση ακτινοθεραπείας καθώς και πιθανούς συνδυασμούς τους.

Επιπλέον, η επιλογή εξαρτάται από παράγοντες σχετιζόμενους με τον ασθενή, όπως η γενική του κατάσταση και η δυνατότητα ανοχής της κάθε θεραπείας, και παράγοντες σχετιζόμενους με το όργανο στόχο όπως η λειτουργική και ανατομική ακεραιότητά του (25).

#### **1.3.3.1 Σταδιοποίηση του καρκίνου του οισοφάγου**

Η ταξινόμηση κατά TNM από τους οργανισμούς International Union Against Cancer (UICC) και American Joint Committee on Cancer (AJCC) είναι αυτή που

χρησιμοποιείται συνήθως παγκοσμίως για τον οισοφαγικό καρκίνο. Η σημασία της σταδιοποίησης αντανακλάται στην πρόγνωση. Μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία, το 13- 20% έχει στάδιο I, το 14-27% στάδιο ΙΑ, το 7-16% στάδιο ΙΒ, και το 40-54% νόσο σταδίου ΙΙΙ (25,26).

Ο πρώιμος οισοφαγικός καρκίνος συνήθως αναγνωρίζεται ενδοσκοπικά. Τα T1 νεοπλάσματα εντοπίζονται στο βλεννογόνο ή στον υποβλεννογόνο χιτώνα, χωρίς να διηθείται ο μυϊκός χιτώνας. Στην 8<sup>η</sup> έκδοση της σταδιοποίησης κατά TNM, το T1 στάδιο σπάει σε 3 υποστάδια, γεγονός που αποτελεί καινοτομία σε σχέση με την 7<sup>η</sup> έκδοση.

Τα T2, T3 και T4 νεοπλάσματα οισοφάγου συνήθως αναγνωρίζονται στην ενδοσκόπηση ως στένωση, έλκος ή εξωφυτική βλάβη. Τα T2 νεοπλάσματα ορίζονται ως αυτά που προσβάλλουν τον μυϊκό χιτώνα, (ενδοοισοφαγική νόσος). Τα T3 και T4 νεοπλάσματα είναι εξωοισοφαγικά νεοπλάσματα. Τα T3 νεοπλάσματα προσβάλλουν έως τον ορογόνο, ενώ τα T4 νεοπλάσματα προσβάλλουν το όργανα του μεσοθωρακίου, όπως το περικάρδιο, την αορτή, τους βρόγχους και τον πνεύμονα.

Η μέθοδος του ενδοοισοφαγικού υπέρηχου μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων με ακρίβεια άνω του 80% για αναγνώριση μεταστάσεων, κυρίως στους περιοισοφαγικούς λεμφαδένες, ενώ η ακρίβεια ελαττώνεται σε πιο απομακρυσμένους λεμφαδένες. Οι νεοπλασματικοί λεμφαδένες έχουν αυξημένες διαστάσεις (>1 cm), ωοειδές σχήμα και υποηχογενή χαρακτηριστικά με σαφές όριο μεταξύ των λεμφαδένων και του οισοφαγικού τοιχώματος. Η πιο σημαντική λεμφαδενική ομάδα κατά τον έλεγχο N είναι της κοιλιακής χώρας. Η ανεύρεση μεταστατικού λεμφαδένα στην οπισθογαστρική περιοχή εκτός της πρωτοπαθούς νόσου, είναι ένδειξη μη εξαιρεσιμότητας. Απομακρυσμένες μεταστάσεις στο ήπαρ, τα οστά και τους πνεύμονες, ανευρίσκονται σε ποσοστό 30% των ασθενών. Επίσης νεοπλασματική προσβολή του μυελού των οστών έχει αναγνωρισθεί στο 40% των ασθενών (25,26).

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του οισοφάγου, σύμφωνα με την έκδοση του συστήματος TNM, συνοψίζεται στις παρακάτω εικόνες (Εικόνα 1.3.1, Εικόνα 1.3.2)

Category	Criteria
<b>T category</b>	
TX	Tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	High-grade dysplasia, defined as malignant cells confined by the basement membrane
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a*	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b*	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades adventitia
T4	Tumor invades adjacent structures
T4a*	Tumor invades the pleura, pericardium, azygos vein, diaphragm, or peritoneum
T4b*	Tumor invades other adjacent structures, such as aorta, vertebral body, or trachea
<b>N category</b>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1–2 regional lymph nodes
N2	Metastasis in 3–6 regional lymph nodes
N3	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes
<b>M category</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

**Εικόνα 1.3.1** Στάδια T, N και M σύμφωνα με την 8<sup>η</sup> έκδοση της σταδιοποίησης κατά TNM του οισοφαγικού καρκίνου. Από: Rice TW et al. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Mar;6(2):119-130 (26)

Η κλινική σταδιοποίηση (cStage) της νόσου τόσο για το αδενοκαρκίνωμα όσο και για το πλακώδες καρκίνωμα φαίνονται στους παρακάτω εικόνες (Εικόνες 1.3.2).



cStage group	cT	cN	cM
<b>Squamous cell carcinoma</b>			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1
<b>Adenocarcinoma</b>			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

**Εικόνα 1.3.2** Στάδια και T, N και M σύμφωνα με την 8<sup>η</sup> έκδοση της σταδιοποίησης κατά TNM του οισοφαγικού καρκίνου. Από: Rice TW et al. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. Ann Cardiothorac Surg. 2017 Mar;6(2):119-130 (26)

Οι ανακρίβειες της κλινικής σταδιοποίησης και παθολογικής αξιολόγησης μετά από οισοφαγεκτομή οδήγησαν στη χρήση παθολογικού σταδίου μετά την οισοφαγεκτομή ως μοναδική βάση για κάθε καρκίνο. Η ανάλυση δεδομένων στην 8η έκδοση έδειξε ότι η απλή κατανομή των ομάδων μεταξύ των ταξινομήσεων δεν ήταν δυνατή, λόγω έντονων διαφορών επιβίωσης και διαφορές παθολογικού σταδίου μετά από εκτομή (οισοφαγεκτομή ή ενδοσκοπική εκτομή). Σήμερα, η παθολογική σταδιοποίηση χάνει την κλινική της σημασία για καρκίνο προχωρημένου σταδίου λόγω της νεοεπικουρικής θεραπείας έναντι μόνο της οισοφαγεκτομής. Ωστόσο, παραμένει σημαντική για

καρκίνους πρώιμου σταδίου (26). Η παθολογική σταδιοποίηση φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

pStage group	pT	pN	pM	pGrade	pLocation
<b>Squamous cell carcinoma</b>					
0	Tis	N0	M0	N/A	Any
IA	T1a	N0	M0	G1, X	Any
IB	T1b	N0	M0	G1, X	Any
	T1	N0	M0	G2-3	Any
IIA	T2	N0	M0	G1	Any
	T2	N0	M0	G2-3, X	Any
	T3	N0	M0	Any	Lower
IIB	T3	N0	M0	G1	Upper/middle
	T3	N0	M0	G2-3	Upper/middle
	T3	N0	M0	X	Any
IIIA	T3	N0	M0	Any	X
	T1	N1	M0	Any	Any
	T1	N2	M0	Any	Any
IIIB	T2	N1	M0	Any	Any
	T4a	N0-1	M0	Any	Any
	T3	N1	M0	Any	Any
IVA	T2-3	N2	M0	Any	Any
	T4a	N2	M0	Any	Any
	T4b	N0-2	M0	Any	Any
IVB	T1-4	N3	M0	Any	Any
	T1-4	N0-3	M1	Any	Any

<b>Adenocarcinoma</b>					
0	Tis	N0	M0	N/A	
IA	T1a	N0	M0	G1, X	
IB	T1a	N0	M0	G2	
	T1b	N0	M0	G1-2, X	
IC	T1	N0	M0	G3	
	T2	N0	M0	G1-2	
IIA	T2	N0	M0	G3, X	
IIB	T1	N1	M0	Any	
	T3	N0	M0	Any	
IIIA	T1	N2	M0	Any	
	T2	N1	M0	Any	
IIIB	T4a	N0-1	M0	Any	
	T3	N1	M0	Any	
	T2-3	N2	M0	Any	
IVA	T4a	N2	M0	Any	
	T4b	N0-2	M0	Any	
	T1-4	N3	M0	Any	
	T1-4	N0-3	M1	Any	

**Εικόνα 1.3.3** Παθολογικό στάδιο με την 8<sup>η</sup> έκδοση της σταδιοποίησης κατά TNM του οισοφαγικού καρκίνου. Από: Rice TW et al. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. Ann Cardiothorac Surg. 2017 Mar;6(2):119-130

### 1.3.3.2 Χειρουργική ή ενδοσκοπική εκτομή

Η χειρουργική ή ενδοσκοπική εκτομή αποτελεί σήμερα την βασική θεραπευτική μέθοδο με δυνατότητα ίασης για το δυνητικά εξαιρεσιμό μη μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (T1-3, N0-1, M0). Περιλαμβάνει την πλήρη εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου καθώς και τον κατά περίπτωση απαιτούμενο περιοχικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Στην δεκαετία του 90, η αρτιότερη επιλογή ασθενών και η τελειοποίηση των χειρουργικών τεχνικών και της περιεγχειρητικής υποστήριξης

επέτρεψαν την διενέργεια πιο εκτεταμένων εκτομών, με την ελπίδα βελτίωσης της επιβίωσης των ασθενών. Η διαθωρακική en block οισοφαγεκτομή που περιγράφεται και σαν οισοφαγεκτομή δύο επιπέδων επιτυγχάνει την εκτομή του παρασκευάσματος εξασφαλίζοντας την απαιτούμενη λεμφαδενεκτομή δύο επιπέδων, δηλαδή τους λεμφαδένες του κατώτερου οπισθίου μεσοθωρακίου (περιοισοφαγικούς) και τους λεμφαδένες του κοιλιακού διαμερίσματος (27,28). Η συγκεκριμένη τεχνική θεωρήθηκε υπεύθυνη για εξαιρετικά χαμηλούς ρυθμούς τοπικής υποτροπής της νόσου της τάξεως του 1-8% και 5-ετή επιβίωση 29-52% σε ασθενείς με R0 εκτομή, με αποδεκτή περιεγχειρητική θνητότητα (3-5%) (28).

Στην Ιαπωνία, οι ολοένα ριζικότερες χειρουργικές επεμβάσεις ήρθαν να προστεθούν στη φαρέτρα της οισοφαγεκτομής με την επέκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού σε τρία επίπεδα. Λόγω ελλειμμάτων στον σχεδιασμό τους και στα αποτελέσματά τους οι μελέτες αμφισβητήθηκαν έντονα. Άλλες μελέτες επίσης δεν επιβεβαίωσαν το όφελος ενός τόσο εκτεταμένου λεμφαδενικού καθαρισμού με τόσο αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Παράλληλα διατυπώθηκε η άποψη ότι η πορεία του ασθενούς με πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα, ελέγχεται κυρίως από την βιολογική συμπεριφορά του όγκου και όχι από το χειρουργικό χειρισμό, επιτρέποντας την εφαρμογή λιγότερο εκτεταμένων εκτομών, όπως της διαδιαφραγματικής οισοφαγεκτομής, που διατυπώθηκε από τον Orringer το 1997 και άρχισε να κερδίζει γρήγορα έδαφος ιδιαίτερα λόγω της μειωμένης θνητότητας και νοσηρότητας (27).

Η συγκεκριμένη τεχνική αποτέλεσε πεδίο αντιπαράθεσης. Οι υποστηρικτές της διαθωρακικής en-block οισοφαγεκτομής με εκτεταμένη περιοχική λεμφαδενεκτομή δημοσιοποιούν 5-ετή επιβίωση της τάξης του 40% και οι υποστηρικτές της διαδιαφραγματικής τεχνικής συνοδευόμενης από μικρότερης έκτασης λεμφαδενεκτομή να επιτυγχάνουν 5-ετή επιβίωση της τάξης του 20% θεωρώντας ότι η παρουσία μεταστατικών λεμφαδένων θα πρέπει να μεταφράζεται σαν συστηματική επέκταση της νόσου όποτε ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν αλλάζει την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου. Τελικά η εκτεταμένη έρευνα κατέληξε σε συνδυαστικά αποτελέσματα σχετικά με την έκταση της εκτομής της πρωτοπαθούς βλάβης και την έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού. Αν και το 60% των ασθενών με δυνητικά εξαιρέσιμο καρκίνο του οισοφάγου παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, ήδη από την στιγμή της αρχικής διάγνωσης, συχνά έχουν περιορισμένο αριθμό θετικών

λεμφαδένων (<4-8) και σε μικρή απόσταση περίξ του όγκου, γεγονός που καθιστά την εκτεταμένη περιοχική λεμφαδενεκτομή μια δυνητικά θεραπευτική παρέμβαση. Αντίθετα, μεγαλύτερος αριθμός διηθημένων λεμφαδένων (άνω των 8 έως 10) δηλώνει συστηματική νόσο, που δεν θα ωφεληθεί έτσι και αλλιώς από ένα εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό (29).

Η μόνη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που αποδεικνύει την υπεροχή της διαθωρακικής en block οισοφαγεκτομής, με εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό δύο επιπέδων έναντι της δια-διαφραγματικής οισοφαγεκτομής διεξήχθη στην Ολλανδία. Έδειξε ότι ασθενείς με περιορισμένο αριθμό μεταστατικών λεμφαδένων (1-8 λεμφαδένες) παρουσίασαν σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση με την εφαρμογή διαθωρακικής en block εκτομή (30,31). Μία άλλη μελέτη προτείνει την εκλεκτική και εξατομικευμένη χρήση της τραχηλικής λεμφαδενεκτομής μόνο σε ασθενείς με μακροσκοπική διήθηση ή θετική ταχεία βιοψία των λεμφαδένων του ανώτερου μεσοθωρακίου ή/και σε ασθενείς με περισσότερους από 6 θετικούς λεμφαδένες στο κατώτερο μεσοθωράκιο, στην περιοχή της γαστροοισοφαγικής συμβολής και στο έλασσον τόξο του στομάχου (32). Στη μελέτη των Rizk et al επίσης φάνηκε μια θετική επίδραση της εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής στην επιβίωση των ασθενών με πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα, με εξαίρεση αυτών με νόσο TisN0M0 ή όγκους με περισσότερους από 7 διηθημένους λεμφαδένες ή αυτών με καλά διαφοροποιημένους όγκους και αρνητικούς λεμφαδένες. Η διαφοροποίηση του όγκου σε αυτή τη μελέτη είναι μεταξύ των ισχυρών δεικτών της βιολογικής του συμπεριφοράς. Η 5-ετής επιβίωση των ασθενών (ασχέτως N0 ή N+ < 7) και ιδιαίτερα με μέτρια ή χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου βελτιώθηκε με την εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή (33).

Γενικά, η δυνατότητα της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου περιορίζεται μόνο στο 30-40% των ασθενών, λόγω προχωρημένου σταδίου της νόσου τη στιγμή της διάγνωσης και της γενικής κατάστασης των ασθενών. Επιπλέον, οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό θετικών ορίων εκτομής έως 30-35%, καθώς και υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής ακόμη μετά τη R0 εκτομή. Τέλος, η 5-ετής επιβίωση κυμαίνεται σε ποσοστό 30-39% στο σύνολο των ασθενών, περιορίζεται σε 25% σε ασθενείς σταδίου II και μόνο σε 5% σε ασθενείς σταδίου III, όταν για ασθενείς σταδίου I κυμαίνεται μεταξύ 60-70%. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, αναγνωρίστηκε ότι η συμβολή της χειρουργικής στην θεραπευτική

αντιμετώπιση του πλακώδους οισοφαγικού καρκινώματος είχε φτάσει στα όριά της και διατυπώθηκε η ανάγκη για καλύτερο τοπικό-περιοχικό έλεγχο της νόσου, με τη χορήγηση ακτινοθεραπείας και ίσως καλύτερο συστηματικό έλεγχο της νόσου με τη χορήγηση χημειοθεραπείας δηλαδή για συνδυασμένη πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του καρκίνου του οισοφάγου (33,34).

### **1.3.3.3 Χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία**

Σειρά τυχαιοποιημένων μελετών και μετα-αναλύσεων μέχρι το 2004 διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης προεγχειρητικής χημειοθεραπείας στο δυνητικά εξαιρεσιμο πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα. Οι ερευνητές, χρησιμοποιώντας συνδυασμό 5-FU και πλατίνης, αναγνώρισαν σημαντικό κλινικό όφελος, έως και 70%, και σημαντικά αυξημένη συχνότητα R0 εκτομής του όγκου. Τα αποτελέσματα όμως σχετικά με την βελτίωση της 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών ήταν αντιφατικά (35-39).

Οι μετα-αναλύσεις των GebSKI et al (40) σε σύνολο 1724 ασθενών το 2007 και των Krantzfelder et al (41) σε σύνολο 1707 ασθενών το 2011 απέτυχαν να αναγνωρίσουν όφελος ως προς την 2ετή συνολική επιβίωση των ασθενών με ΠΚ, μετά την χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας σε σχέση με την χειρουργική εκτομή μόνη. Αντίθετα, η χρήση της βελτίωσε σημαντικά την πιθανότητα πλήρους εκτομής της βλάβης χωρίς σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Ένα από τα σημαντικά ευρήματα ήταν η βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που παρουσίαζαν πλήρη παθολογοανατομική εκτομή του όγκου μετά την προεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπείας. Αυτό το εύρημα επιτρέπει την χορήγηση και δράση της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, ιδιαίτερα με την προσθήκη νέων και πλέον δραστικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Ωστόσο, λόγω έλλειψης δεδομένων που αφορούν στην 5-ετή επιβίωση των ασθενών (τάση βελτίωσης της επιβίωσης μεταξύ 4-6%), η χρήση της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας εφαρμόστηκε μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών (35-42).

Η συνδυασμένη προεγχειρητική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία για το ΠΚ εμφανίζεται στα μέσα της δεκαετίας του '90 με μελέτες όπου η μέση επιβίωση αυξάνεται (38,39). Επιπλέον προτάθηκε ότι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από μία πολυπαραγοντική αντιμετώπιση, δηλαδή τον συνδυασμό χειρουργικής αντιμετώπισης και χημειοθεραπείας +/- ακτινοθεραπεία προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά (43,44). Ο

προεγχειρητικός συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας θεωρήθηκε ότι παρουσιάζει το σημαντικότερο όφελος αφού η χορήγηση χημειοθεραπείας αυξάνει την ακτινοευαισθησία και μειώνει την πιθανότητα διασποράς καρκινικών κυττάρων από τον αρχικό όγκο κατά την χειρουργική επέμβαση. Η 5ετής επιβίωση των ασθενών επίσης είναι βελτιωμένη. Η αύξηση όμως της νοσηρότητας οφείλεται κυρίως στην τοξική επίδραση της θεραπείας σε ποσοστό περίπου 16-36%, που περιορίζεται σε οισοφαγίτιδα και σταματά το θεραπευτικό πρωτόκολλο στο 5,8% των ασθενών (38,39).

Η επίτευξη πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) του όγκου στο 16-35% των ασθενών, οριζόμενη ως απουσία καρκίνου τόσο στον οισοφάγο όσο και στους λεμφαδένες στο χειρουργικό παρασκεύασμα, απέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην εξαιρεσιμότητα (74%), τη συνολική υποτροπή (14% έναντι 33% για πλήρη ή μηδενική ανταπόκριση αντίστοιχα) και την τοπική υποτροπή της νόσου (3% έναντι 9%). Έτσι, η pCR στον προεγχειρητικό συνδυασμό χημειοακτινοθεραπείας καθιερώθηκε σαν σημείο αναφοράς της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου και της ομαδοποίησης των ασθενών σε κλινικές μελέτες με σκοπό να αναγνωριστούν εκ των προτέρων οι ασθενείς που πρόκειται να ωφεληθούν πραγματικά από την προσθήκη προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας. Η χορήγηση νέων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων συνδράμει ίσως στην επίτευξη ακόμα καλύτερων αποτελεσμάτων (40).

Συγχρόνως, η ανεύρεση μοριακών και βιολογικών προγνωστικών δεικτών σε ασθενείς με ΠΚ οδηγεί στη δημιουργία στοχευμένων θεραπειών. Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), όπως το cetuximab, ή έναντι των HER-2/neu αντιγόνων, όπως το Trastuzumab, παρουσιάζει ενθαρρυντικά αποτελέσματα με τη μέση επιβίωση στους 18 μήνες και τη 2-ετή σε 42%. Εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 όπως το celecoxib συνδυάζονται με πλατίνα και 5-FU και ακτινοθεραπεία δίνοντας μέση 2-ετή επιβίωση 17 μηνών και 31% αντίστοιχα (45).

Η αναγκαιότητα χειρουργικής εκτομής μετά την αρχική χημειοακτινοθεραπευτική προσέγγιση εξετάστηκε σε πολλές μελέτες που έδειξαν αυξημένη θνητότητα για την ομάδα που υποβλήθηκε σε χειρουργική θεραπεία. Υπογραμμίζεται γενικά η ανάγκη για περισσότερες μελέτες ώστε να διευκρινισθεί πλήρως ο ρόλος της χημειοακτινοθεραπείας ως αποκλειστικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του πλακώδους οισοφαγικού καρκινώματος. Επί του παρόντος, τα συμπεράσματα της μελέτης των Stahl et al (2005) υποστηρίζουν την χειρουργική επέμβαση μετά από

χημειοακτινοθεραπεία, καθώς δεν αυξάνει ιδιαίτερα την θνητότητα (<10%), περιορίζει την τοπική υποτροπή βελτιώνοντας το ελεύθερο νόσου διάστημα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς μέσω τοπικο-περιοχικού ελέγχου της νόσου (42).

Η χρήση μόνο χημειοακτινοθεραπείας αφήνει πίσω της νεόπλασμα στο 46-58% των ασθενών, ενώ ακόμη και επί περιπτώσεων κλινικής πλήρους ανταπόκρισης (cCR) 20-60% των ασθενών είχε υπολειμματική νόσο στα παρασκευάσματα της οισοφαγεκτομής. Επιπλέον, οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση στην προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία, ωφελήθηκαν όσον αφορά την συνολική τους επιβίωση από την χειρουργική εκτομή με 5-ετή επιβίωση 35%. Εξάλλου, το 43% των ασθενών δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση στην χημειοακτινοθεραπεία, με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να εξακολουθούν να παραμένουν αποκλειστικά εξαρτώμενοι από την χειρουργική εκτομή όσον αφορά την θεραπευτική τους προσέγγιση (43). Επιπλέον υπογραμμίζεται η ανάγκη καθορισμού μοριακών προγνωστικών δεικτών που θα επηρεάσουν τους θεραπευτικούς χειρισμούς και την πρόγνωση των ασθενών μέσω στοχευμένων θεραπειών (36,46).

#### **1.3.3.4 Ποια είναι τελικά η πιο σύγχρονη προσέγγιση;**

Σήμερα η ενδοσκοπική εκτομή (ER) είναι μια λιγότερο επεμβατική θεραπεία για τον πρώιμο καρκίνο του οισοφάγου σε σχέση με την οισοφαγεκτομή και την οριστική CRT. Η ένδειξη για ER αποφασίζεται με βάση τον κίνδυνο μετάστασης στους λεμφαδένες. Η μετάσταση στους λεμφαδένες σπάνια προκαλείται από καρκίνωμα *in situ* ή όγκους που περιορίζονται εντός του βλεννογόνου. Άρα η ER μπορεί να είναι θεραπευτική για αυτούς τους όγκους. Η αναφερόμενη συχνότητα μετάστασης στους λεμφαδένες σε ασθενείς με διεισδυτικό ΠΚ που εισβάλλουν στον μυϊκό βλεννογόνο και σε αυτούς με ελάχιστη διήθηση στην υποβλεννογόνια στοιβάδα (<200 μm κάτω από τον μυϊκό βλεννογόνο) ήταν 9,3% και 19,6%, αντίστοιχα (47,48). Αυτές οι βλάβες θεωρούνται ότι αποτελούν σχετική ένδειξη για ER.

Η μελέτη JCOG 0508 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμένου ER και CRT σε ασθενείς με ΠΚ σταδίου cT1bN0M0 (49). Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με cT1bN0M0 SCCs με μέγεθος όγκου  $\leq 5$  cm και  $\leq 3/4$

περιφέρεια. Η μελέτη έδειξε ότι η στρατηγική ER και CRT είναι αποτελεσματική ως θεραπεία διατήρησης του οισοφάγου για cT1bN0M0 του πλακώδους καρκινώματος.

Η οισοφαγεκτομή παραμένει καθιερωμένη θεραπεία για το ΠΚ σταδίου I παγκοσμίως. Η οισοφαγεκτομή είναι η τυπική θεραπεία για το cT1bN0 ενώ η οριστική CRT μπορεί να είναι η κατάλληλη επιλογή για ασθενείς που αρνούνται ή δεν ανέχονται τη χειρουργική επέμβαση (50).

Στην Ιαπωνία υπάρχει η τάση να διατηρηθεί ο οισοφάγος για το T1bN0 ΠΚ μέσω οριστικής CRT ακόμη και καλούς υποψήφιους για επέμβαση. Η μελέτη JCOG9708 έδωσε οριστική CRT σε στάδιο I και έδειξε ποσοστά συνολικής επιβίωσης 2- και 5 ετών 93% και 76%, αντίστοιχα συγκρίσιμα με αυτά της οισοφαγεκτομής (51).

Η νεοεπικουρική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο εξαιρέσιμο ΠΚ μπαίνει όλο και περισσότερο στο παιχνίδι. Πράγματι τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης μόνο για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ΠΚ δεν είναι ικανοποιητικά. Πολλές δοκιμές για επικουρική ή νεοεπικουρική θεραπεία έχουν διεξαχθεί για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας. Η Εικόνα 1.3.4 δείχνει τις κλινικές μελέτες που αποτελούν τη βάση της τρέχουσας τυπικής θεραπείας για τοπικά προχωρημένο εξαιρέσιμο ΠΚ οισοφάγου. Η δοκιμή JCOG9907 συνέκρινε την προεγχειρητική θεραπεία ακολουθούμενη από οισοφαγεκτομή έναντι οισοφαγεκτομής που ακολουθείται από μετεγχειρητική θεραπεία για ασθενείς με κλινικό στάδιο II/III. Η μελέτη έδειξε ότι η συνολική επιβίωση της προεγχειρητικής ομάδας χημειοθεραπείας ήταν καλύτερη από αυτή της μετεγχειρητικής ομάδας χημειοθεραπείας (52).

Στις δυτικές χώρες, η προεγχειρητική CRT είναι η πιο κοινή τακτική για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο εξαιρέσιμο ΠΚ. Βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης CROSS, η οποία συνέκρινε τη χειρουργική επέμβαση μόνη με νεοεπικουρική CRT που αποτελείται από ακτινοβολία 40 Gy σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη συν πακλιταξέλη ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση (54). Αν και το σχήμα CROSS παρείχε οφέλη επιβίωσης σε ασθενείς και με τους δύο ιστολογικούς υποτύπους, το όφελος επιβίωσης ήταν πιο εμφανές σε εκείνους με ΠΚ παρά σε εκείνους με ΑΚ.

Στο σκέλος της νεοεπικουρικής CRT της CROSS, παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση σε δείγμα από το 49% των ασθενών με ΠΚ και το 23% των ασθενών με ΠΚ (54). Με



βάση αυτά τα υψηλά ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης, η αναγκαιότητα της τυπικής οισοφαγεκτομής μετά από νεοεπικουρική CRT έχει αμφισβητηθεί, ειδικά για ασθενείς που ανταποκρίθηκαν επαρκώς στη νεοεπικουρική CRT.

Study name (year)	Histologic subtype <sup>a</sup>	Treatment arms <sup>b</sup>	Main results <sup>c</sup>	P value
JCOG9204 (2003)	SCC	Surgery alone Surgery + CF	5-year DFS 45% 5-year DFS 55%	0.037
JCOG9907 (2012)	SCC	Surgery + CF CF + surgery	5-year OS 43% 5-year OS 55%	0.04
CROSS (2012)	SCC/AC	Surgery alone CRT + surgery	Median OS 24.0 M Median OS 49.4 M	0.003
JCOG1109 (ongoing)	SCC	CF + surgery DCF + surgery CF-RT + surgery	–	–

<sup>a</sup>SCC squamous cell carcinoma, AC adenocarcinoma  
<sup>b</sup>CF cisplatin + 5-fluorouracil, CRT chemoradiotherapy, DCF docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil, RT radiotherapy  
<sup>c</sup>DFS disease-free survival, OS overall survival

**Εικόνα 1.3.4** Μελέτες που συγκρίνουν προ-ή μετεγχειρητικές θεραπείες με τη χειρουργική επέμβαση. Από: Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. Surg Today. 2020 Jan;50(1):12-20. Epub 2019 Sep 18. Erratum in: Surg Today. 2020 Apr;50(4):425.

Η δοκιμή preSANO καθόρισε μερικώς την ακρίβεια της ανίχνευσης της υπολειπόμενης νόσου μετά από νεοεπικουρική CRT με διαφορετικές διαγνωστικές προσεγγίσεις. Έδειξε ότι η κλινική αξιολόγηση με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, βιοψίες με δάγκωμα, αναρρόφηση ύποπτων λεμφαδένων και PET-CT με λεπτή βελόνα είναι μια σχετικά επαρκής προσέγγιση ελέγχου [55].

### 1.3.3.5 Πρόγνωση στο πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα

Ο καθορισμός προγνωστικών δεικτών της υποτροπής μετά από δυνητικά θεραπευτική εκτομή (R0 εκτομή), όπως και της 5-ετούς επιβίωσης, είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική διαφοροποίηση των θεραπευτικών χειρισμών, εξατομικεύοντας τους για κάθε ασθενή. Παράλληλα μπορούν να καθοριστούν

ακριβέστερα οι ενδείξεις συνοδών θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας ή της χρήσης βιολογικών παραγόντων για στοχευμένη θεραπεία.

### 1.3.3.6 Μοριακοί προγνωστικοί δείκτες

Αρκετές μελέτες διενεργήθηκαν με σκοπό να διαλευκάνουν τη βιολογική συμπεριφορά του πλακώδους οισοφαγικού καρκίνου. Η αναγνώριση μοριακών παραμέτρων μπορεί να οδηγήσει στην πρόωμη διάγνωση, στην ακριβέστερη σταδιοποίηση, στην επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής, στον καθορισμό της αποτελεσματικότητας της προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας, στην χρήση στοχευμένων θεραπειών, στην πρόγνωση της νόσου και την παρακολούθηση της εξέλιξης των ασθενών (follow up) μετά κάθε θεραπευτική επιλογή.

Πληθώρα γονιδίων και πρωτεϊνών έχουν μελετηθεί στους ασθενείς με πλακώδη οισοφαγικό καρκίνο. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των πρωτεϊνών Cyclin B1, E-cadherin, Bag-1 και heat-shock protein 70 χρησιμοποιούνται στην παθολογοανατομική ταξινόμηση των πλακωδών οισοφαγικών καρκινωμάτων αλλά δύσκολα χρησιμοποιούνται στη κλινική πρακτική. Η αναστολή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου αποτελεί το πρώτο βήμα στην διαδικασία της οισοφαγικής καρκινογένεσης και συνδέεται με τη συντήρηση της τελομεράσης. Το κύτταρο ωθείται έτσι σε συνεχή διαίρεση και πολλαπλασιασμό. Ταυτόχρονα λαμβάνει χώρα απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και pRb που απενεργοποιούν την διαδικασία της απόπτωσης (56,57).

Οι πρωτεΐνες αυτές είναι ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου. Ο κυτταρικός κύκλος ελέγχεται κύρια μέσω δύο συγκεκριμένων ογκοκατασταλτικών οδών: της οδού του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 (p14-MDM2-p53-p21) και της οδού της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος pRb (p16-cyclin D1-pRb). Η απώλεια του ελέγχου των δύο αυτών οδών οδηγεί σε πλακώδη οισοφαγική καρκινογένεση, σε υπερέκφραση της Cyclin D1, σε απενεργοποίηση της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος pRb και τελικά σε συνεχή κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, οδηγούν στην μη φυσιολογική επιδιόρθωση του κυτταρικού DNA, και κατ' επέκταση σε πολλαπλασιασμό κυττάρων. Τα μέχρι σήμερα ευρήματα συνηγορούν μάλλον υπέρ της πρώιμης απώλειας της ογκοκατασταλτικής δράσης του γονιδίου p53. Οι περισσότερες μελέτες έχουν αποδώσει προγνωστική σημασία στην μετάλλαξη του γονιδίου p53 ή στην αυξημένη συγκέντρωση p53 πρωτεΐνης στα καρκινικά κύτταρα, συνδέοντας τα με μικρότερη συγκριτικά επιβίωση. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια p21waf1/CIP1 και p16INK4a, είναι αναστολείς της δράσης της κυκλίνης και με την δράση τους επιτρέπουν στο γονίδιο p53 να προκαλέσει αναστολή του κυτταρικού κύκλου στην φάση G1. Φαίνεται ότι η παρουσία τους μαζί με τη παρουσία wild-type p53 βελτιώνει την ανταπόκριση στην χημειοακτινοθεραπεία και την πρόγνωση σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου. Επιπλέον, η καταστολή του p16INK4a γονιδίου εμφανίζεται κατά τα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης και όταν συνοδεύεται από υπερέκφραση της Cyclin D1 συνδέεται με κακή πρόγνωση (56,58).

Η πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος pRb σαν κύριο ρόλο έχει την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ο συνδυασμός της υπερ-έκφρασης του ογκογονιδίου cyclin D1 και της απενεργοποίησης των γονιδίων p53 και pRB διακόπτει την απόπτωση καθιστώντας τα κύτταρα «αθάνατα».

Μέχρι το στάδιο αυτό τα κύτταρα δεν παρουσιάζουν ακόμα κακοήθη εξαλλαγή. Οι πρόσθετες γενετικές μεταβολές που απαιτούνται για εξαλλαγή είναι η υπερέκφραση των υποδοχέων της οικογένειας epithelial growth factor receptor (EGFR-family), erbB-1 (EGFR), erbB-2 (HER2), erbB-3 και erbB-4, η ενεργοποίηση του μονοπατιού της phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3K), η απώλεια της έκφρασης του Transforming growth factor-β (TGF-β), η υπερέκφραση των c-myc ογκογονιδίων και η αύξηση στα επίπεδα iNOS, COX-2 και β-catenin που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη μεταστάσεων (59).

#### **1.3.3.7 Κλινικοί και παθολογικοί προγνωστικοί δείκτες**

Ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί της 5ετούς επιβίωσης έχουν αναγνωρισθεί από σειρά μελετών οι εξής:

1. Η ηλικία του ασθενούς > 65 ετών, το μέγεθος του όγκου > 5 εκ και η παρουσία απόφραξης του αυλού του οργάνου
2. Η ύπαρξη εκτεταμένης διήθησης του οισοφαγικού τοιχώματος (T stage – ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ). Ασθενείς με όγκους T1 και T2 παρουσιάζουν 5-ετή επιβίωση 77%, ενώ με T3 φτάνει τους 25 μήνες (59).
3. Η ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων (N stage). Είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης της 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών. Η 3-ετής και η 5-ετής επιβίωση χωρίς λεμφαδενική διασπορά της νόσου είναι 87% και 79% ενώ σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες είναι 65% και 59% αντίστοιχα.
4. Ο αριθμός, το πηλίκo των διηθημένων λεμφαδένων και η παρουσία λεμφαδενικών μικρομεταστάσεων. Ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων σχετίζεται με την 5-ετή επιβίωση καθώς ασθενείς με ένα θετικό λεμφαδένα παρουσιάζουν 5-ετή επιβίωση 65%, με δύο 51% και με περισσότερους από δύο 20% (60). Το πηλίκo των θετικών λεμφαδένων άνω του 10% έχει επίσης κακή προγνωστική αξία επίσης (59,61).
5. Ασθενείς με ενδοτοιχωματικές μεταστάσεις παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένο ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης της τάξης του 17%.
6. Η ύπαρξη προχωρημένου σταδίου κατά TNM, η διαφοροποίηση (grade) του όγκου, η φλεβική διήθηση
7. Η επίτευξη και ο βαθμός ανταπόκρισης στην χορήγηση προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας αποτελεί προγνωστικό δείκτη για τη R0 εκτομή, για την επιλογή ασθενών που θα ωφεληθούν από μία εκτεταμένη επέμβαση. Σχετίζεται με την πρόγνωση (η 3-ετής επιβίωση μπορεί να διπλασιασθεί από 38% σε 71%)
8. Το διηθητικό ή απωθητικό μοντέλο ανάπτυξης του όγκου (pushing/cohesive) κυρίως για όγκους σταδίου II (58-60)

Η παρουσία θετικών λεμφαδένων μειώνεται σημαντικά όσο αυξάνεται ο βαθμός παθολογικής ανταπόκρισης στην προεγχειρητικά χορηγούμενη θεραπεία επιτυγχάνοντας έτσι έλεγχο και των δύο πιο σημαντικών προγνωστικών παραγόντων, όπως το στάδιο κατά N και το στάδιο κατά T (61). Η 5-ετής επιβίωση ασθενών με δυνητικά ριζικά εξαιρέσιμο ΠΚ είναι συνδεδεμένη με την δυνατότητα επίτευξης R0 εκτομής, που μπορεί να οδηγήσει σε 41% 5-ετή επιβίωση. Αντίθετα, ασθενείς με R1 ή R2 εκτομή παρουσιάζουν κακή πρόγνωση και σχεδόν μηδενική τριετή επιβίωση (62).

## 1.4 Αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου

Στον εικοστό αιώνα τα καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων αποτελούσαν την πλειοψηφία των νεοπλασμάτων του οισοφάγου. Ωστόσο, η επίπτωση του αδενοκαρκινώματος (ΑΚ) του οισοφάγου αυξήθηκε τα τελευταία χρόνια με ταχύ ρυθμό. Το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου είναι ένας υψηλά θανατηφόρος καρκίνος. Τα ποσοστά επιβίωσης έχουν βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια σε ορισμένες χώρες αλλά η 5ετής επιβίωση είναι ακόμα χαμηλή. Ένα καλύτερο ποσοστό επιβίωσης μεταξύ ασθενών με καρκίνο που προέρχεται από οισοφάγο Barrett φαίνεται να υπάρχει σε σύγκριση με κακοήθειες του οισοφάγου χωρίς Barrett γεγονός που ίσως οφείλεται στα συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης που οδηγούν σε συχνές γαστροσκοπήσεις και θέτουν τη διάγνωση νωρίτερα.

Η επιδημιολογία του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου αλλάζει. Πριν από τα μέσα της δεκαετίας του 1970, το αδενοκαρκίνωμα αποτελούσε λιγότερο από το 5% του συνόλου. Στη συνέχεια, η επίπτωσή του αυξήθηκε γρήγορα στις ΗΠΑ και σε μεγάλα τμήματα της Ευρώπης. Στον λευκό ανδρικό πληθυσμό των ΗΠΑ η αναφερόμενη ετήσια αύξηση ήταν κοντά στο 10%. Οι λόγοι της αυξανόμενης συχνότητας εξακολουθούν να είναι άγνωστοι, αλλά σημαντικές ενδείξεις έχουν βρεθεί πρόσφατα. Αν και η συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινώματος έχει αυξηθεί είναι ακόμα μια σπάνια νόσος. Ο αριθμός σε νέα κρούσματα ανά 100.000 λευκούς άνδρες κατά τη διάρκεια του έτους το 2000 κυμαινόταν μεταξύ 1 και 5. Η επίπτωση του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος αυξάνεται με την ηλικία, είναι υψηλότερο σε Μεγάλη Βρετανία, σε Αυστραλία, Κάτω Χώρες και Ηνωμένες Πολιτείες. Περιοχές χαμηλής συχνότητας είναι οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης και η Σκανδιναβία (63).

### 1.4.1 Αιτιολογικοί παράγοντες

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ο οισοφάγος Barrett. Η αυξανόμενη επίπτωσή της μπορεί να αποδοθεί στις διαιτητικές συνήθειες, τις αλλαγές στον τρόπο ζωής και το σωματότυπο.

Σημαντικότερος παράγοντας για αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου είναι ο οισοφάγος του Barrett, δευτερογενής σε μακροχρόνια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Οι ασθενείς

με αυτόν τον προκακοήθη βλεννογόνο έχουν υπερβολικό κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος που είναι 30-60 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Εννεαπλασιασμένος φαίνεται να είναι ο κίνδυνος αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου μεταξύ ασθενών με ενδοσκοπικά επιβεβαιωμένη οισοφαγίτιδα. Αν και η συχνότητα της ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος σε οισοφάγο Barrett θεωρείται αρκετά υψηλή, ο κίνδυνος είναι περίπου 0,5% ετησίως.

Φάρμακα χαλάρωσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα σε μακροχρόνια χρήση φαρμάκων προκαλούν γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Πιθανός συσχετισμός υπάρχει με τις νιτρογλυκερίνες, αμινοφυλλίνη, αγωνιστές β-υποδοχέα, αντιχολινεργικά και βενζοδιαζεπίνες για περισσότερα από 5 χρόνια.

Το αλκοόλ είναι πιθανώς σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας. Το κάπνισμα αυξάνει επίσης τον κίνδυνο αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου ιδιαίτερα σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett. Η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος-BMI > 30) είναι κοινή στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ένα υψηλό BMI έχει βρεθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες. Σε άτομα με BMI άνω του 30 ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος οισοφάγου έχει βρεθεί να είναι 16 σε σύγκριση με BMI= 22. Η μόλυνση από *Helicobacter pylori* ίσως να παρέχει προστατευτική επίδραση αν και σε μερικές μελέτες συνδέθηκε με έναν σχετικό κίνδυνο ΑΚ 0,3. Τέλος η αύξηση της όξινης έκθεσης του οισοφάγου σε παθήσεις όπως το σύνδρομο Zollinger-Ellison ή άλλες καταστάσεις όπως η χειρουργική μυοτομή ή το σκληρόδερμα, συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο (63).

#### **1.4.2 Γενετικοί παράγοντες**

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι σποραδικές. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το 7% των ασθενών με οισοφάγο Barrett ή ΑΚ του οισοφάγου έχουν τουλάχιστον έναν εξ αίματος συγγενή προσβεβλημένο από τη νόσο. Επιπλέον, μεταλλάξεις στη βλαστική γραμμή των γονιδίων MSR1, ASCC1 και CTHRC1 φαίνεται να σχετίζονται ενδεχομένως με κληρονομικές περιπτώσεις (64).

Type of cellular pathway/factor	Marker/type of change	Response to neoadjuvant therapy
Growth factor receptors	HER2/neu protein/gene expression ↓	↑
Angiogenetic factors	Cox-2 protein expression ↑	↓
	VEGF protein expression ↓	↑
	TP protein expression ↓	↑
Tumor suppressor gene	p53 protein expression negative/positive (controversial)	↓↑
Cell cycle regulators	p21 protein expression ↑	↑
DNA repair system	ERCC1 gene expression ↓	↑
Apoptotic factors	Survivin gene expression ↓	↑

**Table 2** Prognostic molecular factors in outcome of esophageal cancer

Type of cellular pathway/factors	Marker/type of change	Correlation with clinicopathologic factors/survival
Growth factor receptors	EGFR protein expression ↑	Local recurrence ↑ Depth of tumor invasion ↑ Lymph node metastases ↑ survival ↓
Angiogenetic factors	Cox-2 protein expression ↑	Metastases ↓, tumor stage ↓
	bFGF protein expression ↑	Depth of tumor invasion ↑ Lymph-node metastasis ↑ TNM stage ↑
	TGF-α protein expression ↑	Cancer-specific death ↓ Survival ↑
	TGF-β receptor (type 1 and 2) protein expression ↓	Depth of tumor invasion ↑ Lymph node metastasis ↑ Survival ↓
	VEGF protein expression ↑ (in squamous cell cancer)	Metastases ↑, tumor stage ↑ Depth of tumor invasion ↑ Lymph-node metastasis ↑ Survival ↓
Tumor suppressor gene	p53 protein expression positive	Survival ↓
	p16 protein expression positive	Survival ↑
Cell cycle regulators	Cyclin D1 protein expression ↑	Survival ↓
	p21 protein expression ↑	Survival ↑
	p27 protein expression ↓	Survival ↑
DNA repair system	ERCC 3 protein expression ↓	Tumor progression ↑, tumor stage ↑ Survival ↓
Apoptotic factors	ERCC1 gene expression ↓	Risk of cancer recurrence ↑, survival ↓
	Bax protein expression ↑	Survival ↑
	Bcl-2 protein expression ↑	Histological gradesurvival ↑, T/N grade ↑
	Bcl-X protein expression ↑	Histological grade ↑, T/N grade ↑, Survival ↓
Matrix metalloproteinases	MMP-7 protein expression ↑	Nodal metastasis ↑
	MMP-9 protein expression ↑	Depth of tumor invasion ↑, nodal metastasis ↑, tumor stage ↑, survival ↓
	MMP-2 protein expression ↑	Depth of tumor invasion ↑, tumor stage ↑ Vascular/lymphatic vessel invasion ↑ Survival ↓
	MMP-11 protein expression ↑	Survival ↓

**Εικόνα 1.4.1** Κυτταρικοί παράγοντες και μονοπάτια που σχετίζονται με τον οισοφαγικό καρκίνο. Vallböhmer D et al. Predictive and prognostic molecular markers in outcome of esophageal cancer. Dis Esophagus. 2006;19(6):425-32.(56)

Οι προγνωστικοί δείκτες είναι σημαντικοί για μια προσαρμοσμένη (άκτινο-) χημειοθεραπεία με αυξημένη αποτελεσματικότητα και μειωμένη τοξικότητα. Πρόσφατα δυνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αναγνωρίστηκαν σε μοριακή βάση όπως υποδοχείς αυξητικού παράγοντα, ένζυμα αγγειογένεσης, ρυθμιστές κυτταρικού κύκλου, ένζυμα που εμπλέκονται στο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA, στην απόπτωση και ογκοκατασταλτικά γονίδια. Η συσχέτισή τους με την πρόγνωση απαιτεί προοπτικές μελέτες για την επικύρωσή τους ως δείκτες στην αντιμετώπιση του καρκίνου του οισοφάγου (65). Πολλοί τέτοιοι παράγοντες και η έκφρασή τους στον καρκίνο του οισοφάγου φαίνονται στην Εικόνα 1.4.1.

Η υπερέκφραση του γονιδίου HER-2 σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ανταπόκρισης στη τραστοζουμάμπη. Τα ογκοκατασταλτικά p21 και p53 έχουν συσχετιστεί με ανταπόκριση σε προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία, παρόλο που σχετικές μελέτες είναι λιγοστές. Υψηλά επίπεδα σουρβιβίνης (αναστολέας απόπτωσης) σχετίζονται με χειρότερη έκβαση μετά από τη νεοεπικουρική θεραπεία (66). Μεταλλάξεις των RAS και BRAF βρίσκονται στο 32% αδενοκαρκινωμάτων από Barrett ως πρώιμο γεγονός στην γένεση του αδενοκαρκινώματος (67,68).

Μεταλλάξεις που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο (CDKN2A, RB1, NFE2L2, CHEK1, and CHEK2), ή τη διαφοροποίηση (NOTCH1 and NOTCH3) έχουν βρεθεί σε 2–10% των οισοφαγικών καρκίνων και πολλά γονίδια του κυτταρικού κύκλου υπερεκφράζονται (CCND1 σε 46.4% , CDK4/CDK6 σε 23.6% και MDM2 σε 5.7% των περιπτώσεων). Ο Epidermal growth factor receptor (EGFR) υπερεκφράζεται στο 59.6–76% των ΑΚ και σχετίζεται με κακή πρόγνωση (69).

### **1.4.3 Θεραπευτική προσέγγιση στο αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου**

#### **1.4.3.1 Χειρουργική αντιμετώπιση**

Εντοπίζεται σχεδόν πάντοτε κάτω από το διχασμό της τραχείας. Η κατάσταση των λεμφαδένων και η εξαιρεσιμότητα είναι οι βασικοί παράγοντες που καθορίζουν τον θεραπευτικό αλγόριθμο.



Επιφανειακές αλλοιώσεις σταδίου Tis ή T1a και διαμέτρου μικρότερης των 15-20 χιλ. αντιμετωπίζονται με ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή. Εφόσον προκύψουν από την ιστολογική εξέταση χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου ή υποβλεννογόνια διήθηση, η χειρουργική εκτομή είναι απαραίτητη (70).

Η ένδειξη για ενδοσκοπική εκτομή σε ασθενείς με ΑΚ βασίζεται στα ίδια κριτήρια που χρησιμοποιούνται για το πλακώδες. Δεν είναι όμως ξεκάθαρος ο κίνδυνος μετάστασης στους λεμφαδένες σε πρώιμο στάδιο. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι η λεμφική εισβολή, η κακή διαφοροποίηση και το μέγεθος της βλάβης > 30 mm είναι παράγοντες που σχετίζονται με τη μετάσταση στους λεμφαδένες σε ασθενείς με βλεννογόνο ή υποβλεννογόνο ΑΚ. Μέχρι τα 500 μΜ υποβλεννογονικής εισβολής, η μετάσταση στους λεμφαδένες φαίνεται να είναι μικρή με εξαίρεση στην συνύπαρξη των παραπάνω. Σε πρώιμα στάδια φαίνεται να έχει χαρακτηριστικά που μοιάζουν στον πρώιμο γαστρικό καρκίνο (47,71).

Αλλοιώσεις που διηθούν τη μυϊκή στιβάδα χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή μπορούν να αντιμετωπισθούν με δια-διαφραγματική οισοφαγεκτομή. Για αλλοιώσεις σταδίου T1b N0M0-T2N0M0 έχει ένδειξη η χειρουργική εκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό δύο πεδίων (47). Σε μια μελέτη ασθενείς με 1-8 προσβεβλημένους λεμφαδένες φάνηκε ότι ο εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός δύο πεδίων βελτιώνει σημαντικά την 5-ετή επιβίωση κατά 45% (30).

#### **1.4.3.2 Επικουρική θεραπεία**

Η προεγχειρητική και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία βελτιώνει σημαντικά την 5-ετή ελεύθερης νόσου επιβίωση και τη 5-ετή συνολική επιβίωση σε ασθενείς με εξαιρέσιμα αδενοκαρκινώματα του στομάχου και του κατώτερου οισοφάγου (47). Επιπλέον, η επικουρική χημειοακτινοθεραπεία αυξάνει την επιβίωση και το τοπικό έλεγχο της νόσου. Βρέθηκε όφελος τόσο στη συνολική επιβίωση όσο και στη μειωμένη τοπική υποτροπή (72).

Ο συνδυασμός χημειοακτινοθεραπείας έναντι ακτινοθεραπείας μελετήθηκε στην τυχαιοποιημένη μελέτη RTOG 85-01. Οι ασθενείς που έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση ως προς την 5-ετή συνολική επιβίωση (27% έναντι μηδενικής επιβίωσης) (73).

Διαφορετικές δόσεις ακτινοθεραπείας επίσης έτυχαν προσοχής. Χορηγήθηκαν δύο διαφορετικές δόσεις ακτινοθεραπείας με το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα (5-FU και σισπλατίνη). Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στη μέση επιβίωση και την τοπική υποτροπή μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών καθόρισαν την οριστική χημειοακτινοθεραπεία ως βασική θεραπεία για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του οισοφάγου (74). Οριστική χημειοακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί επίσης σε ασθενής υψηλού κινδύνου για χειρουργική εκτομή, σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του τραχηλικού οισοφάγου ή εφ' όσον ο ασθενής απορρίψει το χειρουργείο. Νεότεροι συνδυασμοί (δοσεταξέλη με σισπλατίνη και καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) δίνουν επίσης καλές αποκρίσεις. Το σχήμα FOLFOX-4 αυξάνει το χρόνο μέχρι την υποτροπή και τη μέση συνολική επιβίωση (47,75,76).

Για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικά αδενοκαρκινώματα στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής με υπερέκφραση HER-2, η τραστοζουμάμπη μπορεί να χορηγηθεί. Η μελέτη ToGA, η οποία συνέκρινε την καθιερωμένη χημειοθεραπεία με ή χωρίς τραστοζουμάμπη έδειξε σημαντική αύξηση στη μέση ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωση, στο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και στη μέση συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν τραστοζουμάμπη (77,78,79).

### **1.4.3.3 Επιλογή θεραπείας**

Η χειρουργική επέμβαση είναι η θεραπεία εκλογής για περιορισμένη νόσο (cT1–T2N0M0), ανεξάρτητα από τον ιστολογικό υπότυπο. Η οριστική CRT προτείνεται για ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση οισοφάγου ή που είναι ιατρικά ακατάλληλοι για σοβαρή χειρουργική επέμβαση (80,81).

Η προεγχειρητική CRT είναι η πιο κοινή τακτική για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο εξαιρέσιμο SCC και βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης CROSS που έδειξε οφέλη επιβίωσης και στους δύο ιστολογικούς υποτύπους αλλά περισσότερο στο πλακώδες. Η θεραπεία έδωσε πλήρη παθολογική ανταπόκριση στο 49% των ασθενών με πλακώδες και στο 23% των ασθενών με ΑΚ θέτοντας σε αμφισβήτηση την

αναγκαιότητα της οισοφαγεκτομής (54,55). Η μελέτη για τον έλεγχο της επιτήρησης (preSANO, SANO) εμπλέκει και το ΑΚ (55).

Για τον τοπικά εξαιρέσιμο ΑΚ στη Δύση, πολλές μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της νεοεπικουρικής ή περιεγχειρητικής θεραπείας έναντι της χειρουργικής μόνο (Εικόνα 1.4.2).

Study name (year)	Histologic subtype <sup>a</sup>	Treatment arms <sup>b</sup>	Main results <sup>c</sup>	P value
OEO2 (2002)	SCC, AC	Surgery alone CF + surgery	5-year OS 17% 5-year OS 23%	0.03
MAGIC (2006)	Esophagogastric AC	Surgery alone ECF + surgery + ECF	5-year OS 23% 5-year OS 36%	0.009
FNCLCC-FFCD 9703 (2011)	Esophagogastric AC	Surgery alone CF + surgery (+CF)	5-year OS 24% 5-year OS 38%	0.02
CROSS (2012)	SCC, AC	Surgery alone CRT + surgery	Median OS 24.0 M Median OS 49.4 M	0.003
FLOT4 (2017)	Esophagogastric AC	ECF or ECX + surgery + ECF or ECX FLOT + surgery + FLOT	Median OS 35 M Median OS 50 M	0.012
Neo-AEGIS (ongoing)	Esophagogastric AC	CRT + surgery (CROSS) Peri CT (ECF, ECX, EOF, EOX)	-	-
ESOPEC (ongoing)	Esophagogastric AC	CRT + surgery (CROSS) FLOT + surgery + FLOT	-	-
TOPGEAR (ongoing)	Esophagogastric AC	Peri CT (ECF/ECX) Peri CRT (ECF + CRT + surgery + ECF/ECX)	-	-

<sup>a</sup>SCC squamous cell carcinoma, AC adenocarcinoma  
<sup>b</sup>CF cisplatin + 5-fluorouracil, ECF epirubicin + cisplatin + 5-fluorouracil, CRT chemoradiotherapy, ECX epirubicin + cisplatin + xeloda, FLOT 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin + taxotere, DCF docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil, Peri CT perioperative chemotherapy  
<sup>c</sup>DFS disease-free survival, OS overall survival

**Εικόνα 1.4.2** Μελέτες που συγκρίνουν προ-ή μετεγχειρητικές θεραπείες με τη χειρουργική επέμβαση. Από: Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. Surg Today. 2020 Jan;50(1):12-20. Epub 2019 Sep 18. Erratum in: Surg Today. 2020 Apr;50(4):425.

Στην Ιαπωνία δεν έχει ακόμη πλήρως καθιερωθεί λόγω του περιορισμένου αριθμού περιπτώσεων ΑΚ (47). Η μελέτη OEO2 έδειξε ότι η νεοεπικουρική θεραπεία αύξησε τη συνολική επιβίωση πιο αποτελεσματικά από τη χειρουργική επέμβαση μόνο σε ένα δείγμα με 66% ΑΚ (82). Στην MAGIC για ΑΚ που συνέκρινε την περιεγχειρητική (επιρουβικήνη, σισπλατίνη, 5FU- ECF σχήμα) πριν και μετά την επέμβαση μόνο με χειρουργική επέμβαση έδειξε 5ετή επιβίωση 36% έναντι 23% της επέμβασης μόνο (83). Στην FNCLCC-FFCD, η περιεγχειρητική ομάδα χημειοθεραπείας ήταν

σημαντικά καλύτερη στην συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα που υποβλήθηκε σε επέμβαση μόνο. Η CROSS επίσης έδειξε την αποτελεσματικότητα της νεοεπικουρικής CRT σε ασθενείς με ΑΚ (47). Η FLOT4 μελέτησε ένα τριπλό σχήμα με βάση τη δοσεταξέλη (φθοροουρακίλη συν λευκοβορίνη, οξαλιπλατίνη και ταξάνη) ως περιεγχειρητική χημειοθεραπεία για ΑΚ και έδειξε επίσης καλύτερη συνολική επιβίωση (84). Αρκετές δοκιμές φάσης III που συγκρίνουν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία με νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία για ΑΚ βρίσκονται σε εξέλιξη όπως φαίνεται στη παραπάνω Εικόνα 1.4.2 (47).

## 1.5 Σύγχρονες προσεγγίσεις στο καρκίνο του οισοφάγου

### 1.5.1 Οριστική χημειοακτινοθεραπεία και σωστική οισοφαγεκτομή

Η οριστική CRT (dCRT) με θεραπευτικό σκοπό είναι μια εναλλακτική λύση στην οισοφαγεκτομή για ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία ή είναι ακατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση. Για ασθενείς με πλακώδες κλινικού σταδίου I η μελέτη JCOG0502 έδειξε ότι η οριστική CRT είναι ισάξια της οισοφαγεκτομής (85). Η μελέτη JCOG9906 διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της CRT για ασθενείς με στάδιο II/III σε ΠΚ. Η μελέτη JCOG9907 συνέκρινε την προεγχειρητική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση έναντι επέμβασης που ακολουθείται από μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Και οι δύο έδειξαν ότι η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά καλύτερη στην ομάδα προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, ακολουθούμενη από την ομάδα οισοφαγεκτομής από ό,τι στην ομάδα CRT. Για ασθενείς με cStage II/III σε πλάκωδες καρκίνωμα η CRT δεν είναι τυπική θεραπεία αλλά μια εναλλακτική λύση όπου χρειάζεται (86,87).

Η οισοφαγεκτομή διάσωσης μπορεί να προσφέρει μια ευκαιρία ίασης όταν η οριστική CRT αποτύχει αλλά σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Μια υψηλή δόση ακτινοβολίας  $\geq 60$  Gy είναι βασικός παράγοντας για μετεγχειρητικές επιπλοκές (47). Η δοκιμή INT0123 RTOG 94-05 συνέκρινε τον τοπικό έλεγχο, την επιβίωση και την τοξικότητα που σχετίζεται με τη CRT χρησιμοποιώντας ακτινοθεραπεία υψηλής δόσης (64,8 Gy έναντι 50,4 Gy). Η υψηλότερη δόση ακτινοβολίας δεν αύξησε την επιβίωση ή τον τοπικό έλεγχο και η τυπική δόση ακτινοβολίας για οριστική CRT θεωρείται ότι είναι 50,4 Gy (74).

Ένα τροποποιημένο σχήμα RTOG εφαρμόστηκε σε καρκίνωμα οισοφάγου σταδίου II-III. Πλήρης ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε 36 από τους 51 ασθενείς (70,6%) με ποσοστά συνολικής επιβίωσης 1 και 3 ετών στο 88,2% και 63,8%, αντίστοιχα. Οισοφαγεκτομή διάσωσης έγινε σε 8 ασθενείς χωρίς θάνατο (85).

Η JCOG0909 διερεύνησε την αποτελεσματικότητα και της ασφάλεια της CRT με το τροποποιημένο σχήμα RTOG με θεραπεία διάσωσης για τοπική υποτροπή σε ασθενείς με ΠΚ σταδίου II/III. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 59%, το ποσοστό συνολικής επιβίωσης 3 ετών ήταν 74,2% και η 3ετής επιβίωση χωρίς οισοφαγεκτομή

ήταν 63,6%. Μείζονες επιπλοκές αναπτύχθηκαν σε 20,2%. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η CRT με το τροποποιημένο σχήμα RTOG είναι μια πολλά υποσχόμενη επιλογή για τη διατήρηση του οισοφάγου (88).

### **1.5.2 Μη εξαιρέσιμος καρκίνος του οισοφάγου.**

Η οριστική CRT είναι η τυπική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο, μη εξαιρέσιμο καρκίνο του οισοφάγου. Η οριστική CRT με ακτινοθεραπεία 60 Gy με πλατίνα και 5FU για ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου T4 και/ή M1 λεμφαδένων δίνει πλήρη ανταπόκριση στο 33% (89). Η μελέτη JCOG9516 έδωσε απόκριση στο 68,3%, πλήρη απόκριση στο 15%, διάμεσο χρόνο επιβίωσης 10 μήνες και επιβίωση 2ετίας 31,5% ενώ η JCOG0303 παρόμοιες επιβιώσεις και τοξικότητα με μικρή και μεγάλη δόση ακτινοβολίας (47). Η μελέτη KDOG0501 εφήρμοσε την οριστική CRT με το σχήμα DCF για τοπικά προχωρημένο πλακώδες με κλινική πλήρη ανταπόκριση 52,4% και 3ετή επιβίωση 43,9% (47).

### **1.5.3 Χειρουργική μετατροπής**

Αν και η θεραπεία μετατροπής πραγματοποιείται συνήθως για ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, η κλινική σημασία μιας τέτοιας στρατηγικής για ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου παραμένει ασαφής. Η διαθεσιμότητα αποτελεσματικών σχημάτων χημειοθεραπείας και η ανάπτυξη καινοτόμων χειρουργικών τεχνικών οδήγησαν σε περισσότερες περιπτώσεις που κάποτε θα θεωρούνταν ανεγχείρητες τώρα να είναι εξαιρέσιμες μετά τη θεραπεία. Αυτή η στρατηγική είναι γνωστή ως θεραπεία μετατροπής και η χειρουργική επέμβαση που εκτελείται ονομάζεται χειρουργική επέμβαση μετατροπής. Σε μια Ιαπωνική μελέτη διερευνήθηκε η επαγωγική χημειοθεραπεία με χρήση DCF και επακόλουθη χειρουργική επέμβαση μετατροπής για μη εξαιρέσιμο τοπικά προχωρημένο SCC οισοφάγου. Είκοσι από τους 48 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μετατροπής και η εκτομή R0 επιτεύχθηκε σε 19 (39,6%). Πιθανά η επιλογή με χημειοθεραπεία επαγωγής DCF ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση μετατροπής είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο μη εξαιρέσιμο πλακώδες καρκίνωμα (90).

#### **1.5.4 Ανοσοθεραπεία για τον καρκίνο του οισοφάγου**

Η πρωτεΐνη του προγραμματισμένο θανάτου-1 (PD-1), μαζί με τον συνδέτη της (PD-L1) αναστέλλουν την απόκριση των Τ κυττάρων στα καρκινικά κύτταρα (91). Το nivolumab (αντίσωμα αντι-PD-1) δοκιμάστηκε ως μονοθεραπεία για μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου σε ασθενείς ανθεκτικούς στην τυπική χημειοθεραπεία. Πλήρης απόκριση βρέθηκε στο 17% των ασθενών και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 10,8 μήνες (85). Το pembrolizumab, ένα αντι-PD1 αντίσωμα μελετήθηκε στην KEYNOTE-028. Ασθενείς με προχωρημένους όγκους είχαν ποσοστό ανταπόκρισης στο 28% για τους ασθενείς με ΠΚ και στο 40% για ΑΚ και διάμεση συνολική επιβίωση 7,0 μήνες (47). Στη μελέτη KEYNOTE-181 συγκρίθηκε το pembrolizumab με τη χημειοθεραπεία. Η pembrolizumab ήταν ανώτερη από τη χημειοθεραπεία για τη συνολική επιβίωση (47,92).

#### **1.5.5 Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική οισοφάγου**

Η ελάχιστα επεμβατική οισοφαγεκτομή (Minimally Invasive Esophagectomy-MIE) με χρήση θωρακοσκόπησης ή/και λαπαροσκόπησης γίνεται όλο και πιο συχνά. Έχουν διεξαχθεί δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της MIE σε σύγκριση με την παραδοσιακή ανοιχτή οισοφαγεκτομή (Open Esophagectomy).

Η μελέτη TIME συνέκρινε τη MIE με την OE για τον καρκίνο του οισοφάγου cT1-3, N0-1, M0. Η πνευμονική λοίμωξη μέσα στις πρώτες 2 εβδομάδες και η παραμονή στο νοσοκομείο ήταν μικρότερη για την MIE. Η βραχυπρόθεσμη ποιότητα ζωής ήταν καλύτερη στην ομάδα MIE. Δεν υπήρξε διαφορά στην ελεύθερη νόσου ή στη συνολική 3ετή επιβίωση για την OE και την MIE (93).

Η μελέτη MIRO συνέκρινε τη διαθωρακική ανοιχτή επέμβαση έναντι μιας υβριδικής ελάχιστα επεμβατικής προσέγγισης χρησιμοποιώντας λαπαροσκοπική προσέγγιση (υβριδική διαδικασία). Η υβριδική τεχνική φάνηκε καλύτερη στις διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές και το ποσοστό επιβίωσης 3ετίας ήταν 67% για την ομάδα της υβριδικής διαδικασίας και 55% για το ανοικτό χειρουργείο (94).

Αντίθετα μια Ιαπωνική μελέτη βρήκε τη συνολική νοσηρότητα σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα MIE από ό,τι στην ομάδα OE (44,3% έναντι 40,8%), και μεγαλύτερα ποσοστά αναστομωτικής διαφυγής και επανεγχείρισης εντός 30 ημερών στην ομάδα MIE από ό,τι στην ομάδα OE (95). Μια άλλη μελέτη ανέδειξε μεγαλύτερο χειρουργικό χρόνο στην ομάδα MIE, μικρότερη απώλεια αίματος, μικρότερη συχνότητα της ατελεκτασίας αλλά παρόμοια συχνότητα της πνευμονίας. Το ποσοστό επανεπέμβασης εντός 30 ημερών ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα MIE από ό,τι στην ομάδα OE (96).

Η μεσοθωρακικά υποβοηθούμενη δια του τρήματος οισοφαγεκτομή (Mediastinoscopy-assisted transhiatal esophagectomy-MATHE) είναι μια άλλη επιλογή MIE. Φαίνεται να έχει λιγότερες πνευμονικές επιπλοκές με την αποφυγή αερισμού του ενός πνεύμονα. Η MATHE είναι λιγότερο επεμβατική και η ανεπαρκής λεμφαδενεκτομή του μεσοθωρακίου ξεπεράστηκε με την εισαγωγή στο μεσοθωράκιο από το τραύμα του τραχήλου τροκάρ μονής οπής για να καταστεί δυνατή η αφαίρεση των λαμφαδένων του άνω μεσοθωρακίου. Ο μέσος αριθμός των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου που αφαιρέθηκαν από τη MATHE ήταν 21 και το ποσοστό R0 95%. Μετεγχειρητική πνευμονία αναπτύχθηκε στο 6,7% των ασθενών (47,97).

Η ρομποτική χειρουργική επιτρέπει να ξεπεραστούν οι τεχνικοί περιορισμοί της κλασσικής MIE. Σε μια μελέτη σύγκρισης η μελέτη ROBOT συνέκρινε το ρομπότ με την ανοιχτή θωρακική οισοφαγεκτομή. Φάνηκε ότι το συνολικό ποσοστό καρδιολογικών και αναπνευστικών επιπλοκών ήταν χαμηλότερο στη ρομποτική προσέγγιση. Γενικά τα οφέλη του ρομπότ δεν είναι απολύτως σαφή και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητάς είναι υπό συζήτηση (98).

### **1.7.3 Παρηγορική θεραπεία**

Σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρεσίμο ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του οισοφάγου, οι παρηγορητικές παρεμβάσεις προσφέρουν ανακούφιση από τα συμπτώματα, βελτιώνοντας τη διατροφική κατάσταση και τη συνολική ποιότητα ζωής. Στις παρηγορητικές μεθόδους για την αντιμετώπιση της δυσφαγίας περιλαμβάνονται ενδοσκοπικές θεραπείες, ακτινοθεραπεία, βραχυθεραπεία, χημειοθεραπεία ή



παρηγορική χειρουργική επέμβαση. Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση περιλαμβάνει διαστολή, φωτοδυναμική θεραπεία, θεραπεία καυτηρίασης με laser, θεραπείες ενδοσκοπικής έγχυσης ουσιών, ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή και τοποθέτηση ενδοπροθέσεων στον όγκο.

Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, η διαστολή με μπαλόνι της πρωτοπαθούς αλλοίωσης του οισοφάγου ή η τοποθέτηση ενδοπροθέσεων, η χημειοθεραπεία, η βραχυθεραπεία και η ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης ή συνδυασμός των παραπάνω είναι όλες επιλογές συμπτωματικής ανακούφισης. Η εξαίρεση ηπατικής ή πνευμονικής μετάστασης στο καρκίνο του οισοφάγου είναι υπό συζήτηση (99,100).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 2.1 Εισαγωγή

Παρά την εξέλιξη στις απεικονιστικές μεθόδους και την πρόοδο της χειρουργικής, ο καρκίνος του οισοφάγου χαρακτηρίζεται και σήμερα από χαμηλή ολική επιβίωση. Η χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας και/ή ακτινοθεραπείας στο δυνητικά εξαιρεσιμο οισοφαγικό καρκίνο και η βελτίωση των χημειοθεραπευτικών σχημάτων κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά R0 εκτομής και καλύτερη 5-ετή επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς. Παράλληλα, όμως, ολοένα και περισσότερο αμφισβητούνται βιβλιογραφικά οι καθιερωμένες πρακτικές συνδυασμού προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας και οισοφαγεκτομής και προτείνονται εναλλακτικά θεραπευτικά πρωτόκολλα ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου.

Όπως αναφέρθηκε εκτενώς στο γενικό μέρος οι καρκίνοι του πρώτου σταδίου αντιμετωπίζονται είτε με χειρουργική επέμβαση ή με ενδοσκοπική εκτομή, εάν ο όγκος περιορίζεται στον βλεννογόνο, είτε με οισοφαγεκτομή, εάν υπάρχουν ενδείξεις βαθύτερης διείσδυσης του όγκου. Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένους καρκίνους ή ενδείξεις λεμφαδενικής μετάστασης φαίνεται να ωφελούνται από συνδυασμό προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας ακολουθούμενης από οισοφαγεκτομή, σε σύγκριση με οισοφαγεκτομή μόνο (38, 76, 101). Ασθενείς με ανεγχείρητο ή μη εξαιρεσιμο καρκίνο μπορούν να ακολουθήσουν οριστική χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία. Μικρές παραλλαγές στα πρωτόκολλα μπορεί να υπάρχουν για το πλακώδες αδενοκαρκίνωμα κυρίως στη Δύση (101).

Η πληθώρα των απεικονιστικών μεθόδων και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και οι επιπλέον βιοψίες που ακολουθούν την νεοεπικουρική θεραπεία θέτουν βασικά ερωτήματα για την περαιτέρω στρατηγική ειδικά σε ασθενείς στους οποίους μια πλήρης κλινική ανταπόκριση και μια αποδεκτή φυσική κατάσταση θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μια χειρουργική αντιμετώπιση. Και αν σε ένα κακό ασθενή η επιλογή μιας τελικής αντιμετώπισης μόνο με θεραπεία είναι εμφανώς πιο αποδεκτή, υπάρχει πραγματικό όφελος από μια μείζονα επέμβαση σε ασθενή προχωρημένου σταδίου που ανταποκρίνεται πλήρως στη θεραπεία χωρίς χειρουργείο με όρους παράτασης επιβίωσης; Γενικά η έννοια της επιτήρησης (active surveillance, wait and see) σε ασθενείς υψηλού ρίσκου σταδίων T1bN0 και T2N0 που ανταποκρίθηκαν πλήρως σε θεραπεία επαγωγής και χαμηλού ρίσκου σταδίου T3 ή N1 που ανταποκρίθηκαν σε

θεραπεία επαγωγής φαίνεται λογική αλλά εγείρει από την άλλη μια σειρά ερωτηματικών και συζητήσεων (101).

Στην παρούσα μελέτη ανασκοπείται η βιβλιογραφία με σκοπό να διερευνηθούν οι σύγχρονες τάσεις στην αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου ιδιαίτερα σε ότι αφορά την επιλογή της επιτήρησης (surveillance, wait and see strategy) μετά από θεραπεία επαγωγής τόσο σε ασθενείς που αδυνατούν να ακολουθήσουν χειρουργείο όσο και ασθενείς με προχωρημένο στάδιο αλλά και με πλήρη κλινική ανταπόκριση.

## **2.2 Σκοπός της μελέτης**

Σκοπός της μελέτης ήταν η ανασκόπηση βιβλιογραφίας σχετικά με τη λήψη κλινικών αποφάσεων για το κατάλληλο θεραπευτικό πρωτόκολλο σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου με πλήρη κλινική ανταπόκριση μετά από χημειοακτινοθεραπεία επαγωγής. Για αυτόν τον σκοπό εξετάστηκαν τα αποτελέσματα που έχουν ανακοινωθεί ως προς την 5-ετή επιβίωση, την πιθανότητα υποτροπής και τη νοσηρότητα σε ασθενείς μετά από ενεργή παρακολούθηση με ή χωρίς οισοφαγεκτομή διάσωσης, σε σχέση με τα κλασσικά θεραπευτικά πρωτόκολλα, και αξιολογήθηκε η ποιότητα ζωής των ασθενών μετά από κάθε θεραπευτική επιλογή.

## **2.3 Μεθοδολογία**

### **2.3.1 Σχεδιασμός μελέτης**

Στην παρούσα ανασκόπηση αναζητήθηκαν λέξεις-κλειδιά Esophageal cancer; complete clinical response, preoperative/neoadjuvant chemoradiation; surveillance; wait and see, salvage esophagectomy στη βάση δεδομένων PubMed. Στην πρώτη αναζήτηση προέκυψαν 433 άρθρα. Από την ανάγνωση των περιλήψεων αποκλείστηκαν 332 άρθρα λόγω είτε μη πλήρους συσχέτισης με το θέμα που εξετάζεται είτε λόγω παλαιότητας και η μη αγγλόφωνες δημοσιεύσεις. Επιλέχθηκαν τελικά 101 άρθρα. Από αυτά 43 χρησιμοποιήθηκαν για την υποστήριξη του γενικού μέρους ενώ τα υπόλοιπα 58 αφορούσαν ξεκάθαρα το θέμα προς συζήτηση και ήταν όλα μεταγενέστερα του 2004 χρονολογία όπου άρχισε να καθιερώνεται η νεοεπικουρική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου. Από τα 43 που

χρησιμοποιήθηκαν για το γενικό μέρος επαναδιαπραγματεύονται στο ειδικό μέρος σαν σύγκριση με τα νεότερα δεδομένα. Η πορεία της αναζήτησης φαίνεται στο διάγραμμα.

### 2.3.2 Κριτήρια ένταξης

1. Δημοσιεύσεις που περιέχουν τις λέξεις κλειδιά Esophageal cancer; complete clinical response; preoperative/neoadjuvant chemoradiation; surveillance; wait and see, salvage esophagectomy.

### 2.3.3 Κριτήρια αποκλεισμού

1. Μη πλήρης συσχέτιση με το θέμα παρά τον τίτλο (ανάγνωση περίληψης).
2. Δημοσιεύσεις προγενέστερες του 2005
3. Μη αγγλόφωνα άρθρα



## 2.4 Αποτελέσματα

### 2.4.1 Το πρόβλημα και η επιλογή της ομάδας ασθενών

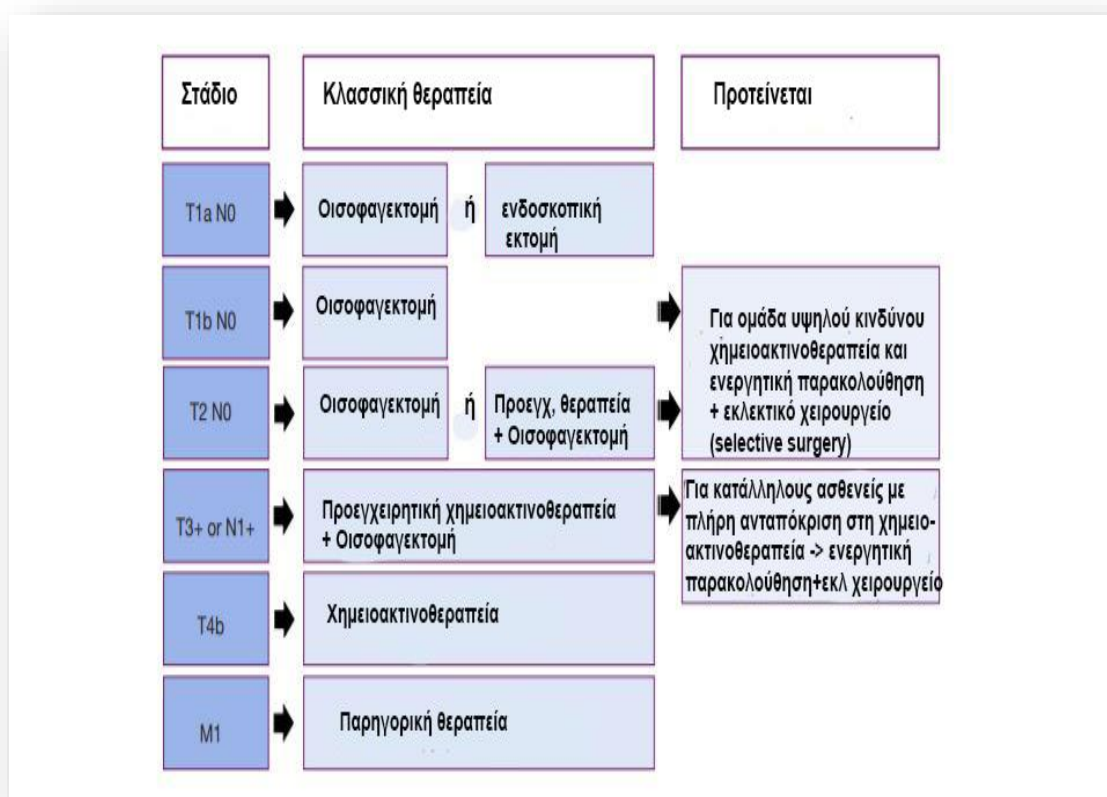
Η οισοφαγεκτομή είναι μια μεγάλη επέμβαση με σημαντικές και δυσεπίλυτες πολλές φορές επιπλοκές και υψηλή νοσηρότητα. Η ποιότητα ζωής ενός ασθενούς είναι σημαντικά μειωμένη μετά την οισοφαγεκτομή ιδιαίτερα μετά και από νεοεπικουρική θεραπεία. Οι ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές, η προσεκτική επιλογή των ασθενών για χειρουργείο και η επιμελής προεγχειρητική προετοιμασία αλλά και μετεγχειρητική και διατροφική αποκατάσταση των ασθενών μειώνουν τις επιπλοκές και επιτρέπουν μια σχετικά σύντομη γρήγορη αποθεραπεία. Παρ' όλα αυτά η οισοφαγεκτομή τίθεται σε αμφισβήτηση μετά από νεοεπικουρικές θεραπείες για τον καρκίνο του οισοφάγου (102).

Η διατήρησης οργάνων σε μια σειρά από κακοήθειες όπως του προστάτη, κεφαλής και τραχήλου αλλά κυρίως του ορθού έχει έρθει τελευταία στο προσκήνιο. Στον πλέον μελετημένο καρκίνο του ορθού, από τη μία, η εφαρμογή νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας (nCRT) αφενός μεν κατέστησε εγχειρήσιμους προχωρημένους όγκους διατηρώντας το σφιγκτήρα αφετέρου μείωσε την τοπικές υποτροπές. Από την άλλη όμως η πλήρης υποχώρηση του όγκου σε κάποιο ποσοστό ασθενών έδωσε το έναυσμα για μια προσέγγιση επιτήρησης στο συγκεκριμένο καρκίνο ιδιαίτερα σε κακούς χειρουργικούς υποψήφιους περιορίζοντας τις εκτομές μόνο σε ασθενείς με υπολοιπόμενη ή υποτροπιάζουσα νόσο (103,104,105).

Η οισοφαγεκτομή πραγματοποιείται όταν δεν υπάρχουν στοιχεία απομακρυσμένης μετάστασης, ο καρκίνος παραμένει εξαιρεσίμος και ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση με αποδεκτό περιεγχειρητικό κίνδυνο. Για ασθενείς με ενδείξεις επίμονης τοπικής νόσου μετά από χημειοακτινοθεραπεία που πληρούν τα κλινικά κριτήρια για οισοφαγεκτομή, η τυπική θεραπεία με χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να βελτιώσει τη μακροπρόθεσμη επιβίωσή τους (39,40).

Ωστόσο ο ρόλος της χειρουργικής επέμβασης μετά από χημειοακτινοθεραπεία για τοπικά προχωρημένο καρκίνο του οισοφάγου στο σύνολο των ασθενών έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση, ειδικά για ασθενείς που ορίζονται ως οριακά υποψήφιοι χειρουργικής επέμβασης ή για εκείνους στους οποίους η ύπαρξη υπολειπόμενης νόσου δεν μπορεί να καταδειχθεί κατά την επανασταδιοποίηση. Για τους ασθενείς που πληρούν και τις δύο προϋποθέσεις, είναι δηλαδή υψηλού κινδύνου και παρουσιάζουν εμφανή κλινική

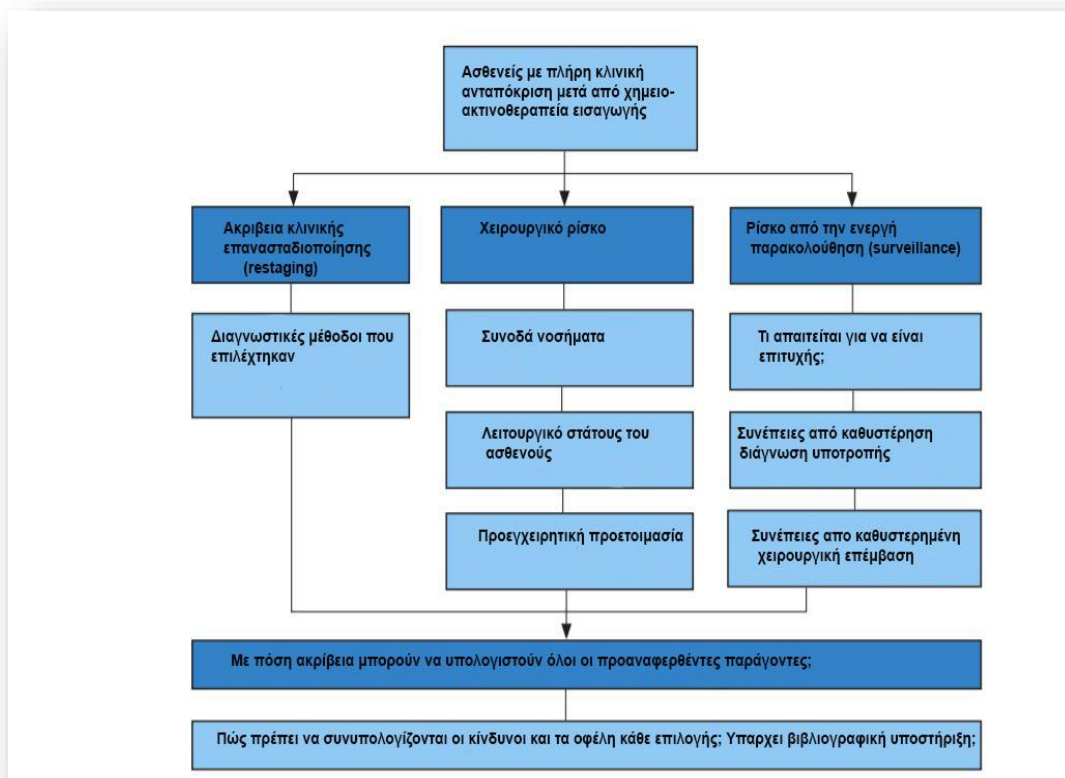
πλήρη ανταπόκριση στην χημειοακτινοθεραπεία, η επιλογή μιας στρατηγικής «wait and see» φαίνεται ελκυστική (35,101).



**Εικόνα 2.1** Κλασσικό θεραπευτικό πρωτόκολλο έναντι νέων προτεινόμενων θεραπευτικών σχημάτων σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου. Από: Semenkovich TR et al. Surveillance versus esophagectomy in esophageal cancer patients with a clinical complete response after induction chemoradiation. Ann Transl Med. 2018 Feb;6(4):81.

Αυτή η τάση για ενεργητική παρακολούθηση (surveillance) μετά από χημειοακτινοθεραπεία επαγωγής έχει επηρεαστεί από τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τον πλακώδη καρκίνο του φaryγγικού οισοφάγου. Στον τελευταίο προτείνεται η οριστική χημειοακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από εκτομή μόνο εάν υπάρχουν ενδείξεις επιμονής ή υποτροπής του όγκου. Μια παρόμοια στρατηγική θα μπορούσε δυνητικά να εφαρμοστεί επιτυχώς για τους καρκίνους του οισοφάγου. Αυτή η υπόθεση οδήγησε σε αυξανόμενο ενδιαφέρον για θεραπευτικά σχήματα διατήρησης του οισοφάγου και ενεργητικής παρακολούθησης με όψιμες εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις διάσωσης ή στρατηγικές παρακολούθησης και με εκλεκτική

οισοφαγεκτομή. Παράλληλα, όμως, δημιούργησε διχογνωμία για το τι κάνουμε σε ασθενείς που έχουν εμφανή πλήρη κλινική ανταπόκριση μετά από θεραπεία επαγωγής (χειρουργούμε ή δεν χειρουργούμε και με βάση ποια κριτήρια) και για ασθενείς αρχικού σταδίου στους οποίους το χειρουργείο θα ήταν θεραπευτικό αλλά οι ίδιοι είναι υψηλού κινδύνου λόγω η ηλικίας ή συνοδών νοσημάτων (δηλ. να δώσουμε CRT και να περιμένουμε;). Η συνήθης τακτική και τα ερωτηματικά που προκύπτουν φαίνονται στην Εικόνα 2.1 (43, 102).



**Εικόνα 2.2** Διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων για τον ασθενή με πλήρη κλινική ανταπόκριση. Από: Semenkovich TR et al. Surveillance versus esophagectomy in esophageal cancer patients with a clinical complete response after induction chemoradiation. Ann Transl Med. 2018 Feb;6(4):81.

Τα αποτελέσματα των τελευταίων δημοσιεύσεων υποστηρίζουν την επανασταδιοποίηση μετά από νεοεπικουρική θεραπεία, για να αποκλειστεί η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων πριν από την διενέργεια οισοφαγεκτομής. Ως εκ τούτου, οι προτεινόμενες μέθοδοι επανασταδιοποίησης περιλαμβάνουν κλινική



επανεκτίμηση, αξονική τομογραφία ή σάρωση PET/CT και πιθανώς ενδοσκόπηση για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του πρωτοπαθούς όγκου στη θεραπεία (102).

Η συχνότερη πλέον πλήρης κλινική ανταπόκριση μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία θέτει ερωτηματικά για την περαιτέρω αντιμετώπιση (δηλ. οισοφαγεκτομή ή επιτήρηση;) όπως και για το πόσο είναι ακριβής η επανασταδιοποίηση, πως επηρεάζεται περιεγχειρητικά ο ασθενής από μια επέμβαση, ποιος ο κίνδυνος της επιτήρησης και τι κάνουμε στην υποτροπή της νόσου. Στην Εικόνα 2.2. φαίνεται η κλινική προσέγγιση και τα ερωτηματικά που προκύπτουν.

#### **2.4.2 Πλήρης Κλινική Ανταπόκριση**

Βασικοί όροι στο θεραπευτικό πρωτόκολλο «wait and see» είναι η πλήρης κλινική ανταπόκριση (cCR) και η πλήρης παθολογική ανταπόκριση (pCR). Η πλήρης κλινική ανταπόκριση είναι η απουσία υπολειπόμενου καρκίνου κατά την αξιολόγηση με διαγνωστικά εργαλεία μετά από χημειοακτινοθεραπεία επαγωγής. Το συμπέρασμα της πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης εξάγεται από το παρασκεύασμα της οισοφαγεκτομής και την διήθηση των λεμφαδένων (106).

Τα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιούνται στην επανασταδιοποίηση (restaging) του ασθενούς είναι επαναλαμβανόμενες αρνητικές ενδοσκοπικές λήψεις βιοψιών, απουσία εμφανούς καρκίνου στο τοίχωμα του οισοφάγου κατά την ενδοσκόπηση, απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων στο ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) ή στην αξονική τομογραφία (CT), ποσοστιαία μείωση της τυποποιημένης τιμής πρόσληψης κατά τη δοκιμασία PET, τιμή πρόσληψης του PET στα φυσιολογικά επίπεδα ή σε επίπεδα συμβατά με οισοφαγίτιδα μετά από τη θεραπεία. Πλήρης κλινική ανταπόκριση φαίνεται να ανευρίσκεται 20-30% των ασθενών που έλαβαν nCRT και σχετίζεται με καλύτερη συνολική επιβίωση. Δεν υπάρχει απόλυτη ταύτιση ανάμεσα σε cCR και pCR. Η υπολειπόμενη μικροσκοπική νόσος δεν μπορεί να αποκλεισθεί με καμία μέθοδο (106,107,108).

## 2.4.3 Νέο-επικουρική θεραπεία στο καρκίνο του οισοφάγου

### 2.4.3.1 Νέο-επικουρική χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία (CT) μειώνει το στάδιο της νόσου (downstaging), αυξάνει την πιθανότητα ριζικής εκτομής και μειώνει τις μεταστάσεις. Ορισμένη πλέον σαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (nCT) μπήκε στα πρωτόκολλα για το καρκίνωμα του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής (GEJ) (45). Στη μελέτη MRC (England Medical Research Council) η nCT αύξησε σημαντικά το ποσοστό εκτομής R0 και αύξησε τον διάμεσο χρόνο επιβίωσης σε σύγκριση με το χειρουργείο (45). Στην OEO2 βρέθηκε όφελος στο OS (overall survival) της nCT σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση μόνο αλλά δεν βρέθηκε διαφορά στα ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων μεταξύ των δύο ομάδων (82). Και οι δύο μελέτες αποτελούν βασικό εργαλείο για την nCT. Η RTOG-8911 δεν έδειξε βελτίωση στον τοπικό έλεγχο και στο OS (109). Αν και έχουν περάσει πάνω από δέκα χρόνια, η μελέτη MRC-OEO2 εξακολουθεί να προσφέρει μεγάλη αξία.

Η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία (νεοεπικουρική και επικουρική) έχει επίσης δοκιμασθεί. Η μελέτη MAGIC (περιεγχειρητική χημειοθεραπεία vs χειρουργική επέμβαση) έδειξε ότι η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία αύξησε σημαντικά το OS, μείωσε τις απομακρυσμένες μεταστάσεις, μείωσε το μέγεθος του όγκου αλλά έδωσε μικρό όφελος εκτομής R0 (110). Η μελέτη JCOG9907 επιβεβαιώνει την περιεγχειρητική χημειοθεραπεία ως βασική προσέγγιση σε εξαιρεσιμό στάδιο II/III πλακώδους καρκίνου (52). Η μελέτη FNCLCC/FFCD ανέδειξε μείωση στα ποσοστά υποτροπής και καλύτερη R0 εκτομή στην ομάδα nCT σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση μόνο (111).

Το σχήμα DCF (ντοσεταξέλη, σισπλατίνη και 5-FU) δοκιμάστηκε ως περιεγχειρητική χημειοθεραπεία έναντι της χειρουργικής μόνο και ανέδειξε υψηλότερο ποσοστό OS, καλύτερο ποσοστό επιβίωσης και καλύτερη pCR, αλλά δε επηρέασε τις R0 εκτομές (112).

Το σχήμα FLOT αύξησε το ποσοστό pCR και βελτίωσε σημαντικά τα ποσοστά του μέσου και του 5ετούς OS από 35 μήνες σε 50 μήνες και από 36% σε 45%, αντίστοιχα (84,113). Η μελέτη OGS1003 συνέκρινε το DCF με το ACF (αδριαμυκίνη, σισπλατίνη και 5-FU) και έδειξε σημαντικά καλύτερα ιστολογικά ευρήματα και ένα πολύ μικρότερο T για τη nCT σε σχέση με το χειρουργείο ενώ και το DCF είναι

καλύτερο από το ACF σε ασθενείς με προχωρημένο κλινικό στάδιο T (cT3 ή cT4). Ανέδειξε όμως παρόμοιο OS σε ασθενείς με πρώιμο κλινικό στάδιο T (cT1 ή cT2). Το DCF μπορεί να δοθεί ως nCT σε ασθενείς με κλινικό στάδιο III και IV (114).

Το Nab-paclitaxel (Nab-PC) μια νέας γενιάς πακλιταξέλη, το nedaplatin μια νεότερη πλατίνα με μειωμένη τοξικότητα σε σύγκριση με τη σισπλατίνη και το S-1 μια νέα φθοριοουρακίλη από το στόμα φαίνεται να είναι υποσχόμενα νεότερα φάρμακα (45).

#### **2.4.3.2 Νεοεπικουρική Χημειοακτινοθεραπεία**

Η nCRT ακολουθούμενη από οισοφαγεκτομή είναι κοινή τακτική ιδιαίτερα στη Δύση (45). Η πιο γνωστή πολυκεντρική μελέτη της nCRT σε σύγκριση με τη χειρουργική μόνο, είναι η μελέτη CROSS (Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer Followed by Surgery Study). Η δοκιμή CROSS τυχαιοποίησε 366 ασθενείς μεταξύ nCRT που αποτελούνταν από καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη ταυτόχρονα (ακτινοθεραπεία για 5 εβδομάδες και 41,4 Gy σε 23 κλάσματα, 5 ημέρες την εβδομάδα) ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση έναντι χειρουργικής μόνο. Η μελέτη ανέδειξε pCR 29% (49% σε πλακώδες, 23% σε αδενοκαρκίνωμα), ποσοστό εκτομής R0 92% και διάμεσο χρόνο επιβίωσης για την nCRT 49,4 μηνών, όλα σημαντικά υψηλότερα από την χειρουργική ομάδα. Ορισμένοι ασθενείς έφτασαν σε επιβίωση ακόμα και 10 χρόνια μετά τη θεραπεία (115). Η μελέτη CROSS ήταν αυτή που ουσιαστικά έκανε την nCRT βασικό κομμάτι της θεραπείας του οισοφαγικού καρκίνου και άρχισε να εμπνέει την επιτήρηση (45).

Η nCRT βελτίωσε την 5ετή επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα χειρουργικής μόνο και στη μελέτη NEOCRTEC5010 αυξάνοντας τις εκτομές R0 και το ποσοστό pCR που έφτασε το 43,2% (116). Η μελέτη Neo-AEGIS συγκρίνει την nCRT με CROSS έναντι της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας με MAGIC ενώ η ESOPEC συγκρίνει την περιεγχειρητική χημειοθεραπεία που βασίζεται σε σχήμα FLOT έναντι της nCRT βασισμένης σε σχήμα CROSS (45).

Οι μελέτες JCOG9204 και JCOG9907 υποδεικνύουν τη nCT σαν τυπική θεραπεία για ασθενείς με πλάκώδες σταδίου II/III στην Ιαπωνία ενώ στη Δύση η OEO και η CROSS φαίνεται να παρέχουν τα μέγιστα οφέλη επιβίωσης (45). Αλλαγές στα σχήματα όπως η χρήση καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης δοκιμάζονται (54).

Μια άλλη στρατηγική είναι η εισαγωγή χημειοθεραπείας (induction) πριν από την nCRT και τη χειρουργική επέμβαση. Στη μελέτη NCCTG N0849 η προσθήκη επαγωγικής χημειοθεραπείας πριν από την nCRT έδειξε αύξηση του OS ασθενών με επαγωγική χημειοθεραπεία έναντι της μη επαγωγής (ποσοστά 3ετούς επιβίωσης 57,1% έναντι 41,7%) καθώς και μεγαλύτερη διάρκεια OS και DFS (disease free survival) (117).

Σε ότι αφορά στις δόσεις της ακτινοβολίας, η χρήση χαμηλότερης δόσης ακτινοβολίας νεοεπικουρικού σχήματος (41,4 Gy σε 23 κλάσματα) αντί της τυπικής δόσης (50,4 Gy σε 25-28 κλάσματα) μειώνει ελαφρώς την pCR αλλά δεν επηρεάζει το ογκολογικό αποτέλεσμα (118).

#### **2.4.3.3 Ενεργή επιτήρηση μετά από nCRT με πλήρη ανταπόκριση**

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι πολλοί ασθενείς που έλαβαν nCRT έφτασαν σε pCR, οι κλασσική προσέγγιση της εκτομής τίθεται σε αμφισβήτηση. Μια προσέγγιση ενεργητικής επιτήρησης στην οποία οι ασθενείς πέτυχαν κλινικά πλήρη απόκριση (cCR) μετά από nCRT προτείνεται σε τέτοιους ασθενείς περιορίζοντας το χειρουργείο μόνο σε περιπτώσεις με υποτροπή ή υπολειμματική νόσο (45).

Όπως ειπώθηκε παραπάνω, η μελέτη CROSS θέτει τις βάσεις της επιτήρησης. Έδειξε βελτιωμένη συνολική και χωρίς νόσο επιβίωση, μικρότερα ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων και pCR σε 49% στο πλακώδες και σε 23% στο αδενοκαρκίνωμα (54,115). Με την nCRT και την επιτήρηση ένα μέρος ασθενών γλιτώνει ένα ανώφελο μεγάλο χειρουργείο όντας θεραπευμένος από την μία ενώ ένα άλλο μέρος επίσης γλιτώνει το χειρουργείο αφού θα εκδήλωνε συστηματική νόσο έτσι και αλλιώς μετά την αρχική οισοφαγεκτομή. Έτσι ο οισοφάγος σώζεται, η ποιότητα ζωής παραμένει καλύτερη με το όργανο στη θέση του και τα ογκολογικά αποτελέσματα είναι παρόμοια (102).

Πολλές σύγχρονες μελέτες στοχεύουν στην απάντηση βασικών ερωτημάτων. Ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος επιτήρησης, ποιες οι ιδανικές εξετάσεις και πως βρίσκεις την υπολειμματική νόσο. Για παράδειγμα σε μία μελέτη αναζητήθηκε ο υπολειπόμενος καρκίνος στο δείγμα εκτομής μετά από nCRT. Φάνηκε ότι καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στον βλεννογόνο και/ή στον υποβλεννογόνο στο 89% των ασθενών χωρίς

όμως συμμετοχή του περιβάλλοντος στρώματος και των περιφερειακών λεμφαδένων. Επομένως η αναζήτηση υπολειπόμενου όγκου με ενδοσκοπικές τεχνικές, με βιοψίες και με απεικονιστικές μεθόδους θα μπορούσε να δώσει αποτελέσματα (102,119).

Διάφορες μελέτες (Stahl et. al., FFCD9102, ESOPRESSO) συγκρίνουν τα κλινικά αποτελέσματα σε πλήρεις ανταποκρινόμενους με nCRT. Η ομάδα επιτήρησης συν χειρουργική επέμβαση όπως απαιτείται δεν παρουσιάζει σχετική διαφορά όσον αφορά το OS σε σύγκριση με την ομάδα χειρουργείου. Μόνο η ESOPRESSO δείχνει μειωμένο DFS το οποίο μπορεί να οφείλεται στη τοπική υποτροπή κατά τη διάρκεια της επιτήρησης (Εικόνα 2.2) (45,120,121,122).

Η μελέτη preSANO (Surgery As Needed for Esophageal Cancer) διερευνά την κλινική απόκριση (CRE) και γίνεται σε δύο στάδια (CRE I και II). Οι ασθενείς έλαβαν το σχήμα CROSS. Υποβλήθηκαν σε μια πρώτη αξιολόγηση (CRE I) με ενδοσκόπηση, βιοψίες bite-on-bite και EUS 4-6 εβδομάδες μετά το σχήμα. Η δεύτερη αξιολόγηση (CRE II) γίνεται με PET-CT, ενδοσκόπηση με βιοψίες, EUS και αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (FNA) ύποπτων λεμφαδένων μόνο σε ασθενείς χωρίς υπολειπόμενη νόσο. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν τελικά σε χειρουργική επέμβαση. Ο στόχος της μελέτης ήταν η συσχέτιση του cCR με το pCR μετά την εκτομή (45,102,123).

Σε αυτή τη μελέτη, το 31% του Tumor Regression Grade (TRG) 3 ή TRG4 (>10% υπολειπόμενο καρκίνωμα στο δείγμα εκτομής) χάθηκε από ενδοσκόπηση με κανονικές βιοψίες και FNA, το 10% παραλείφθηκε από βιοψίες δαγκώματος συν FNA, 28% χάθηκε από το EUS συν FNA και το 15% δεν διαπιστώθηκε στη PET-CT (45, 124). Παρόλα αυτά οι πολλαπλές βιοψίες αυξάνουν την πιθανότητα ανίχνευσης καρκίνου ολοτοιχωματικά ενώ ο συνδυασμός των εξετάσεων βοηθά στην στρωματοποίηση ασθενών που ωφελούνται μετά από 4-6 εβδομάδες επιτήρησης (45,102,123,124).

Η γαλλική ESOSTRATE και η κινεζική CELAEC αλλά και άλλες αναδρομικές μελέτες διερευνούν το ζήτημα της ενεργητικής επιτήρησης σε ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση μετά από nCRT. Γενικά αναδεικνύεται η μη κατωτερότητα της επιτήρησης σε σχέση με το χειρουργείο (125,126). Σε άλλες μελέτες το τριετές OS υπό επιτήρηση με σχήμα CROSS είναι βελτιωμένο σε σχέση με την χειρουργική επέμβαση (127, 128). Μόνο μια αναδρομική μελέτη βρήκε υψηλότερο ποσοστό υποτροπής όταν η χειρουργική επέμβαση παραλείφθηκε μετά από CRT αλλά συμμετείχαν μεγαλύτεροι ασθενείς και ένα μεγάλο ποσοστό με πλακώδες καρκίνωμα (129)

**Table 4.** Summary of randomized trials of surveillance vs. surgery in clinically complete responses after nCRT.

RCTs	Histologic Subtype	TNM Stage	Intervention after CRT	Patients (n)	R0 (%)	pCR (%) (S Group)	DFS (%) (2 Years)	MST (Months)	OS (%) (2; 3 Years)	Postoperative Mortality (%)
Stahl, et al., 2005 [63]	SCC	T3-4, N0-1, M0	A S	86 86	82	35	NA	14.9 16.4	35.4; 24.4 39.9; 31.3	3.5 12.8
FFCD 9102 2006 [64] & 2007 [65]	SCC, AC	T3, N0-1, M0	A S	130 129	NA	NA	NA	19.3 17.7	39.8; - 33.6; -	0.8 9.3
ESOPRESSO 2019 [66]	SCC	cT3-T4a, any N, M0 or any T, N+, M0	A S	18 19	50.0 92.3	69	42.7 66.7	Not reached	Not reached	0 5.3

TC, paclitaxel/carboplatin; VP, vinorelbine/cisplatin.

**Εικόνα 2.2** Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν επιτήρηση με χειρουργεί σε πλήρη ανταπόκριση μετά nCRT Από: Hou S et al. Recent Progress in the Neoadjuvant Treatment Strategy for Locally Advanced Esophageal Cancer. Cancers. 2021; 13(20):5162.

Η μελέτη SANO συγκρίνει τη συνολική επιβίωση της νεοεπικουρικής θεραπείας με χειρουργική επέμβαση όπου χρειάζεται (ενεργητική επιτήρηση) έναντι νεοεπικουρικής θεραπείας και τυπικής οισοφαγεκτομής σε ασθενείς με εξαιρεσιμη νόσο. Οι ασθενείς με cCR μετά την nCRT υποβάλλονται σε παρακολούθηση (CREs) 12 εβδομάδες μετά. Η χειρουργική επέμβαση γίνεται μόνο όταν υπάρχει ισχυρή υποψία υποτροπής του καρκίνου χωρίς μεταστάσεις. Η επιτήρηση περιλαμβάνει CRE-I (6 εβδομάδες μετά) και CRE-II (12 εβδομάδες μετά την CRT). Αυτοί που ανταποκρίνονται πλήρως υποβάλλονται σε έντονες CREs (PET-CT, bite-on-bite biopsies, EUS-FNA) κάθε 3 μήνες κατά το πρώτο έτος, κάθε 4 μήνες κατά το δεύτερο έτος, δύο φορές το χρόνο για το τρίτο έτος και ετησίως για το τέταρτο και το πέμπτο έτος (55,102).

Σε προχωρημένο στάδιο ασθενείς με cCR από CRT δεν ωφελούνται από πρόσθετη χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τη συνέχιση των θεραπειών CRT και παρουσιάζουν παρόμοια 5ετή επιβίωση. Η ίαση χωρίς χειρουργική επέμβαση μετά την CRT είναι γνωστή ως οριστική CRT (dCRT) με αυξημένη δόση ακτινοβολίας (130). Μετά από dCRT για υπολειπόμενο/υποτροπιάζοντα καρκίνο μπορεί να γίνει χειρουργική επέμβαση διάσωσης (102).

Η επαγωγική χημειοθεραπεία μαζί με CRT (40 Gy) και χειρουργική επέμβαση σε σχέση με την επαγωγική χημειοθεραπεία με dCRT (60 Gy) χωρίς επέμβαση φαίνεται να μην επηρεάζει την επιβίωση στον τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνο (120). Γενικά η nCRT (μέχρι 40-45 Gy ακτινοβολία) παρουσιάζει χαμηλότερα ποσοστά

επιπλοκών και λιγότερη τοξικότητα σε σύγκριση με το dCRT (50-60 Gy) ενώ και η χειρουργική επέμβαση έχει λιγότερες επιπλοκές δεδομένου ότι η χαμηλότερη δόση ακτινοβολίας προκαλεί λιγότερες αλλοιώσεις περιοισοφαγικά (102).

#### **2.4.3.4 Νεοεπικουρική Χημειοθεραπεία έναντι Χημειοακτινοθεραπείας**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η nCT και η nCRT αποφέρουν όφελος επιβίωσης σε σχέση με τη χειρουργική επέμβαση στον τοπικά προχωρημένο εξαιρεσίμο καρκίνο χωρίς ωστόσο η μια να υπερτερεί της άλλης.

Στη δοκιμή POET, αλλά και στη μελέτη Neo-Res οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με nCRT εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό pCR και λεμφαδένες χωρίς όγκο έναντι του σκέλους nCT χωρίς όμως όφελος επιβίωσης (131, 132). Στη μελέτη NewEC φάνηκε όφελος της nCRT έναντι της nCT στο OS, στη 5ετή επιβίωση, στη pCR και στην εκτομή R0 (133).

#### **2.4.5 Η ακρίβεια της κλινικής επανασταδιοποίησης**

Η ακρίβεια της κλινικής επανασταδιοποίησης σε ασθενή με cCR μετά τη CRT είναι ζωτικής σημασίας κατά την επανασταδιοποίηση. Οι διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συχνά για την επανασταδιοποίηση περιλαμβάνουν ενδοσκοπηση με πολλαπλές βιοψίες, ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS) με κατευθυνόμενη FNA σε βλάβες που εντοπίζονται βαθύτερα και είναι ύποπτες για υπολειπόμενη νόσο ή σε επιχώριους λεμφαδένες, CT και PET/ CT (45,101,123) .

Η αξονική τομογραφία θώρακα και κοιλίας είναι μια κλασσική διαγνωστική επιλογή. Αν και σαν PET/CT η ακρίβειά της αυξάνεται σημαντικά, δεν διακρίνει εύκολα μεταξύ υπολειπόμενου όγκου και μεταθεραπευτικής φλεγμονής. Η χρησιμότητα επαναλαμβανόμενων EUS σε αυτή τη φάση είναι αμφιλεγόμενη, καθώς η ευαισθησία και η ειδικότητα για τον εντοπισμό υπολειπόμενου καρκίνου έχουν αποδειχθεί χαμηλές. Τέλος, υπάρχει ενδιαφέρον για τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας για τον εντοπισμό υπολειπόμενης νόσου, αν και τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν είναι επαρκή. Σε αυτή την ενότητα, θα συζητηθεί η ακρίβεια των διαγνωστικών μεθόδων μόνων ή σε διάφορους συνδυασμούς για την πρόβλεψη pCR μετά nCRT (134,135). Γενικά, οι

ενδοσκοπικές βιοψίες, EUS, PET-CT και PET-CT εντόπισαν υπολειπόμενη νόσο με ευαισθησία 33%, 96%, 74%, 69% και 73% και ειδικότητα 95%, 8%, 52%, 72% και 63% αντίστοιχα (136). Αν και το EUS παρουσιάζει την υψηλότερη ευαισθησία μεταξύ των άλλων δοκιμών και οι ενδοσκοπικές βιοψίες ακολουθούνται από σημαντική εξειδίκευση, η χρήση όλων των δοκιμών αυξάνει την πιθανότητα έγκαιρης ανίχνευσης υπολειπόμενης ή ανανεωμένης νόσου κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Όπως αναφέρθηκε εκτενώς παραπάνω διάφορες μελέτες σχεδιάστηκαν ώστε να μελετηθεί η συχνότητα, ο τρόπος, η επιλογή ασθενών και το αποτέλεσμα των διαγνωστικών εξετάσεων σε προγράμματα επιτήρησης. Η μελέτη preSANO και SANO είναι μελέτες που επιδιώκουν αυτά τα αποτελέσματα (45,55,102,123).

### **Ενδοσκόπηση και EUS**

Η φλεγμονή του τοιχώματος του οισοφάγου, οι διογκωμένοι αντιδραστικοί λεμφαδένες και οι αλλαγές στην ηχογένεια λόγω της αντινοβολίας περιορίζουν την αξιόπιστη σταδιοποίηση μόνο με αυτές τις τεχνικές. Δεν φαίνεται η επανασταδιοποίηση με ενδοσκοπική λήψη βιοψιών και EUS και το πραγματικό παθολογοανατομικό στάδιο να είναι τα ίδια (137). Γενικά η ευαισθησία και η ειδικότητα της ενδοσκοπικής βιοψίας στη σταδιοποίηση του όγκου είναι 34,5% και 91% και του EUS να είναι 96,4% και 10,9% αντίστοιχα. Η ενδοσκοπική βιοψία για επανασταδιοποίηση του όγκου είχε συνολική NPV (negative predictive value) 47% και ο EUS για σταδιοποίηση της λεμφαδενικής διήθησης είχε συνολική NPV 77%. Οι δύο μέθοδοι που μελετήθηκαν παρουσίαζαν καλύτερη NPV για καρκίνους πλακωδών κυττάρων (72% και 92%) σε σχέση με τα αδενοκαρκινώματα οισοφάγου (35% και 65% αντίστοιχα).

Στη μελέτη preSANO οι βιοψίες «bite on bite» αύξησαν την πιθανότητα ανίχνευσης υπολειμματικού όγκου σε βαθύτερα στρώματα του οισοφάγου ενώ το TRG 3 ή TRG4 χάθηκε στην ενδοσκόπηση με κανονικές βιοψίες και FNA κατά 31% , το 10% χάθηκε από βιοψίες δαγκώματος με FNA , 28% χάθηκαν από το EUS με FNA (45, 102, 124), Η ευαισθησία της ενδοσκόπησης μόνο μετά βίας ξεπερνά το 60% στις υπάρχουσες μελέτες (137).

Γενικά οι ενδοσκοπικές τεχνικές παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες εάν εντοπιστούν ενδείξεις υπολειπόμενου καρκίνου μετά την χημειοακτινοθεραπεία επαγωγής, καθώς



αυτοί οι ασθενείς, δεν θα ωφεληθούν από μια επιλογή που δεν περιλαμβάνει χειρουργική θεραπεία (101).

### **Το PET και το PET/CT**

Το PET αντικατοπτρίζει αλλαγές στο μεταβολισμό των ιστών που πιθανά προηγούνται δομικών αλλαγών που θα μπορούσαν να ανιχνευτούν στη CT ή το EUS κατά την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Σε διάφορες μετααναλύσεις εκτιμήθηκε εάν ένας ασθενής ανταποκρίνεται καλώς ή κακώς στη θεραπεία επαγωγής και αν θα πρέπει να διακόψει την θεραπεία νωρίς και να προχωρήσει σε χειρουργική επέμβαση. Ο στόχος βέβαια σε αυτές είναι διαφορετικός από την απόφαση για την αποφυγή ή την καθυστέρηση μιας ενδεχομένως άσκοπης χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση. Η ευαισθησία και ειδικότητα του σε αυτές PET ήταν μόνο 67-70% και 68-70% αντίστοιχα αν και δεν εκτιμούσαν την pCR αλλά την απάντηση στη θεραπεία (135).

Σε μεμονωμένες μελέτες που συγκρίνεται η PET με τα ποσοστά τόσο pCR (35-45%) όσο και με άλλες διαγνωστικές μεθόδους φάνηκε ότι το PET ή το PET/CT προέβλεπαν πλήρη ανταπόκριση με ακρίβεια 71-88% και NPV 64-94%, ποσοστά πολύ υψηλότερα από αυτά της αξονικής τομογραφίας (58-73% και 44-71% αντίστοιχα) ή του EUS (70-71% και 67% αντίστοιχα). Σε μια μικρή ομάδα ασθενών δεν διαπιστώθηκαν τα ίδια ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη δυνατότητα πρόβλεψης παρουσιάζοντας ακρίβεια 56% και NPV μόνο 35% (138).

### **Μαγνητική τομογραφία**

Η χρήση μαγνητικής τομογραφίας στην επανασταδιοποίηση του καρκίνου του οισοφάγου δεν είναι συχνή. Μια μικρή μελέτη της μαγνητικής τομογραφίας διάχυσης για τη πρόβλεψη της pCR διαπίστωσε ένα απεικονιστικό όριο στο οποίο υπήρχε υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας σε αυτό το μικρό υποσύνολο ασθενών με πλήρη παθολογική ανταπόκριση (139).

Η μαγνητική τομογραφία με βαρύτητα διάχυσης (DW) T2-weighted (T2W) παρουσιάστηκε πρόσφατα σε μια άλλη μελέτη. Η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτής

της συνδυασμένης τεχνικής κυμάνθηκε από 90%–100% και 8%–25% σε 90%–97% και 42/50%, αντίστοιχα (140). Αν και με χαμηλή εξειδίκευση και τον κίνδυνο υπερδιάγνωσης φαίνεται σαν ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο που μπορεί να ενσωματωθεί στα τρέχοντα πρωτόκολλα ενεργητικής επιτήρησης (102).

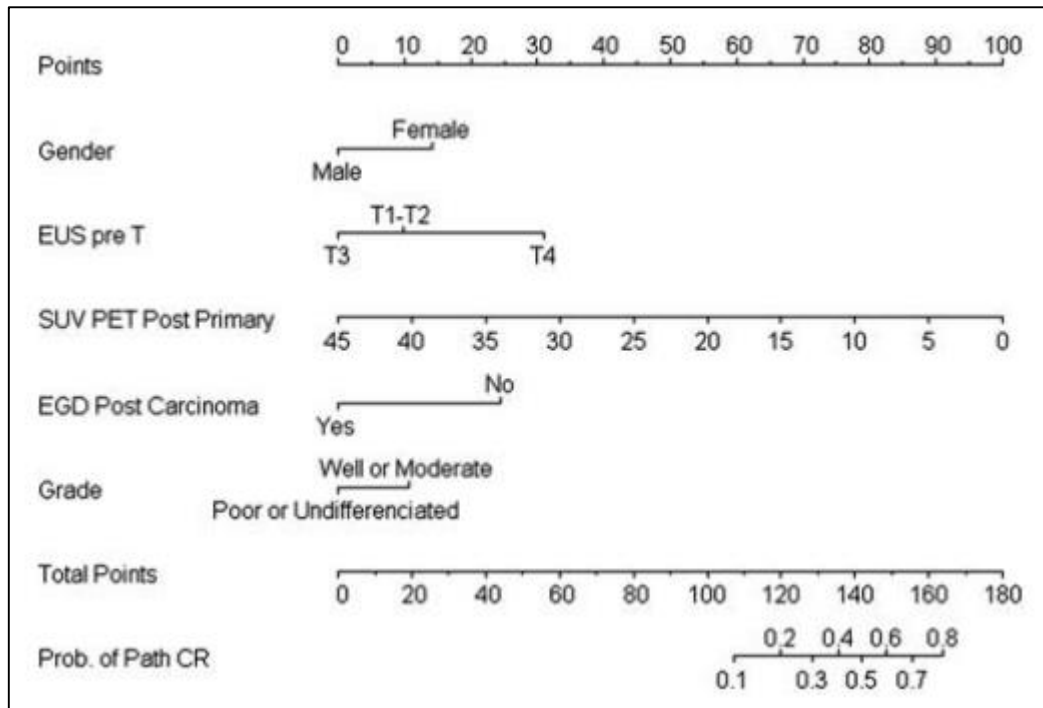
### **Συνδυασμοί διαγνωστικών μεθόδων**

Σε πολλές μελέτες φάνηκε ότι μια προσέγγιση που βασίζεται σε συνδυασμό διαφορετικών διαγνωστικών εργαλείων προέβλεψε πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση με ακρίβεια μεταξύ 46-79% και αρνητική προγνωστική αξία μεταξύ 31-74% (134,141,142). Όπως ειπώθηκε παραπάνω ενδοσκοπικές βιοψίες, EUS, PET-CT και PET-CT με SUVmax ή % DSUVmax εντοπίζουν υπολειπόμενη νόσο με ευαισθησία 33%, 96%, 74%, 69% και 73% και ειδικότητα 95%, 8%, 52%, 72% και 63% αντίστοιχα (136). Η προσεκτική χρήση όλων των εξετάσεων αυξάνει την αξιοπιστία της επιτήρησης.

### **Μοντέλο πρόβλεψης κινδύνου**

Σε μια αναδρομική μελέτη 322 ασθενών με 70 ασθενείς με pCR αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος (nomogram) που ενσωμάτωνε τα διάφορα χαρακτηριστικά του ασθενούς, και συγκεκριμένα το φύλο, το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου και το στάδιο, μαζί με τα δεδομένα της σάρωσης PET και των αποτελεσμάτων των ενδοσκοπικών βιοψιών (Εικόνα 2.3). Παρόλο που αυτό το μοντέλο έχει δοκιμαστεί μόνο σε μια ομάδα ασθενών συσχετίστηκε με βελτιωμένη συνολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερη νόσου (143).

Τα μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου που βασίζονται σε σύνθετα διαγνωστικά εργαλεία μπορούν να βοηθήσουν την ιατρική ομάδα να προβλέψει με μεγαλύτερη ακρίβεια την πιθανότητα πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης και να παράσχουν ένα υπόβαθρο βάσει του οποίου θα εξεταστεί ο κίνδυνος της οισοφαγεκτομής ή της στρατηγικής παρακολούθησης (144).



**Εικόνα 2.2** Νόμογραμμα κινδύνου για την πρόβλεψη της pCR Από: Ajani JA et al. Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. Ann Oncol 2012;23:2638-42.

#### 2.4.6 Κίνδυνος σε σχέση με το όφελος της χειρουργικής επέμβασης

Η οισοφαγεκτομή είναι μια επέμβαση με ποσοστό νοσηρότητας 33% και η θνητότητα 3% (145). Τα εθνικά ποσοστά θνησιμότητας της οισοφαγεκτομής ποικίλλουν πολύ από κράτος σε κράτος και από ίδρυμα σε ίδρυμα ενώ τα ακριβή δεδομένα σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με το αν χρησιμοποιείται από τους θεράποντες μια ολοκληρωμένη βάση δεδομένων (STS) ή μια βάση βασισόμενη σε μερική δειγματοληψία (NSQIP).

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ευρέως συμφωνημένη μέθοδος για την πρόβλεψη του κινδύνου θνητότητας ή μείζονος νοσηρότητας σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε οισοφαγεκτομή (146).

#### **2.4.7 Κίνδυνος σε σχέση με το όφελος της παρακολούθησης**

Η θεραπευτική επιλογή του wait and see μετά από nCRT σε επιλεγμένους ασθενείς απαιτεί αποτελεσματικό πρωτόκολλο παρακολούθησης. Επομένως ο κίνδυνος από μια καθυστερημένη επέμβαση πρέπει να είναι μικρός ενώ μια τοπική υποτροπή πριν να δώσει μετάσταση ή πριν γίνει κλινικά αντιληπτή πρέπει να ανιχνευθεί εγκαίρως (147).

#### **Πρώιμος κίνδυνος**

Η καθυστέρηση στη διενέργεια οισοφαγεκτομής έως και δώδεκα εβδομάδες συσχετίστηκε με πολύ μικρή αύξηση του κινδύνου επιπλοκών χωρίς να αλλάζει η πιθανότητα πλήρους κλινικής ανταπόκρισης (148). Η οισοφαγεκτομή πριν ή μετά από 8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής θεραπείας δεν δείχνει σημαντική διαφορά στη νοσηρότητα και θνητότητα, στην τεχνική δυσκολία της επέμβασης ή στο ποσοστό της pCR. Περιγράφονται παρόλα αυτά συχνότερες αναστομωτικές διαφυγές, συχνότερες αναπνευστικές επιπλοκές, υψηλότερη θνητότητα και μικρότερη συνολική επιβίωση (39 έναντι 53 μηνών) στην ομάδα με καθυστερημένη διενέργεια οισοφαγεκτομής (149). Αυτές οι κλινικές παρατηρήσεις επιτρέπουν μια σχετικά ασφαλή επιλογή μιας στρατηγικής «wait and see».

#### **Όψιμος κίνδυνος**

Οι ασθενείς «wait and see» μπορεί να αναπτύξουν τοπική ή περιφερειακή υποτροπή και έτσι να γίνουν υποψήφιοι για οισοφαγεκτομή «διάσωσης».

Η οισοφαγεκτομή «διάσωσης» παρουσιάζει υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας, υψηλές αναστομωτικές διαφυγές (21-38%), θνητότητα 30 ημερών μεταξύ 4% και 33%, αλλά και ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης παρόμοια με αυτά των ασθενών που υποβάλλονταν σε προγραμματισμένες επεμβάσεις. Τελευταίες μελέτες αμβλύνουν αυτά τα ποσοστά (150). Ασθενείς με επέμβαση διάσωσης σε σύγκριση με ασθενείς με προγραμματισμένη nCRT και χειρουργείο παρουσίασαν ποσοστά διαφυγής 18,5% έναντι 11,3%, θνητότητα 30 ημερών ελάχιστα υψηλότερη (3,1% έναντι 2,9%) και 5ετή επιβίωση 32% έναντι 45% αντίστοιχα (151). Η βελτίωση στην χειρουργική τεχνική και την περιεγχειρητική φροντίδα, μικρότερες δόσεις νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας και

η καλύτερη επιλογή ασθενών πιθανά να βελτιώσουν ακόμα τα ποσοστά. Σε μια μελέτη φάνηκε μια καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μετά από νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία, αλλά σε οισοφαγεκτομή διάσωσης σε περίπτωση τοπικής υποτροπής με μέση επιβίωση 58 έναντι 51 μηνών υποδεικνύοντας ότι ένα χειρουργείο διάσωσης μετά από παρακολούθηση θα μπορούσε να είναι μια ωφέλιμη στρατηγική (152).

### **Κίνδυνος τοπικής υποτροπής έναντι συστηματικής νόσου**

Για τον κίνδυνο εμφάνισης τοπικής υποτροπής δύο πολύ διαφορετικές συνθήκες πρέπει να εξετασθούν στις οποίες μια επέμβαση μπορεί να είναι μάταιη: 1. αν υπάρχει πλήρης κλινική ανταπόκριση ο ασθενής μπορεί να έχει μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου λόγω επιπλοκών αν αποφασιστεί χειρουργική επέμβαση 2. αν υπάρχει απομακρυσμένη νόσος η επέμβαση δεν θα αλλάξει την επιβίωση.

Σε μια μελέτη ένα υψηλό ποσοστό (70%) των ασθενών είχαν cCR. Το 47% δεν ανέπτυξε ποτέ υποτροπή. Από το 53% που εμφάνισε υποτροπή, το 43% είχε τοπική υποτροπή μόνο. Οι τελευταίοι θα μπορούσαν να είναι υποψήφιοι για οισοφαγεκτομή διάσωσης. Από αυτούς το 40% παρουσίασε μακρινές μεταστάσεις, οπότε το χειρουργείο θα ήταν δίχως όφελος, ενώ στο υπόλοιπο 17% καταγράφηκε και τοπική υποτροπή και μακρινές μεταστάσεις. Η τελευταία ομάδα είναι δύσκολης ερμηνείας γιατί δεν μπορεί να καθοριστεί εάν η χειρουργική επέμβαση θα είχε αποτρέψει τη μεταστατική εξάπλωση. Στην ομάδα για οισοφαγεκτομή διάσωσης, η αντίστοιχη επιβίωση ήταν αρκετά καλή με την 3-ετή 61% και την 5-ετή 45%. Το 98% των υποτροπών συνέβη στα πρώτα 3 χρόνια. Ίσως τελικά η τριετία είναι σημαντική για την τακτική παρακολούθηση (147).

Ασθενείς με cCR μπορούν να αρνηθούν την επέμβαση. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι το 54% είχε υποτροπή με κατανομή παρόμοια με την ομάδα που υποβλήθηκε σε dCRT. Συγκεκριμένα, περίπου το 40% παρουσίασε τοπική υποτροπή (σχεδόν όλοι οι ασθενείς μπόρεσαν να υποβληθούν σε οισοφαγεκτομή διάσωσης) και το 60% απομακρυσμένη μετάσταση (79).

## 2.5 Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας και/ή ακτινοθεραπείας στο δυνητικά εξαιρεσίμο οισοφαγικό καρκίνο και η βελτίωση των χημειοθεραπευτικών σχημάτων κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων, οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά R0 εκτομής και καλύτερη 5-ετή επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν παραπάνω, το ερώτημα που παραμένει για τον χειρουργό οισοφάγου είναι ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση μετά από επαγωγική θεραπεία. Η απάντηση σε αυτό το ζήτημα της παρακολούθησης έναντι χειρουργικής επέμβασης είναι δύσκολο να δοθεί μέσω μόνο μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης.

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (randomized controlled trial) που να συγκρίνει άμεσα την ενεργή παρακολούθηση με τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που είχαν πλήρη κλινική ανταπόκριση μετά από νεοεπικουρική θεραπεία. Η μελέτη RTOG-0246 αξιολόγησε την επιλεκτική οισοφαγεκτομή μετά την επανασταδιοποίηση σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο μετά από χημειοακτινοθεραπεία επαγωγής ή με υποτροπή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (62). Σαράντα ένας ασθενείς με εξαιρεσίμο όγκο που έλαβαν επαγωγική χημειοθεραπεία και μετά nCRT επί υποψίας υπολειπόμενης νόσου κατά την επανασταδιοποίηση, υποβάλλονταν σε οισοφαγεκτομή ή διαφορετικά εντάσσονταν στο πρωτόκολλο ενεργούς παρακολούθησης. Όσοι δεν είχαν cCR σε εκλεκτική οισοφαγεκτομή (18 ασθενείς) και οι υπόλοιποι 23 μπήκαν σε παρακολούθηση. Υποτροπή εμφάνισαν 3 και υποβλήθηκαν σε επέμβαση. Η επιβίωση 1 έτους ήταν 71%. Οι υπόλοιποι 15 ασθενείς παρουσίασαν cCR με 5-ετή επιβίωση 53% και 7-ετή επιβίωση 47% (153,154).

Άλλες μελέτες βρήκαν στην ομάδα παρακολούθησης μικρότερη επιβίωση (31 έναντι 83 μηνών) και πιο γρήγορη υποτροπή (155). Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επαγωγική χημειοακτινοθεραπεία για καρκίνο σταδίου II/III με ή χωρίς επακόλουθη οισοφαγεκτομή. Φάνηκε ότι η οισοφαγεκτομή βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση (32,5 έναντι 14,2 μηνών) αλλά ο στόχος δεν ήταν η κλινική ανταπόκριση. Η επιλογή των ασθενών βέβαια δεν ήταν καλή αφού πιθανά είχαν αποκλεισθεί από τη μελέτη ηλικιωμένοι ή με υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο ασθενείς (156). Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη για ηλικιωμένους άνω των 70 ασθενείς η επιβίωση

ήταν παρόμοια για την ομάδα της επέμβασης έναντι της ομάδας της παρακολούθησης. Η ομάδα που δεν υποβλήθηκε σε εκτομή είχε επιβίωση 46 μηνών, ενώ ολόκληρη η ομάδα με cCR είχε μέση επιβίωση 47 μήνες (61 μήνες για εκείνους που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και 29 μήνες για εκείνους που είχαν επέμβαση διάσωσης) (127).

Η οισοφαγεκτομή είναι μια μεγάλη επέμβαση που αλλάζει τη ζωή των ασθενών. Αν και η ποιότητα ζωής βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου, η απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας του στομάχου, τα προβλήματα διατροφής, τα συμπτώματα παλινδρόμησης, η απώλεια όρεξης και η διάρροια ταλαιπωρούν τον ασθενή και υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής του. Η διάσωση ενός οργάνου όπως ο οισοφάγος είναι πάντα μια σημαντική παράμετρος για την ποιότητα ζωής. Πολλές μελέτες εξέτασαν την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQOL) μετά από οισοφαγεκτομή και δείχνουν ότι η κόπωση, η δύσπνοια, ο δείκτης συνολικής φυσικής λειτουργίας, ζωτικότητας και αλλά και η μειωμένη προσωπική εκτίμηση της κατάστασης της υγείας τους είναι επίσης επηρεασμένοι σε ασθενείς μετά οισοφαγεκτομή (157,158).

Οι ασθενείς και οι θεράποντες επηρεάζονται ως προς την επιλογή της θεραπείας από προσωπικές εκτιμήσεις και εμπειρίες γεγονότα που περιορίζουν συχνά την συμμετοχή επαρκούς αριθμού ασθενών σε μια κλασική τυχαιοποιημένη μελέτη. Επιπλέον, σε πολλές μελέτες τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν πλήρως το φάσμα των ασθενών που αναλαμβάνει ένας χειρουργός οισοφάγου, μια ογκολογική ομάδα ή που μπορεί να καλύψει ένα ίδρυμα. Επομένως μένουν πολλές φορές αναπάντητα ερωτήματα ως προς την κλινική εφαρμογή των αποτελεσμάτων μιας μελέτης σε σχέση με την ηλικία ή τα επιπλέον προβλήματα του ασθενούς, τις προδιαγραφές που πρέπει να τηρεί η κάθε κλινική που ασχολείται με καρκίνο του οισοφάγου, τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την επανασταδιοποίηση ή τα χαρακτηριστικά του όγκου που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν την ένταξη σε ένα θεραπευτικό σχήμα.

Επιπλέον, πιθανότατα να μην υπάρχει μια απάντηση που να καλύπτει το σύνολο των ασθενών και να πρέπει να αναζητηθούν κατευθυντήριες γραμμές προσαρμοσμένες σε κάθε υποομάδα ασθενών. Κατά την κριτική αξιολόγηση όλων αυτών των διαθέσιμων στοιχείων, είναι προφανές ότι η ικανότητά εκτίμησης της πιθανότητας πραγματικά

πλήρους κλινικής ανταπόκρισης, του κινδύνου μιας χειρουργικής επέμβασης και του κινδύνου από την ένταξη σε ένα πρωτόκολλο παρακολούθησης με οισοφαγεκτομή διάσωσης αν απαιτηθεί, όπως εκφράζεται στους δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας, είναι δύσκολη. Η επανασταδιοποίηση είναι σημαντική και η δημιουργία ειδικών κατευθύνσεων απαραίτητη. Τελευταία η μελέτες preSANO και SANO κινούνται σ' αυτόν το άξονα επιτρέποντας σταδιακά μια πιο εμπειριστατωμένη προσέγγιση της επανασταδιοποίησης και του οφέλους κάθε τελικής απόφασης.

Το όφελος και ο εκτιμώμενος κίνδυνος για κάθε ασθενή θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν, τόσο από τη σκοπιά του χειρουργού όσο και από την πλευρά του ασθενή. Για έναν ασθενή χωρίς ιδιαίτερα νοσήματα, που είναι λιγότερο πιθανό από άλλους να έχει σημαντικές χειρουργικές επιπλοκές, μια πιθανότητα υποτροπιάζοντος καρκίνου στο εύρος του 30-40% είναι πολύ υψηλή, ακόμη και στα πλαίσια μιας επιθετικής στρατηγικής παρακολούθησης με χειρουργική εκτομή διάσωσης σε περίπτωση ανίχνευσης υποτροπής. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αποφυγή χειρουργικών επεμβάσεων και χειρουργικών επιπλοκών μπορεί να αυξήσει τη πιθανότητα μη ανιχνεύσιμης υποτροπής ή μετάστασης. Αντιστρόφως, σε ηλικιωμένο ασθενή υψηλού ASA, που έχει περισσότερα προβλήματα υγείας και υψηλότερο περιεγχειρητικό κίνδυνο, μια πιθανότητα 60-70% ο ασθενής με πλήρη κλινική ανταπόκριση να έχει πραγματικά και παθολογοανατομικά πλήρη κλινική ανταπόκριση μπορεί να είναι αρκετά καλή, όταν λάβει κανείς υπόψη το γεγονός ότι εάν υπάρχει υπολειπόμενος καρκίνος, είναι πιθανό να γίνει μεταστατικός μετά από μερικούς μήνες και επομένως να μην μπορεί να αντιμετωπιστεί με οισοφαγεκτομή. Για τους ασθενείς που βρίσκονται στη μέση αυτού του φάσματος, η κλινική απόφαση είναι πιο περίπλοκη. Προς το παρόν καμία μελέτη δεν περιλαμβάνει όλους αυτούς τους σημαντικούς παράγοντες για τον ασθενή, οπότε η κλινική κρίση και η εμπειρία παραμένουν στο επίκεντρο αυτών των αποφάσεων, γεγονός που οδηγεί στην ύπαρξη μεγάλης ποικιλίας θεραπευτικών επιλογών.

Η επεξεργασία πρόσθετων δεδομένων παρατήρησης ασθενών από διαφορετικές θεραπευτικές ομάδες, με στόχο τη βελτίωση της πρόβλεψης κινδύνου ή την ενίσχυση της βάσης για μια κοινή διαδικασία λήψης αποφάσεων, μπορεί να είναι η καλύτερη εναλλακτική στρατηγική για τη βελτίωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων σε αυτούς τους ασθενείς, ειδικά εάν μπορούν να προσδιοριστούν με σαφήνεια υποομάδες που θα ωφεληθούν περισσότερο από την κάθε θεραπευτική επιλογή.



Γενικά όμως τα τελευταία δεδομένα, αν και βασίζονται σε διαφορετικούς σχεδιασμούς μελετών και σε διαφορετικά πρωτόκολλα nCRT, δείχνουν ότι η παρακολούθηση μετά την nCRT και η χειρουργική επέμβαση όπως απαιτείται, είναι εφικτές θεραπευτικές προσεγγίσεις για ασθενείς που επιτυγχάνουν cCR. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η ολική επιβίωση παραμένει παρόμοια και αποδεκτή. Ο σχεδιασμός μελετών που εμπεριστατωμένα θα καθορίσει το είδος και το χρόνο της CRT, τα διαγνωστικά εργαλεία και τη συχνότητα της επιτήρησης καθώς και την επιλογή της οισοφαγεκτομής όπου χρειάζεται ή της επέμβαση διάσωσης είναι πλέον επιβεβλημένος.

## Βιβλιογραφία

1. Cameron JL, ed. Current Surgical Therapy. 6th ed. St Louis, MO: CV Mosby, 1998:1 74. Gray H, Bannister LH, Berry MM, Williams PL, eds. Gray s Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995.
2. Netter's Κλινική Ανατομία, 2η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Βασιλειάδη.
3. Netter FH, Som MX, Wolf BS. Diseases of the esophagus. In: The Netter Collection of Medical Illustrations. Vol 3. Digestive System, I: Upper Digestive Tract. Netter FH, Ernst Oppenheimer, eds, with collaborators W.H. Bachrach, N.A. Michels, G.A.G. Mitchell, R. Nissen, M.L. Som, B.S. Wolf; Teterboro, NJ: Icon Learning Systems; 1979
4. Peters JH, DeMeester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. In: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC, eds. Principles of Surgery. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999: 1081 1179.
5. Patti MG, Gantert W, Way LW. Surgery of the esophagus. Anatomy and physiology. Surg Clin North Am. 1997 Oct;77(5):959-70.
6. Ross M, Pawlina W (2011). Histology: A Text and Atlas (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. pp. 571–73
7. Stewart BW, Kleihues P (editors). World cancer report. Lyon: IARC, 2003.
8. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N. Engl. J. Med. 1999; 340 (11): 825-31.
9. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. N Engl J Med 2003;349:2241-52.
10. Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. Am Fam Physician. 2006 Jun 15;73(12):2187-94.
11. Rutegård M, Lagergren P, Nordenstedt H, Lagergren J. Oesophageal adenocarcinoma: the new epidemic in men? Maturitas. 2011 Jul;69(3):244-8.
12. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. Lancet. 2013 Feb 2;381(9864):400-12.
13. Gerdes, Hans; Ferguson, Mark K (2002). "Palliation of Esophageal Cancer". In Posner, Mitchell C; Vokes, Everett E; Weichselbaum, Ralph R (eds.). Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract. PMPH-USA. p. 184.

14. Priante AV, Castilho EC, Kowalski LP (April 2011). "Second primary tumors in patients with head and neck cancer". *Current Oncology Reports*. 13 (2): 132–7  
 7 Priante AV, Castilho EC, Kowalski LP. Second primary tumors in patients with head and neck cancer. *Current Oncology Reports*. 2011 Apr;13(2):132-137
15. Harris Randall E. *Epidemiology of Esophageal Cancer. Epidemiology of Chronic Disease: Global Perspectives*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Publishers 2013. pp. 157–161.
16. Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer*. 2012 Jun;31(6):281-6.
17. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2014. 109 (6): 822–7.
18. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, et al. (July 2016). Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *The Lancet. Oncology* 2016; 17 (7): 877–8.
19. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, et al. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut*.2014; 63 (1): 191–202.
20. Nyrén O, Adami HO "Esophageal Cancer". In Adami HO, Hunter DJ, Trichopoulos D (eds.). *Textbook of Cancer Epidemiology*. Volume 1. Oxford University Press 2008. p. 224. ISBN 978-0-19-531117-4. Archived from the original on 2015-10-25 Wheater's. Κίττας Χρήστος. Πάγκρεας. Λειτουργική Ιστολογία. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης. Αθήνα 2002. Κεφάλαιο 15. σελ.442-446.
21. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (38): e1612.
22. Junqueira Luiz Carlos-Carneiro Jose. *Pancreas. Basic histology text and atlas*. McGraw-Hill 10th International edition, New York. 2003. Chapter 16.pp 328-331.

23. Liyanage SS, Rahman B, Ridda I, et al .The aetiological role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2013; 8 (7): e69238.
24. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxì A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004 Jul;53(7):925-30.
25. Kranzfelder M, Büchler P, Lange K, Friess H. Treatment options for squamous cell cancer of the esophagus: a systematic review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2010 Mar;210(3):351- 9 43.
26. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar;6(2):119-130.
27. Orringer MB. Tumors of the esophagus. In: Sabiston DC Jr, Lyerly HK, eds. *Textbook of Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1997:744–758. 44.
28. Watson A. Operable esophageal cancer: current results from the West. *World J Surg*. 1996;18:361–366.
29. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg*. 2000;232:225–232.
30. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-9.
31. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of mid/distal esophagus. Five year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246:992-1000.
32. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, et al .Review; extended esophagectomy with 3-field lymph node dissection for esophageal cancer. *Arch Surg* 2003;138:1383–1389
33. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2010 Jan;251(1):46-50
34. Whooley BP, Law S, Murthy SC, et al. Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. *Ann Surg*. 2001;233:338–344.

35. Gamliel Z, Krasna MJ Multimodality Treatment of Esophageal Cancer Surg Clin N Am 2005;85:621–630 82
36. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M et al. Oesophageal Cancer Collaborative Group. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD001799. Review.
37. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg. 2002 Mar;183(3):274-9
38. Kelsen DP, Ilson DH. Chemotherapy and combined-modality therapy for esophageal cancer. Chest 1995, 107, 224S–232S. 121
39. Bhansali MS, Vaidya JS, Bhatt RG et al. Chemotherapy for carcinoma of the esophagus: a comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and of historical control studies. Ann Oncol. 1996 Apr;7(4):355-9.
40. Gebiski V, Burmeister B, Smithers BM et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8:226–234
41. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer . British Journal of Surgery 2011; 98: 768–783
42. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 2005 Apr 1;23(10):2310-7.
43. Urba S, Orringer M, Turrisi A, et al. A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer: updated analysis. Proc Am Soc Clin Oncol. 1997;16:277.
44. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. Ann Surg. 2005 Nov;242(5):684-92.
45. Hou S, Pan Z, Hao X, Hang Q, Ding Y. Recent Progress in the Neoadjuvant Treatment Strategy for Locally Advanced Esophageal Cancer. Cancers. 2021; 13(20):5162.

46. Greer SE, Goodney PP, Sutton JE et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A meta-analysis *Surgery* 2005;137:172-7
47. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today*. 2020 Jan;50(1):12-20. Epub 2019 Sep 18. Erratum in: *Surg Today*. 2020 Apr;50(4):425.
48. Fujishiro M, Kodashima S. Indications, techniques, and outcomes of endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*. 2009;6:143–148.
49. Muto M, Minashi K, Nihei K, et al. Efficacy of combined endoscopic resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a single-arm confirmatory study (JCOG0508) *J Clin Oncol*. 2016;34:4013–4013.
50. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2.2019.2019.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_blocks.pdf).
51. Kato H, Sato A, Fukuda H, et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708) *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:638–643.
52. Ando N, Kato H, Igaki 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;19:68–74.
53. Ando N, Iizuka T, Ide H, 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;21:4592–4596.
54. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090–1098.
55. Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer*. 2018;18:142.

56. Takikita M, Hu N, Shou J, et al. Biomarkers of apoptosis and survival in esophageal squamous cell Carcinoma BMC Cancer 2009, 9:310.
57. Kii T, Takiuchi H, Kawabe S et al. Evaluation of Prognostic Factors of Esophageal Squamous Cell Carcinoma 125 (Stage II–III) After Concurrent Chemoradiotherapy using Biopsy Specimens Jpn J Clin Oncol 2007;37(8):583–589 152.
58. Takeno S, Noguchi T, Takahashi Y et al. Assessment of clinical outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma using TNM classification score and molecular biological classification. Ann Surg Oncol. 2007 Apr;14(4):1431-8.
59. Kuwano, H, Kato H, Miyazaki T, et al. Genetic Alterations in Esophageal Cancer Surg Today (2005) 35:7–18.
60. Ooki A, Yamashita K, Kobayashi N, et al. Lymph node metastasis density and growth pattern as independent prognostic factors in advanced esophageal squamous cell carcinoma. World J Surg. 2007 Nov;31(11):2184-91
61. Wilson M, Rosato EL, Chojnacki KA, Chervoneva I, Kairys JC, Cohn HE, Rosato FE Sr, Berger AC. Prognostic Significance of Lymph Node Metastases and Ratio in Esophageal Cancer. J Surg Res. 2007 Aug 28
62. Gockel I, Lang H. Squamous cell carcinoma of the oesophagus--impact of surgery within the therapeutic concept. Z Gastroenterol. 2010 May;48(5):560-6. Epub 2010 May 6
63. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? Gut. 2005 Mar;54 Suppl 1(Suppl 1):i1-5.
64. Orloff M, Peterson C, He X, et al. Germline mutations in MSR1, ASCC1, and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. JAMA. 2011;306:410-9
65. Vallböhmer D, Lenz HJ. Predictive and prognostic molecular markers in outcome of esophageal cancer. Dis Esophagus. 2006;19(6):425-32.
66. Vallböhmer D, Brabender J, Metzger R, et al. Genetics in the pathogenesis of esophageal cancer: possible predictive and prognostic factors. J Gastrointest Surg. 2010;14 Suppl 1:S75-80.
67. Sommerer F, Vieth M, Markwarth A, et al. Mutations of BRAF and KRAS2 in the development of Barrett's adenocarcinoma. Oncogene 2004;23(2):554-558.

68. Lord RV, O'Grady R, Sheehan C, et al. K-ras codon 12 mutations in Barrett's oesophagus and adenocarcinomas of the oesophagus and oesophagogastric junction. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(7):730-736.
69. Huang FL, Yu SL. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J S* 2018; 41 (3): 210-215
70. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007;205:593-601
71. Ishihara R, Oyama T, Abe S, et al. Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus: a multicenter retrospective study in a Japanese population. *J Gastroenterol.* 2017;52:800–808. .
72. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730
73. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA.* 1999;281(17):1623–1627
74. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:1167–1174.
75. Villaflor VM, Allaix ME, Minsky B, et al. Multidisciplinary approach for patients with esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 14;18(46):6737-46. doi: 10.3748/wjg.v18.i46.6737. PMID: 23239911; PMCID: PMC3520162.
76. Meerten EV, van Rij C, Tesselaar ME, et al. Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with unresectable esophageal cancer: a phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010;28:e14508.
77. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2010;21:71.



78. Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN et al. HER-2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. *Patholog Res Int*. 2010;2011:674182-674182.
79. Taketa T, Correa AM, Suzuki A, et al. Outcome of Trimodality-Eligible Esophagogastric Cancer Patients Who Declined Surgery after Preoperative Chemoradiation. *Oncology* 2012;83:300-4.
80. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v50–v57.
81. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. Esophagus. 2019;16:1–24.
82. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5062–5067
83. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
84. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393:1948–1957.
85. Kato K, Nakajima TE, Ito Y, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal irradiation for Stage II-III esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:608–615.
86. Kato K, Muro K, Minashi K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II–III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:684–690
87. Nomura M, Kato K, Ando N, et al. Comparison between neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and definitive chemoradiotherapy for overall survival in patients with clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma (JCOG1406-A) *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47:480–486
88. Ito Y, Takeuchi H, Ogawa G, et al. A single-arm confirmatory study of definitive chemoradiotherapy (dCRT) including salvage treatment in patients with clinical

- stage II/III esophageal carcinoma (JCOG0909) *J Clin Oncol.* 2019;36(15 suppl):4051.
89. Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 1999;17:2915–2921.
90. Yokota T, Kato K, Hamamoto Y, et al. Phase II study of chemoselection with docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy and subsequent conversion surgery for locally advanced unresectable oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2016;115:1328–1334.
91. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002;8:793–800.
92. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol.* 2019;37:2–2.
93. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1887–1892.
94. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:152–162.
95. Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M, et al. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg.* 2014;260:259–266.
96. Takeuchi H, Miyata H, Ozawa S, et al. Comparison of short-term outcomes between open and minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer using a nationwide database in Japan. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1821–1827.
97. Fujiwara H, Shiozaki A, Konishi H, et al. Perioperative outcomes of single-port mediastinoscope-assisted transhiatal esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2017;30:1–8.
98. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2019;269:621–630

99. Rabenstein T. Palliative Endoscopic Therapy of Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin*. 2015 Oct;31(5):354-9.
100. Guyer DL, Almhanna K, McKee KY. Palliative care for patients with esophageal cancer: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2020 Sep;8(17):1103.
101. Semenkovich TR, Meyers BF. Surveillance versus esophagectomy in esophageal cancer patients with a clinical complete response after induction chemoradiation. *Ann Transl Med*. 2018 Feb;6(4):81.
102. Triantafyllou T, Wijnhoven B. Multidisciplinary treatment of esophageal cancer: The role of active surveillance after neoadjuvant chemoradiation. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020 Jul 25;4(4):352-359.
103. Lou D.Y, Fong L. Neoadjuvant therapy for localized prostate cancer: Examining mechanism of action and efficacy within the tumor. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig*. 2016;34:182–192.
104. Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N. Engl. J. Med*. 2016;374:1444–1454.
105. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): A propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17:174–183
106. Kwee RM. Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Patients with Esophageal Cancer with Use of 18 F FDG PET: A Systematic Review. *Radiology* 2010;254:707-17.
107. Chen YM, Pan XF, Tong LJ, et al. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2011;32:1005-10.
108. van Rossum PS, Goense L, Meziani J, et al. Endoscopic biopsy and EUS for the detection of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016;83:866-79.
109. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-Term 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;25:3719–3725.

110. Barkin J. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *Yearb. Med.* 2007;2007:406–407.
111. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative Chemotherapy Compared with Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:1715–1721
112. Fiteni F, Paget-Bailly S, Messenger M, N'Guyen T, et al. Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Med.* 2016;5:3085–3093.
113. Barbour AP, Walpole ET, Mai GT, et al. Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma (AGITG DOCTOR): Results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann. Oncol.* 2020;31:236–245.
114. Sugimura K, Yamasaki M, Yasuda T, et al. Long-term results of a randomized controlled trial comparing neoadjuvant Adriamycin, cisplatin, and 5-fluorouracil vs docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by surgery for esophageal cancer (OGSG1003) *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2021;5:75–82.
115. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM., et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:1995–2004.
116. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, et al. Long-term Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The NEOCRTEC5010 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021;156:721–729
117. Yoon HH, Ou FS, Soori GS, Shi Q, et al. Induction versus no induction chemotherapy before neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in oesophageal adenocarcinoma: A multicentre randomised phase II trial (NCCTG N0849 [Alliance]) *Eur. J. Cancer.* 2021;150:214–223.
118. Buckstein M. Optimal radiation dose in the neoadjuvant management of esophageal cancer. *J. Thorac. Dis.* 2020;12:4568–4570.

119. Shapiro J, ten Kate FJ, van Hagen P, et al. Residual esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy frequently involves the mucosa and submucosa. *Ann Surg.* 2013; 258(5): 678–89.
120. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and Without Surgery in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:2310–2317.
121. Bonnetain F, Bouché O, Michel P, et al. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann. Oncol.* 2006;17:827–834.
122. Park SR, Yoon DH, Kim JH, et al. A Randomized Phase III Trial on the Role of Esophagectomy in Complete Responders to Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESOPRESSO) *Anticancer Res.* 2019;39:5123–5133.
123. Noordman BJ, Shapiro J, Spaander MC, et al. Accuracy of Detecting Residual Disease After Cross Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer (preSANO Trial): Rationale and Protocol. *JMIR Res Protoc.* 2015; 4(2): e79.
124. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicenter, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 965–74
125. Noordman BJ, on behalf of the SANO-study group. Wijnhoven BPL, Lagarde SM, Boonstra JJ et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: A stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer.* 2018;18:1–12.
126. Jia R, Yin W, Li S, Li R, Yang J, et al. Chemoradiation versus oesophagectomy for locally advanced oesophageal cancer in Chinese patients: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2019;20:206.
127. Furlong H, Bass G, Breathnach O, et al. Targeting therapy for esophageal cancer in patients aged 70 and over. *J. Geriatr. Oncol.* 2013;4:107–113.
128. Taketa T, Xiao L, Sudo K, et al. Propensity-Based Matching between Esophagogastric Cancer Patients Who Had Surgery and Who Declined Surgery after Preoperative Chemoradiation. *Oncology.* 2013;85:95–99.

129. Piessen G, Messenger M, Mirabel X, et al. Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study. *Ann Surg.* 2013; 258(5): 793– 9; discussion 799–800.
130. Teoh AY, Chiu PW, Yeung WK, et al. Long-term survival outcomes after definitive chemoradiation versus surgery in patients with resectable squamous carcinoma of the esophagus: results from a randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2013; 24(1): 165– 71.
131. Stahl M, Walz M.K, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur. J. Cancer.* 2017;81:183–190
132. Von Döbeln G.A, Klevebro F, Jacobsen A.-B, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: Long-term results of a randomized clinical trial. *Dis. Esophagus.* 2019;32
133. Zhou H.-Y., Zheng S.-P., Li A.-L., Gao Q.-L., Ou Q.-Y., Chen Y.-J., Wu S.-T., Lin D.-G., Liu S., Huang L.-Y., et al. Clinical evidence for association of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy with efficacy and safety in patients with resectable esophageal carcinoma (NewEC study) *EClinicalMedicine.* 2020;24:100422.
134. Kim MK, Ryu JS, Kim SB, et al. Value of complete metabolic response by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2007;43:1385-91.
135. Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB, et al. Esophageal Cancer: CT, Endoscopic US, and FDG PET for Assessment of Response to Neoadjuvant Therapy— Systematic Review. *Radiology* 2005;236:841-51
136. Eyck BM, Onstenk BD, Noordman BJ, et al. Accuracy of detecting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2020; 271(2): 245– 56.
137. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, et al. Response Evaluation by Endoscopy, Rebiopsy, and Endoscopic Ultrasound Does Not Accurately Predict

- Histopathologic Regression After Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2008;248:902-8.
138. McLoughlin JM, Melis M, Siegel EM, et al. Are patients with esophageal cancer who become PET negative after neoadjuvant chemoradiation free of cancer? *J Am Coll Surg* 2008;206:879-86; discussion 886-7.
139. van Rossum PS, van Lier AL, van Vulpen M, et al. MRI in esophageal cancer Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2015;115:163-70.
140. Vollenbrock SE, Voncken FEM, van Dieren JM, et al. Diagnostic performance of MRI for assessment of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2019; 106(5): 596– 605.
141. Cheedella NKS, Suzuki A, Xiao L, et al. Association between clinical complete response and pathological complete response after preoperative chemoradiation in patients with gastroesophageal cancer: analysis in a large cohort. *Ann Oncol* 2013;24:1262-6.
142. Liu S-L, Xi M, Yang H, et al. Is There a Correlation Between Clinical Complete Response and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Squamous Cell Cancer? *Ann Surg Oncol* 2016;23:273-81.
143. Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, et al. Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2638-42.
144. Lin SH, Wang J, Allen PK, et al. A nomogram that predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiation also predicts survival outcomes after definitive chemoradiation for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:45-52.
145. Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Task Force. The Society of Thoracic Surgeons. Semenkovich and Meyers. Surveillance vs. surgery in esophageal cancer © Annals of Translational Medicine. All rights reserved. atm.amegroups.com *Ann Transl Med* 2018;6(4):81 Page 12 of 12  
Composite Score for Evaluating Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2017;103:1661-7.

146. Allen MS, Blackmon S, Nichols FC, et al. Comparison of Two National Databases for General Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1155-61; discussion 1161-2.
147. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*.2014;32:3400-5.
148. Shapiro J, van Hagen P, Lingsma HF, et al. Prolonged Time to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy Increases Histopathological Response Without Affecting Survival in Patients With Esophageal or Junctional Cancer. *Ann Surg* 2014;260:807-13; discussion 813-4.
149. Kim JY, Correa AM, Vaporciyan AA, et al. Does the Timing of Esophagectomy After Chemoradiation Affect Outcome? *Ann Thorac Surg* 2012;93:207-12; discussion 212-3.
150. Swisher SG, Marks J, Rice D. Salvage esophagectomy for persistent or recurrent disease after definitive chemoradiation. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:144-51.
151. Marks JL, Hofstetter W, Correa AM, et al. Salvage Esophagectomy After Failed Definitive Chemoradiation for Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1126-32; discussion 1132-3.
152. Taketa T, Xiao L, Sudo K, et al. Propensity-Based Matching between Esophagogastric Cancer Patients Who Had Surgery and Who Declined Surgery after Preoperative Chemoradiation. *Oncology* 2013;85:95-9.
153. Swisher SG, Winter KA, Komaki RU, et al. A Phase II study of a paclitaxel-based chemoradiation regimen with selective surgical salvage for resectable locoregionally advanced esophageal cancer: initial reporting of RTOG 0246. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1967-72.
154. Swisher SG, Moughan J, Komaki RU, et al. Final Results of NRG Oncology RTOG 0246: An Organ-Preserving Selective Resection Strategy in Esophageal Cancer Patients Treated with Definitive Chemoradiation. *J Thorac Oncol* 2017;12:368-74.
155. Piessen G, Messager M, Mirabel X, et al. Is There a Role for Surgery for Patients with a Complete Clinical Response after Chemoradiation for Esophageal Cancer? An Intention-to-Treat Case-Control Study. *Ann Surg* 2013;258:793-9; discussion 799-800.



156. Naik KB, Liu Y, Goodman M, et al. Concurrent chemoradiotherapy with or without surgery for patients with resectable esophageal cancer: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017;123:3476-85.
157. Scarpa M, Valente S, Alfieri R, et al. Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:4660
158. Darling GE. Quality of Life in Patients with Esophageal Cancer. *Thorac Surg Clin* 2013;23:569-75.

## ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

Δηλώνω υπεύθυνα ότι η διπλωματική εργασία είναι εξ ολοκλήρου δικό μου έργο και κανένα μέρος της δεν είναι αντιγραμμένο από έντυπες ή ηλεκτρονικές πηγές, μετάφραση από ξενόγλωσσες πηγές και αναπαραγωγή από εργασίες άλλων ερευνητών ή φοιτητών. Όπου έχω βασιστεί σε ιδέες ή κείμενα άλλων, έχω προσπαθήσει, όσο είναι δυνατόν, να το προσδιορίσω σαφώς μέσα από την χρήση αναφορών, ακολουθώντας την ακαδημαϊκή δεοντολογία.

Ονοματεπώνυμο:

Υπογραφή:

Ημερομηνία: