

УМБАЛСМ „Н. И. ПИРОГОВ“

Д-р Тодор Юриев Джендов

**Мултимодален подход при лечението на езофагеалния карцином.
Прогностични и предиктивни маркери.**

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор“

Научен ръководител:

доц. д-р Стоян Сопотенски, дм

София

2022

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	5
1. Въведение.....	7
2. Литературен обзор.....	9
2.1 Епидемиологични данни.....	9
2.2 Етиология, патогенеза, прогноза.....	12
2.3 Клинична картина. Диагностика.....	14
2.4 Хистологична класификация.....	17
2.5 Стадиране.....	17
2.6 Мултидисциплинарен подход в лечението на карцинома на хранопровода.....	26
2.6.1 Ендоскопски методи за лечение при ранен езофагеален карцином - T1aN0.....	26
2.6.2 Лечение при плоскоклетъчен карцином на хранопровода в клиничен стадий cT1bN0.....	29
2.6.3 Лечение при локално авансирал плоскоклетъчен карцином на хранопровода.....	30
2.6.4 Лечение при локално авансирал аденокарцином на хранопровода.....	33
2.6.5 Таргетна терапия и имунотерапия.....	35
2.6.6 Избор на оперативен метод.....	38
2.7 Прогностични фактори при пациенти с езофагеален карцином след куративна резекция на хранопровода.....	41
2.7.1 Фактори от страна на пациента.....	41
2.7.1.1 Пол и възраст.....	41
2.7.1.2 Коморбидитет.....	42

2.7.1.3 Т стадий, големина (дължина) на тумора.....	43
2.7.1.4 N стадий.....	43
2.7.2 Фактори, свързани с лечението.....	44
2.7.2.1 Неoadювантна терапия.....	44
2.7.2.2 Съотношение метастатични/ общ брой лимфни възли.....	45
2.7.2.3 Нерадикална резекция.....	46
2.7.3 Генетични фактори.....	47
2.7.3.1 Human papilloma virus (HPV).....	47
3. Цел и задачи.....	49
4. Материали и методи.....	50
4.1 Дизайн на проучването и контингент пациенти.....	50
4.2 Статистически методи.....	63
5. Резултати.....	64
5.1 Демографски и клинични характеристики.....	64
5.2. Преживяемост според пол и възраст.....	68
5.3. Преживяемост според коморбидитет.....	71
5.4. Преживяемост според Т стадий и дължина на тумора.....	74
5.5. Преживяемост според N стадий.....	77
5.6. Съотношение метастатични към общ брой лимфни възли.....	79
5.7. Нерадикална резекция.....	81
5.8. Резултати от генетичното проучване.....	82
6. Обсъждане.....	87

7. Заключение.....	106	
8. Изводи.....	108	
9. Публикации, свързани с дисертационния труд.....	109	
Приложение 1	WHO класификация на туморите на хранопровода – 5-то издание.....	110
Приложение 2	Стадиране на плоскоклетъчния карцином на хранопровода според хистологичния резултат (pTNM).....	111
Приложение 3	Стадиране на аденокарцинома на хранопровода според хистологичния резултат (pTNM).....	112
Приложение 4	Стадиране на карцинома на хранопровода според хистологичния резултат след получена неoadювантна терапия (ypTNM).....	113
Приложение 5	Информирано съгласие за вземане на материал за генетично изследване.....	114
Приложение 6	Анкетна форма при вземане на материал за генетично изследване.....	116
10. Библиография.....	124	

Списък на използваните съкращения

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Antigen presenting cell
ASA	American Society of Anesthesiology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	Body mass index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CI	Confidence Interval
CPR	Complete Pathological Response
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMR	Endoscopic mucosal resection
ESD	Endoscopic submucosal dissection
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESMO	European Society of Medical Oncology
EUS	Endoscopic Ultrasound
FDG	Fluorodeoxyglucose
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
HER	Human epidermal growth factor receptor
HPV	Human papilloma virus
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
JES	Japanese Classification of Esophageal Cancer
JPOG	Japan Clinical Oncology Group
JSED	Japanese Society for Esophageal Diseases
MHC	Major histocompatibility complex
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database
PCR	Polymerase Chain Reaction
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results program
UICC	International Union Against Cancer
WHO	World Health Organisation

АК	Аденокарцином
ЕК	Езофагеален карцином
ЕР	Ендоскопска резекция
ИБС	Ишемична болест на сърцето
КТ/ СТ	Компютърна томография
КХ	Карцином на хранопровода
ЛТ	Лъчетерапия
ПЕТ	Позитрон – емисионна томография
ПКК	Плоскоклетъчен карцином
ХЛТ	Химиолъчетерапия
ХОББ	Хронична обструктивна белодробна болест

Въведение

Карциномът на хранопровода е един от най - агресивните висцерални тумори с тенденция за нарастване на честотата му, висока резистентност към модерните методи на лечение и лоша прогноза. Поради късната поява на симптомите, туморите на хранопровода често се откриват в напреднал стадий, когато лечението е агресивно и не винаги успешно.

Понятието карцином на хранопровода включва различни хистологични варианти, от които двата преобладаващи са плоскоклетъчният карцином и аденокарцинома. В тази категория е и карциномът на гастро-езофагеалната връзка, клас I и клас II според класификацията на Siewert.

Значителни разлики се наблюдават в географското разпространение на двата основни хистологични варианта на езофагеалния карцином. Преобладаващ в азиатските страни е плоскоклетъчният карцином , докато в западните страни доминира аденокарцинома. Честотата на последния бележи четирикратно увеличение през последните няколко десетилетия, вероятно в резултат на промени в начина на живот на пациентите.

Хирургичната резекция на тумора с прилежащите групи от лимфни възли е все още основен метод в куративното лечение на тези тумори.

Мултимодален подход, комбиниращ оперативна интервенция (езофагектомия) с неoadювантна и/или адювантна онкологична терапия под формата на химиотерапия или химиолъчетерапия, подобрява преживяемостта и понастоящем се препоръчва при всички пациенти, които могат да толерират това лечение.

За съжаление, поради агресивния характер на този вид тумори и липсата на ефективно индивидуализирано лечение, 5-годишната преживяемост дори при комбинирано лечение остава лоша и не надминава 46% [71].

С развитието на медицинската наука и техника в клиничната практика навлизат по – малко инвазивни методи на лечение при пациентите с карцином на хранопровода като ендоскопските резекции и дефинитивната химиолъчетерапия. С тези техники е възможно разширяване на критериите за започване на лечение и третирането на пациенти, които не са в състояние или не желаят да бъдат оперирани. Миниинвазивните резекции на хранопровода в т.ч и роботизираната хирургия осигуряват по-малка хирургична травма, по-малко болка в постоперативния период, подобри козметични резултати и по-бързо възстановяване на пациентите.

Съществуващите разлики в терапевтичните алгоритми в различните части на света, основно по отношение на онкологичната терапия, водят и до различни резултати по отношение на общата преживяемост. В допълнение на това, тези алгоритми непрекъснато се променят и усъвършенстват, като крайната цел е постигане на колкото е възможно по- висока преживяемост.

Разликите в преживяемостта между пациенти с еднакъв хистологичен вариант и локализация на тумора и намиращи се в еднакъв клиничен стадий налагат търсенето на допълнителни прогностични маркери, които да помогнат за идентифицирането на пациентите с висок риск за развитие на рецидив или метастази. Тези пациенти биха били кандидати за по - агресивни терапевтични протоколи, целящи постигане на ремисия и удължаване на преживяемостта.

2. Литературен обзор

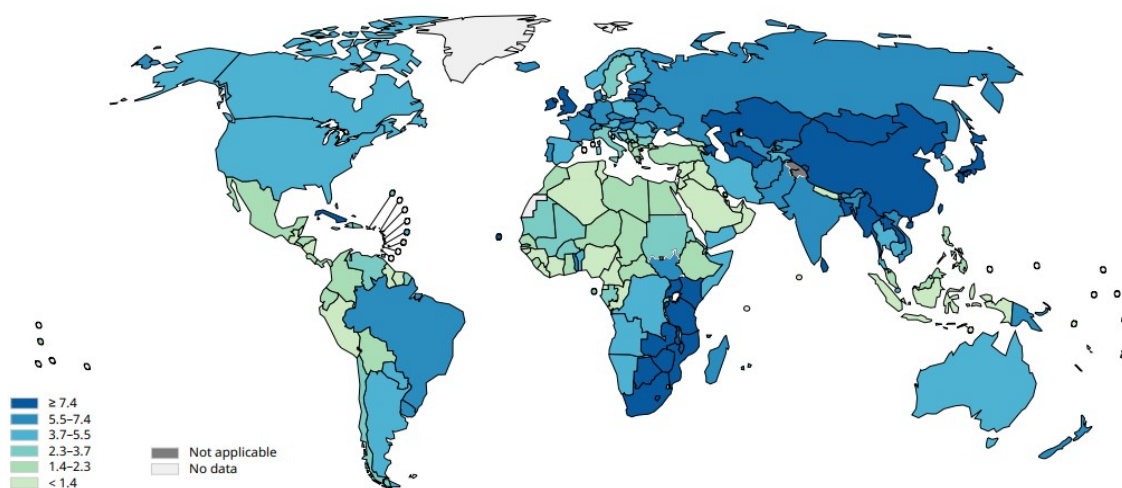
2.1. Епидемиологични данни

В структурата на онкологичната заболяемост в световен мащаб, карциномът на хранопровода (КХ) заема седмо място с 604 000 нови случаи през 2020 година. Регистрираните смъртни случаи през същата година са 544 000 души, което поставя тези тумори на шесто място като причина за смърт от онкозаболяване (един на осемнадесет починали, в резултат на малигнен процес) [1].

Доминиращ хистологичен вариант е плоскоклетъчния карцином на хранопровода (ПКК), който се наблюдава при около 85% от всички новорегистрирани случаи глобално. [2].

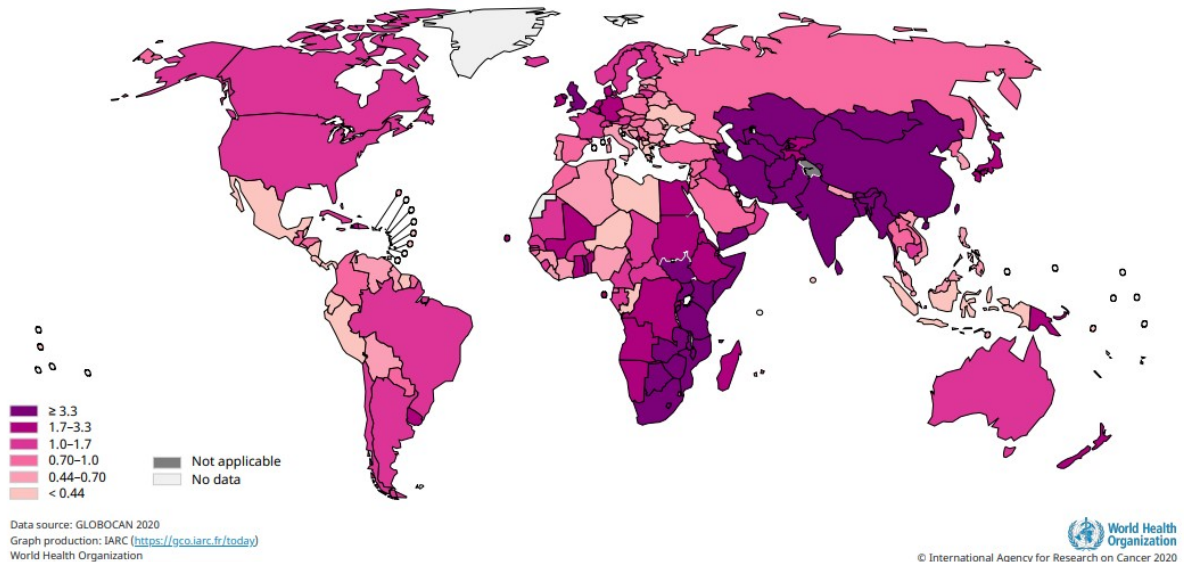
78 % от всички диагностицирани случаи на карцином на хранопровода са в Азия, като 49% от тях са в Китай [4].

Данните от 2020 година показват, че при мъжете най-висока е заболяемостта в Източна Азия (18.2 на 100 000), Южна Африка (9.4), Източна Африка(8.4) и Северна Европа (8.2), а най-ниска в Западна Азия (2.0), Северна Африка (1.7), Западна Африка (1.5) и Централна Америка (1.5). **Фигура 1**



Фиг. 1 СТАНДАРТИЗИРАНА ПО ВЪЗРАСТ СРЕДНО – ГОДИШНА ЗАБОЛЯЕМОСТ ОТ РАК НА ХРАНОПРОВОДА НА 100 000, МЪЖЕ 2020 Г.

При жените високи стойности по този показател се отчитат в Източна Азия (6.8), Източна Африка (6.4) и Южна Африка (4.8), а най-ниски в Централна Америка (0.4), Микронезия/ Полинезия (0.5), Южна Европа (0.6) и Югоизточна Азия (0.7). **Фигура 2** Най – голяма е заболяемостта и при двата пола в Кабо Верде и Малави [1].



Фиг. 2 СТАНДАРТИЗИРАНА ПО ВЪЗРАСТ СРЕДНО – ГОДИШНА ЗАБОЛЯЕМОСТ ОТ РАК НА ХРАНОПРОВОДА НА 100 000, ЖЕНИ 2020 Г.

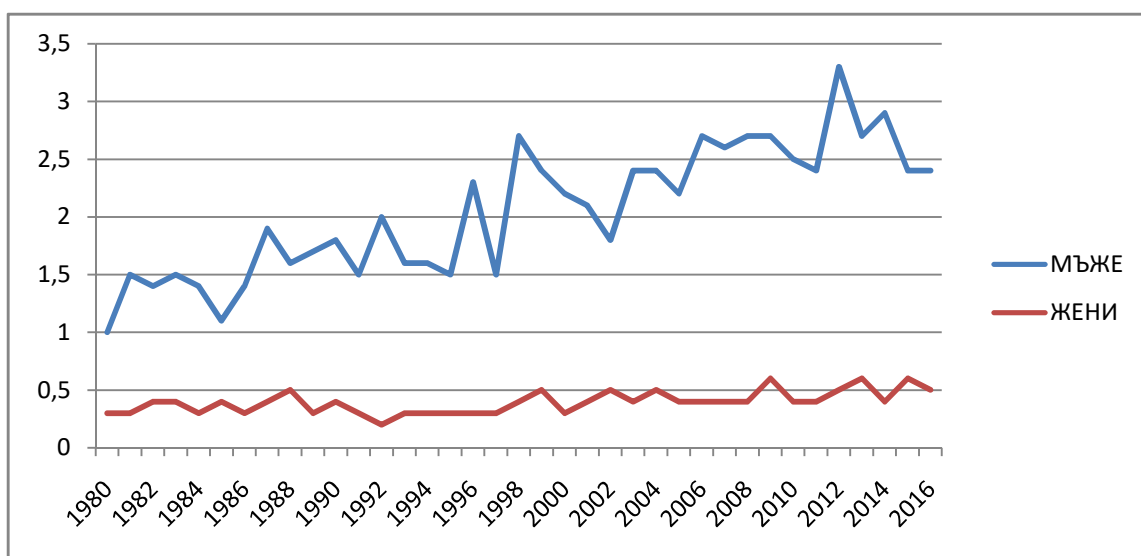
По отношение на смъртността най-висока честота и за двата пола се наблюдава в Източна Азия (10.7 на 100 000), Източна Африка (7.0), Южна Африка (6.4), последвани от Централна Азия (5.2) и Северна Европа (4.2). Кения е с най-висока смъртност на 100 000 души (18.4). По-високи стойности при жените в сравнение с мъжете се отбелязват в Непал, някои части на Централна/ Западна Африка (Камерун, Либерия, Кот д’Ивоар) и някои страни в близост до Арабско море (Джибути, Еритрея, Етиопия, Оман, Катар, Судан и Йемен) [4].

Езофагеалният карцином е на първо място като причина за смърт от онкологично заболяване и при двата пола в Бангладеш, както и сред мъжете в Малави [1].

Според Българския национален раков регистър новорегистрираните случаи с рак на хранопровода за 2016 г. са 199, а заболяемостта се изчислява на 2.8 на 100 000 души. От

тях 160 мъже (4.6 на 100 000) и 39 жени (1.1 на 100 000). За 2017 година заболялите са 208 (стандартизирана заболяемост 2.9 на 100 000), 169 мъже (4.9) и 39 жени (1.1). През 1980 година стандартизираната заболяемост при мъжете е 1.0 на 100 000, докато стойностите са се повишили до 3.3 през 2012 и 2.4 през 2016 т.е. наблюдава се почти трикратно увеличение на новите случаи през последните години. Данните при жените показват , че заболяемостта през 1980 година е 0.3 на 100 000, 0.6 през 2015 и 0.5 през 2016 т.е. отчита се двукратно увеличение на честотата в последните три десетилетия.

Фигура 3



Фиг. 3 СТАНДАРТИЗИРАНА ЗАБОЛЯЕМОСТ (СВЕТОВЕН СТАНДАРТ) ОТ КАРЦИНОМ НА ХРАНОПРОВОДА НА 100 000 В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА 1980 – 2016 Г.

Много малка част от пациентите са диагностицирани в ранен стадий - едва 3% са в I стадий;В останалите стадии пациентите се разпределят равномерно - 19.6 % във II стадий, 22.6% в III стадий и 19.6 % са в IV стадий. Значителна част от пациентите са с непосочен стадий на карцинома - 35.2 %.

Данните за смъртността за 2016 година показват, че починали от рак на хранопровода са 177 души (2.5 на 100 000). От тях 146 мъже (4.2) и 31 жени (0.8). За 2017 година са починали 173 пациенти (2.3), мъже –141 (4.1) и жени – 32 (0.9).

Петгодишната релативна преживяемост, отчетена за периода 2000-2007, е 5,8%, което е с 6,4% по-ниска от средната за Европа стойност (за този период е 12-13%) [5, 6]. От европейските страни единствено България и Португалия отчитат увеличаване на смъртността особено при мъжете с рак на хранопровода [3].

2.2. Етиология, патогенеза, прогноза

Географските вариации в заболяемостта от КХ са значителни и по отношение на преобладаващия хистологичен вариант на този тип тумор. Двата основни хистологични типа – аденокарцином (АК) и плоскоклетъчен карцином (ПКК) имат различни етиологични фактори, което обяснява и различните тенденции в заболяемостта. ПКК е най-често срещания вариант в световен мащаб [2, 7], но честотата му е непроменена или с тенденция за намаляване в голяма част от развитите страни. От друга страна, честотата на АК се е увеличила значително в последните пет десетилетия, правейки го най- разпространения езофагеален малигнитет в САЩ и останалите западни страни [8, 9, 10].

Нормалният хранопровод е покрит с плосък епител. Както и при други тумори, развиващи се в гастроинтестиналния тракт, ПКК се развива на базата на постепенни клетъчни промени в лигавицата на стената в реда хиперплазия на базалните клетки – дисплазия – карцином, докато при АК последователността е метаплазия – нискостепенна дисплазия – високостепенна дисплазия – карцином [72,73].

Подобно на останалите тумори, генезата при КХ е мултифакторна, като рискът за развитие на този тумор се увеличава с възрастта. От множеството рискови фактори в етиологично отношение, двата основни са алкохол и употреба на тютюневи изделия [11,12].

За ПКК на хранопровода повишен риск се наблюдава при нискокачествена диета (дефицит на витамин А, С и цинк, прием на нитрозамини), употреба на мариновани зеленчуци – туршии (Китай, прием на горещи храни и напитки (Уругвай, Иран, Танзания) [13]. Обикновено този хистологичен вариант се развива в проксималната и средната трета на хранопровода [14].

Заболеваемостта от ПМК в някои ендемични райони в Азия (Китай) намалява главно в резултат на по-добра икономическа среда и подобрения в хранителния режим, докато в развитите страни (САЩ, Австралия, Франция, Великобритания) редукцията в заболяемостта се обяснява с намаляване на тютюнопушенето. Алкохолизмът и тютюнопушенето, особено в комбинация са основен рисков фактор за развитие на плоскоклетъчен карцином в западните страни [13].

Аденокарциномът е по-често срещания хистологичен вариант (около две/трети от случаите) при пациентите с рак на хранопровода в развитите страни. Локализира се най-често в дистална трета на хранопровода и в областта на гастро-езофагеалната връзка. Ключови рискови фактори са затлъстяване, гастро-езофагеална рефлуксна болест и метапластично променен епител в долната част на хранопровода т.н. Баретов хранопровод [13]. Проучванията, насочени към АК на хранопровода показват трикратно повишен риск при затлъстяване [15]. Точните механизми, водещи до малигнена трансформация не са изяснени, но при пациенти с Баретов хранопровод, рискът за развитие на аденокарцином нараства 30 до 40 пъти [16]. В страните с висок доход се увеличава честотата на АК, което вероятно се дължи на свръхтеглото и свързаната със затлъстяването гастро-езофагеална рефлуксна болест, но също така и на намаляване на инфектираността с *H. pylori*. Парадоксално носителството на *H. pylori* е фактор, възпрепятстващ развитие на езофагеален АК [17].

АК има по-добра обща преживяемост в сравнение с ПМК, особено в ранните стадии на заболяването [18, 19, 20, 21].

Смъртността при рака на хранопровода е непропорционално висока в сравнение с честотата, най-вече поради факта, че заболяването се диагностицира късно, в напреднал стадий и с наличие на метастази. В САЩ, само в около 18% от диагностицираните случаи заболяването е локализирано [22]. 5-годишната преживяемост остава ниска със съвсем слабо подобрение по този показател в последните години, като само в някои райони на света надвишава 20%.

За периода 2011 – 2017 г, релативната петгодишна преживяемост при рака на хранопровода в САЩ е 19.9 % [23]. При локализиран процес, повече от 5 години преживяват 47.1%, докато при наличието на метастази процентите спадат до 4.9 % [23]. Разлика се установява в петгодишната преживяемост и по отношение на расовата

принадлежност като стойностите за 2015 са 21.5% при белите и 13.5% при афро-американците [24].

В Япония, петгодишната преживяемост за периода 2006 – 2008 е 37.2 % (36.0% при мъжете и 43.9% при жените) [25].

Петгодишната преживяемост при пациентите, получили комбинирано лечение с неoadювантна химиотерапия/ химиолъчетерапия и последваща резекция не надвишава 50% [71].

Специфичната по стадии петгодишна преживяемост за последното десетилетие е 71% за I стадий, 32 % за II стадий и 11 % за III стадий [74].

Проучванията в последните години показват, че постоперативния морталитет е по-нисък в центрове с по-голям обем езофагеални резекции [75 - 79].

2.3. Клинична картина. Диагностика

Най – честият симптом, заради който пациентите се обръщат към лекар, при карцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка е дисфагията. Симптомите се развиват постепенно и често започват с хълцане и чувство на присядане, които по-късно прогресират до невъзможност за прием на твърди, а понякога дори и пасирани храни. В екстремни случаи се стига до невъзможност за прием на течности, като някои пациенти не могат да преглъщат дори собствената си слюнка. Чести са и регургитации на приетите храни с вторични усложнения от страна на дихателните пътища и белите дробове, вследствие на аспирация. Поради факта, че симптомите са леки в началните стадии, обикновено минават месеци преди пациентите да потърсят лекарска помощ.

Новопоявила се дисфагия винаги е алармиращ симптом и препоръките са тези пациенти да се изследват с гастроскопия.

Друг алармиращ симптом, който съпътства дисфагията е рязката загуба на тегло и понякога това е, което притеснява болните.

Клиничния преглед при пациентите с неметастатичен рак на хранопровода обикновено не разкрива патология. Ако се откриват белези на кахексия, палпира се

увеличен черен дроб с метастази или увеличени шийни възли, то вече се касае за напреднал туморен процес и пациентите не са кандидати за хирургично лечение.

Лабораторните показатели също са нормални при езофагеалния карцином. Анемия или позитивен за окултно кървене тест (фекален тест) е честа, но неспецифична находка. При кахектични пациенти със значителна загуба на тегло се отчитат ниски серумни нива на протеини и албумин. Влошени чернодробни показатели се откриват при масивно метастазиране в черния дроб.

Референтен метод за диагностика на малигнен процес в хранопровода е **гастроскопско изследване с биопсия**. Данните, които трябва да се съдържат в гастроскопското описание и са от значение при определянето на терапевтичния протокол са:

- Разстояние от резците до горната и долната граница на тумора;
- Колко от циркумференцията на хранопровода е обхваната от тумора;
- Горната граница на променената лигавица при Баретов хранопровод;
- При тумори на кардията се определя съотношението спрямо Z-линията и туморите се класифицират според Siewert класификацията;
- Причинява ли туморът значителна стеноза на лумена?

При съмнение за карцином при гастроскопия винаги трябва да се вземе биопсия. Според едно по – старо проучване, за да се достигне сензитивитет над 98% на хистологичния резултат се препоръчва вземане на поне 7 биопсии [134].

За диагностика на дисплазия или ранен езофагеален малигнитет се препоръчва оцветяване на лигавицата с луголов разтвор или т.н. дигитална хромоендоскопия (NBI - Narrow –Band Imaging) за отдиференциране на здрав плоскоклетъчен епител, особено в рисковите групи за ПКК [135, 136].

С развитието на **ендоскопските техники**, в последните години стана възможно премахването на част от лигавицата в дълбочина до субмукозата чрез т.н. ендоскопска мукозна резекция (endoscopic mucosal resection – EMR) и ендоскопска субмукозна дисекция (ESD – endoscopic submucosal dissection). Хистологичното изследване на получения препарат показва в 40 – 50 % от случаите по – напреднал малигнен процес в сравнение с препаратите, получени само от щипкова биопсия.

Задължително изследване при пациентите с езофагеален карцином е **компютърната томография на гръден кош и корем с интравенозен контраст (КТ/СТ)**.

Изследването трябва да обхваща супраклавикуларните области и да достига до ингвиналните области в дистално направление. Черния дроб се изследва в порто-венозна фаза. Повторен скенер на същите области се прави след неоадювантна терапия, за да се прецени резектабилитета.

Позитрон – емисионна томография (PET/ ПЕТ) при пациенти с езофагеален карцином се прави винаги с FDG изотоп. Прилага се като допълнение на СТ за изключване на далечни метастази при пациенти, при които такива не се визуализират на компютъртомографското изследване. Методът е с по – висока чувствителност от СТ особено за детекция на метастатични, но неувеличени лимфни възли. Изследването трябва да обхваща зоната между базата на черепа и ингвиналната област.

За характеризирание на неясни чернодробни лезии първи метод на избор е **магнитен резонанс с чернодробно – специфичен контраст**. Това изследване е добро допълнение към КТ без контраст при увредена бъбречна функция.

За характеризирание на солитарни чернодробни лезии може да се приложи и **ултразвуково изследване с контраст**. Ехографското изследване има важна роля и при биопсия на чернодробни лезии.

Ендоскопската ехография е друг допълнителен метод за определяне на клиничния TNM стадий. Недостатък на ендоскопския ултразвук (EUS) е, че тълкуването зависи от квалификацията на извършващия изследването. Японски проучвания показват висока специфичност и сензитивност на EUS за идентифициране на T1a лезии [137]. Тези добри резултати не могат да бъдат репродуцирани в проучванията от Европа и САЩ, където се съобщават различни резултати, при които сензитивитетът варира между 39 % - 94 % за T1a тумори и 48 % - 100 % за T1b лезии [138 - 143].

EUS комбиниран с тънкоиглена аспирационна биопсия дава възможност за цитологична дигностика при суспектни лимфни възли (препоръчва се да не се бодe през тумора [144 - 150].

Европейското Дружество по Гастроинтестинална Ендоскопия (ESGE) препоръчва EUS с тънкоиглена пункционна биопсия на суспектни лимфни възли за всички пациенти с езофагеален карцином, които са кандидати за резекционна хирургия. Тези препоръки обаче са с ниска степен на достоверност. Според метаанализите, комбинацията EUS + тънкоиглена биопсия е с по висок сензитивитет за определяне на

нодалния статус на пациентите (cN) в сравнение с КТ и FDG –PET [151 - 152], особено при аденокарцином на гастро-езофагеалнта връзка [153 - 156].

2.4. Хистологична класификация

През 2018 година работна група на Световната здравна организация (World Health Organisation – WHO) ревизира съществуващата хистологична класификация на езофагеалните тумори и през 2019 година бе публикувано 5-тото издание на тази класификация. Новата версия беше съобразена с актуализираното 8-мо издание на AJCC (American Joint Committee on Cancer) класификация, а модификациите се базираха на новите данни за патогенезата, молекулните маркери, клиничното поведение и лечение на тези тумори.

В сегашната класификация на туморите на храносмилателната система, в глава 2 – *Тумори на хранопровода* са включени единствено епителните тумори (включително невроендокрините неоплазии) на хранопровода с отделни субкатегории за бенигнени, преканцерози и малигнени тумори. **Приложение 1**

Останалите тумори на хранопровода са описани заедно с туморите от същия хистологичен вид в други части на гастроинтестиналния тракт в отделни глави. [157].

2.5. Стадиране

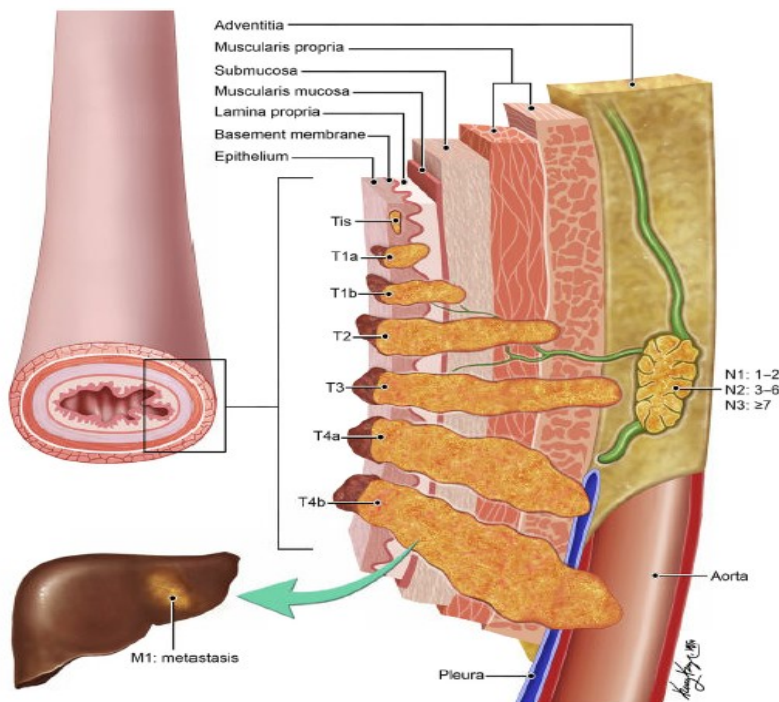
Съвременното лечение, както и прогнозата на езофагеалния карцином са свързани със стадия, в който заболяването се диагностицира и третира. Двете основни системи за стадиране на езофагеалния карцином са TNM и JES.

TNM класификацията е разработена от Pierre Denoix от Института Gustave – Roussy между 1943 и 1952 год. за да се опише анатомичното разпространение на туморите. Тя се базира на принципа, че ако туморите не се лекуват, то размерът на първичния тумор се увеличава, а метастазите в лимфните възли, както и далечните метастази стават по – чести. Въпреки, че тази система е въведена през 1953 год., то първата версия е публикувана едва през 1968 год от International Union Against Cancer (UICC). American Joint Committee on Cancer (AJCC) публикува първите препоръки за стадиране на

езофагеалния карцином, базирани на TNM класификацията през 1977 год. През 1988 год. UICC и AJCC класификационните системи са обединени, след което са претърпели няколко ревизии. От 2017 година е в сила и понастоящем се използва 8-мата ревизия на TNM системата [26].

TNM системата включва определяне на степента на локалната инвазия в стената на хранопровода от първичния тумор (T), наличието и броя на засегнатите регионални лимфни възли (N) и наличието/отсъствието на далечни метастази. **Фигура 4**

Освен анатомичните, TNM включва и неанатомични подкатегории - хистологичен тип, степен на диференциация (G) и локализация (L), които се използват само при хистопатологичното описание на туморите - pTNM. **Приложение 2 и 3**



Фиг. 4 TNM анатомични категории, включващи първичния тумор (T), регионални лимфни възли (N) и далечни метастази (M).

Поради различия в епидемиологията, патогенезата, локализацията и резултатите от лечението между двата основни хистологични варианти, в последната ревизия има отделно стадиране за аденокарцинома и плоскоклетъчния карцином. **Таблица 1**

T категория

Tx	Първичен тумор не може да се оцени
T0	Не се намира първичен тумор
Tis	Високостепенна дисплазия, намират се малигнени клетки, които не преминават базалната мембрана
T1	Тумор, който инфилтрира ламина проприя, мускуларис мукозе или субмукоза
T1a	Тумор, инфилтриращ ламина проприя или мускуларис мукозе
T1b	Тумор, инфилтриращ субмукоза
T2	Тумор, инфилтриращ мускуларис проприя
T3	Тумор, инфилтриращ адвентиция
T4	Тумор, инфилтриращ съседни структури
T4a	Тумор, инфилтриращ плевра, перикард, вена азигос, диафрагма или перитонеум
T4b	Тумор, инфилтриращ аорта, прешленно тяло или трахея

N категория

N x	Регионални лимфни възли не могат да се оценят
N0	Без метастази в лимфните възли
N1	Метастази в 1 – 2 лимфни възли
N2	Метастази в 3 – 6 лимфни възли
N3	Метастази в 7 или повече лимфни възли

M категория

M0	Без далечни метастази
M1	Дистантни метастази

G категория – Аденокарцином

Gx	Диференциация не може да се оцени
G1	Добре диференциран. > 95% от туморът е съставен от добре – оформени жлези
G2	Умерено диференциран. 50% до 95% от туморът показва жлезни формации
G3	Слабо диференциран. Туморът е съставен от гнезда, като < 50% от туморът образува жлезни формации.

G категория - Плоскоклетъчен карцином

Gx	Диференциация не може да се оцени
G1	Добре диференциран. Проминентна кератинизация с формиране на перли и малка компонента от некератинизиращи клетки. Туморните клетки са подредени в слоеве, а митотичния индекс е нисък
G2	Умерено диференциран. Хистологични белези, вариращи от паракератозни до слабокератинизиращи лезии
G3	Слабо диференциран. Състои се от базалоидни клетки, формиращи големи и малки гнезда, често с централна некроза. Гнездата са изградени от слоеве или подобни на паваж повлекла от туморни клетки, пронизани от малък брой от паракератозни или кератинизиращи клетки

L категория - Плоскоклетъчен карцином

LX	Неизвестна локализация
Горна трета	Цервикален хранопровод до долната граница на вена азигос

Средна трета	От долна граница на вена азигос до долна граница на долната пулмонална вена
Долна трета	От долна граница на долната пулмонална вена до стомах, вкл гастро-езофагеалната връзка

Освен това са въведени субкатегории, съобразно лечението – клинично стадиране преди лечение (сTNM), патологична класификация след резекция (pTNM), като е въведена още една категория за пациентите, оперирани след неoadювантна терапия (урTNM) [27, 28, 29].

С оглед актуализираното лечение на ранния езофагеален карцином и въвеждането на ендоскопските резекционни методи, допълнително се прецизира и допълва класификацията за I стадий. В патологичната класификация, pT1 се разделя на pT1a и pT1b и за двете субгрупи - аденокарцином и плоскоклетъчен карцином.

В допълнение за езофагеалния аденокарцином, стадий IA в 7-мата ревизия (pT1N0M0 G1-2) се разделя на стадий IA (pT1aN0M0 G1) и стадий IB (pT1aN0M0 G2 и pT1bN0M0 G1-2), а оригиналният стадий IB става IC (pT1N0M0 G3 и pT2N0M0 G1-2).

Клиничен стадий	T	N	M
Плоскоклетъчен карцином			
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
Аденокарцином			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Таблица 1. Клиничната TNM е различна за аденокарцинома и плоскоклетъчния карцином на хранопровода, отразявайки разликите в епидемиология, патогенеза, локализация и прогноза.

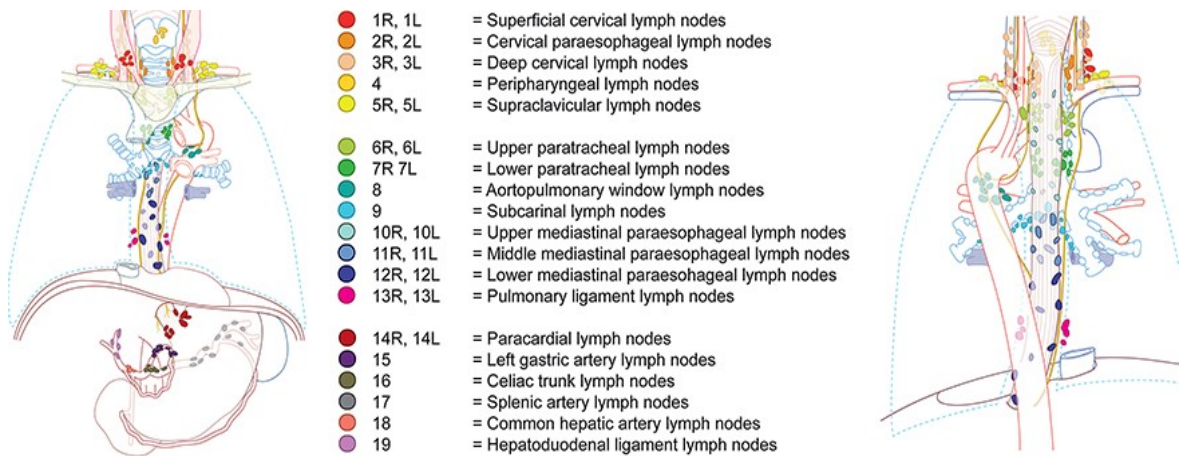
JES (Japanese Classification of Esophageal Cancer) е класификационната система на Японското езофагеално дружество, чиято 11-та ревизия е публикувана през октомври 2015 година и се използва понастоящем [80]. Тази система е изготвена от Japanese Society for Esophageal Diseases (JSED) и публикувана за първи път през 1969 година под името “*The Guidelines for the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus*”. През 2003 година дружеството променя своето име на Japanese Esophageal

Society (JES). През годините JES е публикувало множество ревизии на системата, променяйки диагностичните и терапевтични препоръки.

JES включва същите три категории (T, N и M), но те са много по-детайлно описани в сравнение с AJCC/UICC класификацията. Например T1 категорията съдържа няколко подкатегории, отразяващи задълбочените проучвания на японските автори върху ранния езофагеален карцином. В N – категорията също се наблюдават съществени различия. В AJCC/UICC N –категорията се определя само на база брой метастатични лимфни възли, като супраклавикуларните лимфни възли не се включват. В JES системата регионалните лимфни възли се групират в 5 различни групи според локализацията на основния тумор, като супраклавикуларните лимфни възли са винаги регионални за интраторакалните езофагеални тумори. С всяко ново издание на класификацията, JES ревизира групирането на лимфните възли, анализирайки данните от повечето центрове за езофагеална хирургия в Япония по отношение на честотата на лимфно метастазиране и прогнозата за всяка отделна група засегнати лимфни възли спрямо отдалечеността си от първичния тумор. По този начин се изчислява индекс на ефикасност, където резекцията на група лимфни възли с висок индекс осигурява по-добра прогноза, отколкото екстирпацията на лимфни възли с нисък индекс [102]. N1 са с най – висока прогностична стойност, докато N4 са с най – ниска [102].

Съществуващите различия между двете класификационни системи по отношение на групирането на лимфните възли доведе до опит да се създаде единна международна класификационна система за всички пациенти с езофагеален рак. Първата версия на TIGER класификацията беше разработена през 2016 година и публикувана през 2019 година [103] в резултат на изследване включващо хирурзи и патолози от 50 реномирани центъра по езофагеална хирургия по целия свят. Целта на проучването беше да се изследва лимфновъзловото метастазиране при КХ. В тази класификация AJCC TNM (8-ма ревизия) и JES (11-та ревизия) са обединени за целите на проучването, като лимфните възли са подредени в групи - 1 - 5 (шия), 6 – 13 (медиастинум) и 14 – 19 (корем) [103]. **Фигура 5**

В допълнение, след като резултатите на проучването са готови, може да се калкулира индекс на ефикасност за всяка лимфна станция и да се определят регионалните и нерегионални лимфни възли. Това може да бъде от полза при изработването на международните препоръки за обема на лимфна дисекция, както и кои лимфни групи да се екстирпират при различните тумори.



Фиг. 5 TIGER класификация (1-ва версия) на групите лимфни възли (*Dis Esophagus, Volume 34, Issue 10, October 2021*)

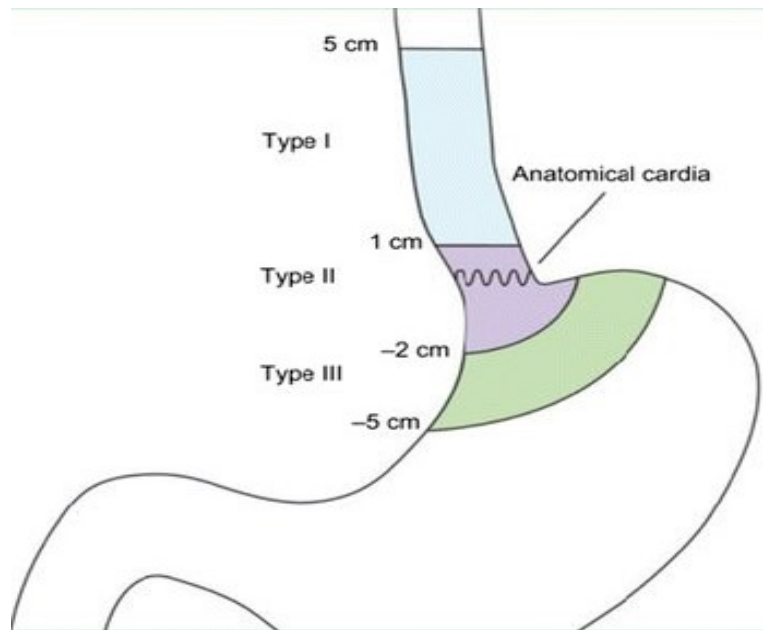
Карциномът на гастро-езофагеалната връзка (кардия) анатомично се асоциира с езофагеалния карцином и стомашния карцином, но все повече започва да се смята за отделно заболяване. При този тип тумори, които хистологично са аденокарциноми, моделът на лимфно метастазиране се различава спрямо този при карциномите на дисталния хранопровод и стомаха. За да се улесни решението при избора на хирургична резекция (гастректомия или езофагектомия), за туморите на гастро-езофагеалната връзка са разработени отделни класификации.

В западните страни се използва класификацията на Siewert, въведена в Германия през 1987 година и широко възприета през 1998 година [81, 82]. Според нея туморите се разпределят в три групи: **Фигура 6**

- Тип I – тумори в дистална трета на хранопровода, чийто епицентър е между 1 и 5 см от Z – линията;

- Тип II – епицентърът на тумора е между 1 см проксимално и 2 см дистално от Z – линията. Това са т.н. истински кардиални тумори;

- Тип III включва тумори с епицентър между 2 и 5 см дистално на Z – линията.



Фиг. 6 Siewert класификация на аденокарцинома на гастро-езофагеалната връзка (от Langenbeck's Archives of Surgery)

Според съществуващия консенсус, препоръчителната хирургична резекция за тумори тип I и II е езофагектомия, а за тумори тип III гастректомия със съответстващите лимфни дисекции в медиастинума или корема.

Туморите на гастро-езофагеалната връзка са отделна категория и в Японската класификация (класификацията на Nish), която включва тумори с епицентър, разположен на около 2 см проксимално и 2 см дистално от анатомичната гастро-езофагеална връзка, независимо от хистологията им [83]. В зависимост от степента на обхващане на хранопровода или стомаха от туморния процес се описват пет подкатегории в осъвременената версия на Nishi класификацията [84].

Недостатък и при двете класификационни системи е, че те се основават на разположението на центъра на тумора, но не взимат под внимание проксималното и дисталното разпространение на карцинома и така имат ограничено приложение при взимането на решение за обема на хирургичната резекция.

2.6. Мултидисциплинарен подход в лечението на карцинома на хранопровода

Хирургичната резекция на хранопровода остава основен метод в лечението на рака на хранопровода, въпреки своята инвазивност, висок морбидитет и морталитет [30]. Симптоми като загуба на апетит, ранно засищане, дисфагия, аспирация и рефлукс, които са чести в постоперативния период, могат допълнително да влошат качеството на живот на пациентите [31]. Това е причина да се търсят по - малко инвазивни алтернативи на езофагектомията, особено за пациенти със заболяване в ранен стадий. За съжаление, повечето от случаите се диагностицират в напреднал стадий, когато само хирургична интервенция не е достатъчна за постигане на контрол. В тези случаи е необходим мултидисциплинарен подход с прилагане на мултимодален терапевтичен режим.

През последното десетилетие, с прилагането на концепцията за мултимодална терапия, състояща се от лъчетерапия, химиотерапия и хирургична резекция се постигна значително подобрене на резултатите от лечението на пациентите с КХ. Особено внимание заслужава въвеждането на неoadювантните протоколи при локално авансирал процес. Ето защо се препоръчва пациентите, които са индицирани за мултимодална терапия винаги да се обсъждат на онкокомисия.

2.6.1. Ендоскопска методи за лечение при ранен езофагеален карцином - T1aN0

Ендоскопската резекция (ER) е метод за лечение, който е значително по-малко инвазивен в сравнение с езофагектомията и дефинитивната химио-лъчетерапия. В групата ендоскопски резекции се включват две техники – ендоскопска мукозна резекция (EMR) и ендоскопска субмукозна дисекция (ESD).

Ендоскопските резекции са техники, които се използват за стадиране и лечение на повърхностни неоплазии на гастроинтестиналния тракт. Няколко класификационни системи са разработени за стадиране на ранните неоплазми на гастроинтестиналния тракт. JSGE класифицира лезиите според техните ендоскопски характеристики и съответстващия риск от интрамурална инвазия, базирайки се на опита от лечението на ранния стомашен карцином [170]. Последващата класификация от Париж, разработена

през 2002 година разделя повърхностните (тип 0) лезии на полиповидна (0 - I) и неполиповидна (0 - II) категории, които от своя страна се разделят на изпъкнала и лезия на краче (0 - Ip), изпъкнала и на широка основа (0 - Is), леко изпъкнала (0 - Pa), плоска (0 - Pb), леко вдлъбната (0 - Pc) и екскавирана (0 - PIII) [171].

В класификацията от Виена лезиите се разделят на две категории – неинвазивни (нискостепенна дисплазия, високостепенна дисплазия) и инвазивни (интрамукозален карцином и карцином, инфилтриращ субмукозата) [172].

Мукозния слой се разделя на три подслоя: m1 (епител), m2 (ламина проприя) и m3 (мускуларис мукозе). Субмукозата се разделя също на три подслоя: sm1, sm2 и sm3. Ангажирането на по –малко от 500 µm от субмукозния слой се означава като повърностно заболяване (sm1), докато ако туморът ангажира повече от 500 µm се касае за дълбок процес (sm2-3) [171, 173].

EMR се прилага за първи път в Япония при лечението на ранния стомашен карцином, но понастоящем се използва в целия свят. Основните стъпки са идентифициране и отграничаване на лезията, субмукозно инжектиране и повдигане на отбелязания участък, и ендоскопската му резекция. Често получения препарат се състои от няколко отделни парчета т.н. *pieces –meal*, което може да затрудни патолога при определянето на резекционните линии и радикалитета на резекцията.

EMR е показан при ПКК с размер на тумора по – малък от 2 см, ограничен в езофагеалната мукоза (кореспондиращи на T1a) и ангажиращ по-малко от 1/3 от циркумференцията на лумена. По – големи лезии трябва да се третират с ESD. Индикациите за EMR при АК на хранопровода са умерено до високодиференциран карцином, не по-голям от 2 см и ограничен в мукозата, без лимфоваскуларна инвазия. Ако след резекцията има остатъчен сегмент с Баретова дисплазия, този участък може допълнително да се абладира. Ако хистологичния резултат след EMR покаже дълбока инфилтрация от тумора, лечението може да се допълни с резекция или адювантна терапия (химиотерапия, лъчетерапия).

ESD се развива, за да се ексцизират по – големи тумори и с цел постигане на *en-bloc* резекция на променения участък. Индикациите за ESD са:

- Карциноми с интрамукозална до повърхностна субмукозна инвазия;
- Лезии с фиброза в субмукозата, които не могат да се премахнат с EMR, дори и да са по – малки от 2 см;

- Случаи, при които не може да се постигне пълна en-bloc резекция с EMR

Индикациите за EP се определят основно от ниския риск от метастатично засягане на регионалните лимфни възли при ранен КХ. Метастази в лимфните възли се наблюдават много рядко при тумори ин ситу или непреминаващи ламина проприя на лигавицата.

В тези случаи (пациенти с ранен карцином и без лимфновъзлови метастази) ендоскопската резекция е достатъчен метод, чрез който се постига излекуване. Честотата на лимфни метастази при пациенти с ПКК на хранопровода, инфилтриращ мускулния слой на лигавицата и тези, с минимална инфилтрация на субмукозата (< 200 μm от мускуларис мукоза) е 9.3% и 19.6 % [32]. Тези пациенти са с относителна индикация за ендоскопска резекция.

Абсолютна контраиндикация е съмнение за ангажиране на регионалните лимфни възли.

Yamamoto и сътр приемат, че индикация за ендоскопска резекция е мукозален тумор, по-малък от 5 см и обхващащ по-малко от 2/3 от циркумференцията [70].

При пациенти с ранен АК, има по-малко информация в литературата за риска от ангажиране на лимфните възли в сравнение с ранен ПКК. Скорошно ретроспективно, мултицентрово, японско проучване показва, че лимфна инвазия, наличието на нискодиференцирана компонента в тумора и лезия >30 mm са фактори свързани с метастазиране в лимфните възли при пациенти с мукозален или субмукозален АК [33]. В това проучване тумори, инвазиращи до 500 μm от субмукозата и невключващи някой от гореспоменатите рискови фактори имат ниска честота на лимфно метастазиране.

Базирайки се на тези резултати, клиничните характеристики на ранния аденокарцином приличат повече на ранния стомашен карцином [34], отколкото на езофагеалния плоскоклетъчен карцином.

Резултатите от лечението при пациентите с ПКК и АК след ендоскопска резекция за ранен КХ са добри.

Ретроспективно проучване на кохорта от 300 пациенти, претърпели EMR или ESD за ПКК показва локален рецидив в 1% от пациентите след ESD и в 10 % след EMR, но не се отчита разлика в четиригодишната преживяемост [174]. В няколко проучвания, оценяващи ролята на ESD при лечението на аденокарцином на гастро-езофагеалната връзка се демонстрира, че в 68 – 79% от случаите резекцията е куративна [175-177].

Случаите с нерадикална резекция се третират допълнително хирургично. При проследяване средно около 15- 30 месеца не се наблюдават рецидив или метастази. При студия с по-дълго проследяване, петгодишната преживяемост достига 100 % след куративна резекция.

2.6.2. Лечение при плоскоклетъчен карцином на хранопровода - cT1bN0

Езофагектомията е стандартен терапевтичен метод при лечението на пациенти с ПКК в cT1bN0 (стадий I) в целия свят.

Съвременните алгоритми в САЩ според National Comprehensive Cancer Network (NCCN) препоръчват хирургична резекция за този стадий на ПКК, като алтернатива за пациентите, които отказват оперативно лечение е дефинитивната химио-лъчетерапия [36].

Според препоръките на European Society of Medical Oncology (ESMO), хирургична резекция се препоръчва при локализирано заболяване (cT1 – T2N0M0), без значение на хистологичния вариант, докато дефинитивна химио-лъчетерапия е индицирана за пациенти, които не искат или не са в състояние да се оперират [37].

Японските препоръки са, че решение за операция или химио-лъчетерапия трябва да се вземе след внимателна преценка на състоянието на пациента [38]. Усилията са насочени към утвърждаването на съхраняващо - хранопровода лечение (дефинитивна химио-лъчетерапия) като стандарт при пациенти с T1bN0 ПКК, дори и при тези пациенти, които са кандидати за операция. Фаза 2 на JCOG 9708, в което се проучва преживяемостта при пациенти в I стадий с ПКК, получаващи дефинитивна химио-лъчетерапия, показва две и петгодишна преживяемост 93%, респ 76%, които са сравними с тези, постигнати при езофагектомия [39].

Наскоро, Muto и сътр съобщиха резултатите от проучване 0508 на Японската група по клинична онкология (Japan Clinical Oncology Group – JCOG 0508 trial), което представлява фаза 2 на мултицентрово изпитване без контролна група за оценка на ефикасността и безопасността на комбинирана ендоскопска резекция с химио-лъчетерапия при пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровода в стадий cT1bN0M0 [35]. В проучването са включени пациенти с тумор с размери ≤ 5 cm и

обхващащ $\leq 3/4$ от циркумференцията. Пациентите са разделени в три групи на базата на хистологичните резултати: група А включва 74 пациента с pT1a с негативни резекционни линии и липса на съдова инвазия; група В е съставена от 87 пациенти с pT1b и негативни резекционни линии или pT1a със съдова инвазия; група С с 15 пациента с pT1b с позитивни резекционни линии. Пациентите от група А са проследявани без допълнително лечение; тези от група В са получили химиолъчетерапия (23 облъчвания на полето, включващо и лимфните възли до обща доза 43.4 Gy в комбинация с 5- Fluorouracyl + cisplatin); пациентите от група С са получили дефинитивна лъчетерапия (50.4 Gy/28 фракции с 9 Gy бустер на първичното огнище).

Тригодишната преживяемост за пациентите от група В е 90.7% [90% (CI) 84.0–94.7], което доказва, че ендоскопската резекция в комбинация с химиотерапия е ефикасен метод за лечение на плоскоклетъчен карцином на хранопровода в стадий cT1bN0M0 без необходимост от езофагектомия.

2.6.3. Лечение при локално авансирал плоскоклетъчен карцином на хранопровода

Лечебните алгоритми в различните части на света все още се различават при установяване на локално авансирал процес (cT1N+ и cT2-4aN0-3). Но според съществуващия консенсус хирургичната интервенция, макар и основен, не може да бъде единствен метод за лечение на тези пациенти [40].

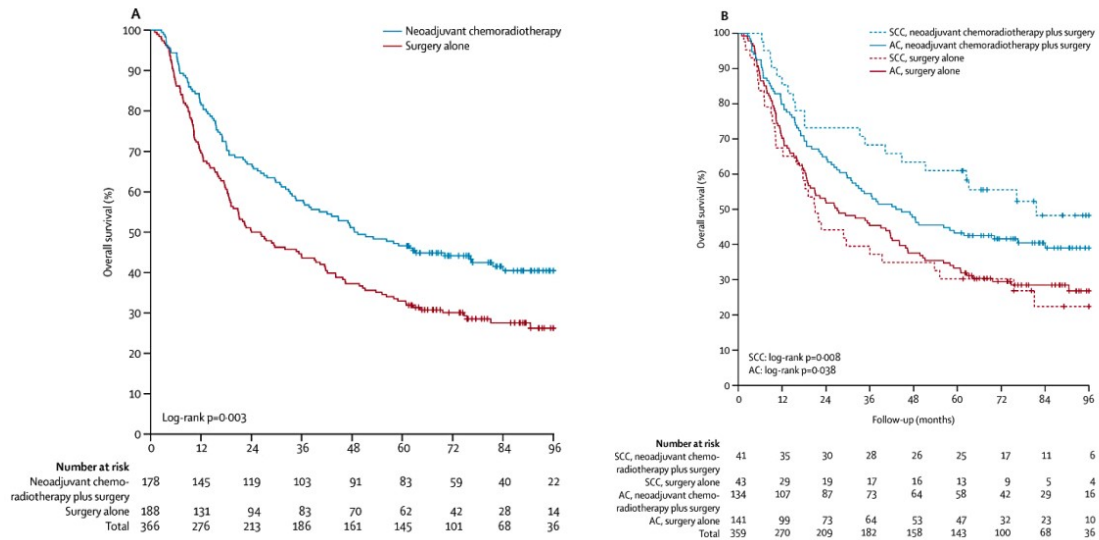
Много проучвания изследват ефикасността на комбинацията от адювантна или неoadювантна терапия и хирургична резекция.

JCOG9204 сравнява оперативния метод, като единствен терапевтичен подход и хирургична интервенция с последваща адювантна терапия с CF режим при пациенти с ПКК. Резултатите показват, че постоперативната химиотерапия удължава свободната от заболяване преживяемост при пациентите с лимфни метастази в стадий II/III [41]. JCOG9907 сравнява предоперативна CF терапия и последваща езофагектомия спрямо езофагектомия и адювантен CF режим при пациенти в стадий II/III. Общата преживяемост в групата с неoadювантна терапия е сигнификантно по-добра, отколкото в групата с адювантна терапия[42]. Базирайки се на тези резултати, неoadювантното лечение със CF е стандартен терапевтичен режим при пациенти с ПКК в клиничен

стадий II/ III в Япония. Пациенти, които са оперирани без предхождаща химиотерапия, с установени лимфни метастази на трайния хистологичен препарат са индицирани за постоперативна химиотерапия с CF [38].

В Западните страни предоперативната химио-лъчетерапия е златен стандарт при лечението на локално авансирал, резектабилен рак на хранопровода (както плоскоклетъчен, така и аденокарцином), което в голяма степен се основава на резултатите от CROSS проучването. Това проучване е основополагащо и се базира на екстензивен метаанализ, извършен от Sjoquist и сътр. [43] през 2011 на 4 предходни рандомизирани студии, сравняващи комбиниран подход (неoadювантна химиолъчетерапия с последваща резекция) спрямо хирургия като единствена терапия при пациенти с езофагеален карцином. Химиотерапията в тези проучвания се състои от Cisplatin и Fluorouracil (Vinblastine в едно проучване) с конкомитентна лъчетерапия в доза между 40 и 45 Gy. В CROSS проучването участват 8 холандски центъра с включени 368 пациенти с резектабилен, локално авансирал рак на хранопровода (T1N1M0 или T2-3N0-1M0). Проведено е между 30 март 2004 г. и 2 декември 2008 г. Сравнява се общата преживяемост при пациенти с АК и ПКК на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка, разделени в две групи. В първата група са включени пациентите, претърпели езофагеална резекция след неoadювантна терапия (180 пациенти). Тази терапия се състои от химиотерапия с Carboplatin/paclitaxel – 5 цикъла на 1, 8, 15, 22 и 29 ден в комбинация с конкомитантна лъчетерапия с обща доза 41.1 Gy, разделени в 23 цикъла от 1,8 Gy, започваща в първия ден на химиотерапията, общо 5 фракции в седмица (без събота и неделя). Втората група включва пациентите, претърпели операция без предходна неoadювантна терапия (188 пациенти). Пациентите са проследявани за период 84.1 месеца. Средната преживяемост в първата група е 48.6 месеца (95% CI 32.1-65.1), докато тази във втората е 24.0 месеца (HR 0.68 [95% CI 0.53-0.88]; log-rank p = 0.003). Пациентите с плоскоклетъчен карцином показват преживяемост 81.6 месеца в група 1 (95% CI 47.2-116.0) и 21.1 месеца в група 2 (HR 0.48 [95% CI 0.28-0.83]; log-rank p = 0.008). За пациентите с аденокарцином стойностите са 43.2 месеца в група 1 и 27.1 месеца в група 2 (HR 0.73 [95% CI 0.55-0.98]; log-rank p = 0.038). Дългосрочното проследяване на тези пациенти потвърждава подобрената обща преживяемост при добавянето на неoadювантна терапия към пациентите с резектабилен карцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка. Това

подобрене е клинично релевантно и за двата хистологични подтипа езофагеален карцином [44]. **Фигура 7**



Фиг. 7 **Обща преживяемост (А) Според терапевтичните групи (В) Според терапевтичните групи и хистологичния резултат (SCC – плоскоклетъчен карцином, AC – аденокарцином)**

В групата пациенти, получили неoadювантна химио-лъчетерапия при CROSS проучването, пълен хистологичен отговор (Complete pathological response – CPR) се наблюдава при 49% от пациентите с ПКК и 23% от пациентите с АК [44].

Анализирайки тези резултати възниква въпросът за необходимостта от езофагектомия след неoadюванта терапия, особено при пациентите, които са отговорили добре на тази терапия. Проспективното, мултицентрово PreSANO проучване има за цел да установи точността при детекция на резидуално заболяване [45]. Резултатите показват, че ендоскопски ултразвук, bite-to-bite биопсия и тънко-иглена аспирационна биопсия на суспектни лимфни възли са адекватни методи за установяване на локорегионално резидуално заболяване, а PET-CT за установяване на далечни метастази. Базирайки се на тези резултати, в SANO проучването, което в момента е в ход (фаза III), ще се оценява дали само химио-лъчетерапия е достатъчен терапевтичен режим при пациенти с локално авансирал, резектабилен ПКК [46].

Пациентите в тази група ще се проследяват активно с използването на горепосочените (preSANO) методи.

2.6.4. Лечение при локално авансирал аденокарцином на хранопровода

АК на хранопровода е преобладаващ в западните страни, докато случаите в азиатските страни са ограничени.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) препоръчва мултимодална терапия при лечението на пациенти с локално авансирал аденокарцином на хранопровода с предоперативна химиолъчетерапия или периперативна химиотерапия [116].

Няколко са фундаменталните проучвания, които демонстрират ефективността на неoadювантната или периперативната терапия в сравнение с операция като самостоятелен лечебен подход.

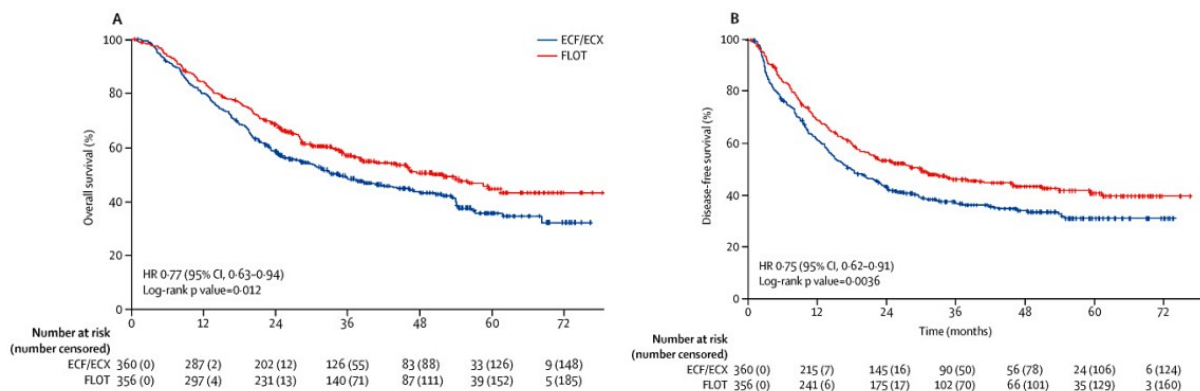
MAGIC (The Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) проучването, както и френското FNCLL/FFCD 9703 [48] са първите, които показват подобрена обща преживяемост при включване на периперативна химиотерапия при пациенти с аденокарцином на долната трета на хранопровода, гастро-езофагеалната връзка и стомаха.

Резултатът от MAGIC показва, че химиотерапевтичен режим с Epirubicin, Cisplatin и 5-Fluorouracil (ECF) подобрява преживяемостта при пациенти с нерезектабилен, локално авансирал или метастатичен стомашен карцином. В това проучване са включени пациенти с резектабилен аденокарцином на стомаха, гастро-езофагеалната връзка и долната част на хранопровода. В първата група попадат 250 пациенти, които освен операция, получават периперативна химиотерапия. Тя се състои от 3 предоперативни и 3 постоперативни курса с епирубицин и цисплатин на ден 1 (за всеки триседмичен цикъл), както и продължителна интравенозна инфузия на флуороурацил за 21 дни. Втората група пациенти – 253, са оперирани и не са получили допълнително лечение. И при двете групи се проучва общата преживяемост. Отчетените постоперативни усложнения не се различават в двете групи. Резецираните тумори в групата с химиотерапия са значително по-малки по размер и по-слабо авансирани спрямо тези в групата без химиотерапия. Пациентите са проследявани средно 4 години,

като за този период починалите са 149 от група 1 и 170 от група 2. Пациентите от първата група имат по-висока обща преживяемост (HR 0.75; 95 %, 0.60-0.93; P = 0.009; петгодишна преживяемост 36% vs 23%) и преживяемост без прогрес на заболяването (HR, 0.66; 95%, 0.53-0.81; P < 0.001) [47].

FNCLCC-FFCD сравнява CF периперативно с операция самостоятелно и установява значително подобрена преживяемост в групата с химиотерапия [48].

FLOT4 е рандомизирано, фаза II/III проучване, проведено между 8 август 2010 и 10 февруари 2015 година в 38 болници в Германия. В това проучване пациенти с резектабилен аденокарцином на стомаха или гастро-езофагеалната връзка \geq cT2 и/или cN+ (n = 716) са рандомизирани в група 1 (360 пациенти – 3 предоперативни и 3 постоперативни курса ECF/ECX – epirubicin, cisplatin и 5-FU или sarcitabine) и група 2 (356 пациенти – 4 предоперативни и 4 постоперативни курса FLOT – docetaxel, oxaliplatin, leucovorin и 5-FU). Проследява се общата преживяемост и се установява, че тя е увеличена в групата с FLOT спрямо групата с ECF/ECX (HR 0.77; 95% CI; 0.63-0.94); средна обща преживяемост 50 месеца vs 35 месеца. Броят на пациентите със сериозни странични ефекти не се различава в двете групи. Заключение от проучването е, че периперативна терапия с FLOT режим подобрява общата преживяемост в сравнение с периперативна ECF/ECX режим [49]. **Фигура 8**



Фиг. 8 Карпан–Меиег крива на обща преживяемост (А) и на преживяемост без прогрес на заболяването (В)

Лечението на локално авансирания аденокарцином на хранопровода е комплексно и понякога дори объркващо поради наличието на няколко възможни алтернативи. Разгледаните проучвания показват ползите от онкологичната терапия, но не бива да се забравят вредните странични ефекти, които тази терапия има. Ето защо препоръките за лечението на всеки един пациент с локално авансирал езофагеален карцином да е индивидуализирано и съобразено с хистологичния тип, вероятността от лимфни и далечни метастази, туморния размер и локализация, хирургичния подход, физическото състояние на пациента и вероятния отговор на неoadювантната терапия.

2.6.5. Таргетна терапия и имунотерапия

Въпреки значително подобренията преживяемост при пациентите с локално авансирал КХ, оперирани след проведена неoadювантна химиолъчетерапия, продължава търсенето на по - добри терапевтични режими. Неoadювантната химиолъчетерапия води до влошено общо състояние, създава затруднения по време на операцията поради получените сраствания, а възстановяването е по - бавно в постоперативния период. Освен това част от пациентите не отговарят на терапията т.н. нон- респондъри (non-PCR patients; non – pathologic complete response).

Нов подход в лечението на КХ е използването на т.н. таргетни терапии и имунотерапии към терапевтичния режим. При тях се използват различни препарати, насочени (таргетиращи) към специфични антигени по повърхността на клетките и блокиращи по този начин определени сигнални пътища или модулиращи имунния отговор на организма.

Една от най – широко проучваните молекули в последните години е рецептора за епидермалния растежен фактор (Epidermal growth factor receptor - EGFR), който е член на ErbB фамилията рецепторни тирозинкинази. Свързването на рецептора с неговия лиганд EGF води до хомодимеризация или хетеродимеризация с последваща автофосфорилация на рецептора. Задействат се различни сигнални пътища, които играят роля в клетъчната пролиферация, диференциация и оцеляване [181, 182]. Свърхактивация или свърхекспресия на рецептора е установено при карциномни клетки и това е довело до разработването на препарати, целящи блокирането на EGFR сигналните пътища.

Моноклоналните антитела Cetuximab и Nimotuzumab разпознават екстрацелуларните региони на EGFR и свързвайки се с тях, блокират свързването на EGFR с неговия лиганд, като по този начин инхибират карциногенезата. Erlotinib и Gefitinib са малки молекули - инхибитори, които въздействат на интрацелуларни участъци на рецептора, инхибирайки вътреклетъчните тирозинкинази и потискайки развитието на карцинома.

Поради мутации в гените за EGFR в определени случаи се развива лекарствена резистентност, както например активирането на JAK/ STAT сигналния път, което води до резистентност към Gefitinib и Cucurbitacin B. Въвеждането на инхибитор на този път в комбинация с Gefitinib е начин да се избегне терапевтичната резистентност и да се подсили лекарствения ефект.

Други стратегии, които се тестват и вероятно ще се използват в бъдеще са т.н. генен сайлънсинг (изключване на гена) с цел инхибиция на пътищата, водещи до туморна резистентност, пакетирането и доставянето на лекарството до специфични локации в клетката чрез липозомни наночастици [183 - 185].

Рецепторът за човешкия епидермален растежен фактор (Human epidermal growth factor receptor 2; HER – 2) е член на EGFR фамилията. Представява тирозинкиназен инхибитор, който се локализира на клетъчната мембрана и контролира клетъчния растеж и диференциация, както и развитието на карцином [186, 187]. HER -2 експресия се установява в различни тумори като езофагеални и стомашни карциноми, карциноми на млечната жлеза и овариални карциноми [188 - 190]. HER – 2 е таргетната молекула при молекулярно - базираните терапевтични режими при езофагеалния карцином, като двата основно използвани препарата са Trastuzumab и Lapatinib.

Освен повлияването на вътрешните сигнални пътища в туморните клетки, което се постига с таргетната терапия, усилено се проучва възможността за увеличаване ефикасността и специфичността на имунните клетки с цел потискане на туморната прогресия. Това е принципът на имунотерапията, която навлезе в клиничната практика в последните години. Процесът на клетъчния имунитет се състои от няколко етапа. Първо рецептори на повърхността на Т – лимфоцитите се свързват специфично към главния комплекс за тъканна съвместимост (Major histocompatibility complex; МНС) на повърхността на антиген презентиращите клетки (Antigen presenting cells; APC). Тази комбинация тригерира по – нататъшна активация, пролиферация и диференциация. В последния етап, активираните Т клетки осъществяват своите имунни ефекти [191]. Имунотерапия понастоящем се прилага в лечението на КХ с използването на т.н.

checkpoint инхибитори, които се свързват с протеинни рецептори на повърхността на Т - клетките или туморните клетки и по този начин възпрепятстват избягването на имунен отговор от туморните клетки.

Рецепторът за фактора на програмираната клетъчна смърт -1 (Programmed death factor receptor -1 (PD-1)), открит през 1992 година, е негативен регулаторен имунен инхибитор (checkpoint inhibitor). Той се експресира в Т, В и НК клетките и може да свързва два лиганда: PD-L1 и PD-L2, при което се потиска локалния имунен отговор [178 - 180].

PD -1 сигналния път е важен инхибиторен механизъм, който модулира Т – клетъчната активност. PD – L1 се открива в множество карциномни клетки, което потвърждава факта, че тези клетки могат да избегнат унищожителния ефект на имунната система [192, 193]. Ето защо PD –L1 инхибиторите се смятат за ефективни препарати, насочени към потискане на туморния ефект върху Т – клетките. Такъв препарат е Pembrolizumab, който се прикрепва към PD –L1 на туморните клетки, възпрепятствайки свързването на PD-L1 към PD-1, разположен на Т-клетъчната мембрана и предотвратявайки Т – клетъчната инхибиция.

Монотерапията с Pembrolizumab в II Keynote – 180 проучването, включващо 121 пациенти с авансирал, метастатичен АК и ПКК на хранопровода показва ремисия в 10 % от случаите при проследяване средно 5,8 месеца. Обективното ниво на отговор при ПКК е 14,3% , а при АК е 5,2 %, като това ниво е по –високо при PD – L1 позитивните пациенти спрямо PD – L1 негативните – 13,8 % срещу 6,3 % [194, 195].

Ето защо Pembrolizumab беше одобрен през октомври 2021 год от FDA (Food and Drug Association) като препарат от втора линия за лечение на напреднал PD-L1 позитивен ПКК на хранопровода.

В момента се провеждат множество проучвания на различни молекули, част от които вероятно ще влязат в арсенала от лекарствени препарати за лечение на КХ в бъдеще. Недостатък на тези препарати е все още високата им цена, както и развитието на лекарствена резистентност. Ето защо повечето от тях се използват като допълнение към конвенционалните химиотерапия и лъчетерапия.

2.6.6. Избор на оперативен метод

Изборът на оперативен метод зависи от локализацията на тумора, наличието на предходни операции, придружаващите заболявания на пациента (увредено общо състояние), провеждана ли е предоперативна химио/лъчетерапия и не на последно място от опита и предпочитанията на хирурга.

Най-често използваните оперативни подходи са посочени в **таблица 3**:

Име на операцията	Локализация на тумора	Оперативни разрези	Ниво на анастомозата
Ivor – Lewis езофагектомия	1. Средна трета 2. Долна трета на хранопровода	1. Срединна лапаротомия 2. Дясна торакотомия	Над бифуркация на трахеята
McKeown езофагектомия	Средна трета на хранопровода	1. Дясна торакотомия 2. Срединна лапаротомия 3. Лява цервикотомия	Шия
Orringer (транسخиатална) езофагектомия	1. Горна трета 2. Средна трета на хранопровод	3. Срединна лапаротомия 4. Лява цервикотомия	Шия
Sweet – Garlock езофагектомия	1. Долна трета на хранопровода. 2. Кардия	Лява торакотомия с френотомия	Под дъгата на аортата
Трансабдоминална езофагектомия	Кардия	Срединна лапаротомия	Долна белодробна вена

Таблица 3. Оперативни методи за резекция на хранопровода

Резекцията на хранопровода за КХ чрез комбинация от лапаротомия и дясностранична торакотомия е предложена за първи път през 1946 г. от Ivor Lewis по време на т.н. Хънтърови лекции на Кралското дружество на хирурзите. Оригиналната методика, описана от автора се е състояла от два етапа [196]. В първия етап чрез лапаротомия се е мобилизирал стомаха, а вторият етап, изпълняван след около 10 – 15 дни чрез дясна торакотомия, е бил за резекция на хранопровода и езофаго-гастроанастомоза. Методът е бил успешен при 5 от 7 пациенти, което е страхотен успех в този период на медицината.

С развитието на медицинските техники, тази операция се изпълнява на един етап. Този оперативен подход е индициран при тумори в средна и долна трета на хранопровода и тумори на гастро-езофагеалната връзка (Siewert I и II).

Предимствата и са отличната визуализация по време на цялата операция, възможността за дисекция на две нива, по – малката вероятност от развитие на инсуфициенция на анастомозата и ниския риск за увреда на рекурентния ларингеален нерв. Недостатъците са свързани с болката от торакотомията, потенциалните рискове за белодробни усложнения и възможността от развитие на сепсис при инсуфициенция на интраторакално разположената анастомоза.

Тази операция е понастоящем най – често изпълняваната процедура за резекция на торакалната част на хранопровода.

McKeown процедурата е въведена от McKeown през 1976 г. в Дарлингтън, Великобритания като езофагектомия през три разреза с анастомоза на шията [197]. Изпълнява се като едноетапна операция чрез дясностранична торакотомия, лапаротомия и лява цервикотомия. Индицирана е за разположени в средна и горна трета на хранопровода тумори, като предимствата са, че лимфна дисекция се извършва на три нива. Тази операция се предпочита от някои хирурзи и при тумори на кардията, като се цели да се избегне интраторакална анастомоза, особено при миниинвазивните техники. Недостатък на процедурата е високата травматичност, т.к. се работи на три етажа.

Първата трансхиатална езофагектомия е извършена през 1976 г. от Mark Orringer без операцията да е била планирана по този начин. Мобилизацията на стомаха се извършва чрез лапаротомия, а анастомозата се конструира на шията. Езофагеалната дисекция се извършва на сляпо (blunt) в медиастинума. Техниката не е добре приета първоначално, поради факта, че нарушава основните хирургични принципи за адекватна хемостаза и добра визуализация. Освен това е критикувана от онкологична гледна точка, но е факт, че процедурата се прилага широко и само в центъра, където е въведена са извършени над 1000 операции до 1999 година [198, 199].

Sweet езофагектомията, описана през 1942г от Richard Sweet се изпълнява чрез лява торакотомия и френотомия чрез радиерен разрез на диафрагмата [200]. Този оперативен подход понастоящем се практикува най – вече от азиатските хирурзи, докато в западните страни се предпочита основно резекцията на хранопровода по Ivor – Lewis. Обикновено лява торакотомия се прилага при тумори в дистална трета на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка, като хранопроводът е експониран от дъгата на аортата до хиатуса. Sweet операцията не отстъпва по отношение на онкологична радикалност в сравнение с Ivor – Lewis операцията, но е със значително по

– късо оперативно време и по-ниски нива на постоперативна болка и пулмонални усложнения [201].

Трансабдоминалната езофагектомия се изпълнява през лапаротомия. По този начин може да се резецира не само интраабдоминалната част на хранопровода, но и до около 10 см от интраторакалната част. За улеснение на дисекцията в медиастинума и последващата анастомоза, може да се направи разрез на диафрагмата в аваскуларната и част между двете крачета и напред към стернума т.н. Pinotti maneuvre.

В последните години благодарение на усилията на James Luketich във все повече центрове по света се практикува миниинвазивна езофагектомия, техника описана за първи път от Cusieri през 1992г. [202]. Преди няколко години Luketich публикува своя първоначален опит при приложението на миниинвазивна езофагектомия при 1011 пациенти [203].

В групата на миниинвазивните процедури влизат и хибридните операции, при която една част от операцията се изпълнява миниинвазивно, а останалата по конвенционален път. Робот-асистираните резекции на хранопровода са последното нововъведение при миниинвазивните резекции на хранопровода и те започват да се прилагат във все повече центрове по света.

2.7. Прогностични фактори при пациенти с езофагеален карцином след куративна резекция на хранопровода

2.7.1. Фактори от страна на пациента

2.7.1.1. Пол и възраст

Епидемиологичните проучвания при КХ са показали, че съществуват полови различия, като мъжете са с по-висока заболяемост и по-лоша прогноза [91, 92]. Част от тези различия може да са в резултат на специфични поведенчески модели като например употреба на тютюневи изделия и/или под влиянието на определени хормонални фактори (известен е протективния ефект на естрогените по отношение на някои тумори) [93]. Други фактори, които може да оказват влияние са разлики в експресията на определени гени, както и разлики в имунния отговор при двата пола [94, 95]. Полови различия са наблюдавани при експресията на гените, кодиращи рецепторите за епидермалния растежен фактор (EGFR) [96].

Bohanes и сътр анализират 40 451 пациенти от базата данни SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) за периода от 1973 до 2007 година, за да оценят влиянието на пола върху специфичната преживяемост при КХ. Те допускат, че хормоналният статус влияе върху преживяемостта, като допълнителен ефект оказват хистологията и стадия на тумора. Изхождайки от тази хипотеза, авторите приемат 55 годишна възраст като сурогат за менопауза и кореспондиращата хормонална промяна. Те установяват, че при пациентите с ПКК, жените имат сигнификантно по – дълга специфична преживяемост от мъжете, докато при АК няма статистически значима разлика между двата пола. Анализът по отношение на пол и възраст показва, че жените с ПКК по възрастни от 55 години с локализиран процес и тези по – млади от 55 години с метастатичен процес имат по – добра прогноза от мъжете [97].

В друго проучване от САЩ, Saddoughi и сътр показват, че няма възрастови различия в преживяемостта в ранните стадии на езофагеален рак, но пациенти по – млади от 45 години в III и IV стадий са с по – добра петгодишна преживяемост [98]. Подобно на тях, Sep и сътр анализирайки отново данните от SEER за пациенти с АК на хранопровода заключават, че въпреки че младите пациенти се диагностицират в по-късен стадий, тяхната преживяемост е по-добра [99]. Това може да се дължи на факта, че младите пациенти (под 50 години) са в добро общо състояние и получават по-

агресивни режими на неoadювантна терапия [100]. Други публикации обаче, като тази на Oezcelik показват по – лоша преживяемост за по – младите пациенти [101].

2.7.1.2. Коморбидитет

Влиянието на различните фактори от страна на пациента, и в частност на придружаващите заболявания върху прогнозата не е достатъчно изяснено при пациентите с КХ. Някои автори дори критикуват резултатите от скорошни проучвания сравняващи отворените с миниинвазивни езофагектомии, т.к при интерпретирането на резултатите не се отчита коморбидитета [104].

Fenstein и сътр са първите автори, които през 1977 година допускат, че придружаващите заболявания може да оказват влияние върху прогнозата при ларингеалния карцином [105]. Впоследствие такива изследвания се правят и при ендометриалния карцином, както и при пациенти след простатектомия [106 - 108].

Други автори използват т.н. Charlson Comorbidity Index, за да оценят ефекта на придружаващите заболявания при различни малигнени заболявания на глава и шия, както и при карцином на гърдата. На базата на резултатите от тези и други публикации се допуска, че коморбидитетът е независим прогностичен фактор при пациентите с КХ [109 – 112].

Индексът на Charlson се състои от 19 параметъра, всеки от които се оценява на базата на потенциалния му ефект върху mortalитета. Тези параметри са диабет и усложнения на диабета, конгестивна сърдечна недостатъчност, периферни съдови заболявания, хронични белодробни заболявания, леки и тежки чернодробни болести, хемиплегия, бъбречни заболявания, левкемия и лимфоми, метастатични тумори и придобити имунодефицитни състояния. Индекс повече от 2 точки, прекаран миокарден инфаркт и конгестивна сърдечна недостатъчност са свързани с повишен mortalитет след хирургична интервенция за рак на хранопровода [113].

2.7.1.3. T стадий, големина (дължина) на тумора

UICC/AJCC TNM класификацията е международно призната като достоверен предиктивен инструмент по отношение на прогнозата на езофагеалния карцином.

В последните години се постигна значителен прогрес в превенцията и лечението на ранния езофагеален карцином, особено с въвеждането на ендоскопските резекции. В последната 8-ма ревизия на TNM са корегирани стадийте както за ранния ПМК, така и за ранния АК. T1 за ПМК е разделен на T1a и T1b, а стадий IA за АК се разделя на IA и IB [55]. По този начин, актуалната класификационна система предсказва по-добре петгодишната преживяемост, особено при пациентите в ранен стадий на ПМК [56].

Дълбочината на туморна инвазия (T стадий) е мощен прогностичен фактор. Специфичната, свързана с туморния стадий петгодишна преживяемост е: 74% за ypT0 лезии, 83% за pTis, 67% за pT1, 49% за pT2 и 30% за pT3 [57].

Установено е, че пациенти в еднакъв стадий на езофагеален карцином (еднакъв TNM) имат различна преживяемост [58]. Това налага идентифицирането на допълнителни предиктивни маркери за по-точно стадиране и прогноза.

Големината на тумора, която се дефинира като максимална дължина на тумора се използва широко при стадирането на белодробния рак и рака на млечната жлеза [59, 60]. Този показател е лесно измерим при КХ и проучванията са показали, че по-голям тумор (с по – голяма дължина) е независим прогностичен фактор, свързан с по-лоша прогноза [61, 62, 63, 64].

Някои автори са изследвали влиянието на големината на тумора върху прогнозата при отделните T стадии, показвайки че предиктивната стойност на големината на тумора е статистически значима при ранните стадии, но губи своята значимост при напредналите тумори [65, 66, 67, 68].

В своя метаанализ, Wang и сътр разглеждат 41 проучвания с включени общо 28 973 пациенти и установяват, че критичната стойност на дължината на тумора варира в различните изследвания между 1.5 см и 6 см [69]. Осемнадесет студия изследват зависимостта между дължината на тумора и прогнозата при тумори ≥ 5 см, докато в останалите двадесет и три проучвания туморите са под 5 см. Авторите смятат, че дължината на тумора е от значение при прогнозата на ПМК и ранния АК [69].

2.7.1.4. N стадий

Лимфната дисекция е важен компонент при оперативното лечение на езофагеалния карцином. Радикална лимфаденектомия е необходима за точното постоперативно стадиране, за осигуряване на максимално премахване на туморните клетки, както и за подобряване на преживяемостта на оперираните пациенти [85]. Ангажирането на

лимфните възли от туморни метастази според TNM класификацията (N+) е значим предиктор за преживяемост при КХ.

Според алгоритмите на NCCN е препоръчителна дисекцията на ≥ 15 лимфни възли при езофагектомия.

Rizk и сътр. анализират 4627 пациенти от базата данни на Worldwide Esophageal Cancer Collaboration и допускат, че обемът на лимфната дисекция е пряко свързан с преживяемостта при пациентите с метастатични лимфни възли. Те препоръчват по – широка лимфна резекция при пациентите с по – висок T стадий [86].

Groth използва данните от SEER за 4882 пациенти за да определи препоръчителния минимален брой екстирпирани лимфни възли, които осигуряват максимална преживяемост. Според това проучване поне 30 лимфни възли трябва да се изолират независимо от оперативния подход [87].

Reuge и сътр. провеждат ретроспективно международно мулти-центрово проучване, обхващащо 2303 пациенти с R0 резекция за езофагеален карцином и заключават, че броят на премахнатите лимфни възли е независим предиктор за преживяемост след езофагектомия за карцином; Те препоръчват да се резецират минимум 23 лимфни възли за постигане на максимална преживяемост [88].

Други по – малки студия подкрепят тези заключения, като препоръките за брой изолирани лимфни възли варират между 12 и 30 [89, 90].

2.7.2. Фактори, свързани с лечението

2.7.2.1. Неoadювантна терапия

Тримодалната терапия, състояща се от неoadювантна химиолъчетерапия с последваща резекция подобрява преживяемостта в сравнение само с операция при пациентите с локално авансирал КХ, което е доказано в няколко проучвания. За ранните стадии обаче (стадий I и II) няма доказателства за подобрена преживяемост с включването на неoadювантна химиолъчетерапия в FFCD 9901 проучването (HR 0.92 p = 0.68), докато периоперативната смъртност е значително повишена (7% vs 1 %) [162].

В мета-анализът на Kranzfelder се разглеждат резултатите от 9 проучвания, които доказват предимствата на неoadювантните режими в сравнение само с операция при стадий III на езофагеалния карцином. Периоперативния морбидитет не се увеличава в

групата с неoadювантна химиолъчетерапия (HR 0.94 p = 0.363), докато 30-дневната смъртност е несигнификантно по – висока при комбинирания подход [163].

Съвременните препоръки на NCCN за включване на неoadювантна терапия в протокола за лечение на рака на хранопровода се базират на резултатите от CROSS изследването. Въпреки това се наблюдават значителни разлики по отношение на преживяемостта между пациентите получаващи тримодална терапия [114]. Допълнително усложнение при анализа на преживяемостта е, че една част от пациентите не са в състояние да получат предоперативна терапия поради напреднала възраст и придружаващи заболявания [115].

В момента се провеждат няколко рандомизирани проучвания, сравняващи периоперативна химиотерапия с неoadювантна химиолъчетерапия. NeoAegis [50] сравнява CROSS с MAGIC протокола, а германското ESOPEC проучване [51] - FLOT с CROSS протокола при пациенти с езофагеален аденокарцином.

Китайското CMISG1701 сравнява общата преживяемост при пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровода получили неoadювантна химиотерапия (cisplatin/paclitaxel) спрямо тези, получили неoadювантна химиолъчетерапия (cisplatin/paclitaxel + 40 Gy облъчване) [52].

NEOSCOPE проучва дали индукционна химиотерапия (2 курса oxaliplatin/capecitabine), последвана от oxaliplatin/capecitabine или paclitaxel/carboplatin (и двете комбинирани с 45 Gy облъчване) е по-добър предоперативен режим за постигане на пълен хистологичен отговор при резектабилен карцином на хранопровода [53].

PROTECT-1402 сравнява три цикъла FOLFOX + паралелна лъчетерапия (41,4 Gy) vs Carboplatin и Paclitaxel + същия лъчетерапевтичен режим при карцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка [54].

2.7.2.2. Съотношение метастатични/ общ брой лимфни възли

Идентифицирането на различни прогностични фактори при КХ е от изключителна важност при определяне на лечението и за предикция на преживяемостта. Постооперативното стадиране на базата на хистопатологичното изследване на лимфните възли (pN) е залегнало в препоръките на 8-мото издание на AJCC/ UICC класификацията. Но броят на засегнатите от метастази лимфни възли зависи от броят на екстирпираниите при лимфната дисекция и впоследствие изследвани лимфни възли.

Малък брой на изследваните лимфни възли може да доведе до грешно стадиране и подценяване на туморния стадий [164].

В последните години се установи, че съотношението между позитивните лимфни възли спрямо общия брой екстирпирани лимфни възли е чувствителен индикатор за предикция на преживяемост при различни карциноми на гастро – интестиналния тракт [165 - 169]. Според някои изследвания това съотношение предсказва по – добре общата преживяемост в сравнение с pN стадия при пациентите, оперирани за КХ без значение дали пациентите са получили или не неоадювантна терапия [170]. Различните автори дефинират различна стойност на показателя с прогностично значение, като тези стойности варират между 0.1 и 0.3. [170 - 172].

Mariette и сътр оценяват прогностичното значение на съотношението метастастични към общ брой ексцизирани лимфни възли при 536 пациенти, които са претърпяли en bloc езофагектомия [173]. Те разделят пациентите в две групи - със съотношение \geq и $<$ 0.2. Сравнявайки петгодишната преживяемост, авторите намират сигнификантна разлика между двете групи, която е 22% при съотношение \geq 0.2 и 53 % при съотношение $<$ 0.2 ($p < 0.001$).

Chen и сътр са анализирали 2011 пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровода, разделяйки ги в 4 групи – група 1 (0), група 2 (съотношение 0 - 10%), група 3 (съотношение 10 – 20%) и група 4 (съотношение над 20%) [174]. Общата и петгодишната преживяемост е 155 месеца и 61.1% за група 1, 39 месеца и 41.1 % за група 2, 28 месеца и 33.0 % за група 3, 19 месеца и 22.9 % за група 4 като има статистически значими разлики между групите.

2.7.2.3. Нерадикална резекция

Освен от стадия на тумора, прогнозата при оперираните за рак на хранопровода пациенти зависи от това дали резекцията е била радикална или не. Намирането на туморни клетки в резекционната линия при микроскопското изследване се означава като R1 резекция, докато макроскопска инфилтрация от тумора е R2. R1 резекцията е негативен прогностичен фактор, но остава неясно дали това е поради неадекватната хирургична интервенция или се дължи на по-агресивната биология на тумора. Някои проучвания показват, че позитивни резекционни линии са независим негативен прогностичен фактор за преживяемост след резекция за рак на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка, но това не се подкрепя от всички автори [158 -159].

Повечето от публикуваните проучвания са с малък брой пациенти и с различни дефиниции за нерадикална резекция. Според критериите на Royal College of Pathologists (RCP), R1 резекция е намирането на туморни клетки в границите на 1 мм от резекционната линия, докато College of American Pathologists (CAP) приемат за нерадикална резекция намирането на туморни клетки в самата резекционна граница [160 - 161].

Предоперативни фактори, които увеличават риска за нерадикална операция са локализация на тумора в горна трета на хранопровода, тумор T3 или T4, малнутриция. Пациенти от женски пол, такива със затлъстяване, с по – малък тумор и получилите неoadювантната терапия са с по –нисък риск за R1 резекция [158].

2.7.3. Генетични фактори

Молекулната биология на езофагеалния карцином се намира във фаза на активни изследвания. През последните години благодарение на изследванията, проведени с методи на цитогенетиката, молекулярната биология, клетъчната биология и биохимията бяха идентифицирани множество нови генетични промени и аномалии в биологичните функции като например клетъчен цикъл и интратуморна васкуларизация, което доведе до по-добро разбиране на езофагеалната карциногенеза. Идентифицирането на белтъците, участващи в тези процеси с използването на навлезлите в производството голям брой антитела позволява чрез имунохистохимични оцветявания да се търсят изменения в експресията на съответните гени. Имунохимичните изследвания се прилагат за определяне на последователността от биологични промени, водещи до развитието на КХ, както и при търсенето на нови прогностични маркери и нови мишени (таргети) за лечение.

2.7.3.1. Human papilloma virus (HPV)

През 1982г, Syrjänen наблюдава в доброкачествени и карциномни езофагеални тъкани характерните морфологични промени, свързани с човешкия папиломен вирус (HPV), които обикновено се откриват в кондилومي и пръв изказва хипотезата за участие на вируса в патогенезата на езофагеалните неоплазии [117]. Тази хипотеза се потвърждава от последващите имунохистохимични изследвания, които откриват HPV

структурни протеини в езофагеални лезии при Южно-африкански, Японски и Китайски кохорти [118, 119].

HPV има над 100 типа, които се класифицират като високо рискови и ниско рискови на базата на тяхната способност да предизвикват малигнена трансформация на епителните клетки [133]. Инфекция с високо рискови HPV подвидове 16 и 18 се установява при тумори на маточната шийка, аногениталния регион, глава и шия [120 - 122]. Според различни проучвания, високо рискови HPV се откриват в 89,7% от карциномите на маточната шийка, 29,5 % от карциномите на глава и шия, и в 22,2 % от езофагеалните карциноми [123 - 125]. От HPV серотиповете, открити при езофагеалния карцином, най-често срещания е HPV-16, но други установени в проби подвидове са HPV-18, HPV-31 и HPV-35 [205, 206].

Според някои проучвания, HPV статусът на пациентите може да има влияние върху прогнозата при карциномите и в частност при езофагеалния карцином [126 - 130]. Nagima и сътр наблюдават значително по – добра преживяемост при пациентки след лъчетерапия с карцином на маточната шийка, които са инфектирани с HPV спрямо тези, които не са [126]. В ретроспективни проучвания се докладва по – висока преживяемост при HPV – позитивни пациенти с плоскоклетъчни карциноми на глава и шия [127 - 130]. Хранопроводът може да се инфектира с HPV по – същия начин, както устната кухина, тонзилите и фаринкса и се приема, че хистологичните сходства между плоските епители на глава и шия и този, покриващ хранопровода, обуславят сходства и между клиничните признаци при съответните тумори.

Сао и сътр демонстрират, че HPV позитивни пациенти с плоскоклетъчен карцином на хранопровода имат по – добра прогноза в сравнение с негативните, с около 63 % редуция на общата смъртност [131].

Обратно на това, Guo и сътр в своя метаанализ не намират асоциация между HPV и преживяемостта при пациентите с рак на хранопровода.

3. Цел и задачи

В лечението на пациентите с рак на хранопровода и гастроезофагеалната връзка се наблюдават значителни различия в различните региони на света, което рефлектира и в разлики в преживяемостта на пациентите. Петгодишната преживяемост за България е значително по-ниска от средната за Европа и САЩ стойност. Постигането на подобрена преживяемост при пациентите с КХ е възможно с въвеждането на системен подход в лечението с функциониране на всички части от системата.

3.1 Цел

Цел на това проучване е да се извърши оценка на съвременните методи за лечение на рака на хранопровода и да се извърши дефиниране на прогностичните маркери за оптимизиране на терапевтичния протокол.

3.2. Задачи

За постигане на целта бяха поставени следните задачи:

1. Извършване на амбиспективен анализ на резултатите от лечението на пациенти с карцином на хранопровода, оперирани в Клиники по хирургия на две университетски болници в две европейски страни.
2. Сравняване на резултатите в анализирани извадки и съпоставка с литературните данни.
3. Определяне на корелация между избор на терапевтичен протокол и преживяемост.
4. Анализ на прогностични маркери за преживяемост.
5. Генетичен анализ на проби от тумора при част от пациентите
6. Изготвяне на препоръчителен терапевтичен протокол, съобразен с хистологичния тип и стадия на тумора

4. Материали и методи

В настоящият труд се анализират резултатите от лечението на пациенти, оперирани за карцином на хранопровода и кардията в Първа хирургична клиника на УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов”, София, България и в Клиника по хирургия на Университетска болница, Линщъопинг, Швеция.

4.1. Дизайн на проучването и контингент пациенти

4.1.1. Пациенти, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов”, София, България

В проучването са участвали 129 пациенти, приети за лечение и оперирани за карцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка в Първа хирургична клиника на УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов”, София, България в периода 2013 – 2015 година. Изключени са 12 пациенти, при които интраоперативно се установи напреднал (нерезектабилен) или метастатичен туморен процес. Останалите 117 пациенти са претърпели куративна резекция на хранопровода и при тях се извърши проспективен анализ.

4.1.1.1 Дигностичен процес и предоперативна подготовка

Всички пациенти са преминали през диагностичния алгоритъм, установен в клиниката и включващ:

- Анамнеза
- Обстоен клиничен преглед
- Лабораторни изследвания с определяне на кръвна група, пълна кръвна картина, биохимия (албумин, урея, креатинин, трансаминази), коагулограма и урина
- Ултразвуково изследване на корем
- Рентгенография на гръден кош и корем
- Гастроскопско изследване с биопсия
- Рентгеноконтрастно изследване с бариев сулфат
- Компютърна томография на гръден кош и корем с интравенозен контраст
- Функционално изследване на дишането
- Анестезиологична и кардиологична консултация

Приемането на пациентите и обработката на документацията е извършена в приемно – диагностичния кабинет на клиниката. Събрана е информация за начало и тип на симптомите, наличието на редуция в теглото и в какъв обем. Регистрирани са придружаващите заболявания и евентуално минали оперативни интервенции.

При физикалния преглед са отбелязани наличието на увеличени лимфни възли, разположението на cicatrices, ако има предходни операции.

Пациентите с установена анемия са трансфундирани до достигане на ниво на хемоглобин предоперативно над 100 g/l.

Ехографското изследване, рентгенографията и кръвните изследвания са извършени в деня на приема.

Ако пациентите не са провели компютър-томографско изследване в последните 4 седмици преди приема, такова се е извършило в клиниката преди планираната операция.

Проведено е рентгеноскопско изследване с бариев сулфат с цел точна локализация на процеса, а ако има съмнение за хистологичния резултат предоперативно е извършена гастроскопия с биопсия.

Всички пациенти са провели функционално изследване на дишането и са консултирани с кардиолог, както и с анестезиолог с определяне на анестезиологичния риск по ASA (American Society of Anesthesiology) от 1 (клинично здрав) до 4 (тежко общо заболяване, което е постоянна заплаха за живота).

4.1.1.2. Оперативен подход

Оперативния метод при пациентите е избран на базата на локализацията на тумора, данните за предходни операции и общото състояние на пациентите. Приложени са описаните в литературния обзор оперативни процедури: Sweet, Ivor-Lewis, Orringer, McKeown и трансабдоминална резекция на хранопровода. Част от оперативните интервенции са извършени миниинвазивно, като всички процедури са извършени според стандартизирани протоколи. Тези протоколи са подробно описани в дисертационния труд на д-р Десислав Врачански [204].

Процедура на Sweet – Garlock (лява трансторакална трансдиафрагмална езофагектомия)

Този достъп е най-често използвания оперативен метод при българските пациенти при тумори в дистална трета на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка.

Болните са под обща инхалационна анестезия с разделна вентилация и в дясна декубитална позиция. Извършва се предностранична торакотомия вляво в седмо междуребрие. След освобождаване на белодробния лигамент се отваря плеврата между аортата и хилуса на белия дроб до дъгата на аортата. Хранопровода се отпрепарира и повдига на държалка, като се освобождава на около 10 см проксимално от тумора. Извършва се медиастинална лимфна дисекция, след което се прави циркумферентна паракостална френотомия на около 2 см от залавното място на диафрагмата за реброто. Стомахът се скелетира, като първо се лигираат аа. gastricae breves, след което а. gastroepiploica sin. Отделяйки големия оментум от стомаха се освобождава голямата кривина на стомаха, запазвайки аркадата на а.gastroepiploica dex.

След скелетиране на малката кривина на стомаха се извършва дисекция около truncus celiacus, отпрепарирайки лимфните възли (групи 7, 9, 11p, 8a) и лигирайки v coronaria и а. gastrica sin.

В следващия етап се преминава към прекъсване на хранопровода на около 8-10 см проксимално от тумора и изтегляне на стомаха в гръдния кош, от който след това се скроява трансплантата. Езофаго-гастроанастомозата е термино-латерална (между края на хранопровода и задната стена на скроения трансплантат) и обикновено се конструира с автоматичен кръгов ушивател ЕЕА 28. Стомахът може да се фиксира с няколко единични шева за париеталната плевра, за да се намали напрежението върху анастомозата. Операцията завършва с възстановяване на диафрагмата на два етажа с продължителен шев с нерезорбируеми конци, поставяне на два коремни и два гръдни дрена и послойно възстановяване на гръдната стена.

Процедура на Orringer (конвенционална трансхиатална езофагектомия)

Този оперативен метод е показан при пациенти с тумори в горна/средна трета на хранопровода. Състои се от два етапа – абдоминален и цервикален етап. Болните са под обща инхалационна анестезия, лежат по гръб на операционната маса с руло под раменния пояс и глава отведена леко надясно и назад.

Абдоминален етап

Извършва се горна срединна лапаротомия. След експлорацията при отсъствие на метастази се прекъсва левия триангуларен лигамент и се поставя компрес зад слезката. Мобилизацията на стомаха започва с отваряне на бурса оменталис и дисекция по голямата кривина на стомаха до хиатуса проксимално и пилора дистално, но запазвайки аркадата на *a. gastroepiploica dex* и лигирайки *a. gastroepiploica sin* и *aa. gastricae breves*. След това се мобилизира стомаха по малката кривина, близо до чернодробния ръб. *A. gastrica dex* може да се прекъсне при тази дисекция с цел постигане на по-голяма дължина на трансплантата.

Последно се лигират *v. coronaria* и *a. gastrica sin*, като се препоръчва артерията да се прекъсне над двойна лигатура.

При лимфната дисекция се отпрепарират лимфните възли около *a. gastrica sin* (група 7), *truncus coeliacus* (група 9), около проксималната част на *a. lienalis* (група 11p), около група *a. hepatica communis* (група 8a) и лимфните възли в хепато-дуоденалния лигамент (група 12).

Кардията и хранопроводът се дисецират, колкото е възможно по-високо в медиастинума.

Цервикален етап

Извършва се 7 - 10 см кожен разрез по предния ръб на *m sternocleidomastoideus* вляво. С внимателна дисекция в аваскуларния участък между каротидната артерия и житовидната жлеза се достига до превертебралната фасция, където се мобилизира хранопровода. Поставена предварително назагастрична сонда, която алинира хранопровода, улеснява дисекцията. Хранопровода се повдига на държалка, след което се преминава към медиастинална дисекция. Тя се осъществява на сляпо и поради това с повишено внимание като операторът използва и двете си ръце – бимануална дисекция. Дисекцията се извършва близо до стената на хранопровода за да се избегне нараняване на съседни структури като трахея, възвратен ларингеален нерв или вена азигос.

Хранопроводът се прекъсва на нивото на цервикотомията и се изтегля в коремната кухина. Скроява се стомашния трансплантат, като оптималната ширина на получената тръба е между 4 и 6 см. Препаратът се отделя и изпраща за хистологично изследване, а получения неоезофаг се подвежда в задния медиастинум. Езофаго-гастроанастомозата

се конструира през цервикотомията с единични монофиламентни конци на два етажа. Поставят се два медиастинални и два коремни дрена и оперативните рани се възстановяват послойно.

Трансхиатална езофагектомия

Тази техника е показана при тумори на кардията, които инфилтрират освен дисталния хранопровод, също така и голяма част от стомаха. Извършва се гастректомия и резекция на дисталната трета на хранопровода, като пасажът се възстановява с езофаго-йеюноанастомоза високо в медиастинума (може да се достигне около 10 см над диафрагмата). Обикновено се налага отваряне на диафрагмата по метода на Pinotti (вертикален разрез) за по – добра визуализация при дисекцията в медиастинума. Анастомозата високо в медиастинума винаги се извършва с циркулярен ушивател.

Техника на Ivor-Lewis и McKeown

Ivor-Lewis техниката сме прилагали при пациенти с тумори в средна трета на хранопровода, а McKeown техниката при тумори в горна трета на хранопровода, където се е налагала щателна лифна дисекция в високо в медиастинума. Двете оперативни процедури са описани по-надолу в изложението.

4.1.1.3. Онкологична комисия

Всички пациенти са обсъдени на онкологична комисия след получаване на хистологичен резултат и са насочени към съответния регионален онкодиспансер за регистрация и проследяване. В онкокомисията задължително са участвали хирург, патолог, химиотерапевт и лъчетерапевт.

4.1.2. Пациенти, оперирани в УБ Линшъопинг, Швеция

Втората кохорта се състои от 115 пациенти, оперирани в периода 2010 - 2017 година в Клиниката по хирургия на Университетската болница в Линшъопинг, Швеция. Извършен е амбиспективен анализ. В тази група няма изключени пациенти.

Всички пациенти са изследвани предоперативно според съществуващия в Швеция алгоритъм (Nationellt vårdprogram för matstrups- och magsäckscancer). Диагностичния протокол според този алгоритъм се състои от:

- Анамнеза и подробен клиничен преглед
- Лабораторни показатели (Пълна кръвна картина, биохимия, коагулограма, кръвна група)
- Компютърна томография с интравенозен контраст на гръден кош и корем
- Гастроскопия с биопсия и хистологично доказан карцином.
- При суспекция за чернодробни метастази – магнитен резонанс с чернодробно-специфичен контраст
- ПЕТ – КТ при суспектни далечни метастази, от 2015 година задължително при всички пациенти с КХ
- Функционални тестове – спирометрия и велоергометрия
- Анестезиологична консултация

Повторно гастроскопско изследване от езофагеален хирург е извършено при всички оперирани пациенти с цел определяне локализацията на тумора (горна и долна граница) и вида на оперативната интервенция. В повечето случаи не е взета повторна биопсия т.к туморът е доказан.

От 2015 година при всички пациенти с езофагеален карцином задължително се извършва ПЕТ-КТ като част от предоперативния диагностичен алгоритъм.

При съмнение за сърдечна патология от велоергометрията, пациентите са изследвани допълнително с ехокардиография и в определени случаи с коронарография преди да се насрочи операция.

4.1.2.1. Мултидисциплинарна конференция

Поради централизирането на езофагеалната и стомашна онкохирургия в 7 центъра в Швеция (университетските болници), всички болни с езофагеален карцином са обсъдени на т.н. регионални мултидисциплинарни конференции.

На тези конференции чрез видеовръзка са свързани УБ Линшьопинг, регионалните болници в Норшьопинг, Йоншьопинг, Екшьо, Вернамо, Калмар и Вестервик и всички

болни с КХ са дискутирани в присъствието на хирурзи, онколози и рентгенолози, а в определени случаи и на патолози. Винаги присъства т.н. сестра за контакт, към която пациентите се обръщат по телефона при въпроси и проблеми, възникнали по време на лечението. Решението на мултидисциплинарната конференция е базирано на туморния стадий, функционалното състояние на пациента, придружаващите заболявания и желанието на пациента от лечение.

4.1.2.2. Предоперативна химиолъчетерапия

Предоперативна химиолъчетерапия е проведена при по – голямата част от болните според CROSS протокола.

Тази терапия се състои от химиотерапия с Carboplatin/ Paclitaxel в 5 цикъла на 1, 8, 15, 22 и 29 ден в комбинация с конкомитантна лъчетерапия с обща доза 41.1 Gy, разделени в 23 цикъла от 1,8 Gy, започваща в първия ден на химиотерапията, общо 5 фракции в седмица (без събота и неделя).

4.1.2.3. Оперативен метод

Оперативната интервенция е извършена минимум 4 седмици след последния цикъл химиотерапия. Двата типа оперативни процедури са операцията на Ivor-Lewis и операцията на McKeown.

Процедура на Ivor-Lewis

Тази процедура се състои от два етапа, които се изпълняват последователно - абдоминален и торакален етап. За разглеждания период тази процедура е извършена по конвенционалния метод (лапаротомия и дясностранична торакотомия) или като хибридна интервенция, при която се прави лапароскопско мобилизиране на стомаха и дясна торакотомия за извършване на анастомоза.

Болните са под обща инхалационна анестезия и разделна вентилация.

Абдоминален етап

Това е първия етап на операцията. Болният лежи по гръб. При отворения метод се извършва горна срединна лапаротомия. Ако операцията е лапароскопска се поставя 10 мм порт за камерата инфраумбиликално, след което се поставят допълнително 2 порта 5мм и 2 порта 10 мм от двете страни на пъпа по линията свързваща пъпа и точката на пресичане на предната аксиларна линия с ксифоидната линия. Допълнителен разрез се прави субксифоидно за чернодробен ретрактор тип Nathansson.

Мобилизацията на стомаха започва с отваряне на бурса оменталис и дисекция по голямата кривина на стомаха до хиатуса проксимално и пилора дистално, но запазвайки аркадата на *a. gastroepiploica dex* и лигирайки *a. gastroepiploica sin* и *aa. gastricae breves*. След това се мобилизира стомаха по малката кривина, близо до чернодробния ръб. *A. gastrica dex* може да се прекъсне при тази дисекция, но това не се налага в повечето случаи. Добре е през този етап да се мобилизира хранопровода, колкото се може по-високо в хиатуса, за да се улесни дисекцията в торакалната част.

Последно се лигират *v. coronaria* и *a. gastrica sin*, като се препоръчва артерията да се прекъсне над двойна лигатура.

При лимфната дисекция се отпрепарират лимфните възли около *a. gastrica sin* (група 7), *truncus coeliacus* (група 9), около проксималната част на *a. lienalis* (група 11p), около група *a. hepatica communis* (група 8a) и лимфните възли в хепато-дуоденалния лигамент (група 12).

След това се скроява трансплантата с помощта на EndoGia, като обикновено се използват 6-7 съшивателя. Коремната кухина не се дренира освен ако имаме съмнителна хемостаза.

Торакален етап

Това е вторият етап на операцията. Пациентът се поставя в лява декубитална позиция, като дясната ръка се отвежда напред и нагоре под ъгъл около 120 градуса. Под гърдите се поставя руло или ако операцията се извършва с механизъм за повдигане, то тялото се позиционира над този механизъм на нивото на мамилите. Това помага за разширяване на междуребрията при торакотомията. Преминва се към еднобелодробна вентилация. Самата торакотомия се прави в 5-то междуребрие. След поставяне на ретрактор на Finochietto се прекъсва белодробния лигамент и се лигира *v.*

azygos. Хранопроводът се отпрепарира надрязвайки медиастиналната плевра от двете му страни до 2-3 см над бифуркацията на трахеята, като цялата периезофагеална мастна тъкан заедно с лимфните възли остава към препарата. Субкариналните лимфни възли, заедно с лимфните възли около десния и левия главен бронх обикновено се отпрепарират отделно. Внимание се отделя за идентифициране и съхраняване на d. thoracicus, който трябва задължително да се лигира, ако бъде прекъснат по време на дисекцията.

Анастомозата се конструира на нивото на карината чрез единичен продължителен шев с 4-0 монофиламентен конец между края на хранопровода и задната стена на скроения стомах. Операцията завършва с поставяне на един торакален дренаж, включен на моделиран вакуум – 20cmH2O.

Процедура на McKeown

Операцията на McKeown се състои от три етапа. Започва се с торакален етап, след което се преминава на абдоминален и цервикален. Също се осъществява като хибридна техника с дясна торакотомия, лапароскопия и лява цервикотомия.

Торакален етап

Този етап не се различава значително от торакалния етап при Ivor-Lewis процедурата. Разликата е, че хранопровода се мобилизира по цялото си протежение проксимално до купола на плеврата. Никаква анастомоза не се прави на този етап. Поставя се един гръден дренаж и торакотомията се затваря послойно.

Абдоминален и цервикален етап

Болният лежи по гръб с леко отведена надясно глава. Абдоминалният етап при McKeown операцията се състои от горна срединна лапаротомия. След прекъсване на lig. teres hepatis и lig. falciforme се поставя автоматичен ретрактор тип Omnitract. Поставя се компрес зад слезката и стомахът се мобилизира по гореописания ред. Трансплантата се скроява по същия начин. След това се преминава към цервикотомия вляво, която се прави по предния ръб на m. sternocleidomastoideus. Отпрепарира се шийната част на хранопровода, като е желателно да има сонда в него. Хранопровода се

прекъсва на това ниво и към дисталната му част се прошива памучна лента. Препаратът се изтегля към корема като се внимава проксималния край на лентата да не хлътне в медиастинума. След това препаратът се изтегля от медиастинума и се изпраща за хистологични изследване. Дисталния край на лентата се зашива за скроения стомах и трансплантата внимателно се подвежда в задния медиастинум. Анастомозата се конструира на шията по същия начин, по който се описва за Ivor –Lewis процедурата – краят на хранопровода към задна стена на стомашната тръба с продължителен шев с 4-0 монофиламентен конец. Цервикотомията и лапаротомията се затварят послойно без да се поставят дренажи.

4.1.3. Хистологично изследване и стадиране

Хистологичния анализ на препаратите е извършен от опитен хистопатолог от Клиниката по клинична патология при УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов” за българските пациенти и съответно Клиника по патология при УБ Линшьопинг за шведските пациенти. Стадирането и при двете групи е според актуалната към този момент 7-ма ревизия на TNM класификацията.

4.1.4. Генетични изследвания

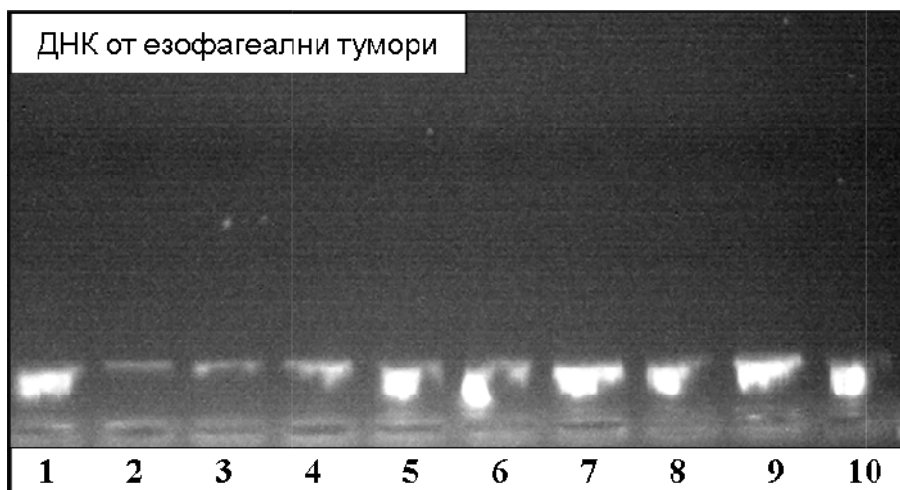
При част от анализиранияте пациенти, оперирани в Първа хирургична клиника на УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов” за карцином на хранопровода се извърши генетичен анализ на проби от тумора. Събраната група се състоеше от 20 пациенти, всеки от които получи подробна информация за целите на изследването и беше включен в проекта след подписване на информирано съгласие. **Приложение 4**

От всеки пациент, включен в проучването, бяха събрани туморни и кръвни проби. Туморната тъкан, отстранена по време на операцията, беше замразена и транспортирана до Центъра по Молекулна Медицина (ЦММ), където се съхранява в това състояние при -80°C в създадената туморна банка за рак на хранопровода. Кръвните проби, които бяха взети от пациентите, също бяха транспортирани до ЦММ и беше изолирана ДНК. От кръвта бяха отделени серум и плазма, които се съхраняват за бъдещи проучвания.

По време на болничния престой на пациентите бяха събрани необходимите клинични данни - по стандартен протокол, включващ демографски, епидемиологични, медицински и др. данни. Информацията за пациентите се съхранява в съответствие със законите за конфиденциалност на личните данни. **Приложение 5**

4.1.4.1. ДНК изолиране

За провеждане на генетичния анализ се използва високомолекулна ДНК, изолирана от туморна тъкан – замразена до 15 мин след отпрепарирането на -20°C и до един час след операцията – на -80°C . Изолирането на ДНК от туморна тъкан се извърши с помощта на готов кит с цел намаляване времето за извършването на дейността, получаване на високомолекулна ДНК с добро качество и без наличие на нежелани онечистващи вещества, следвайки препоръките на производителя (QIAamp DNA Mini Kit, Qiagen) на принципа на колонният метод на екстракция. Всички ДНК-и бяха количествено и качествено определени, съответно чрез спектрофотометричен анализ на Nanodrop и агарозна гел електрофореза при използване на 0.8% агарозен гел и 1x TBE (трисборатен буфер) – **Фигура 9**. Визуализацията на фрагментите се осъществи посредством флуоресцентното багрило етидиев бромид.



Фигура 9. Агарозна гел електрофореза (0.8%) на геномна ДНК, изолирана от туморна тъкан на пациенти 01-10

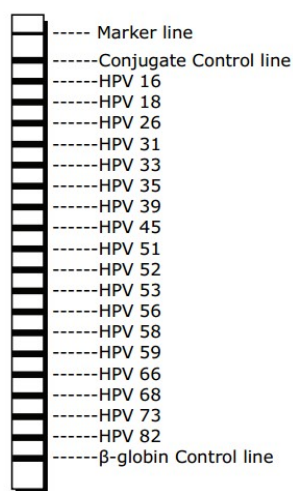
С цел дълготрайно съхранение, по-голямата част от изолираната ДНК беше замразена и се съхранява в специално създадената ДНК банка за тумори на

хранопровода в Центъра по Молекулна Медицина на -80°C . Останалата част от материала използвахме за генетичен анализ.

4.1.4.2. Изследване за HPV

Съществуват голям брой методи за детекция на HPV: PCR, RT-PCR, real-time PCR, FISH, антитела и др. Най-широко използваните и изключително чувствителни методи се основават на PCR амплификация на вирусната ДНК, поради което те в комбинация с хибридизацията са в основата на редица сертифицирани комерсиални китове за детекция на HPV. В настоящето проучване беше използван digene HPV Genotyping RH test (Qiagen), който включва два кита, съответно за амплификация и детекция чрез хибридизация на 18 високо-рискови типа HPV (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82). Първият кит за амплификация на вирусната ДНК се използва за размножаване и първоначална детекция. Високо консервативната L1 секвенция се амплифицира благодарение на GP5+/6+ праймерите. Амплификацията се провежда с помощта на HotStarTaq Plus DNA полимераза. GP6+ праймера е биотинилиран, което дава възможност за детекция и анализ на амплифицираната секвенция с помощта на втория кит, а именно digene HPV Genotyping RH Test, Detection Kit. Праймерите за нуклеотидната последователност на гена, кодиращ бета-глобин (β -globin), позволяват ко-амплификацията на човешката геномна ДНК, налична в изследваните проби и използвана като вътрешна контрола, онагледяваща липсата на инхибиране на PCR реакцията, както и наличието на ДНК с добро качество и без онечистващи вещества. При наличие на PCR продукт с дължината на L1 секвенция (около 150bp) е необходимо последващо процесирание на тези проби с втория кит, с чиято помощ се определя конкретния HPV серотип.

The digene HPV Genotyping RH Test, Detection Kit е кит базиран на инвитро обратно-хибридизационна реакция използваща вече амплифицираните участъци от ДНК, с помощта на праймерите GP5+/6+*биотин, за качествено идентифициране на изследваните високо-рискови HPV генотипове 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, и 82. Амплифицираните вече ампликони, както беше обяснено по-горе, са маркирани с биотин и след преминаване през денатурационен процес се хибридизират със специфично проектирани олигонуклеотидни проби, които от своя страна са имобилизирани под формата на права линия върху лента (стрип) изградена от мембрана (**Фигура 10**).



Фигура 10. Схематично представяне на генотипиращата лента (стрип). Маркерната линия (Marker line) е нарисувана най-отгоре на лентата за по-лесна ориентация. Двете контролни линии (Conjugate Control line, β -globin Control line) са първата и последната след Marker line.

След хибридизацията и неколнократни промивания се извършва третиране със стрептавид-спрегната алкална фосфатаза, която се свързва специфично с наличния биотинилиран хибрид. Последващата инкубация с BCIP/NBT хромоген води до получаването на лилаво оцветен преципитат, който позволява и визуалното интерпретиране на резултатите. Като вътрешна контрола за наличие на качествена ДНК молекула, която може да бъде амплифицира, е ампликона на бета-глобиновия ген. Той се амплифицира едновременно с ампликоните на вируса в мултиплексна реакция.

По литературни данни чувствителността за откриване на HPV при използване на PCR с праймери GP5+/GP6+ (каквито са включени в посочения по-горе кит за амплификация на HPV ДНК) е около 74%, за MY09/MY11 праймери е около 73.7%, а за двете двойки заедно MY/GP при nested PCR – 93.1% [207]. Заради тези разлики в чувствителността и липсата на положителен резултат от кита, ние решихме да изследваме пробите и чрез nested PCR с MY/GP праймери. В **таблица 4** са посочени секвенциите на използваните праймери и установените оптимални условия за амплификация на съответните ДНК фрагменти.

Праймер	Секвенция	Големина	T _{анилинг}	MgCl ₂
GP5+/F	5' TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC 3'	~150bp	38°C	1.5mM
GP6+/R	5' GAAAAATAAACTGTAATCATATTC 3'			
MY11/F	5' GCACAGGGACATAACAATGG 3'	~450bp	55°C	4.5mM
MY09/R	5' CGTCCAAAAGGAAACTGAGC 3'			

Таблица 4. Секвенции на праймерите GP5+/GP6+ и MY09/MY11 и оптимални условия за амплификация (температура на анилинг и концентрация на MgCl₂)

4.2. Статистически методи

Данните са обработени със статистически пакет IBM SPSS Statistics 28.0.0.0. За ниво на значимост се прие $p < 0,05$.

Основните демографски и клинични характеристики на двете кохорти бяха анализирани посредством дескриптивен анализ и са представени в табличен вид.

Общата преживяемост бе анализирана посредством Каплан-Майер метод, а log-rank тест се използва за оценка на разликата между отделните групи.

Мултивариационен анализ бе извършен с Cox регресионен метод, калкулирайки Hazard ratio с 95% доверителен интервал (95% CI).

Пациентите са проследени до месец април 2022. В анализа на преживяемостта, общата преживяемост се определя от датата на операцията до датата на смъртта, независимо от причината или до края на периода на проследяване.

5. Резултати

5.1. Демографски и клинични характеристики

Основните демографски, клинични и хистопатологични признаци на двете кохорти са представени в **таблица 5**.

Анализираните променливи са пол, възраст (до 60 г и над 60 г), ASA индекс, тютюнопушене (непушачи, пушачи, бивши пушачи, липсват данни), предоперативен ВМІ (нормален ВМІ между 18,5 и 24,9; нисък под 18,5; висок над 25; липсват данни), локализация (горна, средна, долна трета и кардия), провеждана неoadювантна терапия (да, не), патологичен Т стадий (Tis, T0, T1, T2, T3, T4, Tx, пълен хистологичен отговор/PCR (pathology complete response), дължина на тумора (до 3 см, между 3 и 6 см, над 6 см, липсват данни), патологичен N стадий (N0, N1, N2, N3, липсват данни), M стадий (M0 и M1), радикалитет на резекцията (R0, R1, R2, липсват данни или не е актуално), хистологичен субтип (аденокарцином (вкл. аденосквамозен), плоскоклетъчен карцином, друг тип или няма тумор), степен на диференциация (пълен хистологичен отговор/PCR, добре диференциран (G1), умерено диференциран (G2), слабо диференциран (G3), липсват данни или Gx).

И в двете кохорти преобладаващи са мъжете, като съотношението е 4:1 в българската кохорта и 3:1 в шведската.

По отношение на възрастта прави впечатление, че почти половината от пациентите в българската група са в трудоспособна възраст, докато в групата от Швеция младите пациенти са три пъти по-малко от пенсионерите.

Голяма част от пациентите в Швеция (90%) са получили неoadювантна терапия. Над половината болни (60%) са с негативен нодален статус (N0).

Не се отчитат съществени разлики между двете групи що се касае до M и R статуса.

Преобладаващ хистологичен вариант и в двете кохорти е аденокарцинома.

За българската група, тригодишната преживяемост е 12.8 %, а петгодишната е 11.1. За шведската група стойностите са 53.04% тригодишна преживяемост и 43,5% петгодишна преживяемост.

	БЪЛГАРИЯ N=117	ШВЕЦИЯ N=115
ПОЛ ЖЕНИ МЪЖЕ	20 (17.1%) 97 (82.9%)	27 (23.5%) 88 (76.5%)
ВЪЗРАСТ, СРЕДНА ДО 60 ГОДИНИ МЪЖЕ ЖЕНИ НАД 60 ГОДИНИ МЪЖЕ ЖЕНИ	59.0 66 55 11 51 42 9	64.9 27 18 9 88 70 18
ASA-ИНДЕКС I II III IV ЛИПСВАТ ДАННИ	4 (3.4%) 41 (35.0%) 61 (52.1%) 3 (2.6%) 8 (6.9%)	20 (17.4 %) 61 (53 %) 32 (27.8 %) - 2 (1.7 %)
КОМОРБИДИТЕТ ДА НЕ	60 (51.3%) 57 (48.7%)	54 (47 %) 61 (53 %)
ТЮТЮНОПУШЕНЕ НЕПУШАЧИ ПУШАЧИ БИВШИ ПУШАЧИ ЛИПСВАТ ДАННИ	55 (47%) 57 (48.7%) 2 (1.7%) 3 (2.6%)	49 (42.6%) 16 (13.9%) 27 (23.5%) 23 (20%)
ПРЕДОПЕРАТИВЕН ВМІ НОРМАЛЕН ВМІ 18.5-24.9 НИСЪК ВМІ < 18.5 ВИСОК ВМІ > 25 ЛИПСВАТ ДАННИ	46 (39.3%) 5 (4.3%) 50 (43.5%) 16 (13.7%)	48 (41.7%) 1 (0.9%) 60 (52.2%) 5 (4.4 %)
ЛОКАЛИЗАЦИЯ ГОРНА ТРЕТА СРЕДНА ТРЕТА ДОЛНА ТРЕТА И КАРДИЯ	5(4.3%) 24 (20.5%) 88 (75.2%)	0 (0%) 37 (32.2%) 78 (67.8%)
НЕОАДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ ДА НЕ	0 (0 %) 117 (100%)	103 (89.6%) 12 (10.4%)
ПАТОЛОГИЧЕН Т СТАДИЙ TIS T0 T1 T2 T3 T4 TX ИЛИ ЛИПСВАТ ДАННИ ПАТОЛОГИЧЕН ПЪЛЕН ОТГОВОР/CPR	0 (0%) 0 (0%) 1 (0.9%) 23 (19.7%) 81 (69.2%) 8 (6.8 %) 4 (3.4 %) -	3 (2.6%) 2 (1.7%) 12 (10.4%) 20 (17.4%) 34 (29.6%) 2 (1.7%) 9 (7.8%) 33 (28.7 %)
ДЪЛЖИНА ДО 3 CM НАД 3 CM ЛИПСВАТ ДАННИ	13 (11.1%) 92 (78.6%) 12 (10.3%)	34 (29.6%) 68 (59.1%) 13 (11.3%)
ПАТОЛОГИЧЕН N СТАДИЙ N0 N1 N2	30 (25.6%) 28 (23.9%) 25 (21.4)	68 (59.1%) 25 (21.7%) 16 (13.9%)

N3	19 (16.2%)	3 (2.6%)
NX OR MISSING	12 (10.3%)	3 (2.6%)
М СТАДИЙ		
M0	110 (94%)	115 (100%)
M1	7 (6%)	
РАДИКАЛИТЕТ		
R0	101 (86.3%)	104 (90.4%)
R1	12 (10.3%)	5 (4.4%)
R2	1 (0.8%)	4 (3.5%)
ЛИПСВАТ ДАННИ ИЛИ НЕ Е АКТУАЛНО	3 (2.6%)	2 (1.7%)
ХИСТОЛОГИЧЕН СУБТИП		
АДЕНОКАРЦИНОМ (АДЕНОСКВАМОЗЕН)	72 (61.5%)	89 (77.4 %)
ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ	41 (35.1%)	23 (20%)
ДРУГ ТИП ИЛИ НЯМА ТУМОР	4 (3.4%)	3 (2.6%)
СТЕПЕН НА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ		
ПЪЛЕН ПАТОЛОГИЧЕН ОТГОВОР	-	31 (27%)
ДОБРЕ ДИФЕРЕНЦИРАН (G1)	14 (12%)	4 (3.5%)
УМЕРЕНО ДИФЕРЕНЦИРАН (G2)	52 (44.4%)	19 (16.5%)
СЛАБО ДИФЕРЕНЦИРАН (G3)	47 (40.2%)	41 (35.6%)
ЛИПСВАТ ДАННИ ИЛИ GX	4 (4.4%)	20 (17.4%)

Таблица 5. Демографски и клинични характеристики в двете кохорти

Допълнително се извърши мултивариационен регресионен Cox анализ по всички показатели. Резултатите от анализа по определени показатели са показани в **таблица 6**.

Фактори, повлияващи преживяемостта са мъжкия пол (в шведската кохорта), възрастта (в българската кохорта), радикалитета на резекцията (и в двете кохорти), хистологичния тип (плоскоклетъчен карцином за шведската кохорта).

	БЪЛГАРИЯ HR (95% CI)	ШВЕЦИЯ HR (95% CI)
ПОЛ ЖЕНИ МЪЖЕ	1 (ref) 1.52 (0.8 -2.88)	1 (ref) 2.87 (1.15 -7.14)
ВЪЗРАСТ, СРЕДНА	1.02 (1.01- 1.05)	1.04 (0.99- 1.11)
ТЮТЮНОПУШЕНЕ НЕПУШАЧИ ПУШАЧИ БИВШИ ПУШАЧ	1 (Ref) 0.82 (0.56 – 1.22) 1.29 (0.31 – 5.35)	1 (Ref) 1.36 (0.65 – 2.85) 1.22 (0.67 – 2.21)
ПРЕДОПЕРАТИВЕН ВМІ, СРЕДЕН	24.58 1.00 (0.94 – 1.06)	26.82 0.97 (0.92 – 1.01)
ДЪЛЖИНА ДО 3 СМ НАД 3 СМ	1 (Ref) 2.37 (1.06 – 5.25)	1 (Ref) 2.01 (1.10 – 3.63)
РАДИКАЛИТЕТ R0 R1	1 (Ref) 2.37 (1.11 – 5.06)	1 (Ref) 3.30 (1.64 – 6.66)
ХИСТОЛОГИЧЕН СУБТИП АДЕНОКАРЦИНОМ (АДЕНОСКВАМОЗЕН) ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ	1 (Ref) 0.68 (0.08 – 5.53)	1 (Ref) 2.99 (1.16 – 7.72)
СТЕПЕН НА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ GX ИЛИ ПЪЛЕН ПАТОЛОГИЧЕН ОТГОВОР ДОБРЕ ДИФЕРЕНЦИРАН (G1) УМЕРЕНО ДИФЕРЕНЦИРАН (G2) СЛАБО ДИФЕРЕНЦИРАН (G3)	1 (Ref) 0.21 (0.10 – 4.64) 0.48 (0.25 – 9.62) 1.10 (0.54 – 22.60)	1 (Ref) 0.6 (0.2 – 1.97) 0.6 (0.2 – 1.81) 0.8 (0.32 – 1.99)

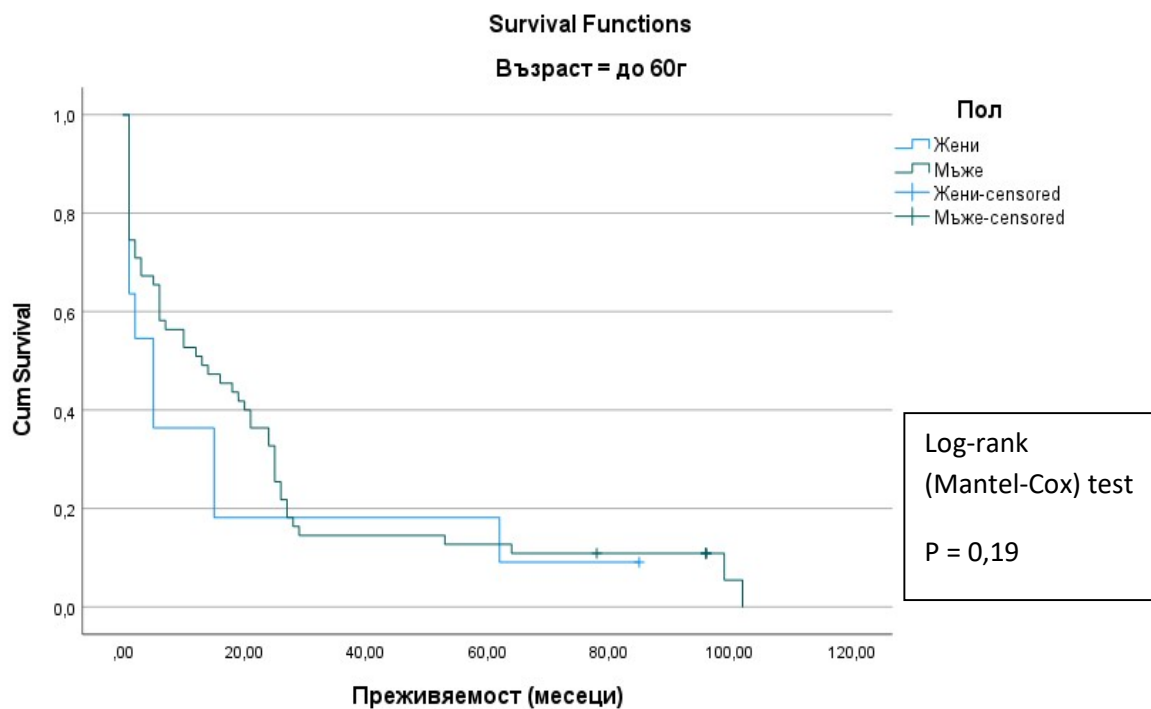
Таблица 6. Hazard ratio за преживяемостта при 95% CI (Confidence Interval) от Cox регресионен анализ на двете кохорти

5.2. Преживяемост по пол и възраст

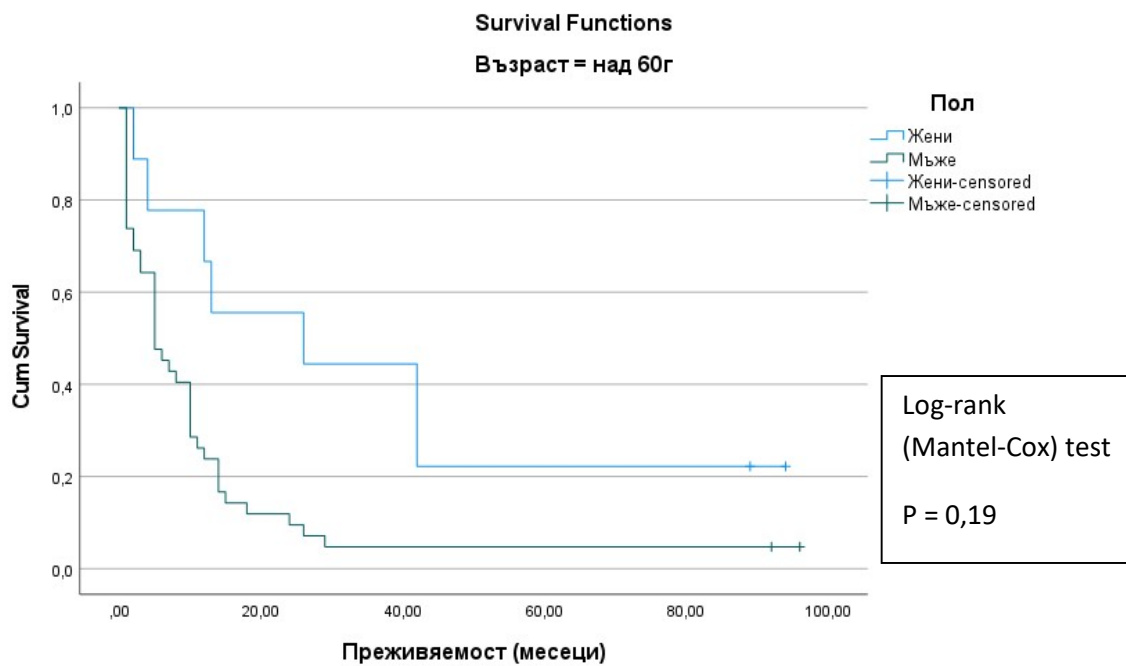
Значителни полови и възрастови различия в средната преживяемост се установиха в двете кохорти.

При българските пациенти до 60 годишна възраст, средната преживяемост при жените е 17,5 месеца (95% CI 1,42 – 33,7 месеца), а при мъжете е 23,0 месеца (95% CI 14,8 – 31,0).

Над 60 г възраст стойностите са 36,6 месеца за жените (95% CI 14,6 – 58,5 месеца), а за мъжете 11,8 месеца (95% CI 5,7 – 17,9 месеца). **Фигура 11 и 12**



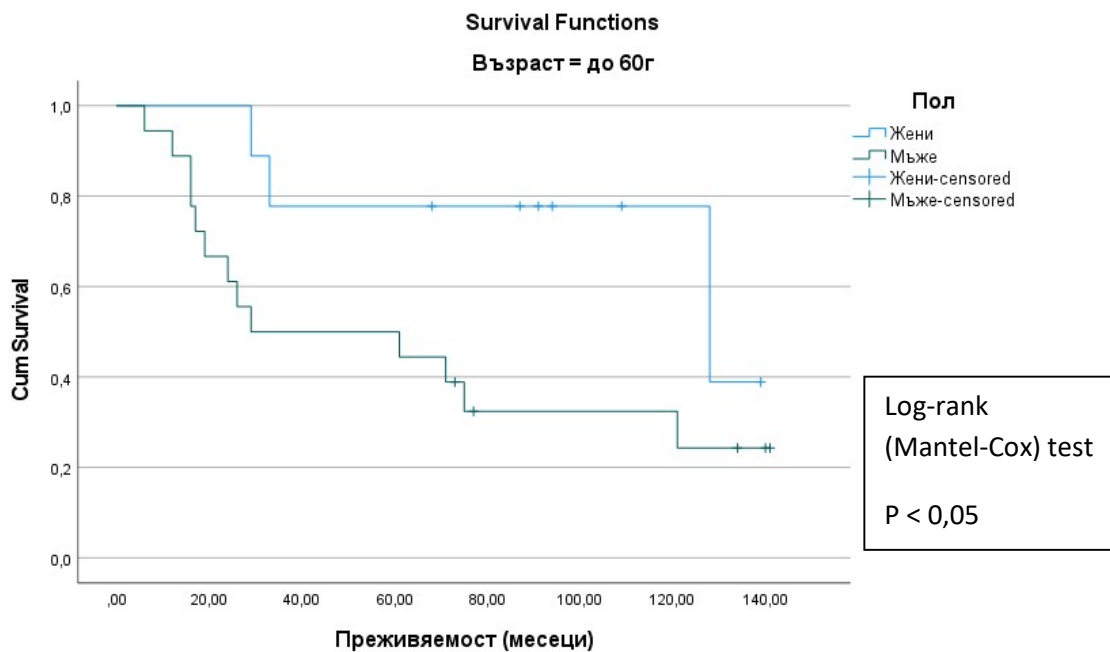
Фиг. 11 Карпан–Meier крива на обща преживяемост при пациенти до 60 годишна възраст, оперирани в УМБАСЛМ „Н.И. Пирогов“



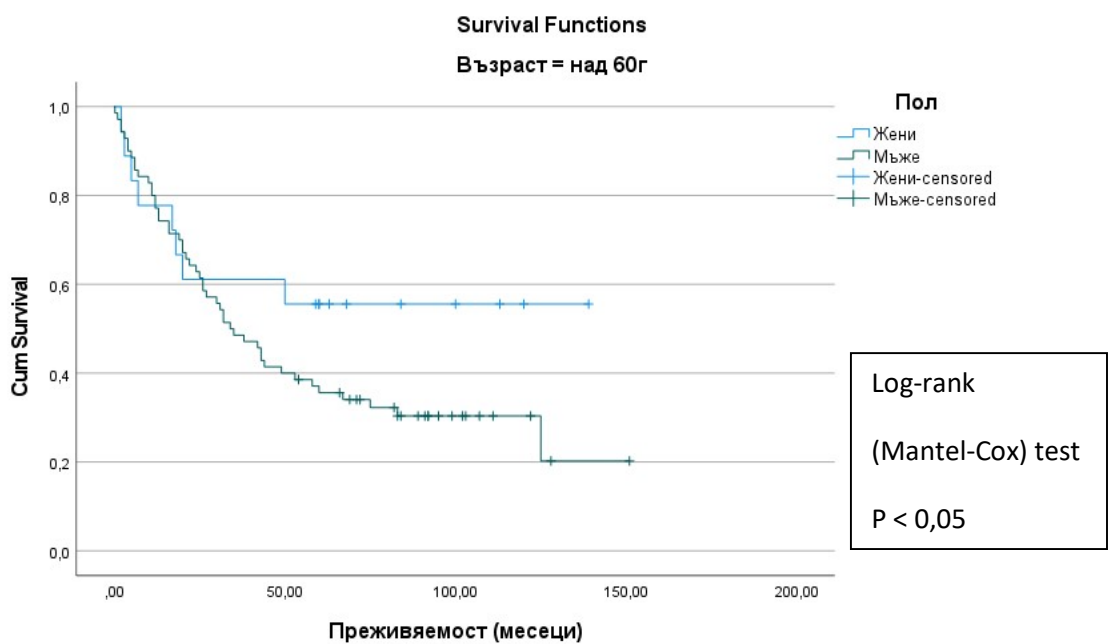
Фиг. 12 Карпан–Meier крива на обща преживяемост при пациенти над 60 годишна възраст, оперирани в УМБАСЛМ „Н.И. Пирогов“

В шведската кохорта жените до 60 г преживяват 110,7 месеца (95% CI 82,2 – 139,1 месеца), а мъжете 65,4 месеца (95% CI 40,9 – 89,9 месеца). Над 60 г възраст жени 84,0 месеца (95% CI 55,2 – 112,8 месеца), мъже 61,6 месеца (95% CI 47,8 – 75,5 месеца).

Фигура 13 и 14



Фиг. 13 Kaplan–Meier крива на обща преживяемост при пациенти до 60 годишна възраст, оперирани в УБ Линшюпинг



Фиг. 14 Kaplan–Meier крива на обща преживяемост при пациенти над 60 годишна възраст, оперирани в УБ Линшюпинг

5.3. Преживяемост според коморбидитет

Пациентите от всяка кохорта са разделени в две групи според наличието или липсата на придружаващи заболявания. Допълнително всяка от двете групи е разделена на субгрупи и по възраст (до 60 г и над 60 г).

Като придружаващи заболявания се отчитат диабет и неговите усложнения, исхемична болест на сърцето (ИБС), сърдечна недостатъчност, прекаран инфаркт, клапни пороци, мозъчно-съдова болест и прекаран инсулт, епилепсия, чернодробна цироза, хепатит В и С, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), астма, ампутации на крайници, предишни операции за карцином.

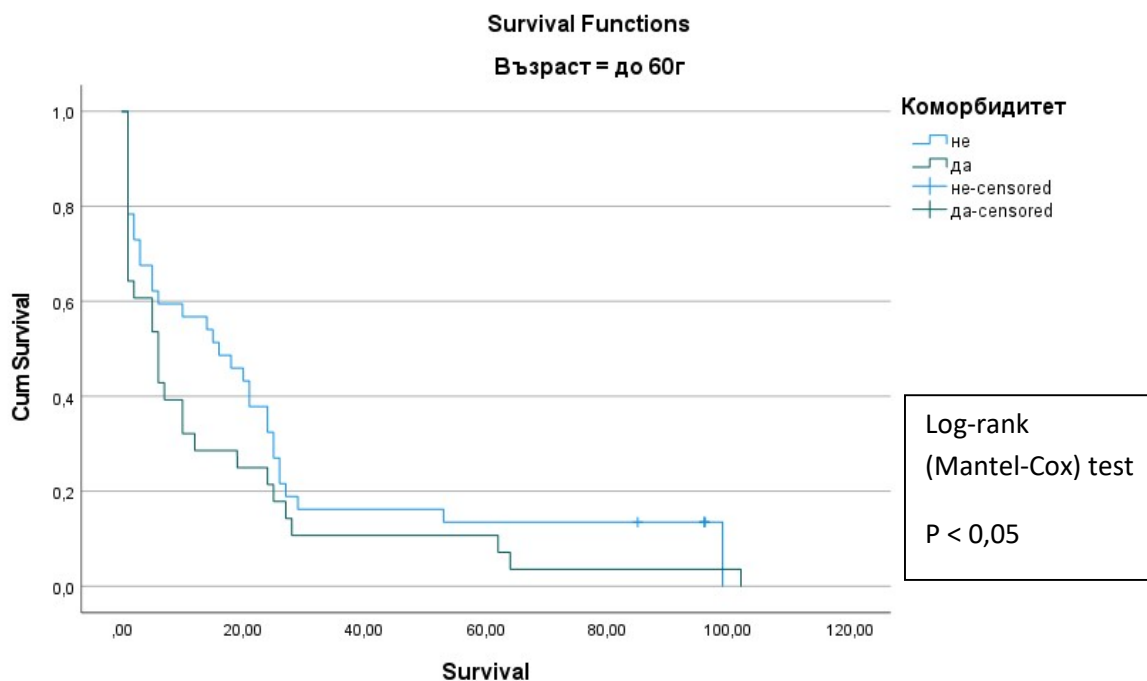
Средната преживяемост при българските пациенти до 60 г възраст без придружаващи заболявания е 24,9 месеца (95% CI 14,6 – 35,2 месеца), а с придружаващи заболявания – 15,4 месеца (95% CI 6,5 – 24,2 месеца). Над 60 г възраст, здравите пациенти са със средна преживяемост 23,9 месеца (95% CI 9,8 – 38,0 месеца), а при тези с коморбидитет – 11,9 месеца (95% CI 5,6 – 18,3 месеца); log rank $p < 0,05$.

За шведската кохорта данните показват средна преживяемост: здрави до 60 години – 74,3 месеца (95% CI 51,0 – 97,4 месеца), до 60 г с коморбидитет – 111,0 месеца (95% CI 75,2 – 146,8 месеца), здрави над 60 г – 68,6 (95% CI 49,9 – 87,3 месеца), над 60 г с коморбидитет – 62,8 месеца (95% CI 46,4 – 87,4 месеца); log rank $p = 0,9$.

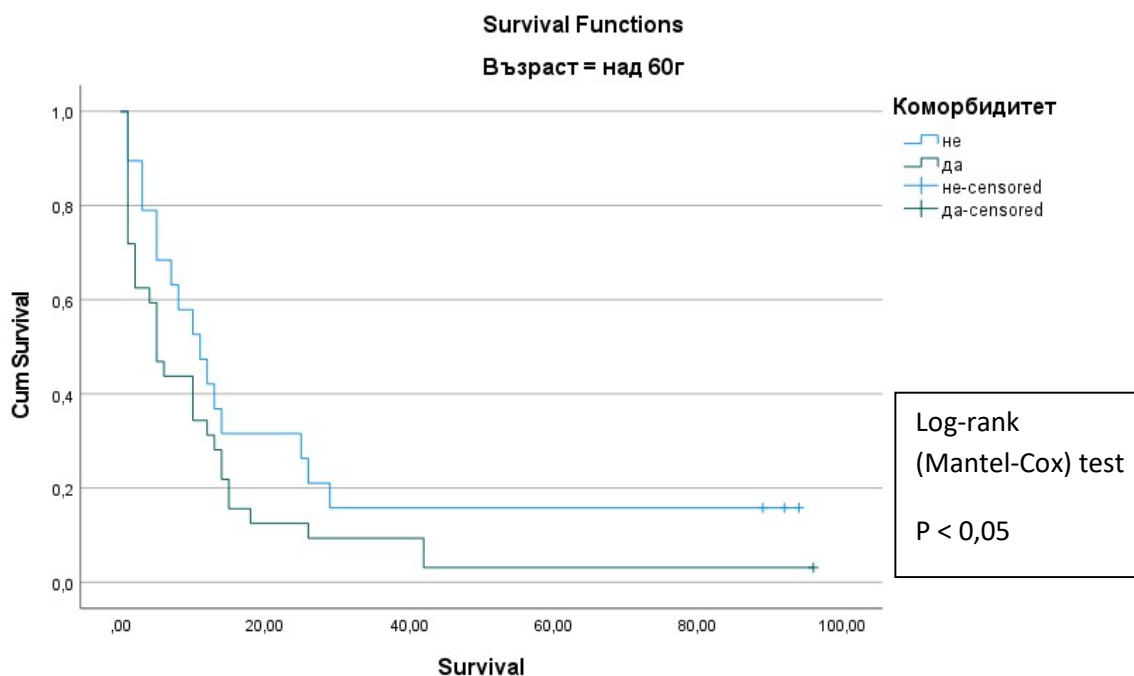
Резултатите са представени в обобщен вид в **таблица 7**.

Коморбидитет		Българска кохорта			Шведска кохорта		
		Преживяемост в месеци			Преживяемост в месеци		
		Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост
До 60 г.	Да	15.4	6.5	24.2	111.0	75.2	146.8
	Не	24.9	14.6	35.2	74.3	51.0	97.4
Над 60 г.	Да	11.9	5.6	18.3	62.8	46.4	87.4
	Не	23.9	9.8	38.0	68.6	49.9	87.3

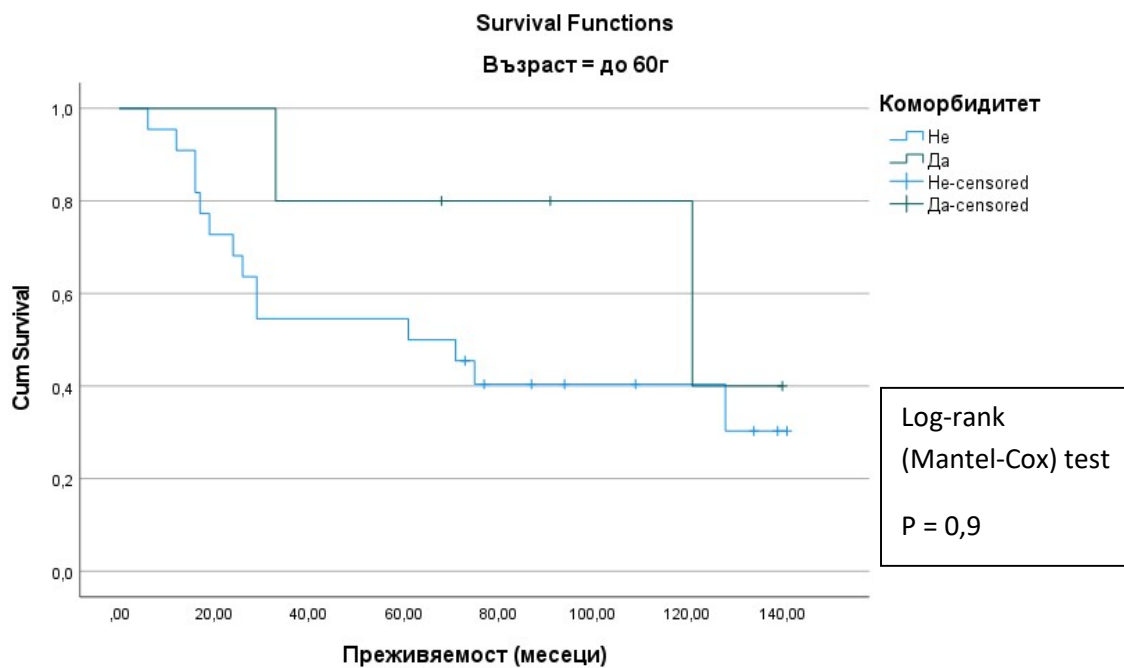
Таблица 7. Средна, минимална и максимална преживяемост според коморбидитет за пациенти, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, София и УБ Линшьопинг, Швеция



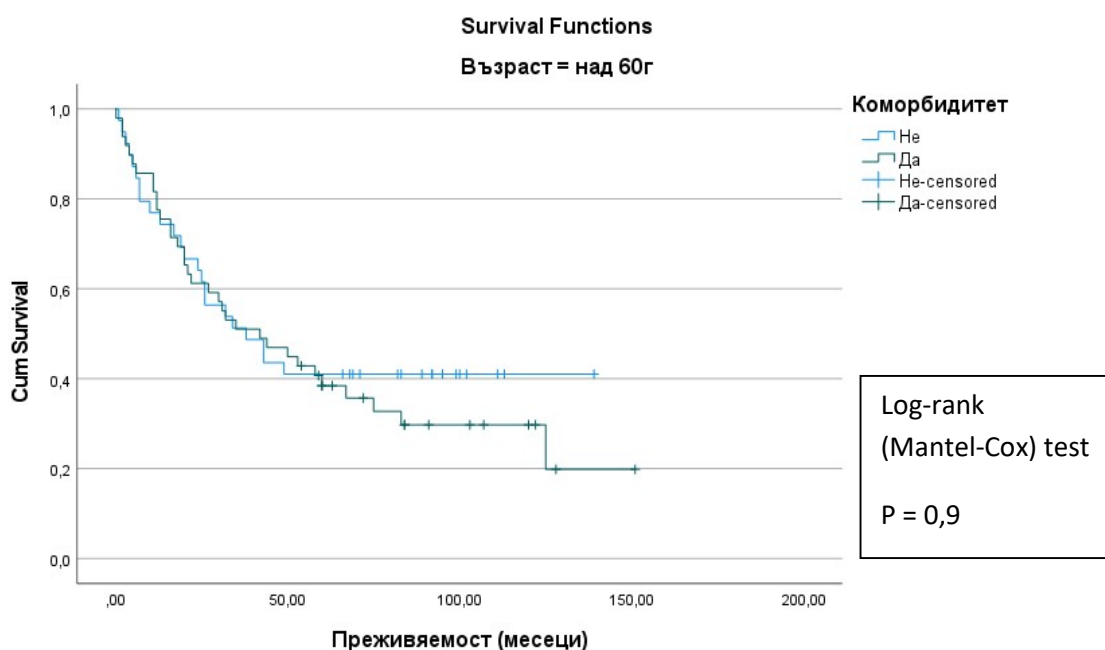
Фиг. 15 Карпан–Meier крива на обща преживяемост на пациентите до 60 г, оперирани в УМБАСЛМ „Н.И. Пирогов“ според коморбидитет



Фиг. 16 Карпан–Meier крива на обща преживяемост на пациентите над 60 г, оперирани в УМБАСЛМ „Н.И. Пирогов“ според коморбидитет



Фиг. 17 Карпан–Мејер крива на обща преживяемост на пациентите до 60 г, оперирани в УБ
Линшьопинг според коморбидитет

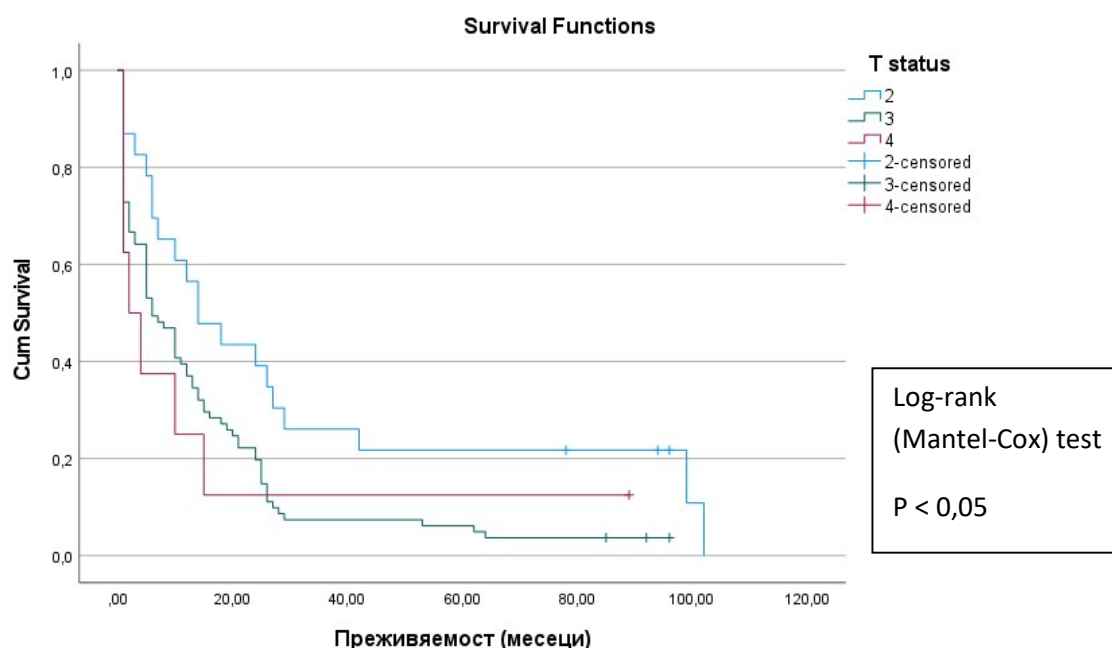


Фиг. 18 Карпан–Мејер крива на обща преживяемост на пациентите над 60 г, оперирани в УБ
Линшьопинг според коморбидитет

5.4. Преживяемост според Т стадий и дължина на тумора

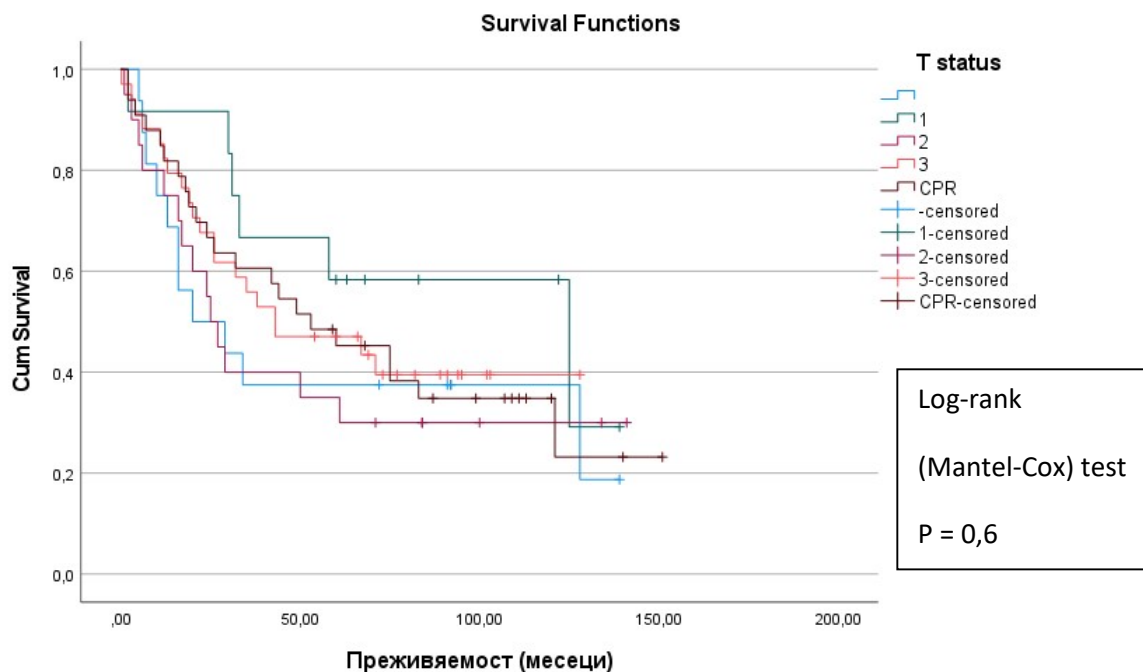
От анализа на пациентите според Т стадия са изключени пациентите с Т1 тумори в българската кохорта и пациентите с Т0, Тis и Т4 тумори в шведската кохорта поради малкия брой, който не позволява адекватна статистическа обработка.

В българската група средната преживяемост в месеци при пациентите с Т2 тумори е 32,5 (95% CI 16,9 – 48,1), с Т3 - 14,5 (95% CI 10,0 – 19,0) и с Т4 15,3 (95% CI 1,0 - 34,9).



Фиг. 19 Карпан–Meier крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УМБАСЛМ „Н.И. Пирогов” според Т стадия

В шведската кохорта средната преживяемост в месеци при пациентите с Т1 тумори е 89,8 (95% CI 60,3 – 119,3), с Т2 тумори - 57,1 (95% CI 32,3 – 81,9), с Т3 тумори - 66,7 (95% CI 48,9 - 84,3). Пациентите с пълен регрес на тумора (CPR) са със средна преживяемост 70,7 месеца (95% CI 59,4 – 81,9).



Фиг. 20 Карпан–Meier крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УБ Линшьопинг според Т стадия

В обобщен вид данните са представени в **таблица 8**.

Т стадий	Българска кохорта			Шведска кохорта		
	Преживяемост в месеци			Преживяемост в месеци		
	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост
T1	-	-	-	89.8	60.3	119.3
T2	32,5	16.9	48.1	57.1	32.3	81.9
T3	14.5	10.0	19.0	66.7	48.9	84.3
T4	15.3	1.0	34.9	-	-	-
CPR	-	-	-	70.7	59.4	81.9

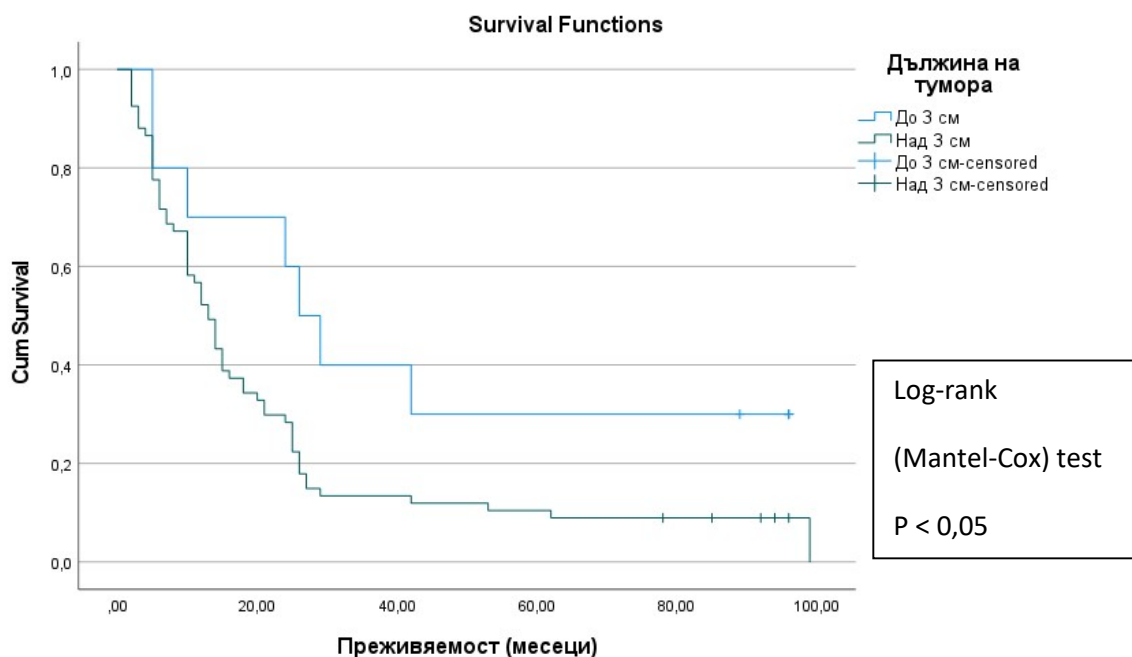
Таблица 8. Средна, минимална и максимална преживяемост според патологичен Т стадий за пациенти, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, София и УБ Линшьопинг, Швеция

Според дължината на тумора, пациентите са разделени в две групи – до 3 см и над 3 см. Средната преживяемост за българските пациенти е 42,9 месеца (95% CI 20,3 – 65,5 месеца) в групата до 3 см и 22,1 месеца (95% CI 15,7 – 28,6 месеца).

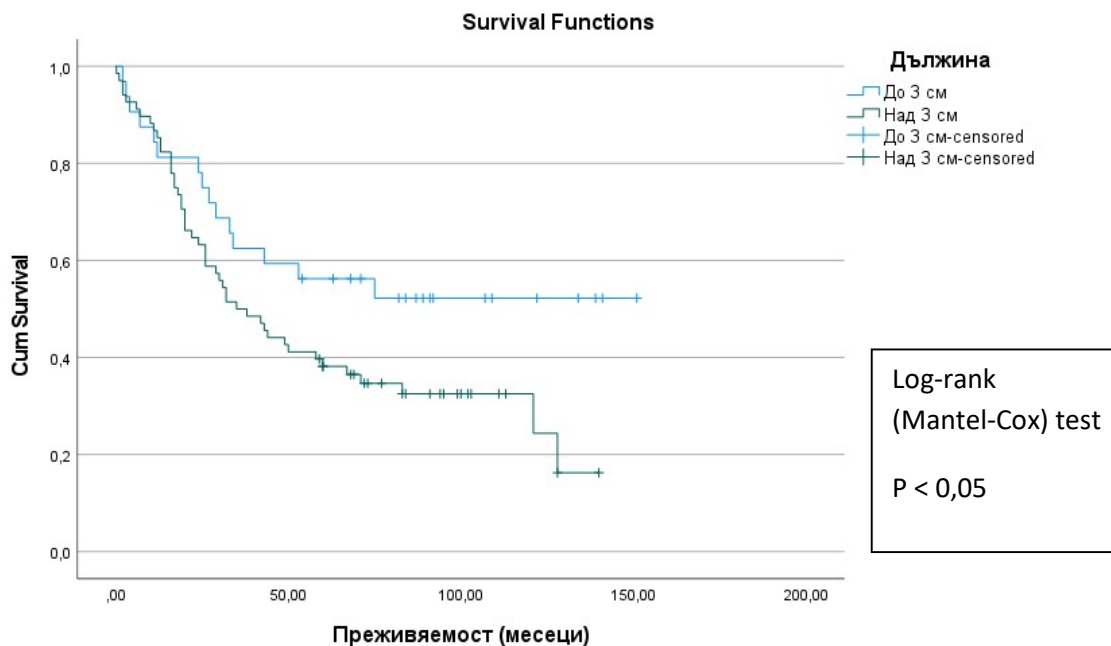
За шведската кохорта преживяемостта е 91,5 месеца (95% CI 69,2 – 113,8 месеца) при пациентите с тумори до 3 см и 61,6 месеца (95% CI 48,9 – 74,3 месеца) в групата с тумори над 3 см. **Таблица 9**

Дължина на тумора	Българска кохорта			Шведска кохорта		
	Преживяемост в месеци			Преживяемост в месеци		
	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост
До 3 см	42.9	20.3	65.5	91.5	69.2	113.8
Над 3 см	22.1	15.7	28.6	61.6	48.9	74.3

Таблица 9. Средна, минимална и максимална преживяемост според дължината на тумора за пациенти, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, София и УБ Линшьопинг, Швеция



Фиг. 21 Карпан–Meier крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“ според дължината на тумора



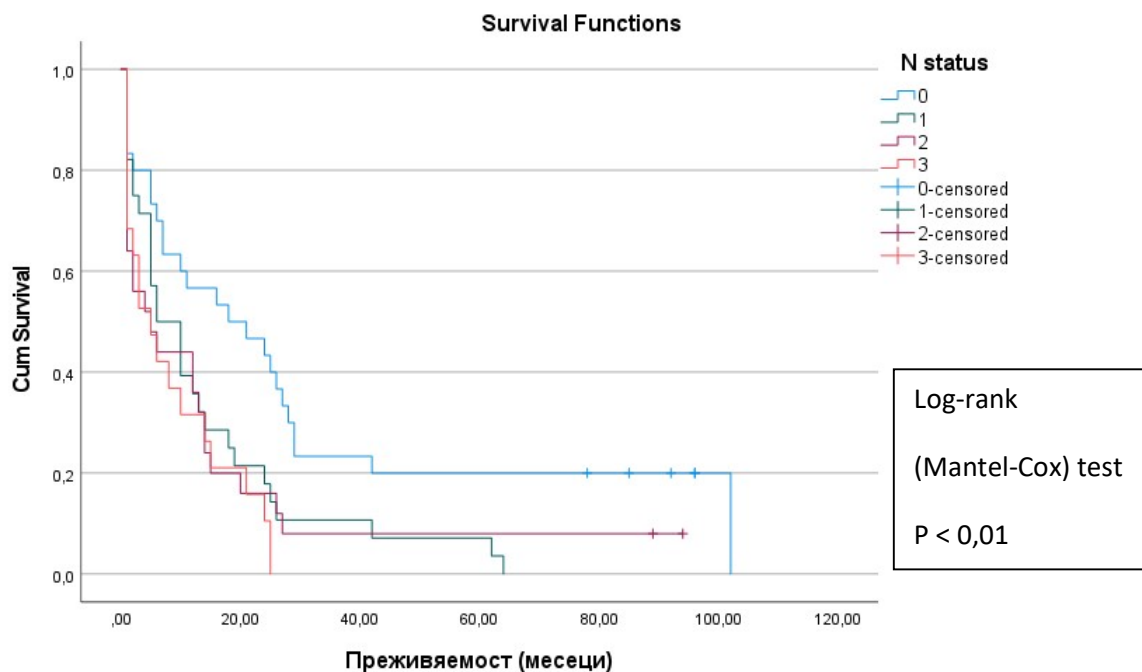
Фиг. 22 Карпан–Meier крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УБ Линшьопинг според дължината на тумора

5.5. Преживяемост според N стадий

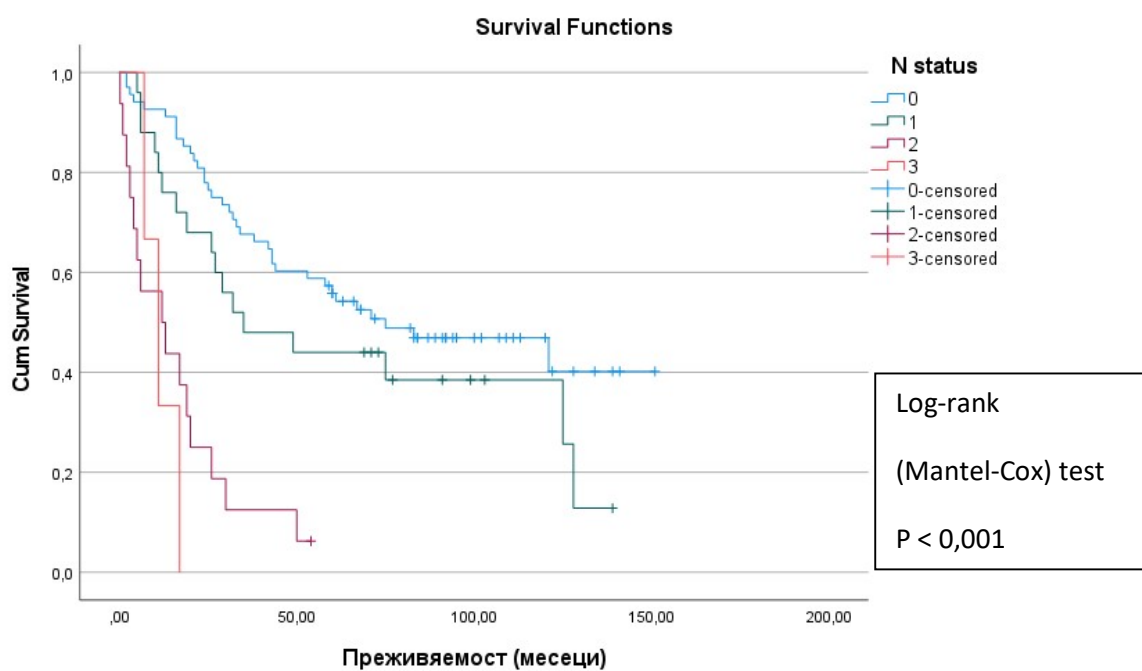
Средния брой на екстирпираните лимфни възли в българската кохорта е 11 (2 – 33), а в шведската е 12 (1 – 51). Преживяемостта в месеци според N стадия е показана в **таблица 10** и илюстрирана в Каплан- Майерови криви на **фигура 23** и **фигура 24**.

N стадий	Българска кохорта			Шведска кохорта		
	Преживяемост в месеци			Преживяемост в месеци		
	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост
N0	31.8	18.4	45.2	87.0	72.5	101.6
N1	14.0	7.8	20.3	65.7	44.4	87.2
N2	14.8	5.1	24.4	16.4	8.5	24.3
N3	8.8	4,7	12.9	11.7	5.9	17.4

Таблица 10. Средна, минимална и максимална преживяемост според N стадий за пациенти, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, София и УБ Линшьопинг, Швеция



Фиг. 23 Карпан–Мејер крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УМБАСЛМ „Н.И. Пирогов” според N стадия



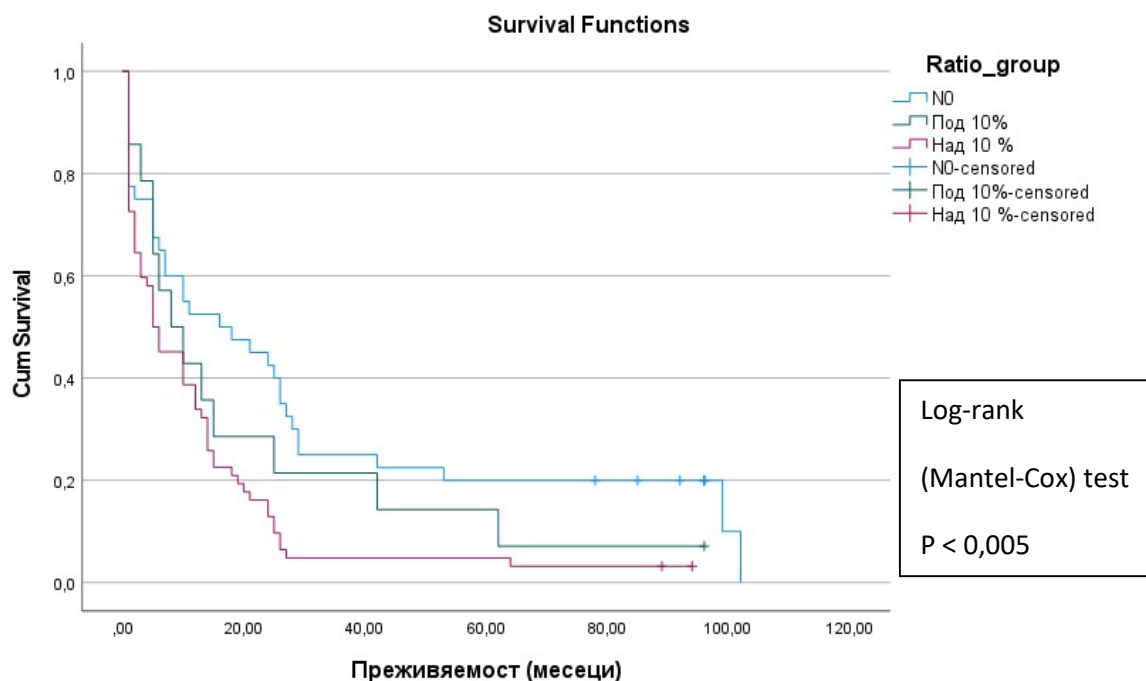
Фиг. 24 Карпан–Мејер крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УБ Линшюпинг според според N стадия

5.6. Съотношение метастатични към общ брой лимфни възли

За целите на нашия анализ пациентите с позитивен нодален статус (N1, N2, N3) са разделени в две групи. В първата група са пациентите със съотношение метастатични към общ брой екстирпирани лимфни възли под 10%. Втората група включва тези, които имат съотношение над 10%. Данните са статистически достоверни и в двете популационни кохорти.

За българската кохорта средната преживяемост в първата група е 20,8 месеца (95% CI 6,8 – 34,8 месеца) и 12,3 месеца (95% CI 7,8 – 16,9 месеца) във втората група.

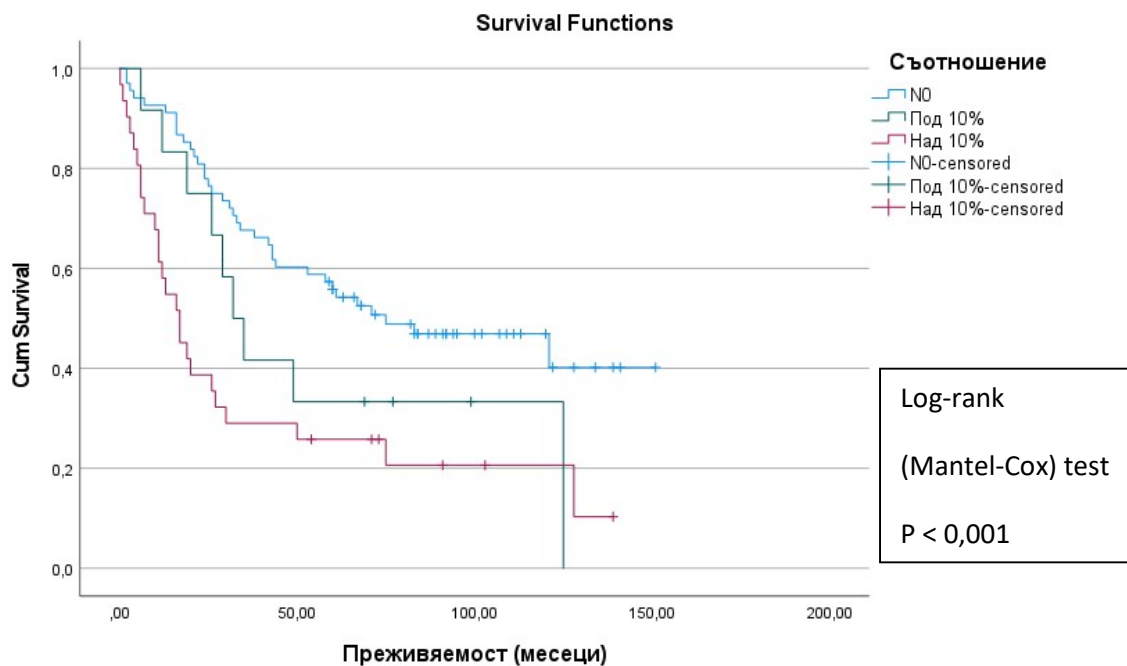
Фигура 25



Фиг. 25 Kaplan–Meier крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УМБАСЛМ „Н.И. Пирогов“ според съотношението метастатични/общ брой екстирпирани лимфни възли

За шведската кохорта средната преживяемост в първата група е 59,0 месеца (95% CI 30,3 – 87,7 месеца) и 41,5 месеца (95% CI 23,6 – 59,4 месеца) във втората група.

Фигура 26



Фиг. 26 Kaplan–Meier крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УБ Линшьопинг според съотношението метастатични/общ брой екстирпирани лимфни възли

Преживяемостта (в месеци) в обобщен вид е показана в **таблица 11**.

Нодален статус	Българска кохорта			Шведска кохорта		
	Преживяемост в месеци			Преживяемост в месеци		
	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост
Под 10%	20.8	6.8	34.8	59.0	30.3	87.7
Над 10%	12.3	7.8	16.9	41.5	23.6	59.4

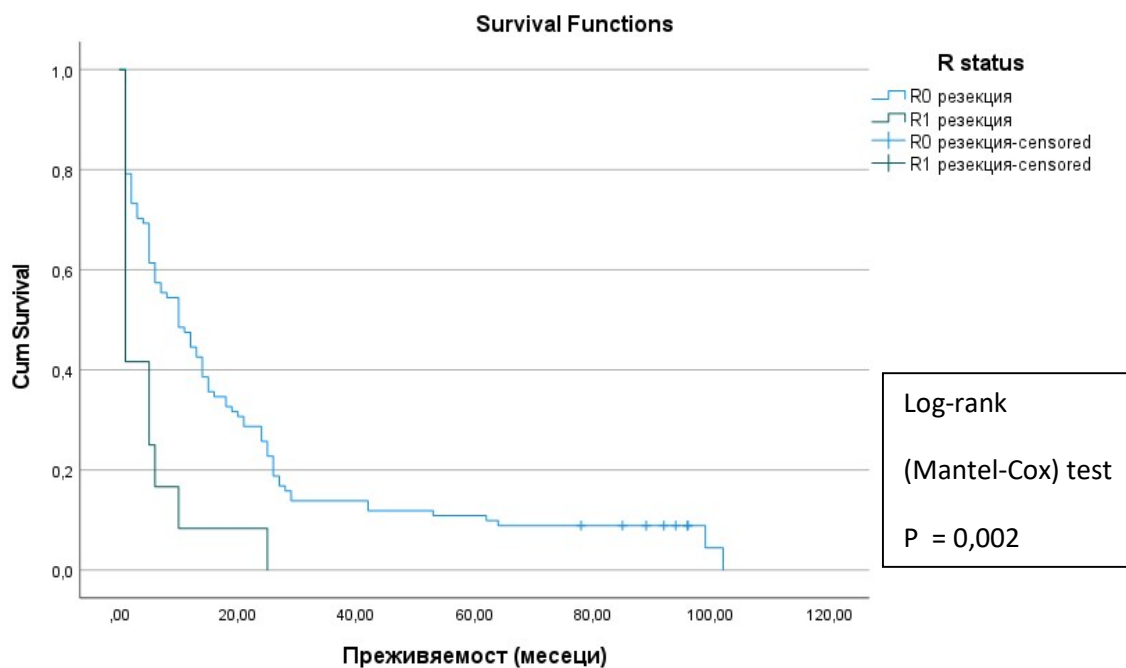
Таблица 11. Средна, минимална и максимална преживяемост според съотношението метастатични/общ брой екстирпирани лимфни възли за пациентите, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, София и УБ Линшьопинг, Швеция

5.7. Нерадикална резекция

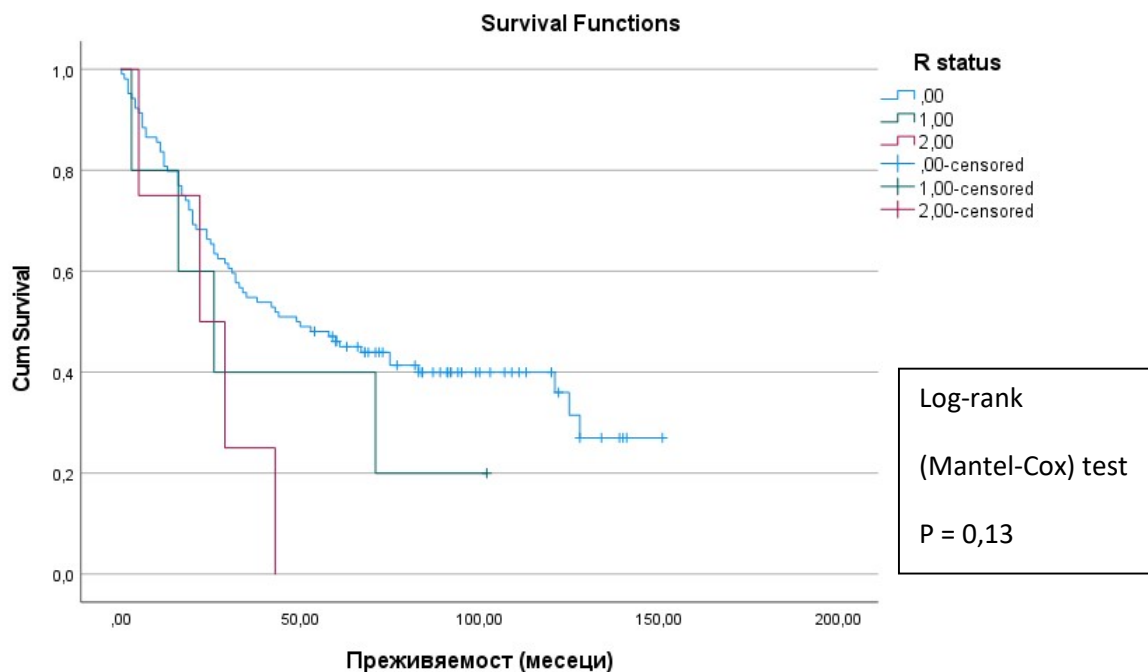
Средната преживяемост според радикалността на резекцията също се различава значително между двете кохорти, но анализираният пациент са малко и генерален извод не може да се направи. Само един пациент е с R2 резекция в българската кохорта и той е починал в рамките на 3 месеца след операцията, заради което е изключен от анализа.

Радикалитет на операцията	Българска кохорта			Шведска кохорта		
	Преживяемост в месеци			Преживяемост в месеци		
	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост	Средна	Минимална преживяемост	Максимална преживяемост
R0	20.3	14.9	25.9	73.0	61.1	84.9
R1	4.8	0.9	8.8	43.6	11.1	76.1
R2	-	-	-	24.7	9.3	40.2

Таблица 12. Средна, минимална и максимална преживяемост според радикалитет на резекцията за пациентите, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, София и УБ Линшьопинг, Швеция



Фиг. 27 Kaplan–Meier крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“ според радикалността на резекцията



Фиг. 28 Карпан–Meier крива на обща преживяемост на пациентите, оперирани в УБ Линшьопинг според радикалността на резекцията

5.8. Резултати от генетичното проучване

Изследваната група се състои от 20 пациента с хистологично доказан карцином на хранопровода. Хистологичният анализ на туморите е основен фактор, определящ както прогнозата, така и лечението на пациентите. Включените в изследването тумори бяха оценени хистопатологично в Клиниката по клинична патология, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов". Беше потвърден типа на езофагеалните карциноми. Освен това бяха определени особеностите на клетъчната диференциация и туморният стадий.

Таблица 13.

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА**БРОЙ
ПАЦИЕНТИ**

ХИСТОЛОГИЯ		
	ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ	12
	АДЕНОКАРЦИНОМ	8
СТЕПЕН НА ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ		
	G1	3
	G2	6
	G3	11
T СТАТУС		
	T2	3
	T3	14
	T4	3
N СТАТУС		
	N0	8
	N1-3	9
	NX	3
M СТАТУС		
	M0	18
	M1	2
ЛОКАЛИЗАЦИЯ		
	ГОРНА ТРЕТА	4
	СРЕДНА ТРЕТА	5
	ДОЛНА ТРЕТА	11

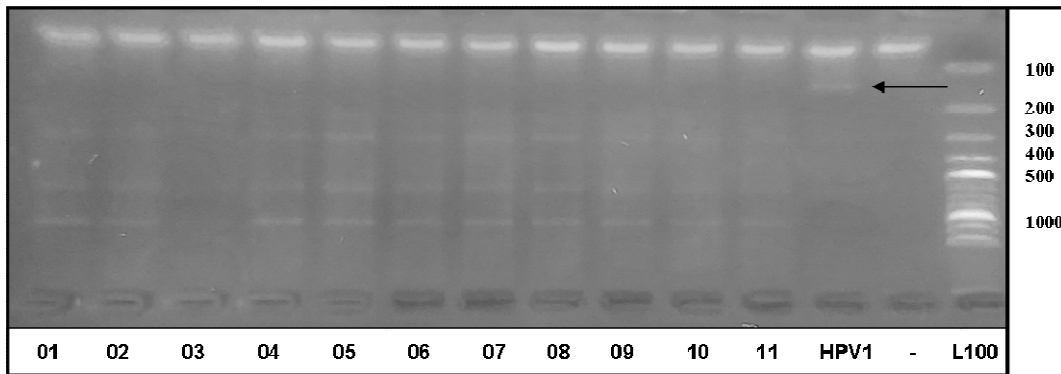
Таблица 13.**Характеристика на пациентите, включени в генетичното проучване**

Висок процент пациенти (25%) съобщават за наличие на роднина по пряка линия боледувал от друго злокачествено заболяване. При двама от тях се касае за развитие на рак на стомаха (Ca ventriculi), при двама рак на дебелото черво (Ca coli), като единия пациент има двама болни близки родственика, а при един рак на простатата (Ca glandulae prostatae).

5.8.1. Резултати от анализа на HPV

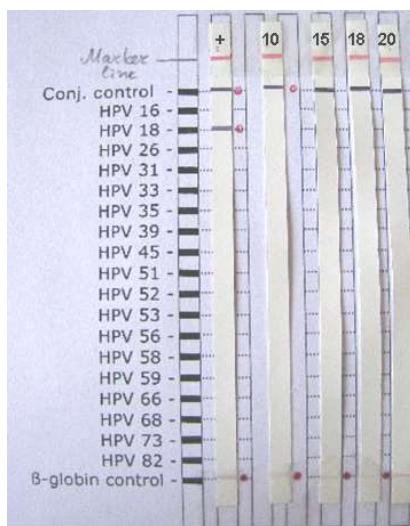
В настоящето проучване с помощта на комерсиалния кит digene HPV Genotyping RH test (Qiagen) бяха изследвани всичките 20 пациента, но при нито един от тях не беше установено наличие на HPV ДНК.

Първоначално беше проведена реакцията за размножаване на HPV ДНК фрагмента с помощта на GP5+/GP6+*биотин праймери, използвайки digene HPV Genotyping RH Test, Amplification Kit. **Фигура 29**



Фигура 29. Анализ за наличие на HPV ДНК чрез PCR реакции с GP5+/GP6+*биотон праймери (The digene HPV Genotyping RH Test, Amplification Kit), продукта в положителната контрола HPV1 е посочен от стрелката и се намира на около 150 бази

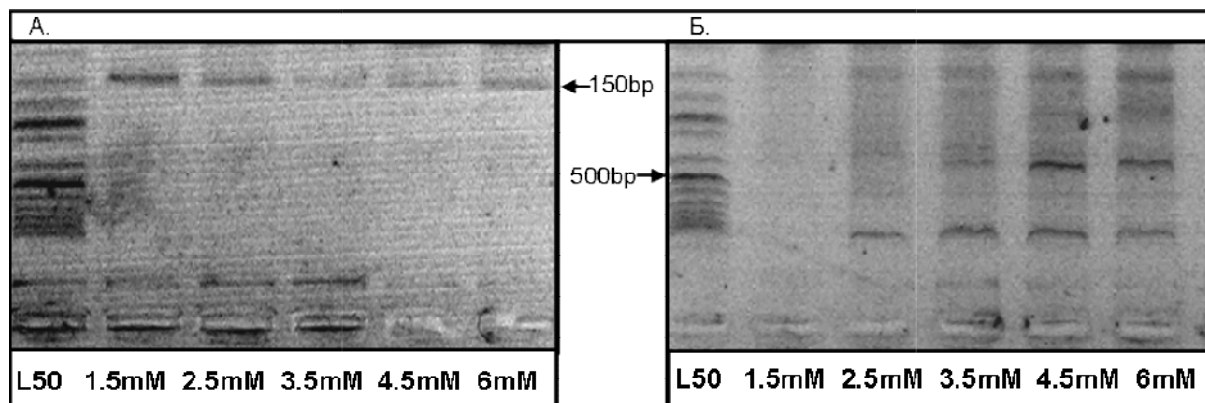
Въпреки, че нито един от пациентите не показва ясно наличието на фрагмент с такава дължина, пациентите с диагноза ПМК на хранопровода и по-ранно начало на възникване на карцинома бяха анализирани с втория кит (The digene HPV Genotyping RH Test, Detection Kit) за определяне на серотипа на HPV вируса. На **Фигура 30** е показан резултата от анализа, който показва липсата на инфекция с HPV.



Фигура 30. Резултат от изследване на ЕК проби за наличие на HPV ДНК чрез digene HPV Genotyping RH test (Qiagen). В ляво е дадено разпределението на HPV типове по дължината на стрипа (HPV16 до HPV82) и контролните ивици (за β -глобиновия ген, т.е. за амплификационната, и за конюгационната реакции). При всички стрипове се наблюдават 2 контролни ивици, но само при положителната контрола има ивица, показваща наличие на HPV18. Следващите ленти са на пробите 10, 15, 18 и 20.

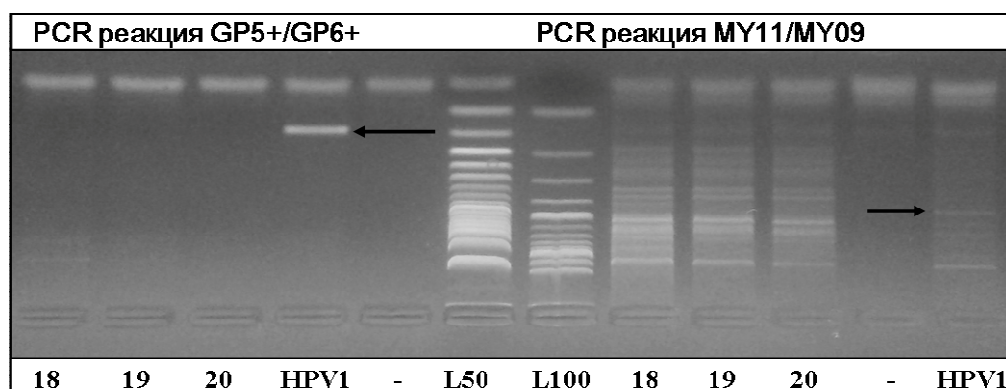
Поради липсата на положителен резултат с кита беше проведена оптимизация на условията за анализ чрез вариране концентрациите на $MgCl_2$, dNTPs, праймери и температурата на анилинг – за всяка от двете PCR реакции.

На **Фигура 31** е представен резултатът от оптимизацията на PCR реакцията за праймерите GP5+/GP6+ (А) и MY09/MY11 (Б) при вариране концентрацията на $MgCl_2$.



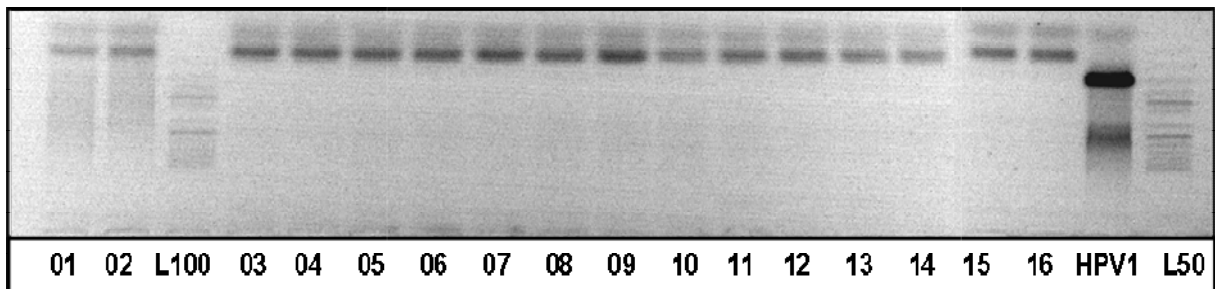
Фигура 31. Оптимизация на PCR реакцията за праймерите GP5+/GP6+ (А) и MY09/MY11 (Б) при вариране концентрацията на $MgCl_2$ между 1.5 и 6 mM. L50 – молекулен маркер за размер 50bp.

На **фигура 32** е показан резултат за част от пациентите осъществен чрез индивидуални PCR реакции с GP5+/GP6+ и MY11/09 праймери.



Фигура 32. Анализ за наличие на HPV ДНК чрез две отделни PCR реакции с GP5+/GP6+ и MY11/09 праймери. Амплификация се наблюдава само при положителната контрола (HPV1) – по-силен продукт има около 150 бази (GP5+/GP6+) и по-слаб около 450 бази (MY09/MY11) маркирани със стрелка.

Резултатите от двете самостоятелни PCR реакции, както и nested PCR с MY/GP праймерите (**Фигура 33**) потвърдиха тези, получени с HPV кита – нито една проба не показва наличие на амплификация, т.е. не беше установен нито един КХ, който може да се асоциира с HPV инфекция.



Фигура 33. Анализ за наличие на HPV ДНК чрез nested PCR с MY/GP праймери. Амплификация се наблюдава само при положителната контрола (HPV1) – по-силен продукт има около 150 бази (GP5+/GP6+) и по-слаб около 450 бази (MY09/MY11) маркирани със стрелка.

Като цяло нито един от изследваните 20 пациента с КХ не показва наличие на HPV-ДНК, т.е. вероятно този механизъм на възникване на езофагеалния карцином не се среща при българските пациенти или се среща по-рядко поради което е необходимо изследването на по-голяма група от пациенти.

6. Обсъждане

Представените резултати са от проучване, включващо две популационни кохорти с приблизително равен брой пациенти (117 vs 115). Не се отчитат разлики по отношение на проведеното хирургично лечение, но около 90% от пациентите в шведската кохорта са с проведена неoadювантна терапия, което според нашите резултати и литературните данни значително повлиява преживяемостта.

Епидемиологичните данни на двете групи показват значителен превес на мъжете спрямо жените. В българската кохорта съотношението мъже : жени е 4.85, като за АК е 5, а за ПКК е 4.1. За шведската кохорта стойностите са 3.3, респ 5.4 за АК и 1.2 за ПКК.

Тези данни съвпадат с докладваната от други автори от три до пет пъти по – висока заболяемост от карцином на хранопровода при мъжете [208].

За АК това съотношение е около 4.4, вариращо от 1.7 в Суб-Сахарна Африка до 8.5 в Северна Америка. За ПКК съотношението е 2.7, като най – високо е в Източна Европа (7.8) и най – ниско в Северна Африка и Западна Азия (1.2) [209].

Анализирайки базата данни SEER, Mathieu и сътр установяват, че съотношението мъже: жени при пациентите с АК на хранопровода е 7.66 за периода 1973 – 2008, което е най – високо във възрастния диапазон 50 – 54 години (11:1) и се понижава до 4:1 във възрастта 75 – 79 години [213].

Причините за половите различия по отношение на заболяемостта все още остават неясни т.к. никой от известните рискови фактори за КХ не може да обясни тези различия. Предполага се, че половите хормони осигуряват известна протекция срещу този вид тумори при жените. Cronin – Fenton и сътр анализират 218 случая с КХ и 862 контроли и доказват, че кърменето намалява риска от развитие на аденокарцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка [210]. Друг възможен фактор допринасящ за различна заболяемост от АК при двата пола е промененото ниво на адипокини като например лептин, продуциран от висцералните мастни клетки, което се наблюдава по – често при мъжете. Това предположение се базира на наблюденията, че пациентите с Баретов хранопровод са с по – голяма коремна обиколка спрямо контролите, дори и при еднакъв ВМІ [211, 212].

Стратифицирайки пациентите по възрастови групи (до 60 год и над 60 год) установяваме значителни разлики между двете популации. В българската кохорта преобладават пациентите в трудоспособна възраст (66 vs 51), докато в шведската младите пациенти са три пъти по – малко (27 vs 88). Средната възраст за българските пациенти е 59.0 години, като възрастта е негативен прогностичен маркер от проведения Cox анализ (HR 1.02, 95% CI 1.01 – 1.05). Шведските пациенти са със средна възраст 64.9 години, но регресионния анализ не показва корелация между възрастта и нивата на преживяемост.

Половото съотношение се запазва в тези подгрупи с изключение на групата до 60 год в шведската кохорта, където то е 2:1 (мъже: жени).

Общата преживяемост при жените до 60 години в българската извадка е по – ниска от тази при мъжете (17,5 vs 23,0 месеца), докато над 60 години е три пъти по – висока (36,6 vs 11,8 месеца). Въпреки че, преживяемостта в групата над 60 години съвпада с резултатите, докладвани от други автори, стойностите не са статистически сигнификантни.

В шведската група, жените живеят значително по-дълго от мъжете независимо от възрастта, като стойностите са статистически достоверни (до 60 г. жени vs мъже – 110,7 vs 65,4 м.; над 60 г. жени vs мъже – 84,0 vs 61,6 м.). Регресионния анализ потвърждава, че мъжкия пол е негативен предиктивен фактор с HR 2.87 (95% CI 1.15 – 7.14).

По – добрата преживяемост в тази група се обяснява с по – рано посочения факт, че голяма част от тези пациенти са получили неoadювантна терапия. Малкия процент пациенти, които не са третирани мултимодално са били в напреднала възраст, с придружаващи заболявания или в ранен стадий на тумора и са преминали към директно хирургично лечение. Част от пациентите не са получили неoadювантно лечение в пълен обем поради усложнения или влошаване на общото състояние, като преобладаващия процент отново са в групата над 60 години. С това се обяснява по – ниската преживяемост в групата над 60 години.

Резултатите на други автори показват по-добра прогноза при жените с КХ в сравнение с мъжете [97, 214, 215].

Анализирайки пациентите, включени в Националния регистър за карцином на хранопровода и стомаха в Швеция (NREV), Каурпила и сътр демонстрират по – нисък

морталитет при жените с ПКК на хранопровода, но не и при тези с АК (HR 0.83, 95% CI 0.78 – 0.89) [216]. В допълнително изследване, същите автори потвърждават по-добрата прогноза при жените, оперирани за ПКК в сравнение с мъжете, като половите разлики са още по-изразени при ранните туморни стадии [217]. Популяционно проучване от Нидерландия на 703 болни с КХ също показва по – добра обща преживяемост при жените, но без да се коментира хистологичния вариант (HR 0.56, 95% CI 0.32 – 0.99) [215].

В изследване от Иран на 426 пациенти с ПКК на хранопровода, Aghcheli и сътр не намират по – лоша преживяемост при жените спрямо мъжете (HR 0.91, 95% CI 0.72 – 1.15) [218].

В обобщение, повечето изследвания подкрепят хипотезата за по – висока преживяемост при жените спрямо мъжете с ПКК на хранопровода, особено ако заболяването се развие след 55 годишна възраст.

Допълнителен фактор, който оказва влияние върху изборът на терапевтичен алгоритъм (мултимодален подход или само операция), видът и обема на хирургичната резекция и съответстващата лимфна дисекция и по - този начин върху резултатите от лечението вкл преживяемостта е наличието или липсата на придружаващи заболявания. Логично с напредване на възрастта на пациентите се увеличава коморбидния товар, което в много случаи ограничава терапевтичните опции. Тези пациенти са с много по – голяма вероятност от развитие на усложнения и с по – висок периперативен морбидитет и морталитет.

В разглежданите кохорти, данните за българската популация са статистически значими поради равномерното разпределение на пациентите в отделните субгрупи. За шведската резултатите са недостоверни, вероятно поради малкия брой пациенти в групата до 60 години с придружаващи заболявания (само 5 болни).

Наличието на придружаващи заболявания е неблагоприятен фактор, който значително намалява общата преживяемост, независимо от възрастта на пациентите, което се подкрепя от нашите резултати.

Пациентите със сърдечна патология в повечето случаи са контраиндицирани за химиотерапия, дори и при напреднал стадий на тумора и наличието на лимфни

метастази. В тези случаи хирургичната резекция е единствената терапевтична алтернатива за тези болни, които могат да я толерират.

В нашето изследване сме оценили пациентите според наличието или липсата на определени заболявания. Оценка е дадена от анестезиолозите според ASA критериите, но това отразява по – скоро функционалното състояние на болните и способността им да понесат травмата от хирургичната интервенция.

В повечето международни проучвания, коморбидитетът на болните се оценява според Charlson Comorbidity Index (CCI), който беше споменат в литературния обзор.

Yamashita и сътр разглеждат 548 пациенти с КХ и установяват, че най – честата придружаваща патология е ХОББ, следвана от наличието на предишни тумори в анамнезата [219]. Те разделят пациентите на такива с висок CCI (≥ 2) и с нисък CCI (0 или 1). Висок CCI корелира сигнификантно с напреднала възраст ($p < 0.001$), само операция без съпътстваща онкологична терапия в лечебния протокол ($p = 0.02$), по – малък брой екстирпирани лимфни възли ($p < 0.001$), по – ниско ниво на R0 резекции ($p = 0.048$) и дълъг болничен престой ($p < 0.001$). Авторите не намират разлика в специфичната за заболяването преживяемост между двете групи, но пациентите с висок индекс и стадий на тумора ≥ 2 са с по-лоша прогноза.

В проучване на Tanaka и сътр, включващо 484 пациенти, резецирани за езофагеален карцином се установява, че напредналата възраст, придружаващите белодробни заболявания и продължителната операция са рискови фактори за развитие на остра пневмония в постоперативния период. Този тип пневмония е независим прогностичен фактор за влошена преживяемост ($p = 0.0002$) [220].

Vakhos и сътр сравняват резултатите от лечението на пациенти над 80 годишна възраст с тези на по – млади пациенти с КХ за периода 2004 – 2014, екстрахирайки данните от National Cancer Database (NCDB). От 107 921 лекувани пациенти, 16 388 (15.2 %) са на възраст над 80 години и повечето са жени, имат по- висок социо-икономически статус и са с по – висок CCI. Възрастните пациенти, третираны мултимодално са с по – лоша преживяемост в сравнение с младите пациенти с изключение на тези със стадий III на тумора и без придружаващи заболявания [221].

На базата на посочените проучвания може да се предположи, че въпреки многото включени в Charlson Comorbidity Index заболявания, основно неблагоприятно влияние

оказва сърдечната и белодробната патология. В метаанализ, публикуван през 2020 година Zheng и сътр изследват ефекта на захарния диабет, който е едно от най-честите съпътстващи заболявания върху общата преживяемост на пациенти, резецирани за КХ [222]. Анализирани са 8 кохортни студия с общо 5 044 пациенти без да се установи сигнификантна разлика в 3 и 5 - годишната преживяемост при пациенти със и без захарен диабет.

Общото състояние на пациентите е безспорен фактор, оказващ влияние върху избора на терапевтичен протокол, но водещ фактор в това решение е туморния стадий, определен според AJCC/ UICC класификацията.

В нашето проучване, по – голямата част от пациентите в българската група са диагностицирани в късен стадий Т3 (81 пациента), докато пациентите в шведската кохорта се разпределят във всички стадии (в Т3 са 34 пациента). Резултатите по отношение на преживяемостта са сигнификантни за оперираните в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов” болни, но не и за тези, оперирани в УБ Линшьопинг. Въпреки това прави впечатление значително по – добрата преживяемост в шведската група, което без съмнение се дължи на проведената неoadювантна терапия. В тази група има немалка част пациенти (33 болни), при които се отчита пълен хистологичен отговор (Complete pathological response) след проведената неoadювантна ХЛТ т.е. туморът, доказан на биопсия не се открива на траен препарат. За да се оцени степента на туморната регресия има разработени различни системи – Mandard, Becker, Dworak, Rödel [223 - 226]. Възприета в Швеция е класификационната система на Mandard и всички хистологични препарати са оценени според нея.

Както се вижда от данните за преживяемостта в таблица 7 и представените криви на фигура 19 и 20, има известно несъответствие между очакваната по – ниска преживяемост с напредване на дълбочината на туморната инвазия (Т стадий). Това отчасти може да се дължи на разнородните групи и малкото болни в част от тях, но други фактори вероятно оказват влияние върху тези резултати. Това се подкрепя от изследванията на други автори, които демонстрират различна преживяемост при пациенти с еднакъв туморен стадий. Възможно обяснение на този факт е различната агресивност на туморите.

В увеличаващ се брой публикации се дискутира откриването на далечни метастази при относително ранни тумори. Deng и сътр допускат, че ранен КХ, който е с далечни

метастази е с много по-агресивен фенотип и води до по – лоша преживяемост в сравнение с метастазирал КХ в по – висок Т стадий [227]. Извършвайки анализ на пациентите в базата данни SEER, авторите установяват, че пациентите с T1M1 тумори са със сигнификантно по-лоша преживяемост от тези с T2M1 и T3M1.

Усложняващ анализа факт е, че част от пациентите са получили неoadювантна терапия. В ретроспективно проучване от 2006 година, Korst и сътр демонстрират по - висока обща и специфична преживяемост за пациенти, които са рестадирани в по-нисък Т и N стадий след получено неoadювантно лечение. За съжаление такъв анализ не може да се извърши в нашето проучване, т.к. липсват данни за клиничния стадий на пациентите преди получената предоперативна химио-лъчетерапия. Туморния TNM статус и в двете кохорти е отчетен само на базата на трайните хистологични резултати.

При определяне на Т стадия се отчита само степента на туморна инвазия в стената. В редица изследвания дължината на тумора се утвърждава като важен прогностичен маркер, като различните автори приемат различни гранични стойности за критични.

В нашето изследване сме разделили пациентите в две групи според дължината на тумора до 3 см и над 3 см. Резултатите, които получаваме и в двете кохорти са статистически значими и показват намаляваща преживяемост с увеличаване големината на тумора. Преживяемостта при тумори над 3 см е два пъти по – ниска от тази при тумори по – малки от 3 см. Негативната предиктивна стойност на големина на тумора, повече от 3 см се доказва и регресионния анализ (HR 2.37 (95% CI 1.06 – 5.25); $p = 0,035$ за българските пациенти и HR 2.01 (95% CI 1.10 – 3.63); $p = 0,022$ за шведските пациенти).

Следователно дължината на тумора е мощен прогностичен критерий, по – чувствителен от Т стадия на тумора и не се влияе от получената предоперативна химио-лъчетерапия по отношение на своята предиктивна стойност.

Това заключение се потвърждава от публикациите на други автори. Song и сътр намират, че при пациенти с КХ в еднакъв стадий, дължината на тумора е независим прогностичен фактор [228].

Освен прогностичната си стойност, този показател оказва влияние и върху избора на хирургичния метод. При тумори по-дълги от 5 см с цел постигане на радикалитет (R0

резекция) може да се наложи извършване на McKeown езофагектомия, дори и при тумори в дисталната част на хранопровода.

Интересен факт е, че туморната дължина е фактор, който се използва за дефиниране на Т стадия в по – старите версии на AJCC TNM класификации (3-та ревизия от 1982 г.). Въпреки, че през 1987 година този показател е заменен с дълбочината на туморната инфилтрация в езофагеалната стена, туморната дължина все още се счита от много автори за показател, свързан с обхвата на туморната инвазия.

Освен Т статусът, негативен N статус е друг важен независим прогностичен фактор за преживяемост и адекватната лимфна дисекция е съществен елемент от оперативната интервенция за КХ. В предишните класификационни системи липсваха препоръки за минималния брой лимфни възли, които да бъдат екстирпирани при езофагектомия, но последните алгоритми посочват, че е необходима дисекция на минимум 15 лимфни възли за коректно стадиране.

За изследвания период, всички анализирани пациенти и в двете страни са стадирани според актуалната към този момент 7-ма ревизия на AJCC/ UICC TNM класификация, в която както беше споменато не се определя минимален брой на изследвани лимфни възли.

Извършена е лимфна дисекция на два етажа при всички болни. Средния брой на екстирпираните лимфни възли е 11 броя за българската кохорта и 12 броя за шведската кохорта.

Преживяемостта при пациентите и в двете извадки е в пряка зависимост от N стадия, като прогресивно намалява с увеличаване на броя позитивни лимфни възли. Резултатите са статистически значими и за двете кохорти.

Интересен факт е, че средната преживяемост не се различава съществено в N1 и N2 групата, като за това има две възможни обяснения. Първо, броят на позитивните лимфни възли може да бъде подценен, ако не всички лимфни възли са изследвани от патолога. В повечето случаи резецирания препарат се изпраща en bloc, като само малка част от лимфните възли се изпращат отделно маркирани от хирурга. Това недостатъчно изследване резултира в неадекватно стадиране (стадиране в по-нисък стадий). Изследването на повече лимфни възли теоретично води до детекция на повече метастатични възли [229].

Второ, част от негативните лимфни възли може да съдържат неразпознати туморни клетки. Имунохистохимични анализи са показали, че голям процент от N0 пациентите са с нодални метастази, които са пропуснати на рутинно хистопатологично изследване [230, 231]. Ето защо премахването на повече лимфни възли води до елиминиране и на окултни карциномни клетки и редуцира риска от развитие на последващи рецидиви на тумора и на метакронни метастази.

В изследване на Rizk и сътр. на 4627 пациенти, резецирани за КХ се установява, че при над 60% от оперираните пациенти са премахнати >15 регионални лимфни възли [232]. В друго изследване на Altorki и сътр, статистически значимо намаление на риска от смъртен изход (Hazard ratio) при N0 пациентите се установява при екстирпирани повече от 40 лимфни възли. За позитивните пациенти, по –нисък е риска в групите, където са екстирпирани повече от 16 лимфни възли [233].

В предишно наше изследване, пациентите с 3 и повече позитивни лимфни възли (в шведската кохорта) са с изключително лоша прогноза, дори и след проведена неoadювантна терапия. В тази група средната преживяемост е 331 дни (публикация, свързана с дисертационния труд).

Ключово значение в лечението на пациентите с карцином е точното стадиране на туморния процес, основаващо се на международно приети стандарти. Адекватното стадиране е важно не само по отношение на прогнозата, но също така при планиране на лечението и за сравняване на резултатите от това лечение между различните центрове. Недостатъчният брой на изследваните лимфни възли и пропускането на метастатични такива води до т.н миграция на стадия т.е. категоризиране на пациентите в по – нисък туморен стадий и грешно дефиниране на по – добра прогноза [234, 235].

Съотношението на метастатичните към общия брой екстрипирани лимфни възли е прогностичен параметър, който беше предложен и въведен в клиничната практика в последните години. Той е лесен, удобен и репродуцируем и се използва за по – коректно определяне на субгрупите пациенти с карцином на стомаха, гърдата и колона, имащи подобна прогноза [236 - 240].

Значимостта на нодалното съотношение е безспорна, но не съществува консенсус относно точната стойност на това съотношение при езофагеалния карцином. За целите на нашето проучване приехме стойност на съотношението от 10 % и пациентите бяха

разделени в три групи – с негативен N статус (N0), със съотношение под 10% и със съотношение над 10%. Установихме статистически значими разлики в средната преживяемост и в двете кохорти между различните групи (20.8 месеца за пациентите със съотношение под 10% (95% CI 6,8 – 34,8 месеца) и 12.3 месеца (95% CI 7,8 – 16,9 месеца) за тези с над 10% в българската популация; 59.0 месеца (95% CI 30,3 – 87,7 месеца) респ 41.5 месеца (95% CI 23,6 – 59,4 месеца) в шведската популация).

Тези резултати съвпадат с резултатите, докладвани от Yukaawa и сътр, които в своето проучване също разделят пациентите в две групи според нодално съотношение под и над 10% [241]. Наблюдаваната три и петгодишна обща преживяемост е 65.5% и 57.0% в групата със съотношение под 10%, а в групата с нодално съотношение над 10% - 11.8% респ 0%. Пациентите в разглежданото проучване, за разлика от предходни изследвания, са преминали освен оперативна интервенция и периоперативна адювантна терапия, което според авторите може да оказва влияние върху нодалното съотношение. Теоретично, ефективната адювантна терапия може да подобрява преживяемостта чрез инхибиране на микрометастазите. Предходни публикации при други типове гастроинтестинални тумори са демонстрирали, че периоперативната онкологична терапия се асоциира с по – ниско нодално съотношение [242, 243]. Друг фактор, който може да има значение е средния брой на екстирпираните лимфни възли. В гореспоменатото проучване на Yukaawa, средно премахнати са 37 лимфни възли за пациент. Големият брой изследвани лимфни възли вероятно се дължи на факта, че проучването е японско. Японските хирурзи и патолози са изключително педантични при лимфната дисекция за всички видове карциноми.

Нодалното съотношение запазва своята прогностична стойност и при по-малък среден брой на екстирпираните лимфни възли. Според някои проучвания при пациентите, които са преминали неoadювантна терапия, се изолират по – малко лимфни възли, отколкото при оперираните директно [245]. Bhamidipati и сътр изолират средно 13 – 15 лимфни възли на пациент и приемат съотношение 20% като сигнификантно [244]. Според тях съотношението е по – достоверен предиктор на преживяемостта от pN без значение дали е проведена индукционна терапия и без значение на хистологичния тип на КХ.

Статистическата достоверност на нашите резултати подкрепя това твърдение. Изолирания среден брой лимфни възли са 11 за българската група и 12 за шведската.

Освен това едната кохорта са оперирани директно без предоперативна ХЛТ, а в другата над 90 % от пациентите са получили такава.

В групата предиктивни фактори, зависими от обема на извършената оперативна интервенция при пациентите с КХ е радикалитета на операцията. R1 резекцията при карциномите на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка се свързва с намалена обща петгодишна преживяемост и според литературните данни варира между 8 и 19% [158, 246, 247]. В нашата извадка стойностите са 10,3% за българската група и 4,4% за шведската група.

С макроскопски нерадикална резекция R2 е 1 пациент, опериран в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ (0,8%), който е починал в първите 3 месеца след операцията. От оперираните в УБ Линшьопинг, 4 пациента са с R2 резекция (3,5%), като средната преживяемост в тази малка група е 24 месеца.

Причините за нерадикална резекция са ясни в повечето случаи – това са пациенти с големи тумори, разположени често в горна или средна трета на хранопровода. Голяма част не са в състояние да понесат предоперативна терапия поради наличието на придружаващи заболявания и операцията е единственото възможно лечение за тези пациенти.

При интраоперативно установен T4b тумор т.е. инфилтриращ съседни органи, които не могат да се резецират обикновено се извършва тумор-редуцираща операция, която не е радикална циркуферентно, но с презумпция за постоперативна адювантна онкотерапия. В такъв случай мястото на туморната инфилтрация може да се маркира, което улеснява идентифицирането му при определяне на полето за облъчване.

Според литературните данни по – често радикална е резекцията при жени, пациенти със затлъстяване, с по-малко напреднали тумори и пациенти, получили неoadювантна терапия [248]. Тези данни съвпадат и с нашите резултати, като установяваме, че в R1 групата съотношението мъже:жени е 4:1 и всички пациенти са с напреднали тумори (T3-4, N2 – 3).

Преживяемостта е значително редуцирана при установена нерадикална резекция, като в българската кохорта е четирикратно понижена (20 vs 4.8 месеца), което е статистически достоверен резултат. Вероятно обяснение за тази кратка преживяемост е, че в повечето случаи пациентите с R1 резекция не са получили адювантна терапия,

което може да се дължи на придружаващите заболявания, дългата реконвалесценция след операцията или административни неуредици и забавяне в старта на онкологичната терапия, която при нерадикална операция е задължително индицирана.

В шведската кохорта данните са недостоверни ($\log \text{rank } p = 0.13$), но показват същата тенденция на скъсяване на преживяемостта при нерадикална операция. В този случай обаче имаме много по-добри показатели със средна преживяемост при R0, R1 и R2 резекция съответно 73, 43.6 и 24.7 месеца. От всички болни само един не е получил неoadювантна терапия, а половината са получили и адювантна такава.

Според регресионния анализ R1 резекцията е негативен прогностичен фактор и в двете кохорти. В българската група HR е 2.37 (95% CI 1.11 – 5.06), а в шведската група е 3.30 (95% CI 1.64 – 6.66).

В изследването на Hollerz и сътр обхващащо 1460 пациенти, оперирани за карцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка, 142 пациенти (9,7%) са с R1 резекция. Средната преживяемост в R0 групата е 50 месеца, докато в R1 кохортата е 20 месеца [248].

Неoadювантната терапия редуцира риска от R1 резекция, като проучванията посочват, че колкото по – голям е отговорът на тумора след неoadювантна терапия, толкова по-голям е процента на радикално резецираните пациенти [247, 249, 250]. Въпреки че предишни изследвания не установяват, че неoadювантното лечение е независим прогностичен фактор при R1 резекция, това може да се дължи на факта, че преди имплементирането на съвременните протоколи в клиничната практика, това лечение се предлагаше само на пациенти с авансирани тумори, докато тези с по – малки тумори се оперираха директно [158]. Дори и при пациенти с T2 тумори, при които туморът не преминава мускулния слой на стената на хранопровода, резекцията може да е нерадикална в лонгитудинално направление, ако резекционните линии не са на достатъчно отстояние от тумора или циркумферентно нерадикална, ако препаратът се увреди по време на дисекцията. Лонгитудиналното микроскопско разпространение на туморни клетки през субмукозата при карциномите на хранопровода може да бъде екстензивно. За да се осигури R0 резекция някои автори препоръчват проксималната резекционна линия да е на 12 см от тумора, а дисталната да е на 5 см [251, 252]. Това разбира се е трудно осъществимо в част от случаите, особено при по – проксимално

разположени тумори, но с цел постигане на радикалитет е желателно резекцията да е на поне 5 см от тумора.

За карциномите на гастро-езофагеалната връзка се предполага, че отстояние на проксималната резекционна линия от 8 см е адекватно [253].

Въпросът с циркуферентно нерадикалната резекция е по – дискутабилен. При големи тумори, екстериоризиращи през адвентицията на хранопроводната стена, понякога е изключително трудно за патолога да прецени дали резекцията е радикална или не. В повечето случаи при наличието на туморни клетки на външната повърхност на стената се приема, че се касае за микроскопска инфилтрация от тумора т.е. R1 резекция. Това понякога може да се дължи на грубо манипулиране на препарата, отваряне на лумена на хранопровода и интраоперативно нарушаване целостта на тумора.

Отделно от това след проведена предоперативна ХЛТ са налични адхезии в медиастинума, които затрудняват намирането на коректен дисекционен план. Особено тежки са срастванията при пациенти, които са стентирани преди операцията. Понякога е трудно да се разграничи дали се касае за туморна инфилтрация или адхезии, но препоръките са при съмнение за туморна инфилтрация, въпросната тъкан да се ексцизира.

Многократно беше дискутиран въпросът за неoadювантната терапия като част от терапевтичния подход. Видно от нашите резултати е, че пациентите получили комбинирано лечение са със значително по-добра преживяемост спрямо директно оперираните.

При пациентите, получили предоперативно лечение (в шведската кохорта) е приложен CROSS протокола, включващ химиолъчетерапия. Поради тежки странични реакции или усложнения (белодробна емболия, дълбоки венозни тромбози) при 7 от пациентите, лечението е прекъснато и те са получили част от планирания курс преди оперативната интервенция. Един от пациентите е провел единствено химиотерапия предоперативно според FLOX (Акроним от **F**luorouracil, **L**eucovorin, **O**xaliplatin) протокола.

След публикуването на резултатите от CROSS проучването предоперативната химиолъчетерапия се превърна в златен стандарт в комбинираното лечение на

пациентите с КХ. По – късно бяха оповестени резултатите на FLOT4 проучването и периоперативната химиотерапия без лъчетерапия разшири терапевтичните опции и стана метод на избор в терапевтичния протокол на тези болни. FLOT протокола е предпочитан при пациенти с аденокарцином, особено в областта на гастро-езофагеалната връзка, както и в центрове, където няма възможност за лъчетерапия. По този начин, прилагайки само химиотерапия се спестява на пациентите едно неудобно пътуване до центрове, разполагащи с линейни ускорители.

Дискусията за оптималната онкологична терапия продължава, като непрекъснато се сравняват различни терапевтични алтернативи. В скандинавското NeoRes проучване се сравняват неoadювантна химиолъчетерапия с неoadювантна химиотерапия при пациенти с ПМК и АК на хранопровода [254]. Резултатите от проучването показват, че в групата, получила химиолъчетерапия се отчита по – голяма процент на пациенти с пълен хистологичен отговор (28 vs 9%), но също така по – висок процент постоперативни усложнения. Не се отчита статистически значима разлика в преживяемостта между двата терапевтични режима.

Неoadювантната терапия за карцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка е тежко лечение, което води до лесна уморяемост, редуцирани белодробни и сърдечни резерви, повишен риск от инфекции [257, 258, 259]. Тези ефекти са особено изразени в края на лечението и в първите няколко седмици след приключването му. Обикновено оперативна интервенция се планира 4 – 6 седмици след приключване на предоперативната терапия. В този период една част от пациентите не са се възстановили достатъчно, за да понесат хирургичната травма от една голяма операция и обикновено в тези случаи се предпочита да се изчака няколко седмици допълнително. Факта, че са получили лечение, осигурява спокойствие на пациентите, че прогресията на тумора е стопирана. Освен това се постига облекчаване на дисфагията и болните могат да се хранят по-адекватно, наддавайки на тегло и постигайки по –добри кръвни и биохимични показатели.

В предишни проучвания се съобщава, че с увеличаване на времевия интервал между края на предоперативната терапия и оперативната интервенция, се увеличава процента пациенти с CPR, без да се повлиява периоперативния морбидитет [256].

В NeoRes II проучването се сравняват пациенти, получили неoadювантна химиолъчетерапия и последваща езофагектомия за карцином на хранопровода и гастро-

езофагеалната връзка според времевия интервал от приключване на лъчетерапията до операцията [255]. В първата група попадат пациентите, които се оперират 4 - 6 седмици, а във втората 8 - 12 седмици след последния химиолъчетерапевтичен курс. Авторите не намират разлика по отношение на краткосрочните резултати след операцията. Предстои да се публикуват данните за преживяемостта.

Сравнявайки хистологичните резултати на пациентите, получили неoadjuвантна химиолъчетерапия прави впечатление, че в групата с ПКК около 50 % са с CPR. Високата лъчечувствителност на ПКК е известен феномен, на чиято база се основава SANO проучването.

През 2021 година стартира мащабно международно проучване наречено NEEDS (NEoadjuvant chemoradiotherapy for Esophageal squamous cell carcinoma versus Definitive chemoradiotherapy with salvage Surgery as needed), целящо да проучи дали дефинитивната химиолъчетерапия е адекватна терапевтична алтернатива при пациенти с езофагеален ПКК. Проучването ще включва 1200 пациенти, които се рандомизират в две групи. Първата група се състои от пациенти, получаващи дефинитивна ХЛТ, които ще се проследяват с чести контроли и ще се оперират с езофагектомия в случай на рецидив. Втората група пациенти ще се лекуват според сега съществуващия протокол с неoadjuвантна терапия според CROSS протокола с последваща езофагектомия.

След приключване на проучването е възможно тотална промяна в препоръките за лечение на ПКК на хранопровода, където хирургичната интервенция ще бъде индицирана само в случай на рецидив.

Повишена радиосензитивност се установява и при HPV – позитивните тумори. Пациентите с КХ, които са HPV позитивни са с по – добра преживяемост.

В нашето проучване в нито един от анализираниите 20 пациенти не се откри HPV – ДНК. Доколкото ни е известно, това е първото генетично изследване на български пациенти с КХ, в което се търси HPV- ДНК.

Въпреки повишения интерес към този възможен етиологичен фактор и активните изследвания в тази област, литературните данни са противоречиви. В своите изследвания, екип от Бразилия открива инфекция с високо-рискови HPV щамове в проби от езофагеални тумори в 13,8% [260, 261]. В следващо проучване, същите автори не откриват влияние на HPV инфекцията върху преживяемостта при пациентите с ПКК

на хранопровода [262]. Dreilich и сътр засичат само HPV 16 в своите езофагеални проби и не намират никаква асоциация на HPV с преживяемостта или с терапевтичния отговор [263]. Същия резултат с детекция на HPV16 в езофагеални тумори и никакъв ефект върху преживяемостта се докладва от Herbster и сътр. [264]. Преди няколко години, Wang и сътр демонстрираха, че няма съществена разлика по отношение на риска от развитие на мултифокален ПКК между HPV – позитивните и HPV – негативните пациенти. Интересно е обаче, че пациентите, инфектирани с HPV 16 имат по –добър отговор на химиолъчетерапия в сравнение с негативните за HPV 16 пациенти [265].

Различни са резултатите, докладвани от други автори. Сао и сътр намират по –добра петгодишна преживяемост и редуциран риск от смърт при пациенти с HPV [266]. Точно обратния резултат докладват Furihata и сътр, които установяват по – лоша преживяемост при HPV позитивни в сравнение с HPV негативни с свръхекспресия на p53 пациенти с КХ [267].

Честотата на HPV – позитивните пациенти с ПКК на хранопровода варира между 11.7% и 38.9% според метаанализа на Ludmir и сътр [268]. В повечето проучвания от Китай се намира позитивна асоциация между HPV и КХ, докато проучванията от западните страни не могат да потвърдят такава корелация [269 - 272].

В скорошен обзор Международната Агенция за Изследване на Рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) заключава, че доказателствата за HPV индуцирана карциногенеза при ПКК са недостатъчни [273].

От извършения регресионен анализ на нашите пациенти установяваме, че в шведската кохорта ПКК е негативен прогностичен маркер с HR 2.99 (95% CI 1.16 – 7.72). Това се потвърждава и от Log rank тест, при който се установява статистически значима разлика в преживяемостта между пациентите с АК и ПКК в шведската група ($p < 0.05$). Средната преживяемост за АК пациентите е 75.69 месеца (95 % CI 62.95 – 88.44 месеца), а за ПКК пациентите е 53.90 месеца (95% CI 32.46 – 75.36 месеца).

Сох анализа не показва корелация между хистологията и преживяемостта за българските пациенти, но такава се намира при използването на Log rank тест ($p < 0.05$). Средната преживяемост е 24.45 месеца (95% CI 17.07 – 31.83 месеца) за АК и 10.27 месеца (95% CI 5.83 – 14.71 месеца) за ПКК пациентите.

Според нашите резултати, пациентите с ПКК са с по – лоша прогноза от тези с АК.

При анализ на литературата данните за асоциация между хистологичния тип на КХ и преживяемостта са противоречиви и може да са в зависимост от терапевтичния протокол. При пациентите, които са оперирани директно без онкологична терапия се наблюдава по – добра преживяемост и по – нисък риск от развитие на рецидив при тези с АК в сравнение с тези с ПКК [274]. Влиянието на хистологичния вариант на тумора върху преживяемостта е неясно при пациентите, получили неoadювантно лечение преди операцията. Различните автори съобщават за по – добра, по – лоша или еднаква преживяемост за ПКК пациентите спрямо АК пациентите [71, 275 - 278]. Chang и сътр анализират пациентите в SEER, стратифицирайки ги според терапевтичната стратегия и установяват, че преживяемостта между АК и ПКК не се различава, с изключение на пациентите, получили дефинитивна ЛТ, където преживяемостта е по- висока за АК [279].

В нашето проучване не намираме асоциация между индекса на телесната маса (ВМІ) и преживяемостта, както и между тютюнопушенето и преживяемостта.

Както при карциноми с друга локализация, затлъстяването ($\text{BMI} > 30\text{kg/m}^2$) е известен рисков фактор за развитие на АК на хранопровода, но не е ясно съществува ли корелация между ВМІ и преживяемостта при АК [280 - 283]. Повечето проучвания върху прогностичната стойност на ВМІ се фокусират върху промяната в теглото на пациентите след езофагектомия или сравняват теглото преди и след лечението. Резултатите са смесени, като една част от авторите не намират влияние на ВМІ върху общата преживяемост [284 - 290], докато други установяват по – добра преживяемост при пациентите с висок ВМІ [291 - 295].

Малко са проучванията, които изследват теглото или промяната в теглото преди началото на заболяването като прогностичен фактор при езофагеалния АК.

Spreafico и сътр не намират асоциация между стойността на ВМІ 1 година преди диагнозата и общата преживяемост в две кохорти с аденокарцином на хранопровода (235 пациенти от Торонто и 329 пациенти от Бостън). Авторите обаче установяват по – лоша преживяемост при пациентите с $\text{BMI} \geq 25$, както и при тези с $\text{BMI} < 18$. Влошена е прогнозата и при пушачите [296].

Рязката загуба на тегло в месеците след началото на заболяването (над 10% от телесното тегло) също се асоциира с лоша прогноза при пациентите с АК [296, 297]. Около 80% от пациентите с КХ съобщават за загуба на тегло в период около 6 месеца преди откриването на карцинома. Т.к.голяма част от пациентите с АК са с висок ВМІ преди това, при поставяне на диагнозата повечето пациенти са все още със затлъстяване въпреки загубата на тегло [298].

Както беше споменато по –рано в регресионния анализ на нашите пациенти не се установява корелация между преживяемостта и тютюнопушенето. Малко са публикациите, които разглеждат този проблем и обикновено са ограничени до малки кохорти пациенти от Азия с ПКК на хранопровода [30, 299].

За първи път през 2008 година в проучване от Швеция беше докладвано, че при пациенти с ПКК бившите пушачи са с по-лоша прогноза, докато за активните пушачи не се установява статистически значима разлика в преживяемостта [300]. В противовес на това, Sun и сътр демонстрират влошена обща преживяемост при активни пушачи след езофагектомия за ПКК [299]. Kamarajah и сътр установяват по – кратка средна преживяемост при активни пушачи (35 месеца) спрямо бивши пушачи (43 месеца) и непушачи (48 месеца) [301].

Предложение за терапевтичен алгоритъм

На базата на нашите резултати, анализирайки литературния обзор и съобразявайки се със съвременните тенденции в лечението на езофагеалния карцином предлагаме терапевтичен алгоритъм, в зависимост от хистологичния вид и стадия на тумора. Не бива да се забравя, че всички пациенти трябва да се обсъждат на онкологична комисия, за да може да се осигури оптимално, съобразено с физическото състояние и желанието на пациента мултимодално лечение.

Стандартното лечение на пациентите в добро общо състояние с курабилен карцином в средна и долна трета на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка е комбинация от онкологична терапия и хирургична резекция.

Ранните стадии на заболяването могат да се третират с ендоскопска резекция или само с хирургична резекция, докато пациентите в увредено общо състояние могат да се лекуват единствено с операция или дефинитивна химиолъчетерапия.

Аденокарцином на хранопровода

КЛИНИЧЕН СТАДИЙ	cT	cN	cM	ЛЕЧЕНИЕ
0	Tis	N0	M0	Ендоскопска резекция
I	T1	N0	M0	T1aN0 – Ендоскопска резекция T1bN0 – Операция
II A	T1	N1	M0	Операция + онкологично лечение
II B	T2	N0	M0	Само операция или операция + онкологично лечение
III	T2	N1	M0	Операция + онкологично лечение
	T3-4a	N0-1	M0	Операция + онкологично лечение
IV A	T1-4a	N2	M0	Операция + онкологично лечение
	T1-4	N3	M0	Операция + онкологично лечение
	T4b	N0-2	M0	Дефинитивна химиолъчетерапия + евент. спасителна (salvage) хирургия
IV B	T1-4	N0-3	M1	Палиативно лечение

Плоскоклетъчен карцином на хранопровода

КЛИНИЧЕН СТАДИЙ	cT	cN	cM	ЛЕЧЕНИЕ
0	Tis	N0	M0	Ендоскопска резекция
I	T1	N0	M0	Ендоскопска резекция или само операция
	T1	N1	M0	Неoadювантна ХЛТ + операция
II	T2	N0	M0	Само операция или операция + неoadювантна ХЛТ
	T2	N1	M0	Неoadювантна ХЛТ + операция
III	T3	N0	M0	Неoadювантна ХЛТ + операция
	T3	N1	M0	Неoadювантна ХЛТ + операция
IV A	T1 - 3	N2	M0	Неoadювантна ХЛТ + операция
	T4	N0 - 2	M0	Неoadювантна ХЛТ + операция
IV B	T1-4	N3	M0	Неoadювантна ХЛТ + операция
	T4b	N0-2	M0	Дефинитивна химиолъчетерапия + евент. спасителна (salvage) хирургия
IV B	T1-4	N0-3	M1	Палиативно лечение

7. Заключение

Карциномът на хранопровода е заболяване с нарастваща честота в световен мащаб и лоша прогноза. Въпреки напредъка в онкологичната терапия, дори и при комбиниран подход петгодишната преживяемост не надминава 50 %.

Данните за България са изключително тревожни т.к. наблюдаваната петгодишна преживяемост е двукратно по-ниска от средноевропейската.

Значителна част от пациентите с КХ в България са в активна, трудоспособна възраст, което прави тази болест социално – значима поради значителната инвалидизация в резултат на заболяването и лечението. Самото лечение е комплексно, скъпоструващо и изискващо специално обучени специалисти и високотехнологична апаратура.

От друга страна младите пациенти са в запазено общо състояние и могат да понесат агресивен терапевтичен протокол, с помощта на който да се постигне по - добра преживяемост.

Превенцията на КХ е трудна и неспецифична, като профилактичните мерки би трябвало да се развиват на национално ниво. Основни насоки в тази профилактика са стимулиране на отказ от тютюнопушене и поддържане на здравословно тегло.

Важно за успешното лечение е откриването на туморите в ранен стадий, което осигурява по – добър шанс за преживяване. Поради късния дебют на симптомите е важна бързата и своевременна диагностика. Основен диагностичен метод е гастроскопското изследване и всички пациенти с дисфагия следва директно да се насочват към гастроентеролог с искане за гастроскопия.

Съвременното лечение на КХ се състои от комбиниран подход с тримодална терапия - химиотерапия, лъчетерапия и хирургична резекция. Всички пациенти трябва да се дискутират на онкологична комисия.

При ранни карциноми (Tis) в съображение влиза ендоскопската резекция. Препоръчва се тези болни да се проследяват с чести контроли - гастроскопско изследване с биопсия на всеки 6 месеца през първите 2 години.

Индицирана при всички пациенти, които са в добро общо състояние е неoadювантна химиолъчетерапия или периперативна химиотерапия с последваща оперативна

интервенция. Никоя от двете онкологични алтернативи не е показала превъзходство в сравнение с другия подход по отношение на преживяемостта.

Оперативната интервенция се планира 4 - 6 седмици след приключване на предоперативната терапия.

Важни прогностични маркери са освен T, N и M категориите (според TNM класификацията), също така и дължината на тумора, хистологичния тип, възрастта на пациентите, наличието на придружаващи заболявания, съотношението метастатични към общ брой екстирпирани лимфни възли при позитивен нодален статус, радикалитета на резекцията.

Тези прогностични критерии трябва да се вземат под внимание при обсъждане на терапевтичния режим, като при наличие на негативни предиктивни показатели се препоръчва прилагане на по – агресивни протоколи.

С цел постигане на радикалитет при езофагеалната резекция е необходимо достатъчно отстояние от границите на тумора. Препоръчва се в проксимален аспект резекцията да е на поне 8 см от горния край на тумора.

Лимфната дисекция е неотменима част от оперативната интервенция и за да се стадират коректно пациентите, се препоръчва екстирпиране на поне 16 лимфни възли. При по – малък брой на хистологичния отговор е желателно извършване на ревизия на макроскопския препарат от отговорния патолог.

Комбинирания подход при лечението на КХ осигурява по- добра обща преживяемост на пациентите при поносими нива на токсичност и понастоящем е златен стандарт в лечението на това заболяване.

За постигането на докладваната от западноевропейски и северноамерикански автори средна обща преживяемост при пациентите с курабилен карцином на хранопровода е необходимо ревизиране на съществуващите в България терапевтични алгоритми.

С настоящата работа предлагаме съвременен мултимодален терапевтичен протокол за всеки отделен стадий при аденокарцинома и плоскоклетъчния карцином на хранопровода.

8. Изводи

1. При лечението на пациентите с карцином на хранопровода и гастро-езофагеалната връзка мултимодалната терапия осигурява значително по – добра преживяемост в сравнение с операция като единствен терапевтичен метод.

2. При избор на онкологична терапия са налични две алтернативи, с които се постигат еднакви резултати – неoadювантна химиолъчетерапия (CROSS протокол) или периперативна химиотерапия (FLOT протокол).

Въпреки това, при плоскоклетъчен карцином на хранопровода е желателно включването на лъчетерапия поради по – високата лъчечувствителност на този хистологичен тип.

3. Стадирането на туморите се осъществява според последната 8 - ма ревизия на TNM класификацията, която е съобразена с хистологичния тип и проведената неoadювантна терапия.

4. Освен TNM стадия, за определяне прогнозата на пациентите са налични допълнителни статистически сигнификантни предиктивни маркери като дължина на тумора над 3 см, съотношение на метастатични към общ брой лимфни възли над 10%, микроскопски нерадикална резекция, наличие на придружаващи заболявания. Вторични прогностични показатели са млада възраст, мъжки пол и плоскоклетъчен карцином.

5. При наличието на негативни предиктивни маркери се препоръчва агресивен терапевтичен протокол с евентуално добавяне на адювантна онкологична терапия.

6. Инфекцията с HPV не е фактор в етиопатогенезата на карцинома на хранопровода в българската популация.

9. Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Т. Джендов, А. Червеняков. Роля на периоперативната онкологична терапия при лечението на езофагеалния карцином . *Медицински преглед*, 58, 2022, N 2, с. 5-10; ISSN 1312-2193
2. Т. Джендов, И. Халдестам, Г. Лукас, П. Гулстранд, Т. Гасландер, Б. Бьорнсон, П. Санстрьом. Прогностична стойност на съотношението метастатични към общ брой изолирани лимфни възли след езофагеална резекция при пациенти с рак на хранопровода и кардията след неoadювантна терапия. В Сборник „*Доклади от XVI Национален Конгрес по Хирургия*”, под редакцията на проф Г. Тодоров, 2018, стр. 685 – 686
3. Т. Джендов. Мултимодален подход при лечението на езофагеалния карцином. *Спешна медицина*, 2022, 25, 1: с. 13-19, ISSN 0861-9964

Приложение 1 WHO класификация на туморите на хранопровода – 5-то издание

Епителни тумори		Невроендокринни неоплазии
Доброкачествени	Злокачествени	Невроендокринни тумори (NET) - 1, 2 и 3 степен
Плоскоклетъчен папилом	Аденокарцином	Невроендокринен карцином (NEC) - дребноклетъчен и едроклетъчен
	Аденоидно кистичен карцином	Смесени невроендокринни - неневроендокринни неоплазии (MİNENs)
Преканцерози	Мукоепидермоиден карцином/аденосквамозен карцином	Смесени плоскоклетъчени - NEC
Баретова дисплазия - нискостепенна и високостепенна	Плоскоклетъчен карцином - обикновен, верукозен, вретеновидноклетъчен, базалоидноклетъчен	Смесени аденокарциноми - NEC
Плоскоклетъчна дисплазия - нискостепенна и високостепенна	Недиференциран и лимфоепителиоиден карцином	Смесени аденокарциноми - NET

Неепителни тумори			Хематолимфоидни тумори
Мезенхимални			Други тумори
Гастроинтестинални стромални тумори - ГИСТ	Гладкомускулни и скелетномускулни тумори	Капоши саркоми	
Миофибробластни и тумори на мастната тъкан	Лейомиоми	Ангиосаркоми	Мукозални меланоми
Инфламаторни миофибробластни тумори	Лейомиосаркоми	Гломус тумори	Метастатични тумори
Солитарни фиброзни тумори	Рабдомиосаркоми	Лимфангиоми	
Липоми	Съдови тумори	Неврални тумори	
Инфламаторни фиброидни полипи	Хемангиоми	Шваноми	
Синовиални тумори	Грануларноклетъчни тумори		

Приложение 2 Стадиране на плоскоклетъчния карцином на хранопровода според хистологичния резултат (pTNM)

Плоскоклетъчен карцином					
Стадий	pT	pN	pM	Степен на диференциация	Локализация
0	Tis	N0	M0	-	Всяка
IA	T1a	N0	M0	G1,X	Всяка
IB	T1b	N0	M0	G1, X	Всяка
	T1	N0	M0	G2-3	Всяка
IIA	T2	N0	M0	G1	Всяка
	T2	N0	M0	G2-3, X	Всяка
	T3	N0	M0	Всяка	Долна трета
	T3	N0	M0	G1	Горна/средна трета
IIB	T3	N0	M0	G2-3	Горна/средна трета
	T3	N0	M0	X	Всяка
	T3	N0	M0	Всяка	X
	T1	N1	M0	Всяка	Всяка
IIIA	T1	N2	M0	Всяка	Всяка
	T2	N1	M0	Всяка	Всяка
IIIB	T4a	N0-1	M0	Всяка	Всяка
	T3	N1	M0	Всяка	Всяка
	T2-3	N2	M0	Всяка	Всяка
IVA	T4a	N2	M0	Всяка	Всяка
	T4b	N0-2	M0	Всяка	Всяка
	T1-4	N3	M0	Всяка	Всяка
IVB	T1-4	N0-3	M1	Всяка	Всяка

Приложение 3 Стадиране на аденокарцинома на хранопровода според хистологичния резултат (pTNM)

Аденокарцином				
Стадий	pT	pN	pM	Степен на диференциация
0	Tis	N0	M0	-
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	Всяка
	T3	N0	M0	Всяка
IIIA	T1	N2	M0	Всяка
	T2	N1	M0	Всяка
IIIB	T4a	N0-1	M0	Всяка
	T3	N1	M0	Всяка
	T2-3	N2	M0	Всяка
IVA	T4a	N2	M0	Всяка
	T4b	N0-2	M0	Всяка
	T1-4	N3	M0	Всяка
	T1-4	N0-3	M1	Всяка

Приложение 4 Стадиране на карцинома на хранопровода според хистологичния резултат след получена неoadювантна терапия (ypTNM)

Стадиране след неoadювантна терапия			
Стадий	ypT	ypN	ypM
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T4a	N0	M0
	T3	N1-2	M0
	T0-3	N2	M0
IVA	T4a	N1-2, X	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Приложение 5 Информирано съгласие за вземане на материал за генетично изследване



ЦЕНТЪР ПО МОЛЕКУЛНА МЕДИЦИНА

НАЦИОНАЛНА ГЕНЕТИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ



СБАЛАГ "МАЙЧИН ДОМ" ЕАД ул. "Здраве" № 2, гр. София, 1431

Тел: (+ + 359) 2 9172 214, Факс: (359) 2 9172 46 9 Email: kaneva@mmcbg.org; kremenski@yahoo.com

Web-site: <http://www.mmcbg.org>

и

УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ И СПЕШНА МЕДИЦИНА „Н. И. ПИРОГОВ“

София-1606, бул. „Ген. Тотлебен“ №21 тел.: 915-44-11

За контакти: д-р Тодор Джендов, асистент в Първа хирургична клиника, УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, тел. 9154357, e-mail: todor_dzhendov@abv.bg;

проф. Александър Червеняков, началник на Първа хирургична клиника, УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“, тел. 9154340, e-mail: tcherveniakov@hotmail.com

По проект „Проучване експресията на EGFR, p27 и ролята на HPV в патогенезата на карцинома на хранопровода при български пациенти“

Участието в генетичното изследване е с изследователска цел и е само ДОБРОВОЛНО!

Аз долуподписан(ият/ата).....

съм съглас(ен/на) да участвам в изследване за **Новообразувания на хранопровода** чрез генетичен анализ.

Информиран/а съм, че:

■ **Новообразуванията на хранопровода (доброкачествени и злокачествени тумори) е вероятно да се дължат на изменения (мутации) в определени гени и да се предават по наследство. Клетките съдържат генетичен материал - дезоксирибонуклеинова киселина или ДНК за кратко. Тя пренася гените отговорни за физическия облик на човека, като цвят на косата и очите. Разликата в нашите гени обяснява защо ние изглеждаме различно. Различията в гените могат да обяснят защо някои хора развиват тумори, а други - не. Тези изменения се откриват чрез генетичен анализ на проби от различни биологични материали (кръв, оперативно взети тъкани и др). Целта на изследването е да се открият евентуални изменения в наследствения материал (ДНК и РНК) на клетките, което да подпомогне точното определяне на стадия на болестта (по TNM класификацията) и назначаването на по-ефикасно лечение. Съгласието или отказа да участвам в това проучване няма по абсолютно никакъв начин да повлияе на диагностично лечебния ми процес, който ще се извършва в съответствие със съвременните световни тенденции и правила за добра клинична практика.**

Разбрах че:

■ На приелите да участват в това изследване ще бъде взето малко количество кръв (до 10 мл) по начина, по който това се прави при всички медицински изследвания на кръвта в Р. България - с игли за еднократна употреба.

■ Кръвта ще се използва за извличане на ДНК, която ще бъде обект на генетично изследване. За същата цел ще се използва и част от туморът, отстранен по време на операцията ми. ДНК пробите от кръв и туморна тъкан ще бъдат обозначени с уникален код, което ще осигури моята анонимност. **Информацията за мен ще бъде достъпна само за насочващия ме лекар и оторизираните членове на изследователския екип, които носят отговорност за запазване на моята анонимност.**

■ Получените данни биха били от изключително важно значение за по - точното определяне на стадия на болестта и разработване на нови и още по-ефективни методи за лечение за определения пациент. Това би помогнало и за по-ранната диагностика на заболяването.

■ След приключване на изследванията, част от моята ДНК ще се съхранява в ДНК банката на Центъра по молекулярна медицина, при пълно спазване на условията за поверителност на личната ми информация, единствено за целите на бъдещи научни изследвания, свързани с тумори на хранопровода. **Вашите данни ще се съхраняват сигурно и никой неоторизиран няма да има възможност да получи информация за Вас.**

Поставеният от мен подпис по-долу потвърждава моето доброволно участие в това изследване, но в никакъв случай не освобождава изследователите от тяхната професионална и етична отговорност.

В случай, че получените резултати имат диагностична стойност за мен, желая те да ми бъдат съобщени лично чрез насочващия ме лекар.

Съглас(ен/а) съм доброволно да участвам в изследването

Дата:..... Подпис:.....

Обясних същността на ДНК изследването на пациента. Отговорих на всички въпроси.

Име:..... Дата:..... Подпис:.....

Приложение 6 Анкетна форма при вземане на материал за генетично изследване



Център по молекулна медицина

Медицински Университет - София

Ул. "Здраве" № 2, гр. София, 1431

Тел: (+ + 359) 2 9172 214 Факс: (+ + 359) 2 9172 469

Email: mmcbg@abv.bg

Езофагеални Тумори

Пациент

[] [] []
/дата/

ПОРЪЧКА ЗА ИЗВЪРШВАНЕ НА ДНК/РНК АНАЛИЗ

НАСОЧВАЩ ЛЕКАР:

[] []
/име, фамилия/ /подпис/

Отделение по гръдна хирургия, УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов”

Друго:

НАЛИЦЕ СА СЛЕДНИТЕ ДОКУМЕНТИ И МАТЕРИАЛ, ГАРАНТИРАЩИ ДИАГНОЗАТА :

<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ	ЕПИКРИЗА	ИД No	
<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ	ПИСМЕНА МЕДИКОГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ	<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ	Свеж материал /НОРМА/
<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ	ВЗЕТО Е ПИСМЕНО СЪГЛАСИЕ ЗА ДНК / РНК АНАЛИЗ	<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ	Свеж материал /ТУМОР/
<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ	КРЪВ с K ₂ EDTA (виолетов вакутейнер) НЕ ЗАМРАЗЯВАЙ!	<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ	Свеж материал
<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ	КРЪВЕН СЕРУМ (жълт/оранжев/червен вакутейнер) НЕ ЗАМРАЗЯВАЙ!		

ПАЦИЕНТ

[]

Трите имена

години

[] [] []

ЕГН / Дата на раждане

Етническа принадлежност

Професия

[_____]
Пълен домашен адрес

[_____] [_____]
Пълен домашен адрес Телефон

[_____] [_____] [_____]
Диагноза Стадиране по TNM Телефон за връзка с роднина

[_____] [_____] [_____]
Окончателен Хистологичен резултат No хистологичен материал ИЗ номер

ФАМИЛНА ИСТОРИЯ

ДА НЕ , ако ДА

моля попълнете

Име:	Роднинска връзка с пациента	Заболяване:	Статус:	Забележки:

ОПЕРАЦИЯ:

[_____] [_____]
Вид операция Дата на операция

Вид тумор:

първичен

вторичен

[_____] [_____]
Локализация *размер /диаметър, см/*

Диагноза

Barrett's езофагус

Аденокарцином

Плоскоклетъчен карцином

Друг _____

Метастатичен процес към датата на операцията

ДА

НЕ

[_____] [_____]
Локализация , размер *бр. засегнати лимфни възли*

Хистологично стадиране

Силно диференциран

Средно диференциран

Слабо диференциран

Друго _____

Наличие на некроза

ДА НЕ

АНАМНЕЗА:

Симптоми: _____

Първични симптоми /вид, давност/: _____

Период от началото на първия симптом до дата на операцията: _____

Предходни заболявания или операции: _____

Наличие на :

- | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---|
| - ахалазия | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | - |
| жлъчен рефлукс | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | |
| - тилоза | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | |
| - астма | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | |
| - диабет | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | |
| - хроничната гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | |
| - синдром на Plummer-Vinson | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | |
| - инфекция: <u>с HPV</u> | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | |
| <u>с Helicobacter.pylori</u> | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ | |
| - други | _____ | | |

Съпътстващи заболявания: _____

Употреба на медикаменти като :

- | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|
| - <u>бисфосфонати</u> | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ, ако ДА _____ пъти седмично, |
| с _____ продължителност | | |
| - <u>антихолинови медикаменти</u> | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ, ако ДА _____ пъти седмично, |
| с _____ продължителност; | | |
| - <u>аспирин</u> | <input type="checkbox"/> ДА | <input type="checkbox"/> НЕ, ако ДА _____ пъти седмично, |
| с _____ продължителност | | |

ОСНОВНИ ФИЗИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Ръст _____

/в сантиметри/

Тегло _____

/в килограми/

ВРЕДНИ НАВИЦИ

- Кафе

[_____]
броя дневно / седмично

- Алкохол

[_____] [_____]
вид мл дневно / седмично

[_____] [_____]
вид мл дневно / седмично

[_____] [_____]
вид мл дневно / седмично

Възраст, на която започнахте да употребявате твърд алкохол: [_____]

Брой години употреба на твърд алкохол: [_____]

- Употреба на тютюн:

Не употребява

Бивш потребител [_____] [_____]

брой цигари дневно / седмично в

продължение на колко години

Настоящ потребител [_____] [_____]

брой цигари дневно / седмично

от колко годишна възраст?

ОСОБЕНОСТИ В ХРАНИТЕЛНИЯ РЕЖИМ

Консумация на пресни зеленчуци

ДА

НЕ , ако ДА

/колко пъти седмично/

Консумация на туршия ДА НЕ

Прекалена/Увеличена употреба на:

захар и захарни изделия солени храни

люти храни мазни храни

други /моля, попълнете/ _____

Консумация на червено месо ДА НЕ ,

ако ДА _____ / _____

начин на обработка

колко пъти седмично/

Употреба на много горещи напитки ДА НЕ ,

ако ДА _____

/колко пъти седмично/

ОСОБЕНОСТИ В ОКОЛНАТА СРЕДА

Излагане на:

- азбест ДА НЕ

- уреди, използващи горива ДА НЕ

(твърди, течни, газообразни), ако ДА моля попълнете _____

/уред и вид гориво/

- йонизиращо лъчение _____ (гърдна и/или горна коремна област)

ДА НЕ

, ако ДА моля попълнете _____ / _____ / _____ / _____

причина

година количество Gy режим /

- хормон заместваща терапия ДА НЕ

, ако ДА моля

попълнете _____ / _____ / _____ / _____

/ причина

вид

година

режим /

ЛЕЧЕНИЕ:

Лъчение	Пред- /След- оперативно	Продължи- телност (дни)	Доза рентгеново лъчение (Gy)	Схема (пъти седмично)	Място на провеждане (Болнично заведение)	Коментар

Химиотерапия	Вид терапия (адювантна/ нео-)	Продължи- телност (месеци)	Медикамент	Схема/ Брой курсове	Място на провеждане (Болнично заведение)	Коментар

ПРЕДХОДНИ ОПЕРАЦИИ:

№	Дата	Диагноза	TNM класификация	Вид резекция	Локализация	Лечение *			
						Лъчетерапия		Химиотерапия	
1.						Да	Не	Да	Не
2.						Да	Не	Да	Не
3.						Да	Не	Да	Не
4.						Да	Не	Да	Не

* Попълнете като оградите верния отговор

ЛАБОРАТОРНА ИНФОРМАЦИЯ

ПРИЕМАНЕ НА ПРОБА В ЦММ

ЛАБОРАНТ:

[_____]

/име, фамилия/

/дата/

/подпис/

ИЗОЛИРАНЕ НА ДНК/РНК

Код на ДНК/ РНК/плазма/ серум	Вид материал	Количество (ml)	Дата изолиран е/ отделяне	Метод	Добив (µg)	Място на съхранене	Забележка

ЛАБОРАНТ:

[_____]

/име, фамилия/

/дата/

/подпис/

Библиография

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):283-90. doi: 10.1093/annonc/mdt486. PMID: 24356640.
3. Wong MCS, Hamilton W, Whiteman DC, Jiang JY, Qiao Y, Fung FDH, Wang HHX, Chiu PWY, Ng EKW, Wu JCY, Yu J, Chan FKL, Sung JJY. Global Incidence and mortality of oesophageal cancer and their correlation with socioeconomic indicators temporal patterns and trends in 41 countries. *Sci Rep*. 2018 Mar 14;8(1):4522. doi: 10.1038/s41598-018-19819-8. PMID: 29540708; PMCID: PMC5852053.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [02 March 2022].
5. Заболяемост от рак в България, 2016 и 2017, Български национален раков регистър, том XXVI, 2020.
6. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: Results from EUROCARE-5. *Eur J Cancer* 2015;51:2144-57
7. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013 Feb 2;381(9864):400-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6. PMID: 23374478.
8. Thrift AP, Whiteman DC. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise: analysis of period and birth cohort effects on recent trends. *Ann Oncol* 2012; 23 (12): 3155–62.
9. Dubecz A, Solymosi N, Stadlhuber RJ, Schweigert M, Stein HJ, Peters JH. Does the incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia continue to rise in the twenty-first century?-a SEER database analysis. *J Gastrointest Surg* 2013; 18(1): 124–129.
10. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M *et al* Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014; 25 (1): 283–90.
11. Feng RM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 global Cancer statistics? *Cancer Commun (Lond)* 2019;39(1):22.
12. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241–2252.
13. Blot WJ, Tarone RE. Esophageal Cancer. In: Thun, M., Linet, M., Cerhan, J., Haiman, C., & Schottenfeld, D. (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention*. : Oxford University Press. Retrieved 2 Mar.2022,<https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/oso/9780190238667.001.0001/oso-9780190238667>.
14. Ilson DH, van Hillegersberg R. Management of patients with adenocarcinoma or squamous cancer of the esophagus. *Gastroenterology*. 2018;154:437–51.
15. Cook MB, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(17):1344–1353.
16. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann ThoracSurg*. 2003;76:S1367–S13691369.
17. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1247-1255. doi: 10.1038/ajg.2017.155. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28585555.

18. Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: a SEER database analysis. *J GastroenterolHepatol.* 2016;31:1141–6.
19. Gavin AT, Francisci S, Foschi R, et al. Oesophageal cancer survival in Europe: a EURO CARE-4 study. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:505–12.
20. Hou H, Meng Z, Zhao X, et al. Survival of esophageal cancer in China: a pooled analysis on hospital-based studies From 2000 to 2018. *Front Oncol.* 2019;9:548.
21. Qin J, Zhu HD, Guo JH, et al. Factors associated with overall survival and relief of dysphagia in advanced esophageal cancer patients after 125I seed-loaded stent placement: a multicenter retrospective analysis. *Dis Esophagus.* 2019;32:doz012.
22. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
23. Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. National Cancer Institute. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>. Accessed: March 04, 2022.
24. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. April 9, 2020; Accessed: March 04, 2022.
25. Center of Cancer Control and Information Services NCC. Cancer Statistics in Japan, Cancer Information Service. 2019. https://ganjoho.jp/en/professional/statistics/table_download.html.
26. MB Amin, SB Edge, FL Greene, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
27. D'Journo X.B.: Clinical implication of the innovations of the 8(th) edition of the TNM classification for esophageal and esophago-gastric cancer. *J Thorac Dis* 2018; 10: pp. S2671-S2681.
28. Smyth E.C., Lagergren J., Fitzgerald R.C., et. al.: Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: pp. 17048.
29. Rice T.W., Patil D.T., Blackstone E.H.: 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: pp. 119-130.
30. Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Baba H, Kimura W, Tomita N, Nakagoe T, Shimada M, Sugihara K, Mori M. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg.* 2014 Aug;260(2):259-66. doi: 10.1097/SLA.0000000000000644. PMID: 24743609.
31. Elliott JA, Docherty NG, Eckhardt HG, Doyle SL, Guinan EM, Ravi N, Reynolds JV, Roux CWL. Weight Loss, Satiety, and the Postprandial Gut Hormone Response After Esophagectomy: A Prospective Study. *Ann Surg.* 2017 Jul;266(1):82-90. doi: 10.1097/SLA.0000000000001918. PMID: 27455150.
32. Fujishiro M, Kodashima S. Indications, techniques, and outcomes of endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus.* 2009;6:143–148. doi: 10.1007/s10388-009-0195-y.
33. Ishihara R, Oyama T, Abe S, Takahashi H, Ono H, Fujisaki J, Kaise M, Goda K, Kawada K, Koike T, Takeuchi M, Matsuda R, Hirasawa D, Yamada M, Kodaira J, Tanaka M, Omae M, Matsui A, Kanesaka T, Takahashi A, Hirooka S, Saito M, Tsuji Y, Maeda Y, Yamashita H, Oda I, Tomita Y, Matsunaga T, Terai S, Ozawa S, Kawano T, Seto Y. Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus: a multicenter retrospective study in a Japanese population. *J Gastroenterol.* 2017 Jul;52(7):800-808. doi: 10.1007/s00535-016-1275-0. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27757547.

34. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):1-19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27342689; PMCID: PMC5215069.
35. Muto M, Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, Yano T, Ezoe Y, 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. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4013.
36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal_blocks.pdf. Accessed 04 March
37. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v50-v57. doi: 10.1093/annonc/mdw329. PMID: 27664261.
38. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, Kawamura O, Kusano M, Kuwano H, Takeuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Booka E, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A, Yoshida M. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. Esophagus. 2019 Jan;16(1):1-24. doi: 10.1007/s10388-018-0641-9. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171413; PMCID: PMC6510883.
39. Kato H, Sato A, Fukuda H, Kagami Y, Udagawa H, Togo A, Ando N, Tanaka O, Shinoda M, Yamana H, Ishikura S. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Oct;39(10):638-43. doi: 10.1093/jjco/hyp069. Epub 2009 Jun 23. PMID: 19549720.
40. Al-Batran S-E, Lorenzen S, Lilly E, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer still a multidisciplinary global challenge? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31: 441-452.
41. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H; Japan Clinical Oncology Group. 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 Dec 15;21(24):4592-6. doi: 10.1200/JCO.2003.12.095. PMID: 14673047.
42. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, Nakamura T, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Ikeda K, Kanda T, Tsujinaka T, Nakamura K, Fukuda H. 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 Jan;19(1):68-74. doi: 10.1245/s10434-011-2049-9. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21879261.
43. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-92.
44. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-2084. Doi: 10.1056/NEJMoal112088.
45. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen MI, Shapiro J, Biermann K, van der Gaast A, van Hilleegersberg R, Hulshof MCCM, Krishnadath KK, Lagarde SM, Nieuwenhuijzen GAP, Oostenbrug LE, Siersema PD, Schoon EJ, Sosef MN, Steyerberg EW, van Lanschot JJB; SANO study group. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):965-974. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30201-8. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29861116.
46. Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, Boonstra JJ, Coene PPLO, Dekker JWT, Doukas M, van der Gaast A, Heisterkamp J, Kouwenhoven EA, Nieuwenhuijzen GAP, Pierie JEN, Rosman C, van Sandick JW, van der Sagen MJC, Sosef MN, Spaander MCW, Valkema R, van der Zaag ES, Steyerberg EW, van

- Lanschot JJB; SANO-study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial. *BMC Cancer*. 2018 Feb 6;18(1):142. doi: 10.1186/s12885-018-4034-1. PMID: 29409469; PMCID: PMC5801846.
47. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20.
 48. Ychou, M., V. Boige, J. Pignon, et al. 2011. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol*. 29: 1715.
 49. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegel W, Pohl M, Stoehlmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikař N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhř C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. 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 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982686.
 50. Reynolds, J., S. Preston, B. O’Neill, et al. 2017. ICORG 10– 14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer* 17: 401.
 51. Hoepfner, J., F. Lordick, T. Brunner, et al. 2016. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* 16: 503.
 52. Tang, H., L. Tan, Y. Shen, et al. 2017. CMISG1701: a multicenter prospective randomized phase III clinical trial comparing neoadjuvant chemoradiotherapy to neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy in patients with locally advanced resectable esophageal squamous cell carcinoma (cT3-4aN0-1M0) (NCT03001596). *BMC Cancer* 17: 450.
 53. Mukherjee, S., C.N. Hurt, S. Gwynne, et al. 2015. NEOSCOPE: a randomised phase II study of induction chemotherapy followed by either oxaliplatin/capecitabine or paclitaxel/carboplatin based chemoradiation as preoperative regimen for resectable oesophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 15: 48.
 54. Messenger, M., X. Mirabel, E. Tresch, et al. 2016. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin—folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: the PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. *BMC Cancer* 16: 318.
 55. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):36-42. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.016. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27810391; PMCID: PMC5591443.
 56. Zhang D, Zheng Y, Wang Z, Huang Q, Cao X, Wang F, Liu S. Comparison of the 7th and proposed 8th editions of the AJCC/UICC TNM staging system for esophageal squamous cell carcinoma underwent radical surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Oct;43(10):1949-1955. doi: 10.1016/j.ejso.2017.06.005. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28716377.
 57. Bouvier AM, Binquet C, Gagnaire A, Jouve JL, Faivre J, Bedenne L. Management and prognosis of esophageal cancers: has progress been made? *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(2):228-33. doi: 10.1016/j.ejca.2005.08.038. Epub 2005 Dec 7. PMID: 16337786.

58. Hsu PK, Chen HS, Liu CC, Wu SC. Application of the Eighth AJCC TNM Staging System in Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2018 May;105(5):1516-1522. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.032. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29409986.
59. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, Eberhardt WE, van Meerbeeck J, Rami-Porta R; Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Mar;11(3):300-11. doi: 10.1016/j.jtho.2015.10.008. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26723244.
60. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):1783-1785. doi: 10.1245/s10434-018-6486-6. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29671136.
61. Zhang X, Wang Y, Jiang Y, Wang Z, Zhao L, Xue X, Sang S, Zhang L. The prognostic impact of tumor length in esophageal cancer: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(43):e12902. doi: 10.1097/MD.0000000000012902. PMID: 30412092; PMCID: PMC6221649.
62. Zeybek A, Erdoğan A, Gülkesen KH, Ergin M, Sarper A, Dertsiz L, Demircan A. Significance of tumor length as prognostic factor for esophageal cancer. *Int Surg.* 2013 Jul-Sep;98(3):234-40. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00075.1. PMID: 23971777; PMCID: PMC3756846.
63. Yendamuri S, Swisher SG, Correa AM, Hofstetter W, Ajani JA, Francis A, Maru D, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, Walsh GL, Vaporciyan AA. Esophageal tumor length is independently associated with long-term survival. *Cancer.* 2009 Feb 1;115(3):508-16. doi: 10.1002/cncr.24062. PMID: 19117343.
64. Yang J, Liu Y, Li B, Jiang P, Wang C. Prognostic significance of tumor length in patients with esophageal cancer undergoing radical resection: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Apr;98(14):e15029. doi: 10.1097/MD.0000000000015029. PMID: 30946339; PMCID: PMC6456106.
65. Song Z, Wang J, Lin B, Zhang Y. Analysis of the tumor length and other prognosis factors in pT1-2 node-negative esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *World J Surg Oncol.* 2012 Dec 18;10:273. doi: 10.1186/1477-7819-10-273. PMID: 23249675; PMCID: PMC3560067.
66. Zhang X, Wang Y, Qu P, Liu-Helmersson J, Zhao L, Zhang L, Sang S. Prognostic Value of Tumor Length for Cause-Specific Death in Resectable Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018 Oct;106(4):1038-1046. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.018. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29883640.
67. Ma MQ, Yu ZT, Tang P, Jiang HJ, Zhao XJ, Zhang JG, Qu DW, Jin QW, Zhang XZ. Is tumor length a prognostic indicator for esophageal squamous cell carcinoma? A single larger study among Chinese patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 May 1;8(5):5008-16. PMID: 26191194; PMCID: PMC4503066.
68. Bolton WD, Hofstetter WL, Francis AM, Correa AM, Ajani JA, Bhutani MS, Erasmus J, Komaki R, Maru DM, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, Vaporciyan AA, Walsh GL, Swisher SG. Impact of tumor length on long-term survival of pT1 esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Oct;138(4):831-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.02.003. Epub 2009 Apr 9. PMID: 19660349.
69. Wang ZY, Jiang YZ, Xiao W, Xue XB, Zhang XW, Zhang L. Prognostic impact of tumor length in esophageal Cancer: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Cancer.* 2021 Sep 3;21(1):988. doi: 10.1186/s12885-021-08728-1. PMID: 34479538; PMCID: PMC8417991.
70. Yamamoto S, Ishihara R, Motoori M, Kawaguchi Y, Uedo N, Takeuchi Y, Higashino K, Yano M, Nakamura S, Iishi H. Comparison between definitive chemoradiotherapy and esophagectomy in patients with clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jun;106(6):1048-54. doi: 10.1038/ajg.2011.42. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343920.
71. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB,

- Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Sagen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(9):1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26254683.
72. Ginsberg GF, DE. Esophageal tumors. In: Feldman M, Friedman, L.S., Sleisenger, M.H., ed. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders, 2002. 2002;Volume 1, 7th ed.:647-71.
 73. Prach AT, MacDonald TA, Hopwood DA, Johnston DA. Increasing incidence of Barrett's oesophagus: education, enthusiasm, or epidemiology? *Lancet.* 1997 Sep 27;350(9082):933. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63269-2. PMID: 9314878.
 74. Rouvelas I, Zeng W, Lindblad M, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2005 Nov;6(11):864-70. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70347-8. PMID: 16257794.
 75. Lepage C, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Esteve J, Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *Br J Surg.* 2010;97(2):235-9.
 76. Rouvelas I, Lagergren J. The impact of volume on outcomes after oesophageal cancer surgery. *ANZ J Surg.* 2010;80(9):634-41.
 77. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):931-91.
 78. Wouters MW, Karim-Kos HE, le Cessie S, Wijnhoven BP, Stassen LP, Steup WH, et al. Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1789-98.
 79. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med.* 2011;364(22):2128-37.
 80. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III. Esophagus. 2017;14(1):37-65. doi: 10.1007/s10388-016-0556-2. Epub 2016 Nov 10. PMID: 28111536; PMCID: PMC5222925.
 81. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Kardiocarcinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg.* 1987 Jan;58(1):25-32. German. PMID: 3829805.
 82. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998 Nov;85(11):1457-9. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x. PMID: 9823902.
 83. Nishi MKT, Akune T, et al. Cardia cancer-proposal of cancer in the esophagogastric junction (in Japanese). *Geka Shinryo (Surg Diagn Treat).* 1973;15:1328-38
 84. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, Kawamura O, Kusano M, Kuwano H, Takeuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Nemoto K, Booka E, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A, Yoshida M. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part I. Esophagus. 2019 Jan;16(1):1-24. doi: 10.1007/s10388-018-0641-9. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171413; PMCID: PMC6510883.
 85. Yuan F, Qingfeng Z, Jia W, Chao L, Shi Y, Yuzhao W, Chao A, Yue Y. Influence of Metastatic Status and Number of Removed Lymph Nodes on Survival of Patients With Squamous Esophageal Carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(48):e1973. doi: 10.1097/MD.0000000000001973. PMID: 26632887; PMCID: PMC4674190.

86. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, Law S, Lerut TE, Reed CE, Salo JA, Scott WJ, Hofstetter WL, Watson TJ, Allen MS, Rusch VW, Blackstone EH. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):46-50. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b2f6ee. PMID: 20032718.
87. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, DeFor TE, Li ZZ, Tuttle TM, Maddaus MA. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Mar;139(3):612-20. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.017. Epub 2009 Aug 25. PMID: 19709685.
88. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, Hölscher A, Lerut T, Law S, Rice TW, Ruol A, van Lanschot JJ, Wong J, DeMeester TR. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):549-56. doi: 10.1097/SLA.0b013e318188c474. PMID: 18936567.
89. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, Port JL, Paul S, Lee PC, Mazumdar M. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):221-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817bbe59. PMID: 18650631.
90. Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, Schneider PM, Hölscher AH. Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors? *J Surg Oncol.* 2006 Oct 1;94(5):355-63. doi: 10.1002/jso.20569. PMID: 16967455.
91. Crehange G, Maingon P, Peignaux K, N'guyen TD, Mirabel X, Marchal C, Verrelle P, Rouillet B, Bonnetain F, Bedenne L; Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 1;25(31):4895-901. doi: 10.1200/JCO.2007.12.3471. PMID: 17971585.
92. Radkiewicz C, Johansson ALV, Dickman PW, Lambe M, Edgren G. Sex differences in cancer risk and survival: A Swedish cohort study. *Eur J Cancer.* 2017 Oct;84:130-140. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.013. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28802709.
93. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Jan;21(1):20-38. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0834. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22028402; PMCID: PMC3315355.
94. Yuan Y, Liu L, Chen H, Wang Y, Xu Y, Mao H, Li J, Mills GB, Shu Y, Li L, Liang H. Comprehensive Characterization of Molecular Differences in Cancer between Male and Female Patients. *Cancer Cell.* 2016 May 9;29(5):711-722. doi: 10.1016/j.ccell.2016.04.001. PMID: 27165743; PMCID: PMC4864951.
95. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016 Oct;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27546235.
96. Menke V, Pot RG, Moons LM, van Zoest KP, Hansen B, van Dekken H, Siersema PD, Kusters JG, Kuipers EJ. Functional single-nucleotide polymorphism of epidermal growth factor is associated with the development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *J Hum Genet.* 2012 Jan;57(1):26-32. doi: 10.1038/jhg.2011.124. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22129558.
97. Bohanes P, Yang D, Chhibar RS, Labonte MJ, Winder T, Ning Y, Gerger A, Benhaim L, Paez D, Wakatsuki T, Loupakis F, El-Khoueiry R, Zhang W, Lenz HJ. Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2265-72. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8751. Epub 2012 May 14. PMID: 22585694; PMCID: PMC3397720.
98. Saddoughi SA, Taswell J, Spears GM, Harmsen WS, Allen MS, Blackmon SH, Cassivi SD, Nichols FD 3rd, Wagle DA, Shen KR. Patients younger than 45 years of age have superior 5-year survival in advanced esophageal cancer. *Shanghai Chest* 2019;3:42. Doi: 10.21037/shc.2019.07.01

99. Cen P, Banki F, Cheng L, Khalil K, Du XL, Fallon M, Amato RJ, Kaiser LR. Changes in age, stage distribution, and survival of patients with esophageal adenocarcinoma over three decades in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1685-91. doi: 10.1245/s10434-011-2141-1. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22130619.
100. Vallböhmer D, Hölscher AH, Brabender J, Prenzel K, Gutschow C, Schröder W, Metzger R, Bollschweiler E. Clinicopathologic and prognostic factors of young and elderly patients with esophageal adenocarcinoma: is there really a difference? *Dis Esophagus*. 2008;21(7):596-600. doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00817.x. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18430182.
101. Oezcelik A, Ayazi S, DeMeester SR, Zehetner J, Abate E, Dunn J, Grant KS, Lipham JC, Hagen JA, DeMeester TR. Adenocarcinoma of the esophagus in the young. *J Gastrointest Surg*. 2013 Jun;17(6):1032-5. doi: 10.1007/s11605-013-2177-6. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23564309.
102. Udagawa H, Ueno M, Shinohara H, Haruta S, Kaida S, Nakagawa M, Tsurumaru M. The importance of grouping of lymph node stations and rationale of three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2012 Nov;106(6):742-7. doi: 10.1002/jso.23122. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22504922.
103. Hagens, E.R.C., van Berge Henegouwen, M.I., van Sandick, J.W. *et al.* Distribution of lymph node metastases in esophageal carcinoma [TIGER study]: study protocol of a multinational observational study. *BMC Cancer* **19**, 662 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5761-7>
104. Mariette C, Robb WB. Minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *Lancet*. 2012 Sep 8;380(9845):883; author reply 885-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61497-4. PMID: 22959378.
105. Feinstein AR, Schimpff CR, Andrews JF Jr, Wells CK. Cancer of the larynx: a new staging system and a re-appraisal of prognosis and treatment. *J Chronic Dis*. 1977 May;30(5):277-305. doi: 10.1016/0021-9681(77)90014-5. PMID: 863997.
106. Wells CK, Stoller JK, Feinstein AR, Horwitz RI. Comorbid and clinical determinants of prognosis in endometrial cancer. *Arch Intern Med*. 1984 Oct;144(10):2004-9. PMID: 6385896.
107. Concato J, Elmore JG, Horwitz RI, Schiff SF, Feinstein AR. Severity of comorbidity, not type of surgery, affects outcome of prostatectomy. *Trans Assoc Am Physicians*. 1990;103:90-5. PMID: 1721468.
108. Concato J, Horwitz RI, Feinstein AR, Elmore JG, Schiff SF. Problems of Comorbidity in Mortality After Prostatectomy. *JAMA*. 1992;267(8):1077-1082. doi:10.1001/jama.1992.03480080047025
109. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
110. Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, Har-El G, Lucente FE. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope*. 1997 Nov;107(11 Pt 1):1469-75. doi: 10.1097/00005537-199711000-00009. PMID: 9369392.
111. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jul 20;103(14):1101-11. doi: 10.1093/jnci/djr188. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21719777; PMCID: PMC3139585.
112. Chen, Chang-I., et al. "Comorbidity as an independent risk factor in patients with cancer: an 8-year population-based study." *Asia Pacific Journal of Public Health* 27.2 (2015): NP590-NP599.
113. Backemar L, Lagergren P, Johar A, Lagergren J. Impact of co-morbidity on mortality after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg*. 2015 Aug;102(9):1097-105. doi: 10.1002/bjs.9854. Epub 2015 Jun 8. PMID: 26059747.

114. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Besh S, Chao J, Das P, Denlinger C, Fanta P, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Jasperson K, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Lockhart AC, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Poultsides GA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK Jr, Washington MK, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H; National comprehensive cancer network. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Feb;13(2):194-227. doi: 10.6004/jnccn.2015.0028. PMID: 25691612.
115. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Chow WB, Ko CY, Bentrem DJ. Use of multimodality neoadjuvant therapy for esophageal cancer in the United States: assessment of 987 hospitals. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):357-64. doi: 10.1245/s10434-011-1945-3. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21769460.
116. Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, Deighton DC, Goodman KA, Malhotra NK, Willett C, Stiles B, Sharma P, Tang L, Wijnhoven BPL, Hofstetter WL. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 10;38(23):2677-2694. doi: 10.1200/JCO.20.00866. Epub 2020 Jun 22. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3976. PMID: 32568633.
117. Syrjänen K, Pyrhönen S, Aukee S, Koskela E. Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol*. 1982 Oct-Dec;5(4):291-6. PMID: 6188592.
118. Hille JJ, Margolius KA, Markowitz S, Isaacson C. Human papillomavirus infection related to oesophageal carcinoma in black South Africans. A preliminary study. *S Afr Med J*. 1986 Mar 29;69(7):417-20. PMID: 3008356.
119. Mori M, Shimono R, Inoue T, Kuwano H, Sugimachi K, Zhang RG. Papillomavirus and esophageal cancer in the Japanese and Chinese. *Am J Gastroenterol*. 1989 Sep;84(9):1126-7. PMID: 2549786.
120. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(10):e25493. doi: 10.1371/journal.pone.0025493. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21991313; PMCID: PMC3186785.
121. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Feb;14(2):467-75. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551. PMID: 15734974.
122. Stelzer MK, Pitot HC, Liem A, Schweizer J, Mahoney C, Lambert PF. A mouse model for human anal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010 Dec;3(12):1534-41. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0086. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20947489; PMCID: PMC3006089.
123. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jul;7(7):453-9. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5. PMID: 17597569.
124. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, Bosch FX, de Sanjosé S, Trottier H. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1319-31. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70471-1. Epub 2014 Oct 16. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):e262. PMID: 25439690.
125. Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q, Gao L. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Feb;39(3):270-81. doi: 10.1111/apt.12574. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24308856.
126. Harima Y, Sawada S, Nagata K, Sougawa M, Ohnishi T. Human papilloma virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Apr 1;52(5):1345-51. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02796-1. PMID: 11955748.

127. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stützer H, Preuss SF, Hoffmann TK, Speel EJ, Dienes HP, Pfister HJ, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 2007 Apr 15;120(8):1731-8. doi: 10.1002/ijc.22355. PMID: 17236202.
128. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004 May;57(5):449-55. doi: 10.1136/jcp.2003.008656. PMID: 15113849; PMCID: PMC1770289.
129. Kong CS, Narasimhan B, Cao H, Kwok S, Erickson JP, Koong A, Pourmand N, Le QT. The relationship between human papillomavirus status and other molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jun 1;74(2):553-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.015. PMID: 19427557; PMCID: PMC2768774.
130. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, Sasaki C, Joe J, Camp RL, Rimm DL, Psyrri A. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus--associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 10;24(5):736-47. doi: 10.1200/JCO.2004.00.3335. Epub 2006 Jan 9. PMID: 16401683.
131. Cao F, Han H, Zhang F, Wang B, Ma W, Wang Y, Sun G, Shi M, Ren Y, Cheng Y. HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship to the prognosis of patients in northern China. *ScientificWorldJournal*. 2014 Jan 12;2014:804738. doi: 10.1155/2014/804738. PMID: 24558329; PMCID: PMC3914373.
132. Guo L, Liu S, Zhang S, et al. Human papillomavirus-related esophageal cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5318. doi:10.1097/MD.00000000000005318
133. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641. PMID: 12571259.
134. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982;82(2):228-31.
135. Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, Seyrig JA, Barbier JP, Barrioz T, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy*. 2006;38(7):690-5.
136. Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1566-72.
137. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(2):242-53.
138. Thomas T, Gilbert D, Kaye PV, Penman I, Aithal GP, Ragnath K. High-resolution endoscopy and endoscopic ultrasound for evaluation of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Surg Endosc*. 2010;24(5):1110-6.
139. Pech O, May A, Gunter E, Gossner L, Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2223-9.
140. May A, Gunter E, Roth F, Gossner L, Stolte M, Vieth M, et al. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut*. 2004;53(5):634-40.

141. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, Bhagat G, Okpara N, Rotterdam H. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;62(1):16-23.
142. Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, Bergman JJ, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(5):703-10.
143. Bergeron EJ, Lin J, Chang AC, Orringer MB, Reddy RM. Endoscopic ultrasound is inadequate to determine which T1/T2 esophageal tumors are candidates for endoluminal therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(2):765-71: Discussion 71-3.
144. Cools-Lartigue J, Spicer J, Ferri LE. Current status of management of malignant disease: current management of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(5):964-72.
145. Kleinberg L, Brock M, Gibson M. Management of Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: Finally a Consensus. *Current treatment options in oncology*. 2015;16(7):35.
146. Shimodaira Y, Elimova E, Shiozaki H, Wadhwa R, Charalampakis N, Planjery V, et al. Accuracy of EUS-FNA for distant regional lymph nodes in the initial staging of esophageal cancer (EC). 2015;33(15_suppl):4064-.
147. Edge SB. *AJCC cancer staging handbook : from the AJCC cancer staging manual*. New York: Springer; 2010.
148. Mortensen MB, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Plagborg GJ, Hovendal C. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study. *Endoscopy*. 2001;33(6):478-83.
149. McGrath K, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1742-6.
150. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, Braden B, Maw J, Phillips-Hughes J, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg*. 2015;102(12):1488-99.
151. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi51-6.
152. Varghese TK, Jr., Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(1):346-56.
153. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98(3):547-57.
154. Sgourakis G, Gockel I, Lyros O, Hansen T, Mildenerger P, Lang H. Detection of lymph node metastases in esophageal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(4):601-12.
155. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RC, Siersema PD, Offerhaus GJ, Ruurda JP, et al. Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(3):400-6.
156. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA, Eloubeidi MA. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1232-41.

157. Lam AK. Updates on World Health Organization classification and staging of esophageal tumors: implications for future clinical practice. *Hum Pathol.* 2021 Feb;108:100-112. doi: 10.1016/j.humpath.2020.10.015. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33157124.
158. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théréaux J, Chalret du Rieu M, Lefevre JH, Turner K, Luc G, Mariette C; FREGAT Working Group-FRENCH-AFC. Significance of Microscopically Incomplete Resection Margin After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2016 Apr;263(4):712-8. doi: 10.1097/SLA.0000000000001325. PMID: 26135681.
159. Salih T, Jose P, Mehta SP, Mirza A, Udall G, Pritchard SA, Hayden JD, Grabsch HI. Prognostic significance of cancer within 1 mm of the circumferential resection margin in oesophageal cancer patients following neo-adjuvant chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Mar;43(3):562-7. doi: 10.1093/ejcts/ezs331. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22665383.
160. Mapstone N Dataset for the histopathological reporting of oesophageal carcinoma. *London: The Royal College of Pathologists*2007.
161. Surgical Pathology Cancer Case Summary (Checklist): Esophagus. 2005. College of American Pathologists.
162. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, Boige V, Pezet D, Robb WB, Le Brun-Ly V, Bosset JF, Mabrut JY, Triboulet JP, Bedenne L, Seitz JF. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;32(23):2416-22. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6532. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24982463.
163. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg.* 2011 Jun;98(6):768-83. doi: 10.1002/bjs.7455. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21462364.
164. Zhang H, Liang H, Gao Y, Shang X, Gong L, Ma Z, Sun K, Tang P, Yu Z. Metastatic lymph node ratio demonstrates better prognostic stratification than pN staging in patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy. *Sci Rep.* 2016 Dec 12;6:38804. doi: 10.1038/srep38804. PMID: 27941828; PMCID: PMC5150247.
165. Aoyama T, Yamamoto N, Kamiya M, Murakawa M, Tamagawa H, Sawazaki S, Numata M, Shiozawa M, Kobayashi S, Ueno M, Morimoto M, Yukawa N, Oshima T, Yoshikawa T, Rino Y, Masuda M, Morinaga S. The Lymph Node Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Pancreatic Cancer Patients Who Receive Curative Resection Followed by Adjuvant Chemotherapy. *Anticancer Res.* 2018 Aug;38(8):4877-4882. doi: 10.21873/anticancer.12801. PMID: 30061263.
166. Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, Fields RC, Weber SM, Votanopoulos KI, Kooby DA, Worhunsky DJ, Jin LX, Hawkins WG, Acher AW, Cho CS, Saunders N, Levine EA, Schmidt CR, Maithel SK, Pawlik TM. Impact of lymph node ratio in selecting patients with resected gastric cancer for adjuvant therapy. *Surgery.* 2017 Aug;162(2):285-294. doi: 10.1016/j.surg.2017.03.023. Epub 2017 May 31. PMID: 28578142; PMCID: PMC6036903.

167. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Akiyama H. Clinical impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2005 Mar-Apr;25(2B):1369-75. PMID: 15865093.
168. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Konishi H, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Ochiai T, Otsuji E. The clinical impact of the lymph node ratio as a prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 2014 May;34(5):2389-94. PMID: 24778048.
169. Ma M, Tang P, Jiang H, Gong L, Duan X, Shang X, Yu Z. Number of negative lymph nodes as a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017 Oct;13(5):e278-e283. doi: 10.1111/ajco.12567. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27488406.
170. The general rules for The gastric cancer study in surgery. *Jpn J Surg.* 1973 Mar;3(1):61-71. doi: 10.1007/BF02469463. PMID: 4803902.
171. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x. PMID: 14652541.
172. Willis J, Riddell RH. Biology versus terminology: East meets West in surgical pathology. *Gastrointest Endosc.* 2003 Mar;57(3):369-76. doi: 10.1067/mge.2003.106. PMID: 12612518.
173. Tian J, Prasad GA, Lutzke LS, Lewis JT, Wang KK. Outcomes of T1b esophageal adenocarcinoma patients. *Gastrointest Endosc.* 2011 Dec;74(6):1201-6. doi: 10.1016/j.gie.2011.08.006. Epub 2011 Oct 13. Erratum in: *Gastrointest Endosc.* 2012 Feb;75(2):465. PMID: 22000793.
174. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, Okahara S, Tanuma T, Kodaira J, Kagaya H, Shimizu Y, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Fujita M. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010 Aug;72(2):255-64, 264.e1-2. doi: 10.1016/j.gie.2010.02.040. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541198.
175. Yoshinaga S, Gotoda T, Kusano C, Oda I, Nakamura K, Takayanagi R. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc.* 2008 Feb;67(2):202-9. doi: 10.1016/j.gie.2007.09.054. PMID: 18226681.
176. Kakushima N, Yahagi N, Fujishiro M, Kodashima S, Nakamura M, Omata M. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for tumors of the esophagogastric junction. *Endoscopy.* 2006 Feb;38(2):170-4. doi: 10.1055/s-2005-921039. PMID: 16479425.
177. Hirasawa K, Kokawa A, Oka H, Yahara S, Sasaki T, Nozawa A, Tanaka K. Superficial adenocarcinoma of the esophagogastric junction: long-term results of endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2010 Nov;72(5):960-6. doi: 10.1016/j.gie.2010.07.030. PMID: 21034897.
178. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331. PMID: 18173375.

179. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870; PMCID: PMC4856023.
180. Pico de Coaña Y, Choudhury A, Kiessling R. Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system. *Trends Mol Med*. 2015 Aug;21(8):482-91. doi: 10.1016/j.molmed.2015.05.005. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26091825.
181. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1160-74. doi: 10.1056/NEJMra0707704. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1579. PMID: 18337605.
182. Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nat Med*. 2013 Nov;19(11):1389-400. doi: 10.1038/nm.3388. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24202392; PMCID: PMC4049336.
183. Yar Saglam AS, Alp E, Elmazoglu Z, Menevse S. Treatment with cucurbitacin B alone and in combination with gefitinib induces cell cycle inhibition and apoptosis via EGFR and JAK/STAT pathway in human colorectal cancer cell lines. *Hum Exp Toxicol*. 2016 May;35(5):526-43. doi: 10.1177/0960327115595686. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26183715.
184. Li Q, Zhang D, Chen X, He L, Li T, Xu X, Li M. Nuclear PKM2 contributes to gefitinib resistance via upregulation of STAT3 activation in colorectal cancer. *Sci Rep*. 2015 Nov 6;5:16082. doi: 10.1038/srep16082. PMID: 26542452; PMCID: PMC4635355.
185. Mahmood MQ, Shukla SD, Dua K, Shastri MD. The Role of Epidermal Growth Factor Receptor in the Management of Gastrointestinal Carcinomas: Present Status and Future Perspectives. *Curr Pharm Des*. 2017;23(16):2314-2320. doi: 10.2174/1381612823666170124115159. PMID: 28120720.
186. Wild CP, Hardie LJ. Reflux, Barrett's oesophagus and adenocarcinoma: burning questions. *Nat Rev Cancer*. 2003 Sep;3(9):676-84. doi: 10.1038/nrc1166. PMID: 12951586.
187. Almhanna K, Rosa M, Henderson-Jackson E, Jiang K, Shamekh R, Sayegh Z, Malafa MP, Coppola D. Her-2 Expression in Gastroesophageal Intestinal Metaplasia, Dysplasia, and Adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016 Oct;24(9):633-638. doi: 10.1097/PAI.0000000000000243. PMID: 26186253; PMCID: PMC7771552.
188. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin*. 2006 Mar-Apr;56(2):69-83. doi: 10.3322/canjclin.56.2.69. PMID: 16514135.
189. Yokota J, Yamamoto T, Toyoshima K, Terada M, Sugimura T, Battifora H, Cline MJ. Amplification of c-erbB-2 oncogene in human adenocarcinomas in vivo. *Lancet*. 1986 Apr 5;1(8484):765-7. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91782-4. PMID: 2870269.
190. Gerson JN, Skariah S, Denlinger CS, Astsurov I. Perspectives of HER2-targeting in gastric and esophageal cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 May;26(5):531-540. doi: 10.1080/13543784.2017.1315406. PMID: 28387541; PMCID: PMC5563845.

191. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 20;5(1):22. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z. PMID: 32296018; PMCID: PMC7082344.
192. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med*. 2013 Oct;2(5):662-73. doi: 10.1002/cam4.106. Epub 2013 Jul 21. PMID: 24403232; PMCID: PMC3892798.
193. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331. PMID: 18173375.
194. Fatehi Hassanabad A, Chegade R, Breadner D, Raphael J. Esophageal carcinoma: Towards targeted therapies. *Cell Oncol (Dordr)*. 2020 Apr;43(2):195-209. doi: 10.1007/s13402-019-00488-2. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31848929.
195. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, Enzinger P, Raimbourg J, Hollebecque A, Lordick F, Kim SB, Tajika M, Kim HT, Lockhart AC, Arkenau HT, El-Hajbi F, Gupta M, Pfeiffer P, Liu Q, Lunceford J, Kang SP, Bhagia P, Kato K. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):546-550. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5441. PMID: 30570649; PMCID: PMC6459121.
196. LEWIS I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus; with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg*. 1946 Jul;34:18-31. doi: 10.1002/bjs.18003413304. PMID: 20994128.
197. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg*. 1976 Apr;63(4):259-62. doi: 10.1002/bjs.1800630403. PMID: 1276657.
198. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):392-400; discussion 400-3. doi: 10.1097/00000658-199909000-00012. PMID: 10493486; PMCID: PMC1420884.
199. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):363-72; discussion 372-4. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697f2. PMID: 17717440; PMCID: PMC1959358.
200. Sweet R. H. (1946). Subtotal esophagectomy with high intrathoracic esophagogastric anastomosis in the treatment of extensive cicatricial obliteration of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet*. 1946 Oct;83:417-27.
201. Jua Ma, Cheng Zhan, Lin Wang, Wei Juang, Yongxing Zhang, Yu Shi & Qun Wang (2014). The Sweet approach is still worthwhile in modern esophagectomy. *Annals of Thoracic Surgery*, 2014.
202. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. *J R Coll Surg Edinb*. 1992 Feb;37(1):7-11. PMID: 1573620.
203. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, Christie NA, Weksler B, Landreneau RJ, Abbas G, Schuchert MJ, Nason KS. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over

- 1000 patients. *Ann Surg.* 2012 Jul;256(1):95-103. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182590603. PMID: 22668811; PMCID: PMC4103614.
204. Д. Врачански. Възможности и показания за миниинвазивна хирургия при рак на хранопровода. Докторска дисертация. София, 2016
205. Pantelis A, Pantelis D, Ruemmele P, Hartmann A, Hofstaedter F, Buettner R, Bootz F, Stoehr R. p53 Codon 72 polymorphism, loss of heterozygosity and high-risk human papillomavirus infection in a low-incidence German esophageal squamous cell carcinoma patient cohort. *Oncol Rep.* 2007 May;17(5):1243-8. PMID: 17390072.
206. Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, Torres M, Carrascal E, Corvalan A, Roblero JP, Naquira C, Palma M, Backhouse C, Argandona J, Itoh T, Shuyama K, Eizuru Y, Akiba S. Human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in Colombia and Chile. *World J Gastroenterol.* 2006 Oct 14;12(38):6188-92. doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6188. PMID: 17036393; PMCID: PMC4088115.
207. Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A, Hack Y, Stubner A, Vollmer N, Menton S, Menton M, Dietz K, Wallwiener D, Kandolf R, Bültmann B. Detection and typing of human papillomavirus by e6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004 Jul;42(7):3176-84. doi: 10.1128/JCM.42.7.3176-3184.2004. PMID: 15243079; PMCID: PMC446280.
208. Xie SH, Lagergren J. A global assessment of the male predominance in esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2016 Jun 21;7(25):38876-38883. doi: 10.18632/oncotarget.9113. PMID: 27145283; PMCID: PMC5122437.
209. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* 2015 Mar;64(3):381-7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308124. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25320104.
210. Cronin-Fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, Cardwell C, Webb PM, Jordan SJ, Corley DA, Sharp L, Lagergren J; Barrett's Esophagus, Adenocarcinoma Consortium (BEACON) Investigators. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer.* 2010 Jul;46(11):2067-76. doi: 10.1016/j.ejca.2010.03.032. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20456945; PMCID: PMC5542412.
211. Chen Q, Zhuang H, Liu Y. The association between obesity factor and esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Sep;3(3):226-31. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.026. PMID: 22943013; PMCID: PMC3418533.
212. Kubo A, Cook MB, Shaheen NJ, *et al* Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium *Gut* 2013;**62**:1684-1691
213. Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, Rudin CM, Brock MV. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973-2008). *Dis Esophagus.* 2014 Nov-Dec;27(8):757-63. doi: 10.1111/dote.12147. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24118313; PMCID: PMC3979505.
214. Chen Z, Ren Y, Du XL, Yang J, Shen Y, Li S, Wu Y, Lv M, Dong D, Li E, Li W, Liu P, Yang J, Yi M. Incidence and survival differences in esophageal cancer among ethnic groups in the United States.

- Oncotarget. 2017 Jul 18;8(29):47037-47051. doi: 10.18632/oncotarget.16694. PMID: 28410201; PMCID: PMC5564542.
215. Bus P, Lemmens VE, van Oijen MG, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GA, van Baal JW, Siersema PD. Prognostic factors for medium- and long-term survival of esophageal cancer patients in the Netherlands. *J Surg Oncol*. 2014 Apr;109(5):465-71. doi: 10.1002/jso.23513. PMID: 24783268.
216. Kauppila JH, Mattsson F, Brusselsaers N, Lagergren J. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open*. 2018 May 10;8(5):e021495. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021495. PMID: 29748347; PMCID: PMC5950652.
217. Kauppila JH, Wahlin K, Lagergren P, Lagergren J. Sex differences in the prognosis after surgery for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2019 Mar 15;144(6):1284-1291. doi: 10.1002/ijc.31840. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30168595.
218. Aghcheli K, Marjani HA, Nasrollahzadeh D, Islami F, Shakeri R, Sotoudeh M, Abedi-Ardekani B, Ghavamnasiri MR, Razaeei E, Khalilipour E, Mohtashami S, Makhdoomi Y, Rajabzadeh R, Merat S, Sotoudehmanesh R, Semnani S, Malekzadeh R. Prognostic factors for esophageal squamous cell carcinoma--a population-based study in Golestan Province, Iran, a high incidence area. *PLoS One*. 2011;6(7):e22152. doi: 10.1371/journal.pone.0022152. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21811567; PMCID: PMC3141005.
219. Yamashita K, Watanabe M, Mine S, Fukudome I, Okamura A, Yuda M, Hayami M, Imamura Y. The impact of the Charlson comorbidity index on the prognosis of esophageal cancer patients who underwent esophagectomy with curative intent. *Surg Today*. 2018 Jun;48(6):632-639. doi: 10.1007/s00595-018-1630-2. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29383595.
220. Tanaka K, Yamasaki M, Kobayashi T, Yamashita K, Makino T, Saitoh T, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Motoori M, Kimura Y, Mori M, Eguchi H, Doki Y. Postoperative pneumonia in the acute phase is an important prognostic factor in patients with esophageal cancer. *Surgery*. 2021 Aug;170(2):469-477. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.051. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33933280.
221. Bakhos CT, Salami AC, Kaiser LR, Petrov RV, Abbas AE. Outcomes of octogenarians with esophageal cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Dis Esophagus*. 2019 Dec 13;32(10):1-8. doi: 10.1093/dote/doy128. PMID: 30596899.
222. Zheng X, Ma X, Deng HY, Zha P, Zhou J, Wang RL, Jiang R. Diabetes mellitus and survival of esophageal cancer patients after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2020 Mar 5;33(2):doz098. doi: 10.1093/dote/doz098. PMID: 31942617.
223. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680-6. doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c. PMID: 8194005.
224. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1521-30. doi: 10.1002/cncr.11660. PMID: 14508841.
225. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23. doi: 10.1007/s003840050072. PMID: 9112145.
226. Rödel C, Martus P, Papadoupoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8688-96. doi: 10.1200/JCO.2005.02.1329. Epub 2005 Oct 24. PMID: 16246976.

227. Deng J, Chu X, Ren Z, Wang B. Relationship between T stage and survival in distantly metastatic esophageal cancer: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(19):e20064. doi: 10.1097/MD.00000000000020064. PMID: 32384472; PMCID: PMC7220676.
228. Song Z, Wang J, Lin B, Zhang Y. Analysis of the tumor length and other prognosis factors in pT1-2 node-negative esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *World J Surg Oncol*. 2012 Dec 18;10:273. doi: 10.1186/1477-7819-10-273. PMID: 23249675; PMCID: PMC3560067.
229. Mariette C, Piessen G. Oesophageal cancer: how radical should surgery be? *Eur J Surg Oncol*. 2012 Mar;38(3):210-3. doi: 10.1016/j.ejso.2011.12.022. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22236956.
230. Hsu PK, Huang CS, Wang BY, Wu YC, Chou TY, Hsu WH. The prognostic value of the number of negative lymph nodes in esophageal cancer patients after transthoracic resection. *Ann Thorac Surg*. 2013 Sep;96(3):995-1001. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.098. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23866797.
231. Thompson SK, Ruzskiewicz AR, Jamieson GG, Sullivan TR, Devitt PG. Isolated tumor cells in esophageal cancer: implications for the surgeon and the pathologist. *Ann Surg*. 2010 Aug;252(2):299-306. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e61e15. PMID: 20622664.
232. Rizk N, Venkatraman E, Park B, Flores R, Bains MS, Rusch V; American Joint Committee on Cancer staging system. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Dec;132(6):1374-81. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.07.039. PMID: 17140960.
233. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, Port JL, Paul S, Lee PC, Mazumdar M. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Ann Surg*. 2008 Aug;248(2):221-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817bbe59. PMID: 18650631.
234. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985 Jun 20;312(25):1604-8. doi: 10.1056/NEJM198506203122504. PMID: 4000199.
235. Sun Z, Zhu GL, Lu C, Guo PT, Huang BJ, Li K, Xu Y, Li DM, Wang ZN, Xu HM. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol*. 2009 May;20(5):897-905. doi: 10.1093/annonc/mdn707. Epub 2009 Jan 29. PMID: 19179553.
236. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, Minicozzi A, Natalini G, De Santis F, Baiocchi L, Coniglio A, Nitti D; Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGCG). The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg*. 2007 Apr;245(4):543-52. doi: 10.1097/01.sla.0000250423.43436.e1. PMID: 17414602; PMCID: PMC1877031.
237. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, Grebner A, Ulm K, Höfler H, Nekarda H, Siewert JR. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):968-78. doi: 10.1097/SLA.0b013e318190eddc. PMID: 19092341.
238. Peschard F, Benoist S, Julié C, Beauchet A, Penna C, Rougier P, Nordlinger B. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):1067-73. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818842ec. Erratum in: *Ann Surg*. 2009 Apr;249(4):701.. Frederique, Peschard [corrected to Peschard, Frederique]; Stephane, Benoist [corrected to Benoist, Stephane]; Catherine, Julié [corrected to Julié, Catherine]; Alain, Beauchet [corrected to Beauchet, Alain]; Christophe, Penna [corrected to Penna, Christo. PMID: 19092352.
239. Rosenberg R, Engel J, Bruns C, Heitland W, Hermes N, Jauch KW, Kopp R, Pütterich E, Ruppert R, Schuster T, Friess H, Hölzel D. The prognostic value of lymph node ratio in a population-based collective of colorectal cancer patients. *Ann Surg*. 2010 Jun;251(6):1070-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d7789d. PMID: 20485149.

240. Kong SH, Lee HJ, Ahn HS, Kim JW, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper N-staging. *Ann Surg.* 2012 Jan;255(1):50-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821d4d75. PMID: 21577089.
241. Yukawa N, Aoyama T, Tamagawa H, Tamagawa A, Atsumi Y, Kawahara S, Maezawa Y, Kano K, Murakawa M, Kazama K, Numata M, Oshima T, Masuda M, Rino Y. The Lymph Node Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Esophageal Cancer Patients Who Receive Curative Surgery. *In Vivo.* 2020 Jul-Aug;34(4):2087-2093. doi: 10.21873/invivo.12012. PMID: 32606187; PMCID: PMC7439888.
242. Ooki A, Akagi K, Yatsuoka T, Asayama M, Hara H, Nishimura Y, Katoh H, Yamashita K, Watanabe M, Yamaguchi K. Lymph Node Ratio as a Risk Factor for Recurrence After Adjuvant Chemotherapy in Stage III Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2017 May;21(5):867-878. doi: 10.1007/s11605-017-3382-5. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28251467.
243. Ryan ÉJ, O'Sullivan DP, Kelly ME, Syed AZ, Neary PC, O'Connell PR, Kavanagh DO, Winter DC, O'Riordan JM. Meta-analysis of the effect of extending the interval after long-course chemoradiotherapy before surgery in locally advanced rectal cancer. *Br J Surg.* 2019 Sep;106(10):1298-1310. doi: 10.1002/bjs.11220. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31216064.
244. Bhamidipati CM, Stukenborg GJ, Thomas CJ, Lau CL, Kozower BD, Jones DR. Pathologic lymph node ratio is a predictor of survival in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012 Nov;94(5):1643-51. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.078. Epub 2012 May 22. PMID: 22621876.
245. Koen Talsma A, Shapiro J, Looman CW, van Hagen P, Steyerberg EW, van der Gaast A, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, van Lanschot JJ; CROSS Study Group, Hulshof MC, van Laarhoven HW, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy: prognostic and therapeutic impact on survival. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):786-92; discussion 792-3. doi: 10.1097/SLA.0000000000000965. PMID: 25379850.
246. Gilbert S, Martel AB, Seely AJ, Maziak DE, Shamji FM, Sundaresan SR, Villeneuve PJ. Prognostic significance of a positive radial margin after esophageal cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;149(2):548-55; discussion 555. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.040. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25454924.
247. Javidfar J, Speicher PJ, Hartwig MG, D'Amico TA, Berry MF. Impact of Positive Margins on Survival in Patients Undergoing Esophagogastrectomy for Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016 Mar;101(3):1060-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.005. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26576752; PMCID: PMC5140097.
248. Hollertz P, Lindblad M, Sandström P, Halldestam I, Edholm D. Outcome of microscopically non-radical oesophagectomy for oesophageal and oesophagogastric junctional cancer: nationwide cohort study. *BJS Open.* 2021 May 7;5(3):zrab038. doi: 10.1093/bjsopen/zrab038. PMID: 33972990; PMCID: PMC8110895.
249. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW; Trans-Tasman Radiation Oncology Group; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005 Sep;6(9):659-68. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70288-6. PMID: 16129366.
250. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, Hatlevoll I, Glenjen NI, Lind P, Tsai JA, Lundell L, Nilsson M. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27(4):660-7. doi: 10.1093/annonc/mdw010. Epub 2016 Jan 17. PMID: 26782957.

251. MILLER C. Carcinoma of thoracic oesophagus and cardia. A review of 405 cases. *Br J Surg.* 1962 Mar;49:507-22. doi: 10.1002/bjs.18004921704. PMID: 14473944.
252. Casson AG, Darnton SJ, Subramanian S, Hiller L. What is the optimal distal resection margin for esophageal carcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2000 Jan;69(1):205-9. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01262-x. PMID: 10654514.
253. Mariette C, Castel B, Balon JM, Van Seuning I, Triboulet JP. Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Sep;29(7):588-93. doi: 10.1016/s0748-7983(03)00109-4. PMID: 12943624.
254. von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, Johannessen HO, Nielsen NH, Johnsen G, Hatlevoll I, Glenjen NI, Friesland S, Lundell L, Yu J, Nilsson M. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Dis Esophagus.* 2019 Feb 1;32(2). doi: 10.1093/dote/doy078. PMID: 30137281.
255. Nilsson K, Klevebro F, Rouvelas I, Lindblad M, Szabo E, Halldestam I, Smedh U, Wallner B, Johansson J, Johnsen G, Aahlin EK, Johannessen HO, Hjortland GO, Bartella I, Schröder W, Bruns C, Nilsson M. Surgical Morbidity and Mortality From the Multicenter Randomized Controlled NeoRes II Trial: Standard Versus Prolonged Time to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2020 Nov;272(5):684-689. doi: 10.1097/SLA.0000000000004340. PMID: 32833767.
256. Shaikh T, Ruth K, Scott WJ, Burtness BA, Cohen SJ, Konski AA, Cooper HS, Astsaturov I, Meyer JE. Increased time from neoadjuvant chemoradiation to surgery is associated with higher pathologic complete response rates in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan;99(1):270-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.08.033. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25440267; PMCID: PMC4284823.
257. Elliott JA, O'Byrne L, Foley G, Murphy CF, Doyle SL, King S, Guinan EM, Ravi N, Reynolds JV. Effect of neoadjuvant chemoradiation on preoperative pulmonary physiology, postoperative respiratory complications and quality of life in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2019 Sep;106(10):1341-1351. doi: 10.1002/bjs.11218. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31282584.
258. von Döbeln GA, Nilsson M, Adell G, Johnsen G, Hatlevoll I, Tsai J, Lundell L, Lund M, Lind P. Pulmonary function and cardiac stress test after multimodality treatment of esophageal cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2016 May-Jun;6(3):e53-e59. doi: 10.1016/j.prro.2015.10.015. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26725962.
259. Bosch DJ, Muijs CT, Mul VE, Beukema JC, Hospers GA, Burgerhof JG, Plukker JT. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative course after curative-intent transthoracic esophagectomy in esophageal cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb;21(2):605-11. doi: 10.1245/s10434-013-3316-8. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24100962.
260. Pastrez PRA, Mariano VS, da Costa AM, Silva EM, Scapulatempo-Neto C, Guimarães DP, Fava G, Neto SAZ, Nunes EM, Sichero L, Villa LL, Syrjanen KJ, Longatto-Filho A. The Relation of HPV Infection and Expression of p53 and p16 Proteins in Esophageal Squamous Cells Carcinoma. *J Cancer.* 2017 Apr 9;8(6):1062-1070. doi: 10.7150/jca.17080. PMID: 28529620; PMCID: PMC5436260.
261. da Costa AM, Fregnani JHTG, Pastrez PRA, Mariano VS, Neto CS, Guimarães DP, de Oliveira KMG, Neto SAZ, Nunes EM, Ferreira S, Sichero L, Villa LL, Syrjanen KJ, Longatto-Filho A. Prevalence of high risk HPV DNA in esophagus is high in Brazil but not related to esophageal squamous cell carcinoma. *Histol Histopathol.* 2018 Apr;33(4):357-363. doi: 10.14670/HH-11-929. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28875493.
262. da Costa AM, Fregnani JHTG, Pastrez PRA, Mariano VS, Silva EM, Neto CS, Guimarães DP, Villa LL, Sichero L, Syrjanen KJ, Longatto-Filho A. HPV infection and p53 and p16 expression in esophageal cancer: are they prognostic factors? *Infect Agent Cancer.* 2017 Oct 13;12:54. doi: 10.1186/s13027-017-0163-4. PMID: 29046713; PMCID: PMC5640908.
263. Dreilich M, Bergqvist M, Moberg M, Brattström D, Gustavsson I, Bergström S, Wanders A, Hesselius P, Wagenius G, Gyllensten U. High-risk human papilloma virus (HPV) and survival in patients with

- esophageal carcinoma: a pilot study. *BMC Cancer*. 2006 Apr 18;6:94. doi: 10.1186/1471-2407-6-94. PMID: 16620378; PMCID: PMC1475606.
264. Herbster S, Ferraro CT, Koff NK, Rossini A, Krueh CD, Andreollo NA, Rapozo DC, Blanco TC, Faria PA, Santos PT, Albano RM, Simão Tde A, Pinto LF. HPV infection in Brazilian patients with esophageal squamous cell carcinoma: interpopulational differences, lack of correlation with surrogate markers and clinicopathological parameters. *Cancer Lett*. 2012 Dec 29;326(1):52-8. doi: 10.1016/j.canlet.2012.07.018. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22819941.
265. Wang WL, Wang YC, Lee CT, Chang CY, Lo JL, Kuo YH, Hsu YC, Mo LR. The impact of human papillomavirus infection on the survival and treatment response of patients with esophageal cancers. *J Dig Dis*. 2015 May;16(5):256-63. doi: 10.1111/1751-2980.12236. PMID: 25708698.
266. Cao F, Zhang W, Zhang F, Han H, Xu J, Cheng Y. Prognostic significance of high-risk human papillomavirus and p16(INK4A) in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Oct 15;7(10):3430-8. PMID: 25419379; PMCID: PMC4238498.
267. Furihata M, Ohtsuki Y, Ogoshi S, Takahashi A, Tamiya T, Ogata T. Prognostic significance of human papillomavirus genomes (type-16, -18) and aberrant expression of p53 protein in human esophageal cancer. *Int J Cancer*. 1993 May 8;54(2):226-30. doi: 10.1002/ijc.2910540211. PMID: 8387463.
268. Ludmir EB, Stephens SJ, Palta M, Willett CG, Czito BG. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Jun;6(3):287-95. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.001. PMID: 26029456; PMCID: PMC4397257.
269. Zhang SK, Guo LW, Chen Q, Zhang M, Liu SZ, Quan PL, Lu JB, Sun XB. The association between human papillomavirus 16 and esophageal cancer in Chinese population: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:1096. doi: 10.1186/s12885-015-1096-1. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25777422; PMCID: PMC4352244.
270. Wang J, Zhao L, Yan H, Che J, Huihui L, Jun W, Liu B, Cao B. A Meta-Analysis and Systematic Review on the Association between Human Papillomavirus (Types 16 and 18) Infection and Esophageal Cancer Worldwide. *PLoS One*. 2016 Jul 13;11(7):e0159140. doi: 10.1371/journal.pone.0159140. PMID: 27409078; PMCID: PMC4943681.
271. Koshiol J, Wei WQ, Kreimer AR, Chen W, Gravitt P, Ren JS, Abnet CC, Wang JB, Kamangar F, Lin DM, von Knebel-Doeberitz M, Zhang Y, Viscidi R, Wang GQ, Gillison ML, Roth MJ, Dong ZW, Kim E, Taylor PR, Qiao YL, Dawsey SM. No role for human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in China. *Int J Cancer*. 2010 Jul 1;127(1):93-100. doi: 10.1002/ijc.25023. PMID: 19918949; PMCID: PMC3069961.
272. Halec G, Schmitt M, Egger S, Abnet CC, Babb C, Dawsey SM, Flechtenmacher C, Gheit T, Hale M, Holzinger D, Malekzadeh R, Taylor PR, Tommasino M, Urban MI, Waterboer T, Pawlita M, Sitas F; InterSCOPE Collaboration. Mucosal alpha-papillomaviruses are not associated with esophageal squamous cell carcinomas: Lack of mechanistic evidence from South Africa, China and Iran and from a world-wide meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016 Jul 1;139(1):85-98. doi: 10.1002/ijc.29911. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26529033; PMCID: PMC5772872.
273. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt B):1-441. PMID: 23189750; PMCID: PMC4781184.
274. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*. 2001 Sep;234(3):360-7; discussion 368-9. doi: 10.1097/00000658-200109000-00010. PMID: 11524589; PMCID: PMC1422027.
275. Koshy M, Greenwald BD, Hausner P, Krasna MJ, Horiba N, Battafarano RJ, Burrows W, Suntharalingam M. Outcomes after trimodality therapy for esophageal cancer: the impact of histology on failure patterns. *Am J Clin Oncol*. 2011 Jun;34(3):259-64. doi: 10.1097/COC.0b013e3181e841ce. PMID: 20686405.

276. Xi M, Yang Y, Zhang L, Yang H, Merrell KW, Hallemeier CL, Shen RK, Haddock MG, Hofstetter WL, Maru DM, Ho L, Wu CC, Liu M, Lin SH. Multi-institutional Analysis of Recurrence and Survival After Neoadjuvant Chemoradiotherapy of Esophageal Cancer: Impact of Histology on Recurrence Patterns and Outcomes. *Ann Surg*. 2019 Apr;269(4):663-670. doi: 10.1097/SLA.0000000000002670. PMID: 29334555.
277. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 Mar;8(3):226-34. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6. PMID: 17329193.
278. Kountourakis P, Correa AM, Hofstetter WL, Lee JH, Bhutani MS, Rice DC, Komaki R, Maru DM, Ross WA, Vaporciyan A, Swisher SG, Ajani JA. Combined modality therapy of cT2N0M0 esophageal cancer: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2011 Mar 1;117(5):925-30. doi: 10.1002/cncr.25651. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20960497; PMCID: PMC3080168.
279. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC. Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. *Am J Clin Oncol*. 2009 Aug;32(4):405-10. doi: 10.1097/COC.0b013e3181917158. PMID: 19415029.
280. Cook MB, Freedman ND, Gamborg M, Sørensen TI, Baker JL. Childhood body mass index in relation to future risk of oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):601-7. doi: 10.1038/bjc.2014.646. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25562436; PMCID: PMC4453659.
281. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med*. 1999 Jun 1;130(11):883-90. doi: 10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00003. PMID: 10375336.
282. Thrift AP, Shaheen NJ, Gammon MD, Bernstein L, Reid BJ, Onstad L, Risch HA, Liu G, Bird NC, Wu AH, Corley DA, Romero Y, Chanock SJ, Chow WH, Casson AG, Levine DM, Zhang R, Ek WE, MacGregor S, Ye W, Hardie LJ, Vaughan TL, Whitman DC. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 30;106(11):dju252. doi: 10.1093/jnci/dju252. PMID: 25269698; PMCID: PMC4200028.
283. Smith M, Zhou M, Whitlock G, Yang G, Offer A, Hui G, Peto R, Huang Z, Chen Z. Esophageal cancer and body mass index: results from a prospective study of 220,000 men in China and a meta-analysis of published studies. *Int J Cancer*. 2008 Apr 1;122(7):1604-10. doi: 10.1002/ijc.23198. PMID: 18059032.
284. Martin L, Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg*. 2009 Nov;96(11):1308-14. doi: 10.1002/bjs.6723. PMID: 19847871.
285. Skipworth J, Foster J, Raptis D, Hughes F. The effect of preoperative weight loss and body mass index on postoperative outcome in patients with esophagogastric carcinoma. *Dis Esophagus*. 2009;22(7):559-63. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.00939.x. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19222536.
286. Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, Hötte GJ, van der Stok EP, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Prognostic value of body mass index on short-term and long-term outcome after resection of esophageal cancer. *World J Surg*. 2010 Nov;34(11):2621-7. doi: 10.1007/s00268-010-0697-8. PMID: 20596708; PMCID: PMC2949552.
287. Hayashi Y, Correa AM, Hofstetter WL, Vaporciyan AA, Rice DC, Walsh GL, Mehran RJ, Lee JH, Bhutani MS, Dekovich A, Swisher SG, Ajani JA. The influence of high body mass index on the prognosis of patients with esophageal cancer after surgery as primary therapy. *Cancer*. 2010 Dec 15;116(24):5619-27. doi: 10.1002/cncr.25745. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21136578.
288. Blom RL, Lagarde SM, Klinkenbijn JH, Busch OR, van Berge Henegouwen MI. A high body mass index in esophageal cancer patients does not influence postoperative outcome or long-term survival. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):766-71. doi: 10.1245/s10434-011-2103-7. Epub 2011 Oct 7. PMID: 21979112; PMCID: PMC3278623.

289. Shridhar R, Hayman T, Hoffe SE, Weber J, Almhanna K, Chuong M, Karl RC, Meredith KL. Body mass index and survival in esophageal adenocarcinoma treated with chemoradiotherapy followed by esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jul;16(7):1296-302. doi: 10.1007/s11605-012-1843-4. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22399271.
290. Healy LA, Ryan AM, Gopinath B, Rowley S, Byrne PJ, Reynolds JV. Impact of obesity on outcomes in the management of localized adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Nov;134(5):1284-91. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.06.037. PMID: 17976464.
291. Scarpa M, Cagol M, Bettini S, Alfieri R, Carraro A, Cavallin F, Trevellin E, Saadeh LM, Ruol A, Vettor R, Ancona E, Castoro C. Overweight patients operated on for cancer of the esophagus survive longer than normal-weight patients. *J Gastrointest Surg.* 2013 Feb;17(2):218-27. doi: 10.1007/s11605-012-2023-2. Epub 2012 Sep 13. PMID: 22972011.
292. Madani K, Zhao R, Lim HJ, Casson SM, Casson AG. Obesity is not associated with adverse outcome following surgical resection of oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Nov;38(5):604-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.03.054. Epub 2010 May 4. Erratum in: *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Dec;38(6):820-1. PMID: 20444616.
293. Melis M, Weber JM, McLoughlin JM, Siegel EM, Hoffe S, Shridhar R, Turaga KK, Dittrick G, Dean EM, Karl RC, Meredith KL. An elevated body mass index does not reduce survival after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Mar;18(3):824-31. doi: 10.1245/s10434-010-1336-1. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20865331; PMCID: PMC4623586.
294. Fahey PP, Mallitt KA, Astell-Burt T, Stone G, Whiteman DC. Impact of pre-diagnosis behavior on risk of death from esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2015 Oct;26(10):1365-73. doi: 10.1007/s10552-015-0635-z. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26210679.
295. Pan W, Sun Z, Xiang Y, Fang W. The correlation between high body mass index and survival in patients with esophageal cancer after curative esophagectomy: evidence from retrospective studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(3):480-8. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.3.05. PMID: 26420190.
296. Spreafico A, Coate L, Zhai R, Xu W, Chen ZF, Chen Z, Patel D, Tse B, Brown MC, Heist RS, Dodbiba L, Teichman J, Kulke M, Su L, Eng L, Knox J, Wong R, Darling GE, Christiani DC, Liu G. Early adulthood body mass index, cumulative smoking, and esophageal adenocarcinoma survival. *Cancer Epidemiol.* 2017 Apr;47:28-34. doi: 10.1016/j.canep.2016.11.009. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28088657.
297. van der Schaaf MK, Tilanus HW, van Lanschot JJ, Johar AM, Lagergren P, Lagergren J, Wijnhoven BP. The influence of preoperative weight loss on the postoperative course after esophageal cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jan;147(1):490-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.072. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24060365.
298. Anandavadivelan P, Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Mar;13(3):185-98. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.200. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26573424.
299. Sun P, Chen C, Zhang F, Yang H, Bi XW, An X, Wang FH, Jiang WQ. Combined heavy smoking and drinking predicts overall but not disease-free survival after curative resection of locoregional esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016 Jul 13;9:4257-64. doi: 10.2147/OTT.S104182. PMID: 27471400; PMCID: PMC4948733.
300. Sundelöf M, Lagergren J, Ye W. Patient demographics and lifestyle factors influencing long-term survival of oesophageal cancer and gastric cardia cancer in a nationwide study in Sweden. *Eur J Cancer.* 2008 Jul;44(11):1566-71. doi: 10.1016/j.ejca.2008.04.002. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18434132.
301. Kamarajah SK, Madhavan A, Chmelo J, Navidi M, Wahed S, Immanuel A, Hayes N, Griffin SM, Phillips AW. Impact of Smoking Status on Perioperative Morbidity, Mortality, and Long-Term Survival Following Transthoracic Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 Sep;28(9):4905-4915. doi: 10.1245/s10434-021-09720-6. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33660129; PMCID: PMC8349321.