



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ» 2020-2022

Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΓΩΝΙΑΣ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Ελένη Μαυροδημητράκη
Ειδικευόμενη Χειρουργικής

Ευχαριστώ τους γονείς μου και τον Μιχάλη.

Περιεχόμενα

A. Περίληψη

Ελληνική

Αγγλική

B. Γενικό μέρος

- I. Εισαγωγή
- II. Εμβρυολογία
- III. Ιστολογία
- IV. Ανατομία
- V. Αιτιοπαθογένεια
 - i. Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων
 - ii. Αδενοκαρκίνωμα
- VI. Ταξινόμηση
- VII. Επιδημιολογία
- VIII. Διάγνωση
- IX. Σταδιοποίηση

C. Ειδικό μέρος

Διαχείριση

- A. Διατροφή
- B. Ενδοσκοπική αντιμετώπιση
- C. Χειρουργική αντιμετώπιση
- D. Τύποι επεμβάσεων
 - i. Θωρακοκοιλιακή Οισοφαγεκτομή Ivor Lewis
 - ii. McKeown Οισοφαγεκτομή
 - iii. Διατηρηματική Οισοφαγογαστρεκτομή
 - iv. Διατηρηματική Άπω οισοφαγεκτομή με ολική γαστρεκτομή
 - v. Διατηρηματική ή διαθωρακική οισοφαγεκτομή;
 - vi. Ολική ή Κεντρική Γαστρεκτομή
 - vii. Ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι
 - viii. Εκτομή συνδυασμένη με μεταστασεκτομή
- E. Τοπικά εκτεταμένος καρκίνος ΓΟΣ
 - i. Προεγχειρητική Χημειοθεραπεία
 - ii. Περιεγχειρητική Χημειοθεραπεία
 - iii. Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες - Η επιλογή του καλύτερου θεραπευτικού συνδυασμού
 - iv. Οριστική Χημειοακτινοβολία
 - v. Μοντέλα επικουρικής θεραπείας
- F. Μελλοντικές προοπτικές και τρέχουσες μελέτες
- G. Συμπεράσματα

Η. Βιβλιογραφία

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής αποτελεί μία ιδιαίτερου ενδιαφέροντος νόσο με αμφιλεγόμενα στοιχεία και απόψεις ως προς την αντιμετώπιση. Η αύξηση της εμφάνισης της νόσου αναδεικνύει την ανάγκη για συνεχή μελέτη και ενημέρωση των δεδομένων. Η εφαρμογή ογκολογικών αρχών για την γαστροοισοφαγική συμβολή με γνώμονα τον οισοφάγο ή το στόμαχο δεν είναι αντικειμενική λόγω βιολογικών διαφορών των οντοτήτων, και επομένως των θεραπειών τους. Η νόσος συμπεριλαμβάνει πολλές και ετερογενείς ομάδες με διαφορετική συμπεριφορά που απαιτούν διαφορετική αντιμετώπιση. Γι'αυτόν τον λόγο οι κατευθυντήριες οδηγίες εξελίσσονται με τον χρόνο με βάση δεδομένα από κλινικές δοκιμές. Η σταδιοποίηση με ενδοσκόπηση, υπερηχογραφικό υπέρηχο και PET είναι απόλυτα απαραίτητα εργαλεία για να ληφθεί η σωστή θεραπευτική προσέγγιση με νεοεπικουρική θεραπεία ή χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Το χειρουργείο είναι η μόνη θεραπεία που προσφέρει ίαση και πρέπει να γίνεται σε ειδικά κέντρα. Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι η συγκέντρωση και ανάλυση των κύριων δεδομένων που κυριαρχούν στις τρέχοντες κατευθυντήριες οδηγίες και των μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη με στόχο την ολιστική θεώρηση του ζητήματος.

SUMMARY

Cancer of the gastroesophageal junction is a particularly interesting disease with controversial data and opinions regarding its treatment. The increase in the occurrence of the disease highlights the need for continuous study and updating of the data. The application of oncological principles of esophageal or stomach cancer for the gastroesophageal junction is not objective due to biological differences of the entities, and therefore their treatments. The disease includes many heterogeneous groups with different behavior that require different treatment. For this reason the guidelines evolve over time based on data from clinical trials. Staging with endoscopy, ultrasonography and PET are absolutely necessary tools to get the right therapeutic approach with neoadjuvant therapy or surgical management of gastroesophageal junction cancer. Surgery is the only treatment that offers a cure and must be done in special centers. The aim of this review is to gather and analyze the main data that dominate current guidelines and ongoing studies with the aim of looking at the issue holistically.

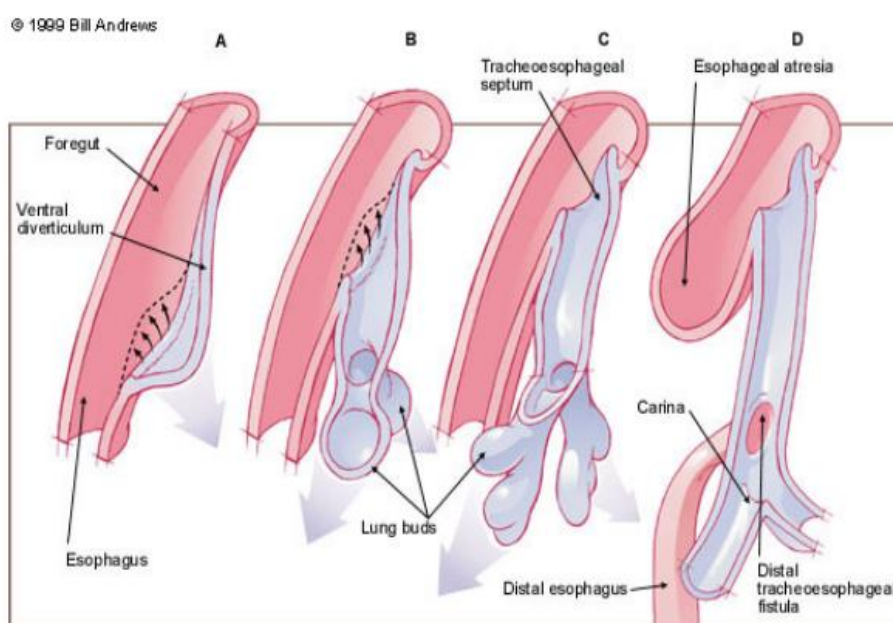
B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Εισαγωγή

Η συμβολή μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου μπορεί να οριστεί με δύο τρόπους: ανατομικά με το οισοφαγικό τμήμα ή ιστολογικά με την μεταβολή από το οισοφαγικό πλακώδες επιθήλιο και το γαστρικό κυλινδρικό επιθήλιο. Αυτή η μεταβολή του επιθηλίου καθιστά το βλεννογόνο του κατώτερου οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ) ιδιαίτερα ευαίσθητη στις καταστροφικές επιπλοκές της αναγωγής γαστρικού οξέος και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας και κακοήθους εξαλλαγής. Η επίπτωση του αδenoκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής αυξάνεται, οδηγώντας στην ανάγκη καλύτερης τυποποίησης της διαχείρισης του. Τα ογκολογικά πρότυπα που έχουν τεθεί για τον καρκίνο του οισοφάγου και του στομάχου δεν είναι ξεκάθαρα όσον αφορά την ΓΟΣ. Στον δυτικό κόσμο, τα περιστατικά ασθενών με καρκίνο ΓΟΣ σε πρώιμο στάδιο είναι σπάνια. Η πλειοψηφία διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο με πολύ κακή πρόγνωση.

II. Εμβρυολογία

Ο οισοφάγος και το στομάχι και φυσικά η συμβολή τους –ΓΟΣ- προέρχονται από το πρόσθιο έντερο. Το πρόσθιο έντερο εμφανίζεται την 3-4η εβδομάδα κύησης ως πρόσθιο εκκόλπωμα μαζί με την τραχεία. Σταδιακά το εκκόλπωμα διαιρείται σε πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα και οδηγείται σε πλήρη διαχωρισμό από την τραχεία την 26^η ημέρα κύησης. Τα υπόλοιπα παράγωγα του πρόσθιου εντέρου είναι: ο αρχέγονος φάρυγγας, το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, το 12δάκτυλο περιφερικά του στομίου του χοληδόχου πόρου, το ήπαρ, τα εξωηπατικά χοληφόρα και το πάγκρεας.



Αρχικά το πρόσθιο έντερο είναι ένας βραχύς σωλήνας αλλά επιμηκύνεται λόγω της ανάπτυξης και επανατοποθέτησης της καρδιάς και των πνευμόνων. Το επιθήλιο και οι αδένες προέρχονται από το ενδόδερμα. Όπως και ο υπόλοιπος πεπτικός σωλήνας, ο αυλός του οισοφάγου αποφράσσεται τμηματικά την 5^η εβδομάδα της ανάπτυξης και επανασυριγγοποιείται την 9^η περίπου εβδομάδα. Αποτυχία επαναυλοποίησης οδηγεί σε μεμονωμένη ατρησία οισοφάγου. Άλλες εμβρυολογικές ανωμαλίες του οισοφάγου είναι η συγγενής στένωση και η συγγενής διαφραγματοκήλη. Το στομάχι εμφανίζεται ως μια ατρακτοειδής διεύρυνση του πρόσθιου εντέρου αμέσως μετά τον οισοφάγο. Η ανάπτυξη του συνεχίζεται με την περιστροφή του στομάχου γύρω από τον επιμήκη όσο και γύρω από τον προσθιοπίσθιο άξονα του. Η στροφή γύρω από τον επιμήκη άξονα γίνεται με ωρολογιακή φορά κατά 90° με αποτέλεσμα η αριστερή πλευρά του στομάχου να βλέπει πλέον προς τα εμπρός και η δεξιά προς τα πίσω. Επίσης, το οπίσθιο τοίχωμα της ατρακτοειδούς διερεύνησης του στομάχου αναπτύσσεται γρηγορότερα από το πρόσθιο, κυρτώνεται και αποτελεί το μείζον τόξο, ενώ το πρόσθιο γίνεται υπόκοιλο και σχηματίζει το έλασσον τόξο. Με τον τρόπο αυτό της περιστροφής η αριστερή επιφάνεια του στομάχου

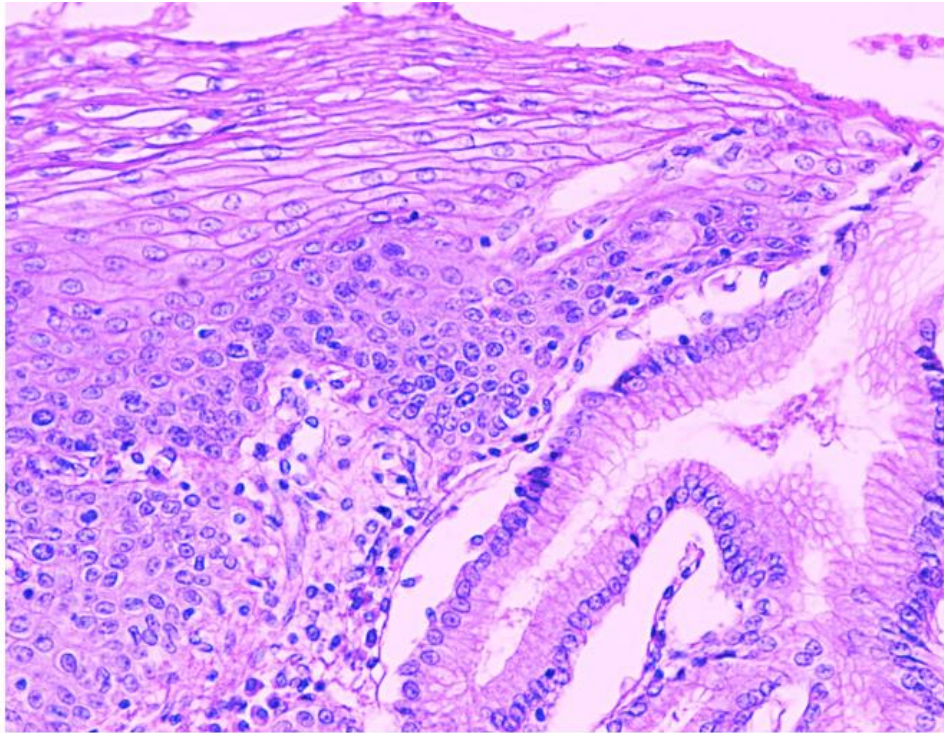
γίνεται πρόσθια και η δεξιά επιφάνεια οπίσθια. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του μεσοδέρματος που δημιουργούν την κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα στο άνω τμήμα του στομάχου δημιουργεί τον πυλωρικό σφιγκτήρα. Η υπερτροφία των κυττάρων αυτών είναι υπεύθυνη για τη συγγενή πυλωρική στένωση (Muller).

III. Ιστολογία

Ο οισοφάγος αποτελείται από τον βλεννογόνο (καλυπτικό επιθήλιο - χόριο - βλεννογόμιος μυϊκή στιβάδα), τον υποβλεννογόμιο χιτώνα, τον μυϊκό χιτώνα και τον έξω επικαλυπτικό χιτώνα. Το επιθήλιο του είναι μη κερατινοποιούμενο πολύστιβο πλακώδες παρέχοντας μια υγρή επιφάνεια ανθεκτική στην τριβή, που ευνοεί την κίνηση της κατάποσης των βλωμών στο στομάχι. Ο μυϊκός χιτώνας μεταπίπτει από το άνω τμήμα από σκελετικό μυ σε λείο μυ – στο μεσαίο και κατώτερο τμήμα-. Αυτή η μετάβαση γίνεται σταδιακά και άρα η άνω μέση περιοχή περιέχει ένα μείγμα σκελετικού και λείου μυός. Υπάρχει μια παχιά βλεννογόμια μυϊκή στιβάδα και οι οισοφαγικοί αδένες παρέχουν λίπανση. Ο οισοφάγος βρίσκεται στο οπίσθιο τοίχωμα του θώρακα, επομένως η εξωτερική του στιβάδα είναι ένας έξω χιτώνας και όχι ένας ορογόνο. Ο λεμφοειδής ιστός δεν είναι τόσο εμφανής στον οισοφάγο όσο είναι στην υπόλοιπη γαστρεντερική οδό, πιθανώς επειδή η έκθεση στην τροφή είναι παροδική στην περιοχή.

Ο στόμαχος είναι ένα διευρυμένο τμήμα της ΓΕ οδού που αποτελεί την συνέχεια του οισοφάγου. Συμμετέχει στη διάσπαση της τροφής, παράγει πεψίνη και υδροχλωρικό οξύ και διαθέτει άφθονα βλεννογόνα κύτταρα για την προστασία της στιβάδας του βλεννογόνου από αυτούς του ισχυρούς παράγοντες. Το στομάχι αποτελείται από τον βλεννογόνο (επιθήλιο, βοθρία, χόριο, βλεννογόμιος μυϊκή στιβάδα) , τον υποβλεννογόμιο χιτώνα, τον μυϊκό χιτώνα (κυκλοτερής και επιμήκης στιβάδα και ίσως μία λοξή στιβάδα), τον υπορογόμιο και τον ορογόνο χιτώνα. Το επιθήλιο του στομάχου είναι υψηλό κυλινδρικό. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του στομάχου είναι οι πτυχές που είναι εσωτερικές πτυχώσεις όταν είναι άδειος ο στόμαχος οι οποίες δεν είναι παρούσες κατά την πλήρωση του στομάχου και τα γαστρικά βοθρία που είναι στόμια που οδηγούν σε βαθιές καταδύσεις στην επιφάνεια του στομάχου. Στο βαθύτερο τμήμα των βοθρίων αυτών βρίσκονται δύο ή περισσότεροι γαστρικοί αδένες.

Η γαστροοισοφαγική συμβολή είναι το σημείο στο οποίο γίνεται η μετάβαση από το επιθήλιο του οισοφάγου στο επιθήλιο του στομάχου (Mukaddes EŞREFOĞLU). Ενδοσκοπικά το όριο αυτό λέγεται γραμμή Z και στο Δυτικό κόσμο είναι το εγγύς όριο των γαστρικών πτυχών ενώ στην Ανατολή χρησιμοποιείται το άνω όριο των υποβλεννογόνιων αγγείων (palisade vessels). (Sugano K)



Εικ. – Μεταβολή του επιθηλίου στην γαστροοισοφαγική συμβολή από πολύστιβο πλακώδες σε υψηλό κυλινδρικό (Yale).

IV. Ανατομία

Ο οισοφάγος είναι ένας ινομυϊκός σωλήνας με μήκος περίπου 25 εκατοστά που μεταφέρει την τροφή από τον φάρυγγα στο στομάχι. Ξεκινάει την πορεία του από το κατώτερο όριο του κρικοειδή χόνδρου (επίπεδο A6) και συνεχίζει κάτω στο άνω μεσοθωράκιο ανάμεσα στην τραχεία και στα σπονδυλικά σώματα Θ1 έως Θ4. Εισέρχεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω του οισοφαγικού τρήματος στο ύψος του Θ10. Το κοιλιακό τμήμα του οισοφάγου είναι περίπου 1,25 εκατοστά και συνεχίζεται με την καρδιά του στομάχου στο ύψος του Θ11 σπονδύλου. Το στομάχι έχει 4 κύρια ανατομικά τμήματα: την καρδία, τον θόλο, το σώμα και τον πυλωρό.

Η γαστροοισοφαγική συμβολή βρίσκεται στο ύψος του Θ11 και συμπίπτει με τον κάτω οισοφαγικό σφιγκτήρα. Ο κάτω οισοφαγικός σφιγκτήρας δεν αποτελεί αληθή ανατομική δομή και δεν έχει μυϊκές ίνες σφιγκτήρα. Είναι μία ζώνη αυξημένης πίεσης με μήκος 3-4cm και πίεση ηρεμίας 15-24mmHg. Κατά την κατάποση υφίσταται παροδική χάλαση για 5-10 δευτερόλεπτα ώστε να επιτρέψει την είσοδο του βλωμού από τον οισοφάγο στον στόμαχο. Στη συνέχεια συσπάται αντανακλαστικά με μια πίεση μεγαλύτερη από την πίεση ηρεμίας του, η οποία προοδευτικά ελαττώνεται για να φτάσει τελικά στο φυσιολογικό. Οι παράγοντες που συμβάλουν στην αυξημένη πίεση και άρα στη λειτουργία του είναι η οξεία γωνία με την οποία εισέρχεται στο στόμαχο, η θετική ενδοκοιλιακή πίεση που συμπίπτει τα τοιχώματα, οι έντονες βλεννογονικές πτυχές της ΓΟΣ που βοηθούν στην σύμπτυξη του

αυλού και η πίεση που δημιουργούν τα σκέλη του διαφράγματος στην ΓΟΣ (pinch-cock effect).

Το θωρακικό τμήμα του οισοφάγου αιματώνεται από κλάδους τη θωρακικής αορτής και της κάτω θυρεοειδικής αρτηρίας. Ο άνω οισοφάγος και το εγγύς στομάχι και κατ'επέκταση η ΓΟΣ αιματώνονται από την αριστερή γαστρική αρτηρία και την αριστερή κάτω φρενική αρτηρία. Το στομάχι λαμβάνει αιμάτωση από την δεξιά και αριστερή γαστρική, τη δεξιά και αριστερή γαστροεπιπλοική αρτηρία και τις βραχείες γαστρικές αρτηρίες.

Η φλεβική απορροή του θωρακικού οισοφάγου γίνεται στην συστηματική κυκλοφορία μέσω κλάδων της άζυγης και της κάτω θυρεοειδικής φλέβας. Ο άνω οισοφάγος και η ΓΟΣ έχουν μεικτή φλεβική απορροή: στην πυλαία κυκλοφορία μέσω της αριστερής γαστρικής φλέβας και στη συστηματική κυκλοφορία μέσω της αζύγου. Έτσι σχηματίζεται και η πυλαιοσυστηματική αναστόμωση της ΓΟΣ, μία επικοινωνία ανάμεσα στη πυλαία και την συστηματική κυκλοφορία. Το φλεβικό δίκτυο του στομάχου ακολουθεί το αρτηριακό. Η δεξιά και η αριστερή γαστρική φλέβα εκβάλλουν κατευθείαν στην πυλαία φλέβα. Οι βραχείες φλέβες, η δεξιά και η αριστερή γαστροεπιπλοική φλέβα εκβάλλουν στην άνω μεσεντέριο φλέβα.

V. Αιτιοπαθογένεια

Ο καρκίνος του οισοφάγου ιστορικά χωρίζεται σε πλακώδες καρκίνωμα ή αδενοκαρκίνωμα. Οι δύο τύποι διαφέρουν στην αιτιολογία, παθολογοανατομία, στην εντόπιση του όγκου, στη πρόγνωση και στη θεραπεία. Το πλακώδες καρκίνωμα είναι πιο συχνό σε ενδημικές περιοχές ενώ το αδενοκαρκίνωμα σε μη ενδημικές όπως η Βόρεια Αμερική και η δυτική Ευρώπη. Το πλακώδες καρκίνωμα είναι πιο πιθανό να εντοπιστεί στον διχασμό ή υψηλότερα από τον διχασμό της τραχείας, έχει τάση για λεμφαδενική διασπορά νωρίτερα και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Η επίπτωση του πλακώδους έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, αποτελώντας λιγότερο από 30% όλων των κακοηθειών του οισοφάγου στις μη ενδημικές περιοχές. Αντίστοιχα, αυξάνεται η διάγνωση του αδενοκαρκινώματος σε όλες τις ομάδες του πληθυσμού.

ι. Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων:

Παράγοντες υψηλού κινδύνου για το πλακώδες καρκίνωμα είναι το κάπνισμα και το αλκοόλ και ο κίνδυνος εμφάνισης μειώνεται δραματικά με την διακοπή του καπνίσματος. Σε αυτή την μείωση της κατάχρησης του καπνίσματος τα τελευταία χρόνια φαίνεται να αποδίδεται η μείωση του πλακώδους καρκινώματος.[6] Ωστόσο, στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου το πλακώδες καρκίνωμα αφορά το 90% των διαγνώσεων δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα η αιτιοπαθογένεια. Ωστόσο, οι διαιτητικές συνήθειες (δηλ. διατροφικές ανεπάρκειες) φαίνεται να κατηγορούνται πρωτίστως. Επιπρόσθετοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι η χρήση του Πάαν σε περιοχές της Ινδίας και η κατανάλωση πίκλας και καυτών φαγητών και ποτών (Κίνα, Ιράν, Ουρουγουάη). [4] Η λοίμωξη από τα στελέχη του ανθρώπινου ιού θηλωμάτων (HPV) έχει εκτενώς μελετηθεί ως προδιαθεσικός παράγοντας για ανάπτυξη καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων, ωστόσο, η επίδρασή του

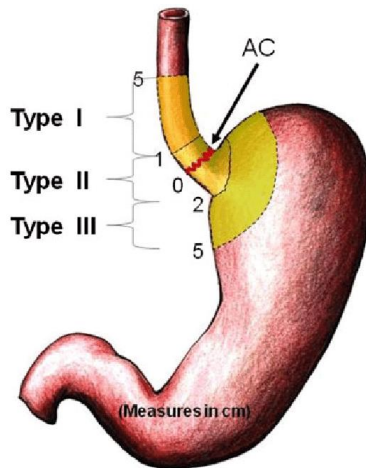
παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια. Γενικά, η γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη κακόηθους νεοπλασματος στον οισοφάγο αφορά σε γονιδιακές μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 3p13 (BARX1/9q22.32 and FOXF1/16q24.1, FOXP1) και στο χρωμόσωμα 20 (C20orf54).

ii. Αδενοκαρκίνωμα:

Για το αδενοκαρκίνωμα, ο πιο ισχυρός παράγοντας κινδύνου φαίνεται να είναι η παχυσαρκία και το αυξημένο BMI και αντίθετα με την τάση του πλακώδους φαίνεται ότι η αύξηση της παχυσαρκίας έχει αυξήσει τα ποσοστά του αδενοκαρκινώματος. [7][8] Η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ) η οποία σχετίζεται με την ανάπτυξη οισοφάγου Barrett. Η μεγάλη ηλικία, το άρρεν φύλο, η χρόνια ΓΟΠΝ, η διαφραγματοκήλη και η έκταση του οισοφάγου Barrett σχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση δυσπλασίας και άρα με μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης αδενοκαρκινώματος οισοφάγου. Ο οισοφάγος Barrett είναι μια προκαρκινωματώδης κατάσταση στην οποία το φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου αντικαθίσταται από μεταπλαστικό, κυλινδρικό ή βλεννώδες επιθήλιο με αυξημένη πιθανότητα εξαλλαγής. [9] Οι ασθενείς με οισοφάγο Barrett έχουν από 30 έως 60 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος από τον γενικό πληθυσμό. Ποσοστό ασθενών 10-15% με οισοφάγο Barrett αναμένεται ότι θα εμφανίσουν αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου. [10] Ο ετήσιος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε έδαφος Barrett υπολογίζεται περί το 0.12%-0.40% στην Ευρώπη [9]. Σε έδαφος χρόνιας παλινδρόμησης το φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου μετατρέπεται σε κυλινδρικό. Με την επίδραση άλλων παραγόντων στον οισοφάγο Barrett, όπως το αλκοόλ, το κάπνισμα, η μεγάλη ηλικία και η σπλαγγικού τύπου νοσογόνος παχυσαρκία οι αλλοιώσεις αυτές μεταπίπτουν περαιτέρω σε δυσπλασία.

VI. Ταξινόμηση

Ο Siewert et al. παρουσίασε το 1987 ένα σύστημα ταξινόμησης για τον καρκίνο της ΓΟΣ σε μία προσπάθεια να αναλύσει και να συγκρίνει τις θεραπευτικές επιλογές. Ο διαχωρισμός γίνεται με βάση την σχέση του κέντρου του όγκου με την ενδοσκοπική τοποθεσία της ΓΟΣ. Όγκοι με επίκεντρο 2-5 εκατοστά πάνω από την ΓΟΣ θεωρούνται τύπου 1 ή όγκοι περιφερικού οισοφάγου, όγκοι με επίκεντρο 2 εκατοστά (πάνω ή κάτω) από την ΓΟΣ είναι τύπου II ή αληθείς όγκοι ΓΟΣ και οι όγκοι με επίκεντρο 2-5 εκατοστά περιφερικά της ΓΟΣ είναι τύπου III ή κεντρικοί όγκοι στομάχου (εικ.1). Ανάλογα με την κατάταξη και την έκταση της διασποράς στον οισοφάγο και στο στομάχο θα ληφθεί και η απόφαση για αντιμετώπιση και τη πιθανή χειρουργική αντιμετώπιση.



Εικ. 1

Η κατάταξη Siewert έχει στοιχεία και για την λεμφαδενική διασπορά. Οι όγκοι τύπου I μεθίστανται κυρίως στους παραοισοφαγικούς λεμφαδένες στο κατώτερο μεσοθωράκιο και στους εγγύς γαστρικούς λεμφαδένες. Πάνω από 15% των ασθενών αυτών επίσης έχουν θετικούς λεμφαδένες υψηλότερα στο μεσοθωράκιο (στον διχασμό της τραχείας)ή και στο άνω μεσοθωράκιο. Οι τύπου III όγκοι έχουν λεμφαδενική διασπορά όμοια με τον γαστρικό καρκίνο σε ενδοκοιλιακούς λεμφαδένες. Οι τύπου II δίνουν μεταστάσεις σε λεμφαδένες του οπίσθιου μεσοθωρακίου και σε ενδοκοιλιακούς όπως του ελάσσονος επιπλόου, της αριστερής γαστρικής αρτηρίας και της κοιλιακής αρτηρίας.

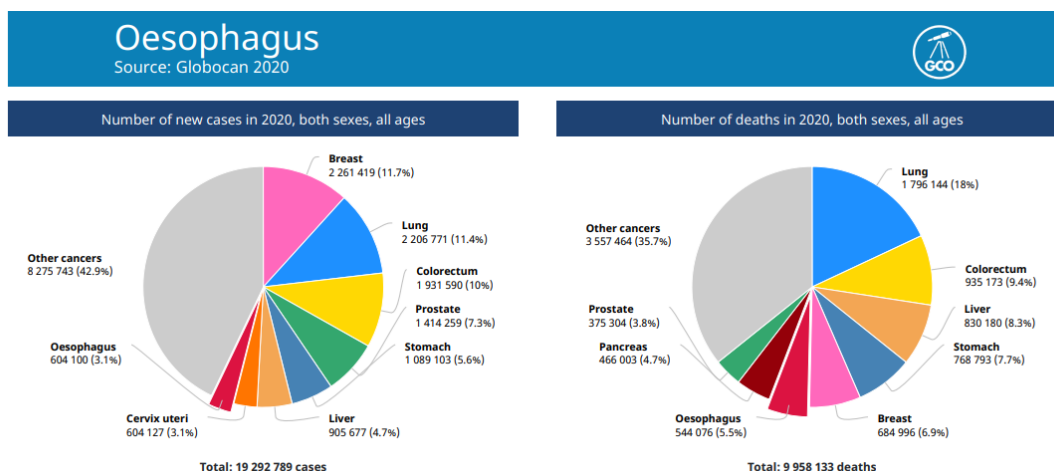
Στην 8^η έκδοση της Αμερικάνικης επιτροπής για την ταξινόμηση του καρκίνου (AJCC) η σταδιοποίηση του καρκίνου του οισοφάγου και της ΓΟΣ προέκυψε από επεξεργασία δεδομένων από έξι ηπείρους από την Worldwide Esophageal Cancer Collaboration (WECC). Η σταδιοποίηση για την 8^η έκδοση TNM (Tumor Lymph Metastasis) της AJCC/UICC βασίστηκε σε μία καλή βάση της 7^{ης} έκδοσης και από τα δεδομένα της WECC που αύξησαν τα νούμερα των ασθενών και των μεταβλητών που επέτρεψε μια πιο αξιόπιστη ανάλυση από τον υπολογιστή. Στη νεότερη TNM κατάταξη 8^η έκδοση του 2016 ορίζεται ως καρκίνος της συμβολής οι όγκοι με επίκεντρο 2 εκατοστά από την συμβολή. Οι καρκίνοι που εμπλέκουν την συμβολή και έχουν επίκεντρο έως και 2 εκατοστά περιφερικότερα της ΓΟΣ σταδιοποιούνται ως οισοφαγικοί (Siewert I/II) και οι όγκοι που το επίκεντρο τους είναι 2 εκατοστά περιφερικότερα της ΓΟΣ σταδιοποιούνται ως γαστρικοί καρκίνοι με το ισχύον TNM για τον γαστρικό καρκίνο ακόμα κι αν εμπλέκεται η ΓΟΣ (Rice TW). Η γενετική σφραγίδα του καρκίνου της ΓΟΣ μπορεί να είναι πιο ακριβής στο να ταυτοποιήσει την προέλευση του καρκίνου αντί για την γενική του τοποθεσία και αυτό φαίνεται να είναι ο στόχος στην επόμενη έκδοση της TNM κατάταξης. Στην Ιαπωνία, σύμφωνα με την ταξινόμηση Nishi, οι όγκοι της ΓΟΣ είναι όγκοι με επίκεντρο που εντοπίζεται μέχρι 2 εκατοστά απώτερα ή εγγύτερα από τη ΓΟΣ (Association.) . Η τελευταία έκδοση TNM από την UICC ορίζει ως οισοφαγικό καρκίνο όγκους με επίκεντρο ≤ 2 εκατοστά κάτω από τη ΓΟΣ ενώ οι όγκοι με επίκεντρο >2 εκατοστά κάτω από τη ΓΟΣ κατηγοριοποιούνται σαν γαστρικοί καρκίνοι.

VII. Επιδημιολογία

Η επίπτωση του καρκίνου του οισοφάγου αυξάνεται παγκοσμίως. Σε μία ανάλυση από βάσεις δεδομένων 43 χωρών από Ευρώπη, Αυστραλία, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και Καναδά φάνηκε ότι η επίπτωση του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου αυξάνεται εκθετικά τα τελευταία 20 χρόνια (Bollschweiler). Μια παρόμοια ανάλυση από 42 βάσεις δεδομένων σε 12 χώρες έδειξαν ότι αναμένεται σημαντική αύξηση στα περιστατικά αδενοκαρκινώματος οισοφάγου από το 2005 μέχρι το 2030 σε όλες τις εμπλεκόμενες χώρες.

Ο καρκίνος του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής είναι νόσοι με παγκόσμια διασπορά. Πρόκειται για μη ιάσιμες ασθένειες με θνητότητα 84% (Jemal A) Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες η συχνότητα του καρκίνου του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ) έχει αυξηθεί δραματικά. Κάθε χρόνο περίπου 53.000 άνθρωποι διαγιγνώσκονται με καρκίνο του οισοφάγου στην Ευρώπη. Μία νόσος που είναι δύσκολη να διαγνωστεί και να θεραπευτεί και 46.000 άνθρωποι περίπου πεθαίνουν από αυτήν κάθε χρόνο. Στις Ηνωμένες πολιτείες αποτελεί μόλις το 1% των διαγνωσμένων καρκίνων αλλά είναι πολύ πιο συχνό σε άλλες χώρες όπως στο Ιράν, στην Ινδία, στην Κίνα και στην νότια Αφρική. Ο επιπολασμός του καρκίνου του οισοφάγου παρουσιάζει σημαντική ανομοιογένεια ανά περιοχή. Περιοχές με υψηλή συχνότητα π.χ. Ασία, έχουν 60 φορές μεγαλύτερη συχνότητα από τις περιοχές με χαμηλά ποσοστά.

Από τα στοιχεία του Globocan 2020 ο καρκίνος του οισοφάγου ήταν 8^{ος} σε αριθμό νέων κρουσμάτων ανά έτος σε όλα τα φύλα και όλες τις ηλικίες με ποσοστό 3.1% και 604.100 νέες διαγνώσεις για το έτος. Όσον αφορά τον αριθμό των θανάτων οφειλόμενων σε καρκίνο για το 2020 σε όλα τα φύλα και όλες τις ηλικίες, ο οισοφάγος ήταν 7^{ος} με 544.076 θανάτους και ποσοστό 5.5%. [εικ.1]



Το 70% των περιπτώσεων αφορούσε άντρες και υπάρχει μια διπλάσια με τριπλάσια διαφορά στην επίπτωση και στην θνητότητα μεταξύ των φύλων. Τα ποσοστά είναι

υψηλότερα στις ανεπτυγμένες χώρες για τους άντρες σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες αλλά σχετικά όμοια για τις γυναίκες. Στην ανατολική Ασία συναντάται το μεγαλύτερο ποσοστό επίπτωσης και για τα δύο φύλα κυρίως λόγω του μεγάλου όγκου της Κίνας και ακολουθείται από την Βόρεια Αφρική, την Ανατολική Αφρική, την Βόρεια Ευρώπη και την κεντρική και Νότια Ασία. Το Πράσινο Ακρωτήριο και το Μαλάουι έχουν την υψηλότερη επίπτωση παγκοσμίως, σε άντρες και γυναίκες αντίστοιχα. Ο καρκίνος οισοφάγου είναι η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο ανάμεσα στους Μπαγκλαντεσιανούς άντρες και γυναίκες και στους άντρες του Μαλάουι.

Η γεωγραφική κατανομή στην επίπτωση του καρκίνου του οισοφάγου διαφέρει αρκετά ανάμεσα στους δύο πιο κοινούς ιστολογικούς τύπους, το πλακώδες και το αδενοκαρκίνωμα εξαιτίας της διαφορετικής τους παθογένειας. Η επίπτωση του πλακώδους έχει μειωθεί αρκετά σε συγκεκριμένες υψηλού κινδύνου χώρες στην Ασία όπως η Κίνα, κάτι που αποδίδεται πιθανά στην βελτίωση της οικονομίας και της διατροφής. Από την άλλη πλευρά, η μείωση της επίπτωσης σε χώρες με υψηλό βιοτικό επίπεδο μάλλον αποδίδεται στη μείωση του καπνίσματος. [4]

Το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου αντιπροσωπεύει πλέον τα δύο τρίτα των διαγνωσμένων καρκίνων οισοφάγου στις χώρες υψηλού εισοδήματος, ενοχοποιώντας την παχυσαρκία, την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και τον οισοφάγο Barrett για την εμφάνιση του. Είναι αναμενόμενη, λοιπόν, η αύξηση της επίπτωσης του αδενοκαρκινώματος στις χώρες υψηλού βιοτικού επιπέδου λόγω της αύξησης των παραγόντων κινδύνου. Αυτή η τάση αύξησης του αδενοκαρκινώματος σε σχέση με το πλακώδες φαίνεται πως θα συνεχιστεί στο μέλλον με αποτέλεσμα να ξεπεράσει το αδενοκαρκίνωμα το πλακώδες στο κοντινό μέλλον. [5]

VIII. Διάγνωση

Η πιο συνήθης συμπτωματολογία των καρκίνων της ΓΟΣ είναι η δυσφαγία και η απώλεια βάρους. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς έχουν ένα χρόνια ιστορικό παλινδρόμησης που συχνά δεν αξιολογείται. Η ενδοσκόπηση οισοφάγου, στομάχου και δωδεκαδακτύλου είναι η εξέταση επιλογής και έχει πλέον αντικαταστήσει την αξονική τομογραφία ως πρώτης επιλογής εξέταση. Επιτρέπει την ακριβή τοποθεσία της νεοπλασίας και τον χαρακτηρισμό της όσον αφορά την κατάταξη Siewert και κυρίως επιτρέπει την λήψη βιοψιών για ιστολογική ταυτοποίηση. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) εκτιμάει την τοπική επέκταση και την λεμφαδενική διασπορά. Η αδυναμία του EUS είναι το γεγονός ότι η εξέγκωση του καρκίνου μπορεί να μην διαφοροποιείται από τη φλεγμονώδη αντίδραση και το βάθος της τοπικής διήθησης δεν σχετίζεται με τον βαθμό της λεμφαδενικής διασποράς.

Η ενδοσκόπηση είναι το κύριο εργαλείο με το οποίο γίνεται η διάγνωση των καρκίνων της ΓΟΣ. Θα πρέπει να ενδοσκοπούνται όλοι οι ασθενείς με δυσφαγία ακόμα κι αν έχει πραγματοποιηθεί βαριούχο γεύμα το οποίο ανέδειξε καλοήγη κινητική διαταραχή. Συνήθως οι όγκοι έχουν την εικόνα εύθρυπτων, ελκωτικών βλαβών αλλά μπορεί η ενδοσκοπική εικόνα να διαφοροποιείται. Οι όγκοι πρώιμου σταδίου μπορεί να εμφανίζονται σαν έλκη ή μικροί όζοι. Οι μεγαλύτεροι όγκοι είναι πιο πιθανό να είναι

εύθρυπτες μάζες αλλά μπορεί να εμφανιστούν κι ως στενώσεις ή έλκη. Σε πολλές περιπτώσεις, ο πρώτος ενδοσκόπος μπορεί να μην εντοπίσει την βλάβη και μία μονήρης βιοψία να είναι αρνητική ή μη διαγνωστική. Για αυτόν τον λόγο είναι σκόπιμη η λήψη πολλαπλών βιοψιών. Κατά την ενδοσκόπηση θα πρέπει φυσικά να αξιολογηθεί η απόσταση του όγκου από τους οδόντες και η σχέση του με την γαστροοισοφαγική συμβολή, το μήκος και μέγεθος του όγκου και το ποσοστό στένωσης. Θα πρέπει επίσης να σχολιαστεί η ύπαρξη άλλων βλαβών τύπου Barrett. Για μικρούς όγκους ή όζους, ένας έμπειρος ενδοσκόπος μπορεί να κάνει Ενδοσκοπική Βλεννογόνια Εκτομή (EMR - endoscopic mucosal resection) για να αξιολογηθεί ακριβέστερα το βάθος της βλάβης.

Όταν τεθεί η διάγνωση του καρκίνου της ΓΟΣ είναι απαραίτητη η ακριβής σταδιοποίηση για τον καθορισμό της καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης και της πρόγνωσης. Τα κύρια εργαλεία για σταδιοποίηση είναι η αξονική τομογραφία (CT), η ενδοσκόπηση με υπέρηχο (EUS) και το PET/CT. Τρεις μελέτες ανέλυσαν την ακρίβεια αυτών των μεθόδων. Σε μία ανάλυση του 2013 οι Grotenhuis et al. συγκρίναν τις παθολογοανατομικές εκθέσεις σε 50 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα της ΓΟΣ και υποβλήθηκαν σε οισοφαγεκτομή. Οι ασθενείς αυτοί είχαν σταδιοποιηθεί προεγχειρητικά με ενδοσκόπηση –EUS και αξονική τομογραφία για να προσδιοριστεί ο τύπος Siewert και η λεμφαδενική νόσος. Όσον αφορά τον προσδιορισμό της τοποθεσίας του όγκου για την κατάταξη Siewert η ενδοσκόπηση είχε ακρίβεια 70% και η CT 72%. Ο ακτινολόγος φάνηκε πως είχε μεγαλύτερη ακρίβεια για τους τύπου II κατά Siewert από τον ενδοσκόπο (53%) ενώ η ακρίβεια για τους τύπου I ήταν μικρότερη (77%) (Brechtje A Grotenhuis).

Σε μία αναδρομική μελέτη των Pedrazzani et al. με 115 ασθενείς έγινε σύγκριση μεταξύ της ενδοσκόπησης και της ενδοσκόπησης με υπέρηχο (EUS) για τον προσδιορισμό του τύπου κατά Siewert. Η ταξινόμηση ήταν σωστή με την ενδοσκόπηση στο 64,8% και στο 72,5% με τον συνδυασμό ενδοσκόπησης και EUS. Όσον αφορά τους τύπους I και II σημειώθηκε υψηλή ευαισθησία και στα δύο γκρουπ ενώ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη δυσκολία για τον τύπο III. Αυτή η διαφορά αποδόθηκε στην δυσκολία εκτίμησης της γαστρικής επέκτασης. Συγκεκριμένα, η ακρίβεια για την ταξινόμηση του τύπου II όγκων μόνο με την ενδοσκόπηση ήταν ιδιαίτερα χαμηλή, 70,8% έναντι 44% για ενδοσκόπηση/EUS και μόνο ενδοσκόπηση αντίστοιχα (Corrado Pedrazzani).

Σε μία μελέτη του 2016 ο K.Parry et al χρησιμοποίησε μία προοπτική βάση δεδομένων (2003-2013) από την οποία συλλέχθηκαν δεδομένα για 266 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα της ΓΟΣ με σκοπό να συγκρίνουν την ακρίβεια του ενδοσκοπικού υπερήχου (EUS) και της αξονικής τομογραφίας (CT) όσον αφορά την τοποθεσία του όγκου κατά Siewert, τη λεμφαδενική νόσο και τις επιπτώσεις στο θεραπευτικό πλάνο. Συνολικά, η ακρίβεια για την τοποθεσία του όγκου ήταν 73% για την ενδοσκόπηση και 61% για τη CT. Για την ενδοσκόπηση, η ακρίβεια ήταν 97%, 66% και 75% για τους τύπους I, II και III αντίστοιχα. Με την CT οι αντίστοιχες τιμές ήταν 69%, 57% και 80%. Η ολική ακρίβεια για τον προσδιορισμό της λεμφαδενικής νόσου (N0/N+) ανά ασθενή ήταν 75% για το EUS και 71% για την αξονική τομογραφία (CT) και η ακρίβεια για τον προσδιορισμό ενός θετικού λεμφαδενικού σταθμού σε ασθενείς χωρίς νεοεπικουρική θεραπεία ήταν 77% για το EUS και 71% για την CT. Όσον αφορά την εύρεση θετικών λεμφαδένων άνω μεσοθωρακίου ήταν 80-92% ενώ για περινεοπλασματικούς και κοιλιακούς λεμφαδένες ήταν 50-80% για EUS και CT. Σε 8/266 (%)

των ασθενών άλλαξε το χειρουργικό πλάνο λόγω διεγχειρητικών ευρημάτων. Ολική εκτομή πραγματοποιήθηκε σε 233 ασθενείς (88%) (K Parry).

Η αξιολόγηση απομακρυσμένων εντοπίσεων με αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και λεκάνης έγκειται στην εύρεση μεταστάσεων σε λεμφαδένες και νόσο στο ήπαρ, πνεύμονες και στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της αξονικής τομογραφίας για απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι 52% και 91%, αντίστοιχα. Αν προστεθεί το PET-CT στην σταδιοποίηση αυξάνεται η ευαισθησία κατά 15-20%. Ωστόσο, κάποιοι ιστολογικοί υπότυποι όπως ο καρκίνος διαχύτου τύπου με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, δεν έχουν την ίδια ευαισθησία απεικόνισης στο PET-CT. Τέλος, αυτές οι απεικονιστικές μέθοδοι μπορεί να έχουν περιορισμό στον εντοπισμό μικρών περιτοναϊκών βλαβών, οι οποίες εντοπίζονται καλύτερα με λαπαροσκόπηση.

IX. Σταδιοποίηση

Στην τελευταία έκδοση (8^η) TNM AJCC ο καρκίνος της ΓΟΣ αντιμετωπίζεται ως καρκίνος του οισοφάγου αν πρόκειται για Siewert I ή II και ως καρκίνος στομάχου αν πρόκειται για Siewert III και δεν διηθείται η αληθής ΓΟΣ.

Στην σταδιοποίηση TNM για τον καρκίνο του οισοφάγου διαχωρίζεται η σταδιοποίηση ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο -αδενοκαρκίνωμα και πλακώδες καρκίνωμα – και χωρίζονται σε 3 γκρουπ σταδιοποίησης: κλινικό (cTNM), παθολογικό (pTNM) και μετά την νεοεπιχειρητική θεραπεία (ypTNM).

- Το T - tumor του TNM ορίζεται από το βάθος της διήθησης του όγκου. Κακοήθη κύτταρα περιορισμένα στο επιθήλιο μέχρι την βασική μεμβράνη αποτελούν υψηλόβαθμη δυσπλασία (Tis) και είναι εξ ορισμού μη διηθητικά. Όγκοι T1a διηθούν το χόριο ή τη βλεννογόνο μυική στιβάδα ενώ T1b όγκοι διηθούν την υποβλεννογόνο. Οι T2 όγκοι διηθούν τον μυϊκό χιτώνα και οι όγκοι T3 τον έξω χιτώνα χωρίς να διηθεί τις παρακείμενες δομές. Οι T4a όγκοι διηθούν παρακείμενες δομές που είναι συνήθως εξαιρέσιμες (δηλ. διάφραγμα, υπεζωκότα και περικάρδιο) και οι T4b είναι όγκοι που διηθούν δομές που δεν είναι εξαιρέσιμες (τραχεία και αορτή).
- Η N – nodal σταδιοποίηση βασίζεται στον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων. Όταν δεν υπάρχει διήθηση λεμφαδένων η σταδιοποίηση είναι N0. Η διήθηση σε 1-2 λεμφαδένες είναι N1, η διήθηση σε 3-6 είναι N2 και η διήθηση σε πάνω ή σε 7 είναι N3.
- Η M -metastasis σταδιοποίηση χωρίζεται σε M0 σε όγκους που δεν έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις και σε M1 στην περίπτωση που υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Για καρκίνους κοντά στην γαστροοισοφαγική συμβολή -Siewert III - που δεν διηθούν όμως την αληθή ΓΟΣ η αντιμετώπιση και η σταδιοποίηση είναι ίδια με τον καρκίνο του στομάχου.

- Το T - tumor του TNM ορίζεται από το βάθος της διήθησης του όγκου. Τis ορίζεται όταν τα καρκινικά κύτταρα είναι περιορισμένα στο επιθήλιο. Οι όγκοι T1 διηθούν το χόριο ή τη βλεννογόνο μυϊκή στιβάδα (T1a) ή την υποβλεννογόνο στιβάδα (T1b). Οι όγκοι T2 διηθούν την μυϊκή στιβάδα και οι T3 όγκοι διηθούν τον υποορογόνο χωρίς να διηθούν το σπλαγχνικό περιτόναιο ή παρακείμενες δομές. Οι T4 όγκοι διηθούν τον ορογόνο σπλαγχνικό περιτόναιο (T4a) ή παρακείμενες δομές (T4b).
- Η N-nodal σταδιοποίηση στην τελευταία έκδοση βασίζεται μόνο στον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων. Παλαιότερα η εκτίμηση της λεμφαδενικής διασποράς βασιζόταν στην τοποθεσία των διηθημένων λεμφαδένων αλλά στην νεότερη έκδοση δεν υπάρχει τέτοιο κριτήριο ενώ πρέπει να αφαιρεθούν και να εκτιμηθούν 16 τουλάχιστον λεμφαδένες για να είναι σωστή η σταδιοποίηση. N0 σταδιοποιούνται οι όγκοι που δεν υπάρχει διήθηση σε κανέναν λεμφαδένα που αφαιρέθηκε. Σε διήθηση 1-2 λεμφαδένων ο όγκος είναι N1 και σε 3-6 λεμφαδένες είναι N2. Οι όγκοι N3 έχουν διήθηση σε 7-15 (N3a) ή από 16 και άνω (N3b).
- Η M -metastasis σταδιοποίηση ισχύει όπως και στον οισοφάγο, σε M0 σε όγκους που δεν έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις και σε M1 στην περίπτωση που υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

C. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

A. ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η διατροφολογική εκτίμηση των ασθενών είναι απαραίτητη ειδικά σε ασθενείς που είναι υποθρεπτικοί πριν την νεοεπικουρική θεραπεία ή το χειρουργείο. Σε περίπτωση που η από του στόματος σίτιση με συμπληρώματα δεν είναι δυνατή θα πρέπει να αξιολογηθεί η ανάγκη για νησιδοστομία, η οποία είναι η καλύτερα ανεκτή λύση. Η τοποθέτηση ρινοηστιδικού σωλήνα ενδοσκοπικά είναι μία εναλλακτική αλλά λιγότερο ανεκτή από τους ασθενείς. Τέλος, αναφέρεται η χρήση ενδοσκοπικά τοποθετημένης γαστροστομίας αλλά με προβληματισμούς για την αιμάτωση του γαστρικού σωλήνα και την χρήση του στην επέμβαση.

B. ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τα τελευταία 15 χρόνια η ενδοσκόπηση μπορεί να προσφέρει θεραπευτικές λύσεις στον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Οι πρώιμοι καρκίνοι της ΓΟΣ, δηλαδή όγκοι που διηθούν την βλεννογόνο ή υποβλεννογόνο στιβάδα ανεξάρτητα από την λεμφαδενική διασπορά, αποτελούν το 2-3% των καρκίνων της ΓΟΣ και απαιτείται εκτενής εκτίμηση της διασποράς της νόσου. Αρκετά δεδομένα των πρώιμων καρκίνων της ΓΟΣ αναλύθηκαν με σκοπό να τεθούν προγνωστικοί παράγοντες για τον κίνδυνο της λεμφαδενικής διασποράς. Έτσι, σύμφωνα με το βάθος της διήθησης οι όγκοι T1 χωρίζονται σε T1a (περιορισμένος όγκο στο βλεννογόνο) και T1b (όγκοι που διηθούν την υποβλεννογόνο στιβάδα) και με περαιτέρω ανάλυση ανάλογα με το βάθος διήθησης του βλεννογόνου χωρίζονται σε M2 (διήθηση του χορίου) και M3 (διήθηση χωρίς διάσπαση της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας). Παρομοίως, η T2 ταξινόμηση διαχωρίζεται σε SM1 (διήθηση του επιπολής 1/3 του υποβλεννογονίου, <500μm), SM2 (διήθηση στο μέσο 1/3 του υποβλεννογονίου, 500-1000μm) και SM3 (διήθηση στο βαθύτερο 1/3 του υποβλεννογονίου, >1000μm) ανάλογα με το βάθος βιήθησης του υποβλεννογονίου. Εκτός από το βάθος διήθησης, άλλες παράμετροι όπως η πτωχή διαφοροποίηση και η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης (lymphovascular invasion - LVI) αναλύθηκαν ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες για λεμφαδενική μετάσταση (Manner, May και Pech).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της NCCN, η πρώιμη νόσος (pTis, pT1a, επιλεγμένοι pT1b χωρίς LVI) μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με ενδοσκοπική εκτομή (EMR ή ESD) (National Comprehensive Cancer Network). Η Ενδοσκοπική Υποβλεννογόνιος Διατομή (Endoscopic Submucosal dissection – ESD) φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα από την Ενδοσκοπική Βλεννογονεκτομή (Endoscopic Mucosal resection – EMR) όσον αφορά τα ποσοστά en-bloc εκτομής, τα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών και το ποσοστό τοπικών υποτροπών (Takahashi, Arimura και Masao) (Teoh, Chiu και Ngo).

Είναι σημαντικό να ολοκληρωθεί μια μελέτη με ακρίβεια για το ρίσκο της ενδοσκοπικής θεραπείας του πρώιμου καρκίνου της ΓΟΣ με άξονα τα διάφορα

χαρακτηριστικά του καρκίνου. Σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Nieuwenhuis et al. ανέλυσαν 120 ενδοσκοπικές εκτομές πρώιμων καρκίνων οισοφάγου και τις χώρισαν σε 3 κατηγορίες κινδύνου: υψηλού κινδύνου ενδοβλεννογονικός καρκίνος (T1a, χαμηλή διαφοροποίηση και/ ή LVI), χαμηλού κινδύνου υποβλεννογόνιος καρκίνος (T1b, sm1, μέτριας ή υψηλής διαφοροποίησης, χωρίς LVI) και υψηλού κινδύνου υποβλεννογόνιος καρκίνος (T1b, sm2/3 και/ ή LVI). Μετά από παρακολούθηση 29 μηνών, ο ετήσιος κίνδυνος μεταστάσεων στο υψηλού κινδύνου υποβλεννογόνο καρκίνο ήταν 6.9% και χωρίς σημαντική διαφορά από τους άλλους τύπους πρώιμου καρκίνου (Nieuwenhuis, van Munster και Meijer) . Μία πρόσφατη μελέτη υπολογισμού κινδύνου εκτίμησε τα αποτελέσματα και χαρακτηριστικά από 248 εκτομές υποβλεννογόνιου οισοφαγικού καρκίνου (pT1b) και δημιούργησε ένα εργαλείο υπολογισμού κινδύνου για μεταστάσεις μετά την εκτομή (λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις). Σε αυτό το γκρουπ ασθενών, η ολική 5ετής επίπτωση μεταστάσεων ήταν 30,9%, ποσοστό που αυξάνεται με υποβλεννογόνια διήθηση, παρουσία LVI και σε μεγάλους όγκους. Με βάση αυτά οι συγγραφείς δημιούργησαν ένα εργαλείο που προβλέπει αυτόν τον κίνδυνο: όγκοι T1b sm1/sm2, μικρότεροι από 20mm και χωρίς LVI ήταν η κατηγορία με τον χαμηλότερο κίνδυνο 5ετης εμφάνισης μεταστάσεων με εύρος 5.9 έως 7.3% (Gotink, van de Ven και Kate) .

C. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου της γαστροοισοφαγικής συμβολής είναι αμφιλεγόμενο θέμα συζήτησης. Θεωρητικά η ταξινόμηση Siewert περιγράφει ανατομικά τους τρεις τύπους, στην πράξη όμως η ακριβής ταξινόμηση μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολη ενδοσκοπικά ειδικά όταν αφορά ευμεγέθεις όγκους και ακόμα πιο συγκεκριμένα τους τύπου II – αληθής γαστροοισοφαγικής συμβολής – όγκους. Είναι απαραίτητη η προσεκτική προεγχειρητική εκτίμηση της επέκτασης του όγκου στον οισοφάγο και στον στόμαχο έτσι ώστε η χειρουργική επέμβαση που θα επιλέξει ο χειρουργός να έχει ελεύθερα όρια εκτομής μικροσκοπικά και μακροσκοπικά (R0 εκτομή). Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό γιατί η διήθηση των ορίων επηρεάζει την επιβίωση. Σε μία αναδρομική μελέτη με 1602 ασθενείς η 5-ετής επιβίωση ήταν 43,2% με αρνητικά όρια εκτομής και 11% με θετικά όρια (Feith). Για να πετύχουμε μία R0 εκτομή θα πρέπει να εκτιμηθεί το μήκος εκτομής του οισοφάγου. Συγκεκριμένα, το μήκος του εξαιρεθέντος οισοφάγου επηρεάζεται από την τεχνική εκτομής και αναστόμωσης. Επίσης, το μήκος in vivo πριν την εκτομή είναι διαφορετικό (50%) από το μήκος μετά την εκτομή (ex vivo). Προτείνεται μία απόσταση από τον όγκο 5 εκατοστών ex vivo αλλά λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο του χειρουργείου και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση, συστήνεται να υπάρχει τουλάχιστον >2 εκατοστά απόσταση από τον όγκο. Σε όλες τις περιπτώσεις, η εκτίμηση των ορίων από παθολογοανατόμο κατά την διάρκεια του χειρουργείου είναι απαραίτητη και θα πρέπει να γίνεται πάντα.

Ένα δεύτερο σημείο αναφοράς για τη σωστή χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου της ΓΟΣ είναι ο επαρκής λεμφαδενικός καθαρισμός. Η εκτίμηση της διήθησης των λεμφαδένων φαίνεται να αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα τοπικών και

απομακρυσμένων μεταστάσεων για τους καρκίνους της ΓΟΣ. Θα πρέπει ο χειρουργός να καθοδηγηθεί από τον κίνδυνο της λεμφαδενικής διασποράς και τη τοποθεσία του όγκου κατά Siewert για να αποφασίσει την κατάλληλη χειρουργική προσέγγιση του όγκου (Gronnier, Piessen και Mariette) . Ο αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων φαίνεται να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης μετά από οισοφαγεκτομή και αρκετές αναλύσεις από μεγάλες βάσεις δεδομένων (SEER database, WECC database) απέδειξαν ότι ο πιο εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός σχετίστηκε με αυξημένη επιβίωση για όλους τους ασθενείς που είχαν λεμφαδενική διήθηση. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα οι κατευθυντήριες οδηγίες της NCCN συστήνουν την εξαίρεση τουλάχιστον 15 λεμφαδένων για ασθενείς με οισοφαγικό καρκίνο.

D. ΤΥΠΟΙ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

Πολλοί ειδικοί συνιστούν οισοφαγογαστρεκτομή για τύπου I Siewert όγκους και ολική γαστρεκτομή για τύπου III όγκους. Ωστόσο, για τους τύπου II όγκους δεν υπάρχει κάποια ομόφωνη γνώμη. Κάποιοι προτείνουν οισοφαγογαστρεκτομή που επιτρέπει λεμφαδενικό καθαρισμό των κοιλιακών λεμφαδένων και των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου ενώ άλλοι προτείνουν εκτεταμένη ολική γαστρεκτομή με διατηρηματική παρασκευή του οπίσθιου μεσοθωρακίου. Μελέτες που συνέκριναν τις δύο αυτές τεχνικές έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα. Οι Black et al. σε μία αναδρομική μελέτη συνέκριναν 56 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οισοφαγογαστρεκτομή με 186 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διατηρηματική εκτεταμένη γαστρεκτομή. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στις δύο τεχνικές όσον αφορά την R0 εκτομή και τον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων αλλά ανέδειξαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης στο γκρουπ της Ivor –Lewis. Επίσης, φαίνεται τα ποσοστά διαφυγής από την αναστόμωση να είναι υψηλότερα στην εκτεταμένη γαστρεκτομή από την οισοφαγεκτομή που ερμηνεύεται πιθανά από την δυσκολότερη πρόσβαση διατηρηματικά (Black) .

Σε μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε δεδομένα από 11 μελέτες και 18.585 ασθενείς έγινε σύγκριση της οισοφαγεκτομής ($n = 8618$) και της ολικής γαστρεκτομής ($n = 9967$) για όγκους τύπου II κατά Siewert. Δεν αναδείχθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα ποσοστά διαφυγής και R0 εκτομής ωστόσο οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική γαστρεκτομή είχαν χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας στις πρώτες 30 ημέρες και καλύτερα ποσοστά ολικής 5ετούς επιβίωσης σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε οισοφαγεκτομή. Σημειώνεται από τους συγγραφείς ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά όταν εξαιρέθηκαν από την ανάλυση 2 μεγάλες μελέτες. (Walmsley J)

Το 2014 οι L. Haverkamp (Haverkamp L) έκαναν μία συγκριτική μελέτη για να αναδείξουν την καλύτερη προσέγγιση για τους καρκίνους της ΓΟΣ και συμπέραναν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το ογκολογικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή φαίνεται να έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής.

Άξια αναφοράς είναι μία μελέτη του 2021 στην οποία εξετάστηκαν τα παρασκευάσματα από ασθενείς με καρκίνο ΓΟΣ τύπου II κατά Siewert οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ολική γαστρεκτομή με D2 λεμφαδενικό καθαρισμό. Στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσει την λεμφαδενική μετάσταση στους σταθμούς 5 και 6. Υπήρχαν 142 περιστατικά με τύπου II Siewert καρκίνο ΓΟΣ με το θετικό ποσοστό λεμφαδένων No.5 να είναι 10,81% (8/74), και το θετικό ποσοστό λεμφαδένων No.6 8,33% (11/132). Οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες No.5 και No.6 δεν συσχετίστηκαν με το φύλο, την ηλικία, τη μέγιστη διάμετρο του όγκου, τη θέση (αριστερά/ δεξιά της καρδιάς) ($P > 0,05$) και συσχετίστηκαν με το βάθος διήθησης, το βαθμό διαφοροποίησης, τις νευρικές και τις αγγειακές διηθήσεις ($P < 0,05$). Στην ομάδα με θετικούς λεμφαδένες σταθμού No. 5, η 3ετής Συνολική Επιβίωση (ΣΥ) ήταν 25,0%, και στο γκρουπ με αρνητικούς λεμφαδένες στο σταθμό No. 5 η ολική επιβίωση στην 5ετία ήταν 57,8%, το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό ($P < 0,05$). Η 3-ετές ολική επιβίωση ήταν 18,2% στην θετική No.6 ομάδα λεμφαδένων και 53,8% στην αρνητική ομάδα No.6 λεμφαδένων και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($P < 0,05$). Για τους όγκους ΓΟΣ τύπου II Siewert, το ποσοστό μετάστασης στους λεμφαδένες ήταν υψηλότερο στις ομάδες No. 5 και No. 6 όταν ο όγκος διηθούσε όλα τα στρώματα του γαστρικού τοιχώματος και ήταν χαμηλής διαφοροποίησης με αγγειακές και νευριδιακές διηθήσεις που δείχνει ότι οι όγκοι αυτοί μπορεί να είναι αντιμετωπίζονται αποτελεσματικότερα με ολική γαστρεκτομή και D2 λεμφαδενικό καθαρισμό (Zhang X) .

Παρακάτω αναλύονται οι διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές που προτείνονται στην βιβλιογραφία για τους καρκίνους της γαστροοισοφαγικής συμβολής.

i. Θωρακοκοιλιακή Οισοφαγεκτομή (Ivor Lewis Οισοφαγογαστρεκτομή)

Η επέμβαση αυτή περιλαμβάνει συνδυασμό κοιλιακού χρόνου (λαπαροσκοπικά ή με λαπαροτομία) και θωρακικού χρόνου με δεξιά θωρακοτομή ή θωρακοσκόπηση με τη δημιουργία μιας οισοφαγογαστρικής αναστόμωσης ενδοθωρακικά. Η επέμβαση ξεκινάει είτε λαπαροσκοπικά ή με λαπαροτομία με πρώτο στόχο την κινητοποίηση του στομάχου. Κύριο μέλημα είναι να διατηρηθεί η δεξιά γαστροεπιπλοική αρτηρία ώστε να είναι ακέραια η αιμάτωση του νέου γαστρικού σωλήνα. Σε αυτό το σημείο εκτελείται ο λεμφαδενικός καθαρισμός των ενδοκοιλιακών λεμφαδένων. Στο επόμενο βήμα προχωράμε είτε με θωρακοσκόπηση ή με δεξιά θωρακοτομή στο οποίο γίνεται παρασκευή και εκτομή του οισοφάγου και καθαρισμός των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου. Στο τελικό βήμα διενεργείται η οισοφαγογαστρική αναστόμωση η οποία είναι υψηλή, πάνω από την άζυγο φλέβα. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι βελτιώνει την πρόσβαση και στα δύο πεδία – ενδοπεριτοναικά και ενδοθωρακικά – με αποτέλεσμα να είναι ευκολότερος ο λεμφαδενικός καθαρισμός αλλά και η επίτευξη καλύτερων ορίων εκτομής να είναι πιο εύκολη. Το μειονέκτημα αυτής της χειρουργικής τεχνικής έγκειται στην ενδοθωρακική τοποθεσία της αναστόμωσης. Σε περίπτωση διαφυγής τα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας είναι πάνω από 65% (Price, Nichols και Harmsen) και επίσης παρατηρείται μεγάλη επίπτωση σοβαρής παλινδρόμησης σε 3-20% των ασθενών (Orringer, Marshall and Iannettoni) .

ii. **Θωρακοκοιλιακή οισοφαγεκτομή με τραχηλική αναστόμωση (McKeown Οισοφαγεκτομή)**

Η McKeown οισοφαγεκτομή είναι μία χειρουργική επέμβαση 3 σταδίων. Συνδυάζει την διατρηματική και την θωρακική προσέγγιση στην παρασκευή του οισοφάγου και τον λεμφαδενικό καθαρισμό και συμπεριλαμβάνει μία οισοφαγογαστρική αναστόμωση στον τράχηλο. Στο πρώτο βήμα γίνεται η en-block εκτομή του οισοφάγου και των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου και του ανώτερου τμήματος του στομάχου από μία δεξιά θωρακοτομή ή θωρακοσκόπηση. Στο δεύτερο βήμα, κινητοποιείται ο στόμαχος και δημιουργείται ο νεοοισοφάγος μέσω λαπαροτομίας ή λαπαροσκόπησης. Στο τελευταίο βήμα, πραγματοποιείται η οισοφαγογαστρική αναστόμωση στον τράχηλο, σε υψηλότερο επίπεδο από την Ivor – Lewis φυσικά από μία αριστερή τραχηλική τομή. Το κυριότερο πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι η πιθανά πιο εύκολη διαχείριση της διαφυγής, η οποία θα είναι στον τράχηλο αντί του μεσοθωρακίου. Ωστόσο, αυτό το επιχείρημα φαίνεται να μην υποστηρίζεται από την βιβλιογραφία. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που συνέκριναν την Ivor-Lewis (1857 ασθενείς) με την McKeown (1434 ασθενείς) φάνηκε ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε Ivor-Lewis είχαν χαμηλότερα ποσοστά διαφυγής όλων των βαθμών, κάκωσης του παλίνδρομου λαρυγγικού και μικρότερη νοσηλεία. Οι διαφυγές βαθμού ≥ 2 , ο χυλοθώρακας, η μετεγχειρητική θνητότητα, ο χειρουργικός χρόνος, η απώλεια αίματος, τα ποσοστά R0 εκτομής και ο λεμφαδενικός καθαρισμός ήταν παράγοντες που δεν σημειώθηκε κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο επεμβάσεις (Xing, Hu και Wang). Σε μία μετα-ανάλυση του 2017 οι συγγραφείς συμπεριέλαβαν 5 μελέτες και ανέδειξαν υψηλότερα ποσοστά διαφυγής στην McKeown τεχνική (5,2% στην McKeown σε σχέση με το 4,7% της Ivor-Lewis) και χαμηλότερα ποσοστά κάκωσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου στο γκρουπ της Ivor -Lewis (Van Workum). Πλεονεκτήματα της McKeown είναι τα μικρότερα ποσοστά παλινδρόμησης και η δυνατότητα μεγαλύτερης εκτομής στο κεντρικό τμήμα του παρασκευάσματος (Kurtom και Kaplan, Esophagus and Gastrointestinal Junction Tumors).

iii. **Διατρηματική Οισοφαγογαστρεκτομή**

Η διατρηματική οισοφαγεκτομή εκτελείται με συνδυασμό λαπαροτομίας και αριστερής τραχηλικής τομής. Ο θωρακικός οισοφάγος παρασκευάζεται από το θωρακικό τμήμα και από τον τράχηλο. Ο γαστρικός νεοοισοφάγος ανασύρεται στον τράχηλο και διενεργείται οισοφαγογαστρική αναστόμωση στο σημείο αυτό. Τα μειονεκτήματα της τεχνικής αυτής περιλαμβάνουν την μειωμένη πρόσβαση στο μεσοθωράκιο με αποτέλεσμα να μην εκτελείται πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός και η παρασκευή του οισοφάγου να γίνεται χωρίς οπτική επαφή (Kurtom και Kaplan, Esophagus and Gastrointestinal Junction Tumors.). Το 2021 δημοσιεύθηκε μία μελέτη του κέντρου ανωτέρου πεπτικού της Δανίας στην οποία συνέκριναν την επίπτωση της διαφυγής στους ασθενείς στις 3 τεχνικές που έχουμε αναλύσει μέχρι στιγμής (Ivor – Lewis, McKeown, διατρηματική οισοφαγεκτομή). Εκτιμήθηκαν δεδομένα από 1030 ασθενείς με αναστομωτική διαφυγή μετά από διατρηματική (n=287), McKeown (n=397) και Ivor Lewis (n=346) οισοφαγεκτομή. Η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν 4,5% σε ασθενείς με διαφυγή από διατρηματική, 8,1% από

McKeown και 8,1% από Ivor Lewis. Μετά από διόρθωση εξωτερικών παραγόντων, η διαφυγή μετά την διατρηματική οισοφαγεκτομή είχε μικρότερη θνητότητα ενώ οι άλλες δύο τεχνικές είχαν παρόμοια αποτελέσματα. Τα ποσοστά επανεπέμβασης ήταν 24% μετά από διατρηματική οισοφαγεκτομή, 40,6% μετά από McKeown και 41,3% μετά από Ivor Lewis. Οι επανεισαγωγές στη ΜΕΘ ήταν 24% στην διατρηματική, 37,8% στην McKeown και 43,4% στην Ivor Lewis. Αυτή η μελέτη ανέδειξε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις κλινικές επιπτώσεις και στις διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές. Υποστηρίζει την υπόθεση επίσης, ότι η διαφυγή στον τράχηλο είναι λιγότερο επιβαρυντική από των ενδοθωρακική διαφυγή. (Verstegen MHP)

iv. Διατρηματική Άπω οισοφαγεκτομή με ολική γαστρεκτομή

Η προσέγγιση αυτή είναι εξ ολοκλήρου ενδοκοιλιακή. Η επέμβαση περιλαμβάνει ολική γαστρεκτομή με εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό (λεμφαδένες περιγαστρικούς, της κοιλιακής αρτηρίας, της σπληνικής αρτηρίας, της ηπατικής αρτηρίας και τους κατώτερους μεσοθωρακικούς). Ο άπω οισοφάγος παρασκευάζεται και γίνεται η εκτομή του μέσω του διαφραγματικού τρήματος, με πρόσβαση στο οπίσθιο μεσοθωράκιο. Από το τρήμα γίνεται η αποκατάσταση με οισοφαγονησιδική αναστόμωση με Roux-en-Y ανακατασκευή.

v. Διατρηματική ή διαθωρακική οισοφαγεκτομή;

Η διαθωρακική προσέγγιση του οισοφάγου, με όλες τις προαναφερθείσες τεχνικές, έχει το πλεονέκτημα της καλύτερης παρασκευής του οργάνου και επίτευξης ευκολότερα ελεύθερων ορίων εκτομής αλλά σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά εγχειρητικού στρες και υψηλότερα ποσοστά θανατηφόρων επιπλοκών σε σχέση με την διατρηματική προσέγγιση. Από την άλλη πλευρά, η διατρηματική προσέγγιση είναι μία επέμβαση που παρολα τα πλεονεκτήματα που αναφέρθηκαν δεν παρέχει καλό παράθυρο παρασκευής του οισοφάγου. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 220 ασθενείς με άπω οισοφαγικό και καρκίνο στη ΓΟΣ με στόχο να συγκρίνει την διατρηματική οισοφαγεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό του κατώτερου μεσοθωρακίου και της άνω κοιλίας και την θωρακοκοιλιακή οισοφαγεκτομή με τον ίδιο λεμφαδενικό καθαρισμό. Δεν βρέθηκαν διαφορές όσον αφορά την R0 εκτομή, την ενδονοσοκομειακή θνητότητα και τα ποσοστά διαφυγής από την αναστόμωση. Η διαθωρακική προσέγγιση ήταν ανώτερη όσον αφορά το νούμερο των εξαιρεθέντων λεμφαδένων (31 και 16- $p < 0.001$) αλλά σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά αναπνευστικής αιτιολογίας νοσηρότητας (57% και 27% - $p < 0.001$) (Hulscher, van Sandick and de Boer) .Επίσης, δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελεύθερη νόσου 5ετία και στην ολική 5ετή επιβίωση (Omluo, Lagarde και Hulscher) . Στη μελέτη JCOG9502 που συγκρίνει την διαθωρακική με τη διατρηματική επέμβαση, η διατρηματική σχετίστηκε με καλύτερη 5ετή επιβίωση (52.3% vs. 37.9%), με μικρότερη θνητότητα (34% vs. 49%) και χαμηλότερα ποσοστά πνευμονίας (4% vs. 13%) (Sasako, Sano και Yamamoto).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σε εννέα αναδρομικές μελέτες και δύο RCTs που αφορούσαν 2331 περιπτώσεις καρκίνου ΓΟΣ τύπου II Siewert, συνέκρινε διατρηματικές και διαθωρακικές χειρουργικές προσεγγίσεις (Wu, Shang και Du) . Σε ό,τι αφορά το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα, η διατρηματική ομάδα παρουσίασε μικρότερη διεγχειρητική

απώλεια αίματος, μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και μικρότερη συχνότητα πνευμονικών επιπλοκών από τη διαθωρακική ομάδα. Επίσης, δεν βρέθηκαν διαφορές σχετικά με τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, την εκτομή R0, τον αριθμό των λεμφαδένων που έχουν αφαιρεθεί, το ποσοστό περιεγχειρητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας και το ποσοστό επιπλοκών στην κοιλιακή χώρα και το ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής(4,4% στη διαθωρακική έναντι 6,0% στη διατηρηματική ομάδα). Όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη ογκολογική έκβαση, η διατηρηματική προσέγγιση φαίνεται να εγγυάται μεγαλύτερη συνολική επιβίωση από τη διαθωρακική προσέγγιση τόσο στα τρία όσο και στα πέντε χρόνια, και αυτή η διαφορά είναι υψηλότερη για καρκίνους ΓΟΣ με διήθηση οισοφάγου μικρότερη από 4 cm (Wu, Shang και Du)

vi. Ολική ή Κεντρική Γαστρεκτομή

Η αναγκαιότητα μερικής ή ολικής γαστρεκτομής διερευνήθηκε για όγκους ΓΟΣ Siewert τύπου II. Για όγκους τύπου II κατά Siewert, η εκτομή της άνω περιγαστρικής περιοχής, των περιπαγκρεατικών και των περιαορτικών λεμφαδένων ήταν απαραίτητοι. Η ογκολογική αναγκαιότητα των κατώτερου περιγαστρικών λεμφαδένων ήταν σχετικά χαμηλή, υποδηλώνοντας ότι η ολική γαστρεκτομή ήταν περιττή και η εγγύς γαστρεκτομή ή οισοφαγεκτομή με ανακατασκευή γαστρικού σωλήνα ήταν επαρκής. Από ογκολογική σκοπιά η κεντρική γαστρεκτομή με διατηρηματική προσέγγιση και παρασκευή των κατώτερων μεσοθωρακικών λεμφαδένων θα μπορούσε να είναι εφικτή και σωστή. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, αναλύθηκαν 12 μελέτες (1734 ασθενείς)στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της ολικής και μερικής γαστρεκτομής στον καρκίνο Siewert II/III (Möniq, Ott και Gockel). Η μερική γαστρεκτομή φάνηκε να μειώνει τον χειρουργικό χρόνο και την διεγχειρητική αιμορραγία και να βελτιώνει την μακροπρόθεσμη διατροφική κατάσταση. Ωστόσο, αυτή η διαδικασία συνδέθηκε με κίνδυνο αναστομωτικής στένωσης και οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση. Επιπλέον, το ογκολογικό αποτέλεσμα δεν ήταν διαφορετικό από το αποτέλεσμα μετά από ολική γαστρεκτομή. Αυτή η μετανάλυση προτείνει τη διενέργεια μερικής γαστρεκτομής, η οποία εγγυάται την ίδια ογκολογική έκβαση με την ολική γαστρεκτομή, διατηρώντας καλύτερη διατροφική κατάσταση (Möniq, Ott και Gockel) .

Σύμφωνα με το μεταστατικό πρότυπο λεμφικής παροχέτευσης, οι όγκοι Siewert τύπου I πρέπει να αντιμετωπιστούν με θωρακοκοιλιακή υφολική οισοφαγεκτομή με εγγύς γαστρική εκτομή. Οι καρκίνοι Siewert τύπου III θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ολική γαστρεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό D2, και με διατηρηματική εκτομή του περιφερικού οισοφάγου. Οι καρκίνοι Siewert τύπου II μπορούν να αντιμετωπιστούν τόσο με κοιλιακή ή διατηρηματική ολική γαστρεκτομή με περιφερική οισοφαγεκτομή και οισοφαγονησιδική αναστόμωση παρά με διαθωρακική υφολική οισοφαγεκτομή (Ivor Lewis) με ανακατασκευή γαστρικού σωλήνα και υψηλή ενδοθωρακική οισοφάγοαστροστομία (Möniq, Ott και Gockel). Σε περίπτωση εκτεταμένης γαστρικής και οισοφαγικής διήθησης από τον όγκο, μπορεί να απαιτηθεί μία διαθωρακική υφολική οισοφαγεκτομή, ολική γαστρεκτομή και ανακατασκευή με παχύ έντερο. Το κρίσιμο βήμα κατά την θωρακοκοιλιακή προσέγγιση στον καρκίνο Siewert τύπου II είναι οισοφαγικό όριο εκτομής. Πρέπει να επιτευχθεί ένα

ελεύθερο όριο μακροσκοπικά τουλάχιστον 2 εκατοστών από τον όγκο στο φρέσκο παρασκεύασμα και η αναστόμωση στο κατώτερο μεσοθωράκιο πρέπει να είναι τεχνικά χωρίς συμβιβασμούς σε ασφαλείς συνθήκες (Mine, Sano και Hiki) . Μερικοί συγγραφείς συνιστούν τη διενέργεια, ως πρώτο βήμα, τη Παρασκευή του περιφερικού οισοφάγου και τη λήψη αρνητικού ορίου για να καταστεί δυνατή η ανάρτηση του νεοοισοφάγου από τον στόμαχο ενώ αν υπάρχει θετικό όριο εκτομής προχωρούν σε διαθωρακική οισοφαγεκτομή (Hölscher και Law) . Εάν δεν μπορεί να ληφθεί σωστό όριο εκτομής θα πρέπει να γίνει διαθωρακική οισοφαγεκτομή.

vii. Ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι

Όσον αφορά την χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου της ΓΟΣ οι ελάχιστα επεμβατικές προσεγγίσεις (λαπαροσκοπικές και ρομποτικές) φαίνεται να σχετίζονται με χαμηλότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα, ταχύτερη λειτουργική αποκατάσταση και καλύτερη ποιότητα ζωής στον 1 χρόνο από το χειρουργείο. Όσον αφορά την ογκολογική έκβαση, οι ελάχιστα επεμβατικές προσεγγίσεις φαίνονται τουλάχιστον μη κατώτερες από την ανοιχτή προσέγγιση (Biere, Van Berge Henegouwen and Maas) (van der Sluis, van der Horst and May) . Η γαλλική μελέτη MIRO, αναλύοντας τον ρόλο της ελάχιστα επεμβατικής προσέγγισης στη θωρακική φάση της οισοφαγογαστρεκτομής, ανέφερε μειωμένη μετεγχειρητική νοσηρότητα και, ειδικότερα, σχετιζόμενη με τις αναπνευστικές επιπλοκές (Briez, Piessen και Bonnetain) . Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέλυσε τα αποτελέσματα εννέα μελετών, με συνολικά 2149 ασθενείς με καρκίνο ΓΟΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λαπαροσκοπική (1136 περιπτώσεις) ή ανοιχτή οισοφαγογαστρεκτομή με διατηρηματική προσέγγιση (1013 περιπτώσεις) (Chen, He και Liao) . Σε σύγκριση με το ανοικτό χειρουργείο, η λαπαροσκοπική προσέγγιση συνδέθηκε με μεγαλύτερο χειρουργικό χρόνο και λιγότερη απώλεια αίματος. Δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς τον αριθμό των λεμφαδένων που συλλέχθηκαν. Η λαπαροσκοπική χειρουργική σχετίστηκε με μικρότερη μετεγχειρητική νοσηλεία σε σχέση με την ανοιχτή προσέγγιση, αλλά δεν βρέθηκαν διαφορές ως προς το συνολικό ποσοστό μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές σχετικά με τη συνολική επιβίωση στη 2ετία; Επιπλέον, η λαπαροσκοπική προσέγγιση συσχετίστηκε με καλύτερη επιβίωση συνολικά στην 5ετία. Ωστόσο, η ελάχιστα επεμβατική οισοφαγογαστρεκτομή θεωρήθηκε εξελισσόμενο έργο και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν λαπαροσκοπικές και ανοιχτές προσεγγίσεις για διατηρηματική οισοφαγογαστρεκτομή για καρκίνο της ΓΟΣ. Επιπλέον, η ανοιχτή οισοφαγεκτομή μπορεί να προτιμάται έναντι μιας μίνι-επεμβατικής προσέγγισης για ορισμένους ασθενείς με προηγούμενη επέμβαση στην κοιλιακή χώρα, με μεγάλους και/ή ογκώδεις όγκους, με πιθανώς μη χρηστικό γαστρικό σωλήνα και με δυσκολία στον λεμφαδενικό καθαρισμό και οι ανοιχτές διαδικασίες θα πρέπει να αντικατασταθούν με μίνι επεμβατικές προσεγγίσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε αυτούς με σημαντικές συννοσηρότητες . (Levy, Wizorek και Shende)

Οι Wei et al. δημοσίευσαν το 2016 μία μετανάλυση που περιελάμβανε 1549 ασθενείς, από 13 μελέτες, που υποβλήθηκαν είτε σε ανοιχτή ή σε θωρακοσκοπική-λαπαροσκοπική οισοφαγεκτομή. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη θωρακοσκοπική-λαπαροσκοπική οισοφαγεκτομή είχαν χαμηλότερα ποσοστά συνολικών επιπλοκών (σχετικός κίνδυνος 1,20, 95 % CI 1,08-1,34, p = 0,0009), επιμόλυνσης τραύματος,

πνευμονικές επιπλοκές και μικρότερη διεγχειρητική απώλεια αίματος. Επιπλέον, η μελέτη μας έδειξε ότι η συνδυασμένη θωρακοσκοπική-λαπαροσκοπική οισοφαγεκτομή δεν έθετε σε κίνδυνο το ποσοστό επιβίωσης στην 5ετία(κίνδυνος 0,920, 95 % CI 0,720-1,176, $p = 0,505$) και ακόμη βελτίωσε το ποσοστό επιβίωσης στη 2ετία. Η θνησιμότητα 30 ημερών και άλλες κοινές νοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της αναστομωτικής διαφυγής, της αναστομωτικής στένωσης, της πνευμονίας, του χυλοθώρακα, της αρρυθμίας ή της κάκωσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ της συνδυασμένης θωρακοσκοπικής-λαπαροσκοπικής οισοφαγεκτομής ($p > 0.05$). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συνδυασμένη θωρακοσκοπική-λαπαροσκοπική οισοφαγεκτομή είναι μια εφικτή και αξιόπιστη χειρουργική επέμβαση που μπορεί να πετύχει μακροπρόθεσμα ποσοστά επιβίωσης και να μειώσει τις περιεγχειρητικές επιπλοκές (Guo W).

Σε μία συστηματική ανασκόπηση του 2022 έγινε σύγκριση μεταξύ της λαπαροσκοπικής και της ανοιχτής γαστρεκτομής για όγκους ΓΟΣ τύπου II και III κατά Siewert. Συμπεριλήφθηκαν δέκα δημοσιεύσεις από 10 ιατρικά κέντρα, με 1.516 περιπτώσεις από την ομάδα της λαπαροσκοπικής γαστρεκτομής και 1.219 από την ομάδα της ανοιχτής. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η ομάδα της λαπαροσκοπικής ήταν ανώτερη από την ομάδα της ανοιχτής σε διεγχειρητική απώλεια αίματος, χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, λεμφαδενικό καθαρισμό, χρόνο μέχρι την κινητοποίηση, χρόνο για έναρξη σίτισης, στην 5ετή συνολική επιβίωση και στην ελεύθερη νόσου 5ετία. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς το χρόνο επέμβασης, τις συνολικές επιπλοκές, το εγγύς όριο, το περιφερικό όριο, την πνευμονία, την αναστομωτική διαφυγή, τη θνησιμότητα, τον ειλεό ή την όποια λοίμωξη. Σε σύγκριση με την ανοιχτή γαστρεκτομή, το γκρουπ της λαπαροσκοπικής σχετίζεται με καλύτερα χειρουργικά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στους όγκους Siewert τύπου II/III. Η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή είναι μια ασφαλής και εφικτή επιλογή για τη θεραπεία του όγκων Siewert τύπου II/III. Ωστόσο, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι απαιτούνται μελέτες με μεγάλα μεγέθη δειγμάτων, μεγάλες περιόδους παρακολούθησης και αυστηρούς σχεδιασμούς για επαλήθευση. (Wu M)

viii. Εκτομή συνδυασμένη με μεταστασεκτομή

Στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών εξετάζεται όλο και περισσότερο ο συνδυασμός των θεραπευτικών επιλογών για μεταστατικούς όγκους ΓΟΣ μικρού όγκου (ολιγομεταστατικές). Σε μία κλινική μελέτη στη Γερμανία, ασθενείς με ολιγομεταστατική νόσο έλαβαν τουλάχιστον 4 κύκλους χημειοθεραπείας με FLOT (φθοριουρακίλη, λευκοβορίνη, οξαλιπλατίνη και δοξεταξέλη) και προχώρησαν σε χειρουργική εκτομή εάν η επανασταδιοποίηση (με χρήση υπολογιστικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας) έδειξε πιθανότητα εκτομής με ελεύθερα όρια (R0) του πρωτοπαθούς όγκου και πλήρη μακροσκοπική, τουλάχιστον, εκτομή των μεταστατικών βλαβών. Το 60% των ασθενών οδηγήθηκε στο χειρουργείο και αυτοί εμφάνισαν συνολική επιβίωση 31,3 μήνες (95% CI, 18,9-ανώτατο επίπεδο δεν επιτεύχθηκε) ανώτερη σε σχέση με τους ασθενείς που δε προχώρησαν σε χειρουργική επέμβαση - 15,9 μήνες (95% CI, 7,1-22,9). (Al-Batran SE) Όλα

αυτά πρέπει να εξεταστούν σε πολύ μεγαλύτερα δείγματα φυσικά για να ενταχθούν στην καθημερινή πρακτική.

Ε. Τοπικά εκτεταμένος καρκίνος Γαστροοισοφαγικής Συμβολής

Η χειρουργική επέμβαση αντιπροσωπεύει τον ακρογωνιαίο λίθο της ριζικής θεραπείας για τον καρκίνο της ΓΟΣ σε πρώιμο στάδιο (cT1 cN0 cM0) και είναι η θεραπεία εκλογής. Στην περίπτωση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου (cT2-cT4 ή cN1-cN3, cM0), συνιστάται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες η νεοεπικουρική ή περιεγχειρητική θεραπεία (Obermannová, Alsina και Cervantes).

vi. Προεγχειρητική Χημειοθεραπεία

Τα πλεονεκτήματα της νεοεπικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας σε χειρουργήσιμη νόσο αξιολογήθηκαν από τους van Hagen et al. μέσω της μελέτης CROSS (van Hagen, Hulshof and van Lanschoot) ,στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με εξαιρέσιμο τοπικά προχωρημένο οισοφαγικό καρκίνο ή καρκίνο της ΓΟΣ με πλακώδες τύπο ή αδενοκαρκίνωμα. Έγινε τυχαία ομαδοποίηση των ασθενών σε δύο ομάδες: ασθενείς που χειρουργήθηκαν αρχικά και ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία. Σημειώνεται ότι το 25% των ασθενών είχαν καρκίνο στη ΓΟΣ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στην συνολική επιβίωση (3 και 5 χρόνια) με σημαντικά οφέλη ως προς τα προγνωστικά στοιχεία στο αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης (αξιοσημείωτο ποσοστό παθολογικής πλήρους ανταπόκρισης ((pCR, 29%)) για όσους έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία και μικρότερα ποσοστά λεμφαδενικής διασποράς. Το πρόγραμμα του νεοεπικουρικού σχήματος περιλαμβάνει ταυτόχρονη χημειοθεραπεία με εβδομαδιαία χορήγηση καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης και με συνολική δόση της ακτινοθεραπείας στα 41,2 Gy στη συμβατική κλασμάτωση. Ο συνδυασμός της χημειοακτινοβολίας έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη από τη σκετη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία στη μελέτη που διεξήχθη από τους Burmeister et al. (Burmeister, Thomas and Burmeister)στην οποία τυχαιοποίησε 75 ασθενείς σε μια δοκιμή φάσης II που έλαβαν είτε χημειοθεραπεία ή 35 Gy με χημειοακτινοθεραπεία, επιτυγχάνοντας καλύτερη ιστοπαθολογικά αποτελέσματα (ποσοστά pCR και εκτομή R1) στη μέθοδο με τη συνδυασμένη χημειοακτινοβολία. Επιπλέον, σε μία μελέτη φάσης III, οι Stahl et al. [60] τυχαιοποίησαν 126 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του κατώτερου οισοφάγου και της καρδιάς (Siewert I-III) για να λάβουν μόνο χημειοθεραπεία έναντι χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με ακτινοβολία σε προεγχειρητικές συνθήκες, στην οποία αναδείχθηκαν καλύτερα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης pCR και καλύτερα ποσοστά ελεύθερων διήθησης λεμφαδένων στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας.

vii. Περιεγχειρητική Χημειοθεραπεία

Η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι μια άλλη προσέγγιση που προτάθηκε σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης MAGIC (Cunningham, Allum και Stenning). Σε αυτή τη μελέτη, οι Cunningham et al. συμπεριέλαβαν ασθενείς με καρκίνο στομάχου, ΓΟΣ ή του περιφερικού οισοφάγου για να λάβουν τρεις προεγχειρητικούς κύκλους και τρεις μετεγχειρητικούς κύκλους χημειοθεραπείας (πρόγραμμα: για τη μέρα 1 επιρουβικίνη, 50 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος, σισπλατίνη, 60 mg ανά τετραγωνικό μέτρο και συνεχής έγχυση φθοριοουρακίλης, 200 mg ανά τετραγωνικό μέτρο την ημέρα για 21 ημέρες) έναντι μόνο χειρουργείου. Τα αποτελέσματα της δοκιμής έδειξαν οφέλη όσον αφορά τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου. Αυτή η προσέγγιση προτάθηκε για αδενοκαρκινώματα της ΓΟΣ και κυρίως για όγκους τύπου III κατά Siewert.

viii. Τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες - Η επιλογή του καλύτερου θεραπευτικού συνδυασμού

Η προοδευτική συσσώρευση αποδεικτικών στοιχείων για την υποστήριξη της νεοεπικουρικής ακτινοχημειοθεραπείας έναντι της χειρουργικής επέμβασης από τη δοκιμή CROSS και την περιεγχειρητική χημειοθεραπεία έναντι μόνο της χειρουργικής επέμβασης από τη δοκιμή MAGIC σε διαφορετικά περιβάλλοντα οδήγησε στην εμφάνιση ενός σημαντικού ερωτήματος που πρέπει να απαντηθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες: ποια θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να προτείνουμε στον ασθενή. Οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζουν δύο διαφορετικά είδη ασθενών με καρκίνο ΓΟΣ σύμφωνα με την ταξινόμηση Siewert: η ακτινοχημειοθεραπεία συνιστάται για ασθενείς που διαγιγνώσκονται με αδενοκαρκίνωμα Siewert τύπου I και II (National Comprehensive Cancer Network), ενώ η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία συνιστάται για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα ΓΟΣ τύπου III κατά Siewert και αντιμετωπίζονται αντιστοίχως με τον καρκίνο του στομάχου. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες προτείνουν και τις δύο επιλογές για καρκίνο της ΓΟΣ στο πλαίσιο του καρκίνου του οισοφάγου, με την σύσταση ότι, χωρίς αδιαμφισβήτητα στοιχεία, η ακτινοχημειοθεραπεία θα πρέπει να προτείνεται, όπως και γίνεται σε πολλά κέντρα, στην περίπτωση ασθενών με καρκίνο τύπου I και II κατά Siewert ενώ σε τύπου III κατά Siewert προτείνεται περιεγχειρητική χημειοθεραπεία. Μάλιστα, σύμφωνα με την αναδρομική μελέτη που δημοσίευσαν οι Anderegg et al. [62], ασθενείς που προσβλήθηκαν από καρκίνο του οισοφάγου ή της ΓΟΣ που υποβλήθηκαν σε νεοεπικουρική χημειοακτινοβολία είχαν καλύτερη αποδοτικότητα με μικρότερη συχνότητα σοβαρών τοξικοτήτων σε σύγκριση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε περιεγχειρητική χημειοθεραπεία, διατηρώντας παρόμοια αποτελέσματα στη χειρουργική επέμβαση (R0

εκτομή) και στην επιβίωση (μέση συνολική επιβίωση). Οι συγγραφείς δεν κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς σύμφωνα με την ταξινόμηση Siewert, αλλά σύμφωνα με τη χειρουργική προσέγγιση και μόνο ένας ασθενής υποβλήθηκε σε ολική γαστρεκτομή. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι υπάρχει μια σαφής υπεροχή ασθενών με καρκίνο τύπου I και II κατά Siewert στα δεδομένα. Ωστόσο, αυτή η επιλογή δεν υποστηρίζεται από υψηλού επιπέδου επιστημονικά δεδομένα επί του παρόντος και βρίσκονται σε εξέλιξη

τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση και την επαλήθευση της εγκυρότητας αυτής της προσέγγισης.

ix. Οριστική Χημειοακτινοβολία

Οι ασθενείς που νοσούν από μη – μεταστατικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο της ΓΟΣ με κακή γενική κατάσταση που δεν επιτρέπει χειρουργείο ή από μη εξαιρέσιμο καρκίνο είναι υποψήφιοι για παρηγορητική χημειοακτινοθεραπεία. Ως συνολική δόση ακτινοθεραπείας συστήνεται η χορήγηση 50-50.4 Gy.

x. Μοντέλα επικουρικής θεραπείας

Το αποτέλεσμα της παθολογοανατομικής έκθεσης του χειρουργείου πρέπει να αναλύεται από την ομάδα του υπεύθυνου ογκολογικού συμβουλίου για να εκτιμηθεί η ανάγκη επικουρικής θεραπείας. Αν δεν έχει λάβει νεοεπικουρική θεραπεία ο ασθενής και η βιοψία αναδεικνύει θετικά όρια εκτομής, pT3 νόσο, θετικούς λεμφαδένες, στοιχεία νευραγγειακής διήθησης και υψηλής κακοήθειας νόσο τότε ο ασθενής μπορεί να λάβει επικουρική χημειοακτινοθεραπεία για να μειωθεί ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της NCCN σχολιάζουν την επικουρική θεραπεία στο πλαίσιο του ιστολογικού τύπου και θεωρούν το πλακώδες υπότυπο ως καρκίνο του περιφερικού οισοφάγου. Έτσι όσον αφορά τα αδενοκαρκινώματα της ΓΟΣ συστήνουν επικουρική θεραπεία σε όσους δεν έλαβαν προεγχειρητική ή περιεγχειρητική θεραπεία σύμφωνα με τις παρακάτω ενδείξεις:

1. Σε R0 εκτομή αδενοκαρκινώματος της ΓΟΣ θα πρέπει να γίνει σύσταση για επικουρική θεραπεία αν υπάρχουν παθολογικοί λεμφαδένες ή αν το στάδιο είναι pT3 – pT4a. Για τους όγκους με pT2N0 και R0 εκτομή θα πρέπει να τεθεί υπό συζήτηση η επικουρική θεραπεία αν υπάρχουν παράγοντες υψηλού κινδύνου όπως κακή διαφοροποίηση, υψηλού βαθμού κακοήθεια, περινευραγγειακή και περιλεμφική διήθηση ή όταν ο ασθενής είναι κάτω από 50 ετών.
2. Σε R1 εκτομή καρκίνου ΓΟΣ που δεν έχει λάβει προεγχειρητική θεραπεία θα πρέπει να συζητηθεί η λήψη επικουρικής θεραπείας ανεξάρτητα του σταδίου. Σε R2 εκτομή συστήνεται χημειοακτινοθεραπεία ή παρηγορική θεραπεία.

Σε όγκο της ΓΟΣ που έχει λάβει προεγχειρητικά θεραπεία συστήνεται:

1. Σε R0 εκτομή να ολοκληρωθούν οι κύκλοι της χημειοθεραπείας –να λάβει τους υπολειπόμενους 3 κύκλους αν έχει λάβει τους 3 προεγχειρητικούς.
2. Σε μικροσκοπικά θετικά όρια, R1 εκτομή, γίνεται σύσταση για επανεπέμβαση ή χημειοακτινοβολία αν δεν έχει ήδη λάβει ο ασθενής.

3. Σε μακροσκοπικά θετικά όρια, R2 εκτομή, γίνεται σύσταση για χημειοακτινοθεραπεία αν δεν έχει ήδη λάβει ο ασθενής και παρηγορική θεραπεία.

Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, οι αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ως πλήρη δόση της ακτινοθεραπείας στα 45-50.4 Gy.

F. Μελλοντικές προοπτικές και τρέχουσες μελέτες

Λόγω της ανατομικής και θεραπευτικής δυσκολίας της γαστροοισοφαγικής συμβολής, υπάρχουν αρκετές τρέχουσες μελέτες με στόχο την καλύτερη διάρθρωση της θεραπείας της. Το κύριο ερώτημα και αντικείμενο είναι η διαχείριση του τοπικά εκτεταμένου καρκίνου και συγκεκριμένα η επιλογή της προεγχειρητικής θεραπείας:

- Μια δοκιμή φάσης III που για ασθενείς με αδenoκαρκίνο ΓΟΣ ή οισοφάγου συγκρίνει την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία με την περιεγχειρητική χημειοθεραπεία ονομάζεται ESOPEC. Οι ασθενείς οδηγούνται στο χειρουργείο και το κύριο ερώτημα είναι η ολική επιβίωση. Αυτή η δοκιμή συγκρίνει στο ένα σκέλος την προεγχειρητική λήψη χημειοθεραπείας -4 κύκλους FLOT- και στο άλλο σκέλος την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία σύμφωνα με το CROSS πρωτόκολλο. (Hoerrner, Lordick and Brunner)
- Η Neo-AEGIS, μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, συγκρίνει σε ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα του οισοφάγου ή της ΓΟΣ, την περιεγχειρητική ακτινοθεραπεία σύμφωνα με το σχήμα της MAGIC με την νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία σύμφωνα με την CROSS, με πρωτεύον ερώτημα την ολική επιβίωση. (Reynolds, Preston and O'Neill)
- Στην PREACT μελέτη, συγκρίνεται η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία με S-1 και οξαλοπλατίνα με την νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία σε καρκίνους της ΓΟΣ και του στομάχου. Πρώτο σημείο σύγκρισης και αποτελεσμάτων θα είναι η 3ετη επιβίωση ελεύθερης νόσου. (Liu, Jin and Cai)
- Η μελέτη RACE (Lorenzen, Biederstädt και Ronellenfitsch) είναι μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III που συγκρίνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση σε ασθενείς με εξαιρέσιμο καρκίνο ΓΟΣ. Στο ένα γκρουπ οι ασθενείς λαμβάνουν 4 κύκλους προεγχειρητικής FLOT χημειοθεραπείας, χειρουργούνται και έπειτα λαμβάνουν 4 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας μετεγχειρητικά. Στο άλλο γκρουπ οι ασθενείς λαμβάνουν 2 κύκλους FLOT και ακτινοθεραπεία συνδυασμένη με χημειοθεραπεία (φλουοροπυριμιδίνη και οξαλιπλατίνα σε συνδυασμό με 45Gy ακτινοθεραπείας), χειρουργούνται και λαμβάνουν 4 κύκλους FLOT μετεγχειρητικά.
- Η μελέτη TOPGEAR επίσης συγκρίνει σε ασθενείς με καρκίνο ΓΟΣ ή στομάχου την περιεγχειρητική χημειοθεραπεία με το πρωτόκολλο MAGIC (3 προεγχειρητικά και 3 μετεγχειρητικά σχήματα) με ένα μοντέλο

περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία με βάση την φλουοροπυριμιδίνη (2 κύκλοι με χημειοακτινοθεραπεία προεγχειρητικά και 3 κύκλοι μετεγχειρητικά) (Leong, Smithers και Michael)

- Η PROTECT είναι μία προοπτική μελέτη φάσης II με στόχο την ανάλυση των διαφορετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων (FOLFOX σε σχέση με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνα) σε συνδυασμό με το ίδιο ακτινοθεραπευτικό σχήμα (41,4 Gy) όσον αφορά την βραχυπρόθεσμη πλήρη ανταπόκριση και την ασφάλεια της νεοεπικουρικής θεραπείας σε καρκίνους του οισοφάγου και της ΓΟΣ. (Messenger, Mirabel και Tresch)

Η εξέλιξη των χειρουργικών τεχνικών, της ακτινοθεραπείας και των μεικτών μοντέλων θεραπείας συνοδεύεται από την ανάπτυξη νέων φαρμάκων που μπορεί να βοηθήσουν στην βελτιστοποίηση των θεραπευτικών χειρισμών.

- Η χρήση της νανοτεχνολογίας ως φορέας χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι ένα τεράστιο κεφάλαιο που αναμένεται να αξιολογηθεί. Ωστόσο, οι μόνες μελέτες που τρέχουν είναι μέχρι φάσης II.
- Η ανοσοθεραπεία έχει αλλάξει τα δεδομένα στη θεραπεία άλλων κακοηθειών και για αυτό το λόγο υπάρχει ενδιαφέρον για την χρήση της στον καρκίνο της ΓΟΣ. Στην KEYNOTE975 οι Shah et al. εκτιμούν την χρήση του pembrolizumab σε συνδυασμό με παρηγορητική FOLFOX ή σισπλατίνα με συνδυασμό φλουοροπυριμιδίνης – ακτινοθεραπείας για ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου ή ΓΟΣ. (Shah, Bennouna and Doi)

G. Συμπέρασμα

Ο καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής είναι ένας υπότυπος κακοήθειας του οποίου η επίπτωση όλο και αυξάνεται στον Δυτικό κόσμο. Η τοποθεσία του όγκου και η λεμφαδενική νόσος είναι οι βασικοί παράγοντες για την απόφαση της καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης. Η πολυπαραγοντική διαχείριση της νόσου είναι η εγκατεστημένη προσέγγιση με συνδυασμό της χειρουργικής επέμβασης με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ανάλογα και τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Η βελτιστοποίηση αυτών των θεραπειών είναι ο στόχος αρκετών εξελισσόμενων μελετών που θα πρέπει να αποσαφηνίσουν αρκετά θολά σημεία όσον αφορά τη χρονική σειρά των θεραπειών αλλά και των ίδιων των θεραπειών. Οι ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές εμφανίζουν πλέον τα ίδια καλά αποτελέσματα με τις ανοιχτές προσεγγίσεις. Ο καρκίνος της ΓΟΣ είναι χειρουργική νόσος και το χειρουργείο είναι ακόμα και τώρα η καλύτερη και η πιο θεραπευτική επιλογή.

Βιβλιογραφία

- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, Schmalenberg H, Luley KB, Prasnikař N, Egger M, Probst S, Messmann H, Moehler M, Fischbach W, Hartmann JT, Mayer F, Höffkes HG, Koenigsmann M, Arnold D, Kraus TW, Grimm K, Berkhof. «Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial.» *JAMA Oncol.* 2017.
- Association., Japanese Gastric Cancer. «Japanese Classification of Gastric Carcinoma: 3rd English Edition.» *Gastric Cancer* 2011: 101-112.
- Biere, S.S.A.Y., και συν. «Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicentre, open-label, randomised controlled trial.» *Lancet* 2012.
- Black, S., Schmidt P. Heger et al. «Surgical strategies in true adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG II): thoracoabdominal or abdominal approach?» *Gastric Cancer* 2018.
- Bollschweiler, E., E. Wolfgarten, C. Gutschow, et al. « Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males.» *Cancer* 2001: 549-555.
- Brechtje A Grotenhuis, Bas P L Wijnhoven, Jan Werner Poley, John J Hermans, Katharina Biermann, Manon C W Spaander, Marco J Bruno, Hugo W Tilanus, J Jan B van Lanschot. «Preoperative assessment of tumor location and station-specific lymph node status in patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction.» *World J Surg* 2013.
- Briez, N., και συν. «Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: A multicentre randomised controlled phase III trial—The MIRO trial.» *BMC Cancer* 2011.
- Burmeister, B.H., και συν. « Is concurrent radiation therapy re-quired in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial.» *Eur. J. Cancer Oxf. Engl* 2011.
- Chen, X.D., και συν. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2021.
- Corrado Pedrazzani, Marco Bernini, Simone Giacomuzzi, Raffaele Pugliese, Filippo Catalano, Mara Festini, Luca Rodella, Giovanni de Manzoni. «Evaluation of Siewert classification in gastro-esophageal junction adenocarcinoma: What is the role of endoscopic ultrasonography?» *J Surg Oncology* 2005.
- Cunningham, D., και συν. « Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer.» *N. Engl. J. Med.* 2006.

- Feith, M., H.J. Stein & J.R. Siewert. «Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients.» *Surg. Oncol. Clin. N. Am* n.d.
- Gotink, A.W., και συν. «Individual risk calculator to predict lymph node metastases in patients with submucosal (T1b) esophageal adenocarcinoma: A multicenter cohort study.» *Endoscopy* 2021.
- Gronnier, C., G. Piessen και C. Mariette. «Diagnosis and treatment of non-metastatic esophagogastric junction adenocarcinoma: What are the current options?» *J. Visc. Surg.* 2012.
- Guo W, Ma X, Yang S, Zhu X, Qin W, Xiang J, Lerut T, Li H. «Combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy versus open esophagectomy: a meta-analysis of outcomes. .» *Surg Endosc.* 2016.
- Haverkamp L, Ruurda JP, van Leeuwen MS, Siersema PD, van Hillegersberg R. «Systematic review of the surgical strategies of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction.» *Surg Oncol.* 2014.
- Hoepfner, J., και συν. «ESOPEC: Prospective randomized controlled multi-center phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS pro-tocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus.» *BMC Cancer* 2016.
- Hölscher, A.H. και S. Law. «Esophagogastric junction adenocarcinomas: Individualization of resection with special considerations for Siewert type II, and Nishi types EG, E=G and GE cancers.» *Gastric Cancer* 2020.
- Hulscher, J.B., και συν. «Extended Transthoracic Resection Compared with Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Esophagus.» *N. Engl. J. Med.* 2002.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. «Global cancer statistics.» *1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):CA Cancer J Clin* 2011.
- K Parry, L Haverkamp, R C G Bruijnen, P D Siersema, G J A Offerhaus, J P Ruurda, R van Hillegersberg. «Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction.» *Eur J Surg Oncol* 2016.
- Kurtom, S. και B.J. Kaplan. «Esophagus and Gastrointestinal Junction Tumors.» *s. Surg. Clin. N. Am.* 2020.
- . «Esophagus and Gastrointestinal Junction Tumors.» *Surg. Clin. N. Am* 2020.
- Leong, T., και συν. *BMC Cancer* 2015.
- Levy, R.M., και συν. «Laparoscopic and Thoracoscopic Esophagectomy.» *Adv. Surg* 2010.

- Liu, X., και συν. «Study protocol of a randomized phase III trial of comparing preoperative chemoradiation with preoperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer or esophagogastric junction adenocarcinoma: PRACT. .» *BMC Cancer* 2019.
- Lorenzen, S., και συν. « RACE-trial: Neoadjuvant radiochemotherapy versus chemotherapy for patients with locally advanced, potentially resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction—A randomized phase III joint study of the AIO, ARO and DGAV.» *BMC Cancer* 2020.
- Manner, H., και συν. «C. Early Barrett’s Carcinoma With “Low-Risk” Submucosal Invasion: Long-Term Results of Endoscopic Resection With a Curative Intent.» *Am. J. Gastroenterol* 2008.
- Messenger, M., και συν. «Preoperative chemoradiation with paclitax-el-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: The PROTECT-1402, randomized phase 2 trial.» *BMC Cancer* 2016.
- Mine, S., και συν. « Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction.» *Br. J. Surg* 2013.
- Mönig, S., και συν. «S3 guidelines on gastric cancer-diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the stomach and esophagogastric junction: Version 2.0.» *Chir. Z Alle. Geb. Oper. Medizin* 2020.
- Mukaddes EŞREFOĞLU, Elif TAŞLIDERE, Aslı ÇETİN. «Development of the Esophagus and Stomach.» *Bezmialem Science* 2017.
- Muller, Roman O’ Rahilly Fabiola. *Human embryology and teratology*. 2000.
- National Comprehensive Cancer Network, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 5.2022. «NCCN.» n.d.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
- Nieuwenhuis, E.A., και συν. «Analysis of metastases rates during follow-up after endoscopic resection of early “high-risk” esophageal adenocarcinoma.» *Gastrointest. Endosc.* 2022.
- Obermannová, R., και συν. «Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.» *Ann. Oncol.* 2022.
- Omloo, J.M.T., και συν. «Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: Five-year survival of a randomized clinical trial.» *Ann. Surg* 2007.
- Orringer, M.B., B. Marshall και M.D. Iannettoni. «Transhiatal Esophagectomy: Clinical Experience and Refinements.» *Ann. Surg.* 1999.

- Price, T.N., και συν. «A Comprehensive Review of Anastomotic Technique in 432 Esophagectomies.» *Ann. Thorac. Surg.* 2013.
- Reynolds, J.V., και συν. «NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS).» *BMC Cancer* 2017.
- Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, et al. «Esophagus and esophagogastric junction.» *AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer* 2017: 185-202.
- Sasako, M., και συν. «Left thoracoabdominal approach versus ab-dominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: A randomised controlled trial.» *Lancet Oncol* 2006.
- Shah, M.A., και συν. «KEYNOTE-975 study design: A Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma.» *Futur. Oncol.* 2021.
- Sugano K, Spechler SJ, El-Omar EM, et al. Gut. «Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction.» *Gut* 2022.
- Takahashi, H., και συν. «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.
- Teoh, A.Y.B., και συν. «. Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection Versus Endoscopic Mucosal Resection in Management of Superficial Squamous Esophageal Neoplasms Outside Japan.» *J. Clin Gastroenterol* 2010.
- van der Sluis, P.C., και συν. «Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Ran-domized Controlled Trial. .» *Ann. Surg.* 2019.
- van Hagen, P., και συν. «Pre-operative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.» *N. Engl. J. Med.* 2022.
- Van Workum, F., G. Berkelmans, B. Klarenbeek, et al. «McKeown or Ivor Lewis totally minimally invasive esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: systematic review and meta-analysis.» *J. Thorac. Dis* 2017.
- Verstegen MHP, Slaman AE, Klarenbeek BR, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, Rosman C, van Workum F. «Outcomes of Patients with Anastomotic Leakage After Transhiatal, McKeown or Ivor Lewis Esophagectomy: A Nationwide Cohort Study.» *World J Surg.* 2021.
- Walmsley J, Ariyathenam A, Berrisford R, Humphreys L, Sanders G, Tham JC, Wheatley T, Chan DSY. «Oesophagectomy or Total Gastrectomy for the Management of Siewert

II Gastroesophageal Junction Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. .» *J Gastrointest Surg.* 2023.

Wu M, Zhang W, Song YY. «Laparoscopic versus Open Approach for Siewert Type II/III Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: A Systematic Review and Meta-Analysis.» *Dig Surg.* 2022.

Wu, H., και συν. «Transhiatal versus transthoracic surgical approach for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A meta-analysis.» *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020.

Xing, H., και συν. «Short-term outcomes of Ivor Lewis vs. McKeown esophagectomy: A meta-analysis.» *Front.Surg.* 2022.

Yale. https://medcell.org/histology/gi_tract_lab.php#slides. n.d.

Zhang X, He XD, Zhang YC, Yang KH, Tian JH, Chen YL. «Characteristics of lymph node (No.5 and No.6) metastasis and significance of lymph node dissection in Siewert type II esophagogastric junction adenocarcinoma (AEG): No.5 and No.6 lymph node metastases of AEG and clearance. .» *Medicine (Baltimore).* 2021.