

Súčasná možnosť multidisciplinárnej liečby karcinómu pažeráka

MUDr. Monika Miklóšová, MUDr. Ivan Kováč, PhD., doc. MUDr. Jozef Belák, PhD.

II. chirurgická klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Karcinóm pažeráka je 8. najčastejšou malignitou na svete s odhadovaným výskytom 456 000 nových prípadov ročne a takmer 17 000 prípadov iba v USA, čo predstavuje 3,2 % všetkých malignít. Dramatický nárast incidencie je detegovaný prevažne u pacientov mužského pohlavia vo veku nad 50 rokov. Skvamocelulárny karcinóm pažeráka (SCC) je celosvetovo prevládajúcim histologickým typom (87 %), zatiaľ čo adenokarcinóm (AC) je dominantným typom vo vyspelých krajinách (11 %). Karcinóm pažeráka je často diagnostikovaný v pokročilých štádiách, hlavným dôvodom je nedostatok skorých klinických príznakov. Progredujúca dysfágia je prejavom už lokálne pokročilého ochorenia, pri ktorom je plne indikovaná neoadjuvantná chemorádioterapia. Karcinóm pažeráka predstavuje najčastejšiu indikáciu na subtotalnú alebo totálnu ezofagektómiu. Samotné chirurgické výkony na pažeráku sú veľmi špecifické. Pažerák patrí k jedným z najťažšie prístupných orgánov gastrointestinálneho traktu, samotný chirurgický výkon je náročný a zaťažujúci pre pacienta, keďže si často vyžaduje dvoj alebo trojdutinový prístup. Rekonštrukcia po ezofagektómii s vytvorením anastomózy pomocou vhodného transponátu (žalúdok, tenké alebo hrubé črevo) a jeho mobilizácia sú radené k technicky náročným výkonom. Novovytvorená anastomóza je ohrozená ischemiou pri nedostatočnom cievnom zásobení. Pooperačné komplikácie v zmysle dehiscencie anastomózy majú pre pacientov letálne následky. Adekvátna predoperačná príprava v zmysle aplikácie preparátov enterálnej a parenterálnej výživy je nevyhnutná na zabezpečenie metabolickej rovnováhy. Karcinóm pažeráka je 6. najčastejšou príčinou úmrtia na malignitu. Celková mortalita predstavuje 5,3 %. Táto prehľadová štúdia sa zaoberá hlavne etiológiou, diagnostikou a liečbou karcinómu pažeráka a zdôrazňuje potrebu rozvoja metód skoršej detekcie a predikcie za účelom zlepšenia prognózy a zníženia mortality.

Kľúčové slová: karcinóm pažeráka, endoskopická mukózna resekcia, en-bloc ezofagektómia, neoadjuvantná chemorádioterapia

Current possibilities of multidisciplinary treatment of esophageal cancer

Esophageal carcinoma is the 8th most common malignancy in the world with an estimated 456,000 new cases per year and nearly 17,000 cases in the USA alone, accounting for 3.2% of all malignancies. A dramatic increase in incidence is detected mainly in male patients over the age of 50. Esophageal squamous cell carcinoma (SCC) is the predominant histological type worldwide (87%), while adenocarcinoma (AC) is the dominant type in developed countries (11%). Esophageal carcinoma is often diagnosed as local advanced stage, the main reason being the lack of early clinical symptoms. Progressive dysphagia is a manifestation of already locally advanced disease, in which neoadjuvant chemoradiotherapy is fully indicated. Esophageal carcinoma is the most common indication for subtotal or total esophagectomy. The surgical procedures on the esophagus are very specific. The esophagus is one of the most difficult organs to access of the gastrointestinal tract, the surgical procedure itself is difficult and burdensome for the patient, as it often requires a two- or three-cavity approach. Reconstruction after esophagectomy with the creation of an anastomosis using a suitable transponate (stomach, small or large intestine) and its mobilization are classified as technically demanding procedures. The newly constructed anastomosis is risky to ischemia in case of insufficient vascular supply. Postoperative complications in terms of anastomotic dehiscence have fatal consequences for patients. Adequate preoperative preparation in terms of the application of enteral and parenteral nutrition preparations is essential to ensure metabolic balance. Esophageal cancer is the 6th most common cause of death from malignancy. The total mortality is 5.3%. This review study mainly deals with the etiology, diagnosis and treatment of esophageal cancer and emphasizes the need to develop early detection and prediction methods in order to improve prognosis and reduce mortality.

Key words: esophageal cancer, endoscopic mucosal resection, en-bloc esophagectomy, neoadjuvant chemoradiotherapy

Slov. chir., 2023;20(3):94-100

Úvod

Karcinóm pažeráka je 8. najčastejšou malignitou na svete a 6. najčastejšou príčinou úmrtia na nádorové ochorenie (1) s odhadovaným výskytom 456 000 nových prípadov ročne (2). Nádory pažeráka je možné rozdeliť podľa anatomickej lokalizácie na nádory krčného pažeráka (15 – 18 cm od zubaradia), nádory horného hrudného pažeráka (18 – 24 cm od zu-

boradia), nádory stredného pažeráka (24 – 32 cm od zubaradia) a nádory dolného a brušného pažeráka (32 – 40 cm od zubaradia) (3). Kým skvamocelulárne karcinómy (SCC) sú zvyčajne lokalizované v hornej a strednej tretine, adenokarcinómy (AC) vznikajú najmä v dolnej tretine a v oblasti gastroezofageálnej junkcie (GEJ) (1). Výskyt jednotlivých podtypov sa líši medzi geografickými oblasťami,

vo východnej Ázii, východnej a južnej Afrike a južnej Európe narastá prevalencia SCC, v Severnej Amerike a Európe narastá prevalencia AC (4). Incidencia karcinómu narastá s vekom (maximum medzi 50. – 60. rokom), s častejším výskytom u mužskej populácie (5). Medzi hlavné rizikové faktory vzniku SCC sú radené fajčenie a užívanie alkoholu, pri AC je dominantným faktorom obezita

Tabuľka 1. Rizikové faktory vzniku karcinómu pažeráka (11)

	Skvamocelulárny karcinóm	Adenokarcinóm
Vek	s vekom ↑ incidencia (maximum medzi 60. – 70. rokom)	s vekom ↑ incidencia (maximum medzi 60. – 70. rokom)
Pohlavie	incidencia u mužov je niekoľkonásobne vyššia	incidencia u mužov je 8x vyššia ako u žien
Rasa	čierna rasa	biela rasa
Obezita	↓	↑
Demografická oblasť	↑ prevalencia vo východnej Ázii, východnej a južnej Afrike a južnej Európe	Severná Amerika a Európa
Fajčenie	↑ riziko vzniku SCC až 5x	v malej miere ↑ riziko vzniku
Alkohol	↑	-
Karcinogény v strave	↑	↑
Plummer-Vinsonov syndróm	krčný pažerák a hypofaryng	-
Achalázia v štádiu megaezofágu	↑	-
GERD / Barretov pažerák	-	5x / 30-40x ↑ riziko výskytu

a gastroezofageálny reflux (1). Medzi menej časté nádory patrí leiomyosarkóm, malígný melanóm, nonHodgkinov lymfóm, gastrointestinálny stromálny tumor, adenoskvamózny karcinóm, karcinosarkóm a malobunkový karcinóm (6). Nádory gastroezofageálnej junkcie (GEJ) sú podľa Siewertovej klasifikácie delené na typ I (epicentrum lokalizované medzi 5 a 1 cm nad junkciou), typ II (medzi 1 cm nad a 2 cm pod) a typ III (medzi 2 a 5 cm pod junkciou) (7).

Vysoká mortalita súvisí jednak s pomalou progresiou klinických príznakov a neskorou diagnostikou ochorenia, keď už je prítomné metastatické šírenie do regionálnych a vzdialených lymfatických uzlín (6). Bez ohľadu na histologický typ, je karcinóm pažeráka smrteľným ochorením s celkovým 5-ročným prežívaním u 15 – 25 % pacientov (4). Skorá diagnostika malignity a endoskopické sledovanie rizikových pacientov by mohlo prispieť k lepším celkovým výsledkom. Radikálna chirurgická resekcia predstavuje základnú liečebnú modalitu (6). Vzhľadom na invazivitu výkonu sú v súčasnosti preferované miniinvazívne techniky. Endoskopická resekcia (ER) je vhodnou metódou liečby včasného karcinómu pažeráka, kombinovaná s chemorádioterapiou (CRT) je účinná pri liečbe SCC do štádia T1bN0M0 a predstavuje kuratívnu alternatívu k ezofagektómii (4). Pre lokálne pokročilé resekabilné karcinómy je vhodnou liečebnou stratégiou kombinácia neoadjuvantnej alebo perioperačnej CRT a ezofagektómie s lymfa-

denektómiou 2 polí. Definitívna chemorádioterapia v kombinácii so záchrannou (salvage) ezofagektómiou ponúka pacientom s rekurentným alebo perzistujúcim karcinómom pažeráka šancu na zlepšenie dlhodobého prežitia (8).

Etiológia

Medzi hlavné rizikové faktory je radené fajčenie a konzum alkoholu. Kombinácia oboch faktorov zvyšuje riziko karcinómu až stonásobne (9). V etiológii sa uplatňujú aj rizikové faktory ako chronický konzum horkých a korenistých jedál, nitráty v potrave, chronická ezofagitída, gastroezofageálna refluxná choroba (GERD) a Barretov pažerák, dekompenzovaná achalázia, Plummer-Vinsonov syndróm, divertikuly pažeráka, infekcie, poranenia, poleptanie a striktúry pažeráka, avitaminóza a strava chudobná na vlákninu (10). Prehľad rizikových faktorov v etiológii vzniku SCC a AC sú uvedené v tabuľke 1.

Stanovenie diagnózy

Počiatkové štádium karcinómu pažeráka prebieha asymptomaticky, často s prítomnými iba nešpecifickými príznakmi (strata hmotnosti, slabosť, únava). Rýchlo progredujúca dysfágia je charakteristická pre lokálne pokročilé štádium. Medzi ďalšie symptómy sú radené: odynofágia, kašeľ, bolesti na hrudníku a v oblasti epigastria, chraptot a dysfónia, syndróm hornej dutej žily, Hornerov syndróm, ezofagotracheálna fistulácia, krvácanie z tumoru je mani-

Obrázok 1. Kontrastné CT hrudníka, axiálny rez: stenotizujúci tumor distálneho pažeráka rozmerov 140x45x38 mm, bez prejavov infiltrácie okolitých štruktúr, paratracheálna a paraezofageálna patologická lymfadenopatia, centrum tumoru vzdialené 45 mm od junkcie (Siewert I) (zdroj: II. CHK LF UPJŠ a UNLP)



festované hematémézou alebo melénou (12). Dyspnoe, fluidothorax, krčná lymfadenopatia, ascites sú už prejavom generalizácie procesu (13).

Diagnostika je založená na anamnéze, klinickom obraze ochorenia a zobrazovacích metódach. **Ezofagogastroskopia** predstavuje zlatý štandard diagnostiky karcinómov pažeráka a gastroezofageálnej junkcie (14). Umožňuje posúdenie veľkosti, lokalizácie nádoru, makroskopických zmien na sliznici s biopsiáciou ložiska, určenie závažnosti nádorovej stenózy a molekulárnu analýzu vzoriek (PD-L1, HER2 a MMR) (14, 15). Histopatologický nález podáva informáciu o histologickom type tumoru a jeho gradingu. **CT krku, hrudníka a brucha** je nevyhnutné na určenie stagingu nádorového ochorenia (15) (obrázok 1). PET/CT zohráva významnú úlohu v detekcii regionálnych a vzdialených metastáz (MTS) (14). Endoskopická ultrasonografia spolu s punkčnou biopsiou umožňuje posúdenie invázie karcinómu do svaloviny pažeráka, stanovenie šírenia do okolitých lymfatických uzlín, typizáciu karcinómu pri doposiaľ negatívnych endoskopických nálezoch (14). Virtuálna chromoendoskopia pomocou farbiacich metód rozširuje endoskopickú diagnostiku včasného povrchového karcinómu (16). Detekcia onkomarkerov v sére v súčasnosti hrá dôležitú úlohu pri detekcii určitých nádorov a pri monitorovaní recidívy procesu. Pre skvamocelulárny karcinóm je charakteristická elevácia onkomarkerov CEA, SCC-Ag, CYFRA21-1 (17), pre adenokarcinóm elevácia CEA, CA72-4, CA19-9 (18).

Tabuľka 2. 8. vydanie TNM klasifikácie karcinómu pažeráka a GEJ (20)

T – primárny nádor	Tx – primárny nádor nie je možné hodnotiť
	T0 – bez prítomnosti primárneho tumoru
	Tis – karcinóm in situ / high grade dysplázia
	T1a – nádor infiltruje lamina propria mucosae/muscularis mucosae
	T1b – nádor infiltruje submukózu
	T2 – nádor infiltruje muscularis propria
	T3 – nádor infiltruje adventiciu
	T4a – nádor infiltruje okolité štruktúry (pleura, perikard, bránica)
T4b – nádor infiltruje aortu, tracheu, telá stavcov	
N – regionálne lymfatické uzliny	Nx – uzliny nie je možné hodnotiť
	N0 – regionálne uzliny bez metastáz
	N1 – metastáza v 1 – 2 regionálnych uzlinách
	N2 – metastáza v 3 – 6 regionálnych uzlinách
	N3 – metastáza v 7 a viac regionálnych uzlinách
M – metastázy	Mx – vzdialené metastázy nie je možné hodnotiť
	M1 – bez vzdialených metastáz
	M2 – vzdialené metastázy

Staging karcinómu pažeráka

Pri každom tumore je nutné zhodnotenie parametrov: typing (mikroskopické určenie typu nádoru), grading (mikroskopické určenie stupňa diferenciácie), staging (určenie rozsahu nádoru) (3). Na histologickú klasifikáciu a staging karcinómov pažeráka sa v súčasnosti používa 8. vydanie TNM klasifikácie Union for International Cancer Control publikované v roku 2016 (tabuľka 2), na podklade ktorej je karcinóm pažeráka a GEJ radený do jednej skupiny (19). Podľa 8. vydania American Joint Committee on Cancer (AJCC) rozoznávame staging klinický cTNM (na základe zobrazovacích metód, určuje operabilitu resp. inoperabilitu tumoru), patologický pTNM z resekčného preparátu (zhodnotenie mikroskopickej radikality R0/R1 v orálnom, aborálnom, laterálnom resekčnom okraji), klinický restaging po onkologickej neoadjuvantnej liečbe ycTNM (odpoveď nádoru na danú liečbu), patologický restaging z resekčného preparátu po neoadjuvancii ypTNM (20). Tabuľka 3 uvádza rozdelenie karcinómu pažeráka do klinických štádií.

Včasný karcinóm pažeráka cT1a/T1bN0M0

Včasný karcinóm pažeráka je histologicky klasifikovaný ako adenokarcinóm alebo skvamocelulárny karcinóm infiltrujúci mukózu (T1a) a submukózu (T1b) (1). Včasný karcinóm pažeráka je

rozdelený do štádií m1 (carcinoma in situ), m2 (infiltrácia lamina propria) a m3 (infiltrácia do muscularis sliznice) v závislosti od hĺbky infiltrácie sliznice a do štádií sm1-sm3 v závislosti od invázie do submukózy. Riziko metastáz do lymfatických uzlín silne koreluje s hĺbkou invázie a skokovo sa zvyšuje so submukóznou infiltráciou (16).

Endoskopická mukózna resekcia (EMR) a endoskopická submukózna disekcia (ESD) sú vhodnými metódami liečby včasného karcinómu pažeráka. EMR poskytuje dobrú en-block kuratívnu resekciu pre tumory malej veľkosti (< 20 mm), ESD ponúka en-block disekciu tumoru s jeho okrajmi bez ohľadu na veľkosť a umiestnenie lézie. Je asociovaná s vyššou mierou komplikácií v zmysle perforácie, krvácania a pooperačnej striktúry (16, 21).

Pre slizničné **adenokarcinómy (T1a)** s nízkym rizikom (stupeň diferenciácie G1 alebo G2, bez invázie krvných alebo lymfatických ciev) je odporúčanou liečebnou modalitou EMR alebo ESD v závislosti od veľkosti lézie (16). Infiltrácia submukózy (T1b) alebo prítomnosť rizikových faktorov (nízky stupeň diferenciácie, invázia krvných alebo lymfatických ciev) je indikáciou na en-block resekciu (16, 22). Pre **slizničné skvamocelulárne karcinómy (T1m1-m2)** je odporúčanou liečebnou modalitou EMR alebo ESD v závislosti od veľkosti lézie (16). Infiltrácia mukózy (T1m3) alebo

Tabuľka 3. Klinické štádiá karcinómu pažeráka a GEJ (20)

Štádium 0.	Tis N0 M0
Štádium I.	T1a N0 M0, T1b N0 M0
Štádium IIa.	T2/T3 N0 M0
Štádium IIb.	T1/T2 N1 M0
Štádium III.	T3/T4 N1 M0/M1
Štádium IV.	T1-4 N0-1 M1

submukózy (sm1-sm3) je asociovaná s vysokým rizikom lymfatickej a vaskulárnej invázie, preto sú indikované na radikálnu en-block resekciu (16, 22).

Alternatívu liečby u vysokorizikových pacientov v štádiu T1b neschopných podstúpiť ezofagektómiu predstavuje kombinácia endoskopickej resekcie a adjuvantnej chemorádioterapie (CRT) (14). V prípade prítomnosti rizikových faktorov (iradikalita, prítomnosť lymfovaskulárnej invázie, hlbšia submukózna invázia tumoru a slabá diferenciácia) je indikovaná chirurgická resekcia (23). Ezofagektómia po endoskopickej resekcii s histologickou analýzou preparátu je obzvlášť zaujímavá pri posudzovaní efektivity endoskopickej liečby (14). Pacientom po endoskopickej resekcii (Tis-T1a) sú odporúčané gastroscopické kontroly každé 3 mesiace počas prvého roka, každých 6 mesiacov počas druhého roka, a potom každoročne podľa potreby (14).

Liečba lokálne pokročilého karcinómu pažeráka

Lokálne pokročilý karcinóm pažeráka je definovaný ako SCC alebo AC, ktorý infiltruje okolité štruktúry alebo regionálne lymfatické uzliny, pričom vzdialené metastázy nie sú prítomné (cT1N+, cT2-T4N0-3M0) (24). V priebehu posledných desaťročí predstavuje liečba resekabilného karcinómu pažeráka multidisciplinárnu spoluprácu klinických a radiačných onkológov a chirurgov. Vo všeobecnosti pacienti s lokálne pokročilým ochorením sú indikovaní na neoadjuvantnú alebo perioperačnú liečbu, pretože prvotný chirurgický zákrok neumožňuje kompletnú R0 resekciu (23) (tabuľka 4).

Neoadjuvantná chemoterapia (epirubicín/cisplatina/fluorouracil alebo len cisplatina/fluorouracil) zlepšuje prežívanie u pacientov s adenokarcinómom kardie a distálneho pažeráka

(26). **Multinodálna neoadjuvantná chemorádioterapia** (5 cyklov, kombinácia karboplatina/paklitaxel s ožiarением 41,4 Gy) v kombinácii s následnou radikálnou resekcíou je najviac odporúčanou onkologickou modalitou v liečbe lokálne pokročilého karcinómu bez ohľadu na histologický typ (11). Podľa protokolu CROSS (Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer follow the Surgery Study) je pri aplikácii neoadjuvantnej CRT prítomná kompletná patologická odpoveď u 23 % pacientov (26) a celková 5-ročná miera prežívania je u 44 % pacientov so SCC a AC (24). Podľa viacerých randomizovaných štúdií je pri neoadjuvantnej chemorádioterapii (CRT) vyššia miera histopatologickej kompletnej remisie, R0 resekcie a nižšia miera lymfatických metastáz v porovnaní s neoadjuvantnou chemoterapiou (26). Medián celkového prežívania je až 81,6 mesiaca po neoadjuvantnej chemorádioterapii v porovnaní s 21,1 mesiacmi bez predchádzajúcej liečby (26). **Adjuvantná chemorádioterapia** u pacientov s reziduálnym ochorením uzlín (ypT1-4N+) zvyšuje mieru prežitia po radikálnej resekcii. Odporúča sa aj u pacientov s R1/R2 reziduom (23). Ide o kombináciu 5-fluorouracilu a rádioterapie (6).

Po neoadjuvantnej liečbe nasleduje radikálna chirurgická en-block resekcia s uložením anastomózy intratorakálne alebo cervikálne (6). Rozsah lymfadenektómie je závažným prognostickým faktorom (23), vykonáva sa lymfadenektómia 2 polí (od bifurcatio tracheae distálne po hiatus oesophageus) v kombinácii s intraabdominálnou lymfadenektómiou (D1) (6). Lymfadenektómia 3 polí je rozšírená o bilaterálnu krčnú lymfadenektómiu (6). R0 resekcia je hlavným prognostickým faktorom dlhodobého prežívania. Predstavuje úplné odstránenie tumoru a LU s bezpečnostným lemom resekcie vo vzdialenosti 10 cm od proximálneho okraja za účelom eliminácie rizika recidívy tumoru v anastomóze (6).

Transtorakálna ezofagektómia podľa Ivor-Lewisa (obrázok 2) je najčastejšou operačnou technikou kombinujúcou laparotómiu a torakotómiu. Je indikovaná pri tumoroch distálneho pažeráka a junkcie. Podstatou operácie je mobilizácia hrudného pažeráka

Tabuľka 4. Terapeutický algoritmus lokálne pokročilého karcinómu pažeráka (25)

	Histologický typ	Liečebný protokol	Typ štúdie
T2 - T4 alebo N1 - N3 M0	SCC	CF → resekcia DCF → resekcia CRT → resekcia	NeXT
	AC	MAGIC → resekcia → MAGIC CROSS → resekcia	Neo-AEGIS
	AC	FLOT → resekcia → FLOT CROSS → resekcia	ESOPEC
	AC Siewert II,III	ECF+CRT-(5-fluorouracil/capecitabin+žiarenie 45 Gy) → resekcia → ECF ECF → resekcia → ECF	TOPGEAR
	AC HER2+	CROSS+trastuzumab → resekcia → trastuzumab CROSS → resekcia	RTOG 1010
Vysvetlivky:	CF (cisplatina+5-fluorouracil) DCF (docetaxel+cisplatina+5-fluorouracil) FLOT (5-fluorouracil+leucovorin+oxaliplatin+docetaxel) ECF (epirubicin+cisplatina+5-fluorouracil) CRT (cisplatina+5-fluorouracil+dávka žiarenia 41.4 Gy) CROSS (paclitaxel+carboplatina+žiarenie 41.4 Gy), pri HER2+ žiarenie 50,4Gy MAGIC (epirubicin+cisplatina/oxaliplatin+5-fluorouracil/capecitabin)		

z torakotómie. Výhodou je dobrá vizualizácia všetkých častí operácie, lymfadenektómia 2 polí, nižšie riziko poranení n. laryngeus reccurens a konštrukcia anastomózy v hrudníku. Nevýhodou je bolesť z torakotómie a závažné pľúcne a kardiovaskulárne pooperačné komplikácie v prípade dehiscencie hrudníkovej anastomózy (6). Intratorakálna anastomóza je spojená s nižšími mierami leaku (menšie riziko napätia pri mobilizácii transponátu) (14). Pri suprakarinálnych tumoroch je odporúčaná **ezofagektómia podľa McKeowna**, pri ktorej je nutná cervikotómia a anastomóza je lokalizovaná na krku (30). Krčná anastomóza je viac uprednostňovaná pre možnosť rozsiahlej radikálnej resekcie a bez pridružených komplikácií na podklade dehiscencie anastomózy či vzniku refluxu. Leaky v oblasti cervikálnej anastomózy sú ľahšie liečiteľné, vyžadovaná je iba drenáž, čím sa zabráni kontaminácii mediastína (14). Nevýhodou sú časté stenózy, poranenia n. laryngeus reccurens (30). Typy operačných techník uvádza tabuľka 5 a možnosti rekonštrukcie pažeráka po resekcii uvádza tabuľka 6. **Gastroplastika** je najvyužívanejšou metódou náhrady pažeráka. Ako transponát je využívaný žalúdočný tubus (obrázok 2), ktorého výživa je zabezpečená prostredníctvom aa. gastroepiploicae (8).

V súčasnosti benefit predstavuje využitie rôznych kombinácií miniinvasívnych prístupov (torakoskopická

laparoskopická ezofagektómia podľa McKeowna a Ivor-Lewisa, rendez-vous ezofagektómia a hybridná ezofagektómia (laparoskopická torakotomická/torakoskopická laparotomická) za účelom zníženia pooperačnej bolesti, pooperačných respiračných komplikácií, SIRS, rýchlejšom hojení rán, kratším trvaním hospitalizácie a rýchlejšej rekonvalescencii (31). Operačné prístupy kombinujúce miniinvasívnu ezofagektómiu (MIE) s robotizovanou podporou (RAMIE) ostávajú predmetom diskusií (14).

Liečba neresekabilného a metastatického karcinómu pažeráka

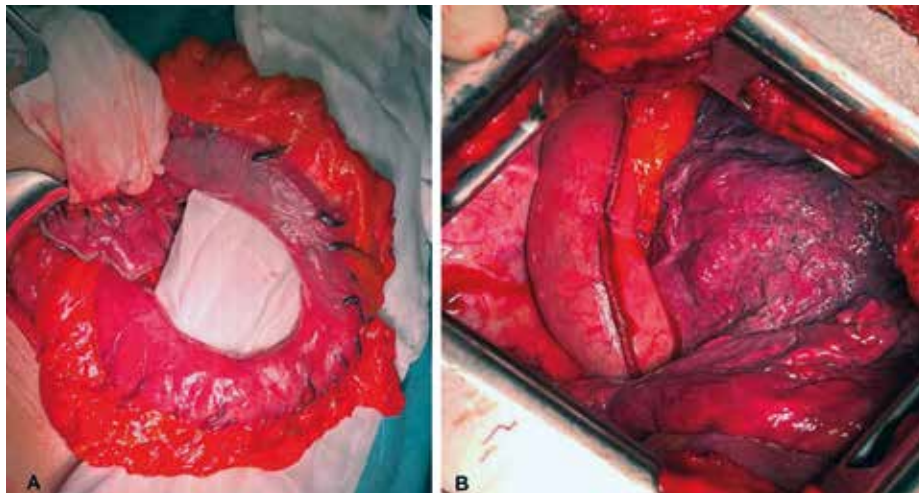
Definitívna konkomitantná chemorádioterapia využíva súbežné podávanie žiarenia (60Gy) a cytostatik (cisplatina/fluorouracil) senzitívnych na ožiarenie (8). Je štandardnou liečebnou modalitou inoperabilného karcinómu (**T4 alebo M1**) (4), karcinómu krčnej časti pažeráka (8), karcinómu u vysokorizikových pacientov (vek, kardiopulmonálne komorbidity, hepatopatia, malnutricia) a pacientov odmietajúcich operačný výkon (4). Vykazuje dobrú terapeutickú odpoveď až u 45 % nádorov (hlavne SCC), medián prežívania je 7 mesiacov. Je považovaná niektorými onkológmi za alternatívu ezofagektómie (6). Definitívna chemorádioterapia v niektorých prípadoch vedie k zmene operability karcinómu z pôvodne neresekabilného na

Tabuľka 5. Typy operačných postupov podľa lokalizácie tumoru (7, 27)

Karcinóm distálneho pažeráka + Siewert I	Odporúča sa subtotalná transtorakálna ezofagektómia s proximálnou gastrektómiou s ezofagogastroplastikou (Ivor-Lewis) a lymfadenektómiou 2 polí, anastomóza lokalizovaná intratorakálne v alebo nad úrovňou v. azygos (7)
Siewert II	totálna gastrektómia s transhiatálnou resekciou distálneho pažeráka alebo subtotalná transtorakálna ezofagektómia (Ivor-Lewis) s proximálnou gastrektómiou, intratorakálne uložená ezofagogastroanastomóza (27)
Siewert III	transhiatálna distálna ezofagektómia + rozšírená totálna gastrektómia (27)
Karcinóm hrudného pažeráka	Pre karcinóm lokalizovaný nad bifurcatio trachey je odporúčaná totálna ezofagektómia podľa McKeowna – transtorakálny, abdominálny a krčný prístup pre konštrukciu anastomózy cervikálne s lymfadenektómiou 3 polí Pre karcinóm pod bifurcatio sa odporúča ezofagektómia podľa Ivor-Lewisa – transtorakálny, abdominálny prístup pre konštrukciu anastomózy intratorakálne s lymfadenektómiou 2 polí (27)
Karcinóm krčného pažeráka	Chirurgický zákrok (faryngolaryngo- ezofagektómia s trvalou tracheostómiou) predstavoval štandardnú liečebnú modalitu, vzhľadom na vysokú pooperačnú morbiditu a mortalitu sa dnes neodporúča (28), podľa medzinárodných guidelines European Society for Medical Oncology a National Comprehensive Cancer Network je definitívna CRT odporúčaná ako štandardná liečba (29)

Tabuľka 6. Možnosti náhrady pažeráka po resekcii (8)

	Výhody	Nevýhody
Žalúdok	dostatočná dĺžka tubusu (najčastejšie používaná náhrada pažeráka), dobré cievne zásobenie, konštrukcia jednej anastomózy	môže byť súčasťou poľa ožarovania, vyžaduje zachovanie pravej epiploickej artérie, žalúdočný tubus je ohrozený ischémiou
Jejunum	dobré cievne zásobenie, izoperistaltická náhrada, nedochádza k zmene dĺžky, veľkosť lúmenu porovnateľná s lúmenom pažeráka	tukové mezentérium môže brániť správnej polohe transponátu, krátka dĺžka pre konštrukciu cervikálnej anastomózy, konštrukcia viacerých anastomóz, môže vyžadovať cievne anastomózy
Kolon	postačujúca dĺžka, odolnosť voči kyselinám, možnosť použiť pravé/lavé kolon	nutná mobilizácia celého hrubého čreva na posúdenie cievneho zásobenia, citlivé na vznik črevných ochorení, strata absorpčnej kapacity, môže sa časom predĺžiť, môže vyžadovať viaceré cievne anastomózy, vyžaduje konštrukciu viacerých anastomóz, veľkostný nepomer v porovnaní s pažerákom, nutná predoperačná príprava čreva

Obrázok 2. Ezofagektómia podľa Ivor-Lewisa, tubulizácia žalúdka (A) a uloženie žalúdočného tubusu intratorakálne (B) (zdroj II. CHK LF UPJŠ a UNLP)

resekabilný. Táto stratégia je známa ako konverzná terapia a vykonaná operácia sa nazýva konverzná operácia (4). Skvamocelulárny karcinóm je chemosen-

zitivnejší v porovnaní s adenokarcinómom, avšak v dlhodobom sledovaní bez výraznejších rozdielov v liečebných výsledkoch. U pacientov so SCC je indiko-

vaná liečba cytostatikami, ktoré vykazujú dobrú afinitu k tomuto histologickému typu (cisplatina, 5-fluorouracil, adriamycín, metotrexát, mitomycín, epirubicín, etopozid). Pri AC sa využívajú cytostatiká ako cisplatina, 5-fluorouracil, epirubicín, kombinujú sa s docetaxelom alebo kapecitabínom (6). **Definitívna rádioterapia** je indikovaná pri inoperabilnom štádiu ako paliatívna liečba. Ožarovanie sa vykonáva frakciovane až do celkovej dávky 50–60 Gy, vedie k zmenšeniu tumoróznej stenózy a k zlepšeniu dysfágie (32). **Brachyterapia** je využívaná pri exofyticky rastúcich tumoroch a jej hlavnou výhodou je priama lokálna aplikácia vysokej dávky žiarenia bez celkovej toxicity (33). Kontraindikáciou aplikácie brachyterapie je fistula, hlboká ulcerácia a krčná lokalizácia tumoru. Biologická liečba trastuzumabom je radená k štandardu liečby 1. línie inoperabilného a metastázujúceho karcinómu (6). **Imunoterapia** predstavuje nový liečebný štandard neresekabilného a metastatického karcinómu pažeráka (tabuľka 7) (25). Expressia PD-L1 sa vyskytuje približne u 40 % karcinómov gastroezofageálneho traktu, preto inhibitory PD-1 (pembrolizumab)/PD-L1 (avelumab, durvalumab) pri karcinóme pažeráka a GEJ predstavujú sľubnú liečebnú modalitu (34).

„Salvage” ezofagektómia alebo tzv. záchranná ezofagektómia je operácia po neúspešnej definitívnej chemorádioterapii v prípade reziduálneho tumoru alebo recidívy karcinómu, ak nie sú prítomné vzdialené metastázy (8). Postradiačné zmeny v oblasti hrudnej a brušnej dutiny pri aplikácii žiarenia v dávke ≥ 60 Gy a systémové kardiorespiračné toxické účinky sú predispozičnými faktormi vysokej pooperačnej mortality, preto je indikovaná iba veľmi selektívne (35).

K paliatívnej liečbe sú radené chirurgické procedúry zabezpečujúce enterálnu výživu pacienta (bypassové operácie, paliatívna endoskopická liečba, nutričné sondy a stómie) (6).

Diskusia

Karcinóm pažeráka je celosvetovo ôsma najčastejšia malignita a predstavuje významnú príčinu úmrtí na celom svete. S prudkým nárastom incidencie v niektorých západných krajinách sa

Tabuľka 7. Imunoterapia v liečbe karcinómu pažeráka (25)

Klinické štádium	Liečebný protokol	Typ štúdie
Štádium II/III karcinómu pažeráka alebo GEJ	CRT → resekcia(R0) → Nivolumab CRT → resekcia (R0) → Placebo	CheckMate-577
Lokálne pokročilý neresekabilný, recidívny alebo metastatický SCC	Nivolumab + ipilimumb Nivolumab + 5-fluorouracil + cisplatina	CheckMate-648
Neresekabilný alebo metastatický AC alebo SCC pažeráka alebo lokálne pokročilý AC GEJ Siewert I	Pembrolizumab + 5-fluorouracil + cisplatina Placebo + 5-fluorouracil + cisplatina	Keynote-590
HER2+ lokálne pokročilý AC GEJ alebo žalúdku	Pembrolizumab + Trastuzumab + Chemoterapia* Placebo + Trastuzumab + Chemoterapia* (*FP alebo CAPOX alebo SOX)	Keynote-811
Lokálne pokročilý SCC	Camrelizumab + CRT Placebo + CRT	NCT04426955
Lokálne pokročilý neresekabilný, recidívny alebo metastatický SCC	Camrelizumab + paclitaxel + cisplatina Placebo + paclitaxel + cisplatina	NCT03691090
Neresekabilný SCC vhodný na CRT	Tislelizumab + CRT Placebo + CRT	NCT03957590
Lokálne pokročilý neresekabilný/metastatický SCC	Tislelizumab + chemoterapia (paclitaxel alebo docetaxel alebo irinotecan)	Rationale-302
Lokálne pokročilý neresekabilný/metastatický SCC	Tislelizumab + Platina (cisplatina alebo oxaliplatina) + Fluorouracil (5-FU alebo capecitabin) alebo paclitaxel Placebo + Platina (cisplatina alebo oxaliplatina) + Fluorouracil (5-FU alebo capecitabin) alebo paclitaxel	Rationale-306

miera 5-ročného prežívania pohybuje na úrovni 15 – 25 % (1). Histologicky sú rozlišované skvamocelulárne karcinómy a adenokarcinómy (6). Prevalencia týchto nádorov narastá s vekom a častejšie sa vyskytujú u mužov. Fajčenie a dlhodobá konzumácia tvrdého alkoholu sú hlavnými rizikovými faktormi pre SCC, chronická gastroezofageálna refluxná choroba (GERD), obezita sú hlavné rizikové faktory vzniku AC (1). Prvým príznakom ochorenia často býva rýchlo progredujúca dysfágia a v čase stanovenia diagnózy je už prítomné lokálne pokročilé štádium kontraindikujúce chirurgickú resekciu (12). Zlatým štandardom diagnostiky naďalej zostáva ezofagogastroskopia a stagingové CT vyšetrenie s kontrastom (14).

Pokroky v endoskopicko-terapeutickej diagnostike a terapii posunuli liečebnú stratégiu včasných karcinómov pažeráka k miniinvazívnym technikám. Presný klinický staging s hodnotením rozsahu ochorenia, stupňa diferenciácie nádoru a rizika uzlinových metastáz je rozhodujúci pri určovaní vhodnosti na endoskopickú liečbu. Endoskopická resekcia je účinná pri liečbe Tis a T1a AC a SCC (36), v kombinácii s chemorádioterapiou je účinná pri liečbe SCC v štádiu

T1bN0M0 a predstavuje kuratívnu alternatívu u pacientov kontraindikovaných k ezofagektómii. V prípade neúspechu endoskopickéj liečby (iradikalita, prítomnosť lymfovaskulárnej invázie, hlbšia submukózná invázia tumoru a slabá diferenciácia) je indikovaná chirurgická en-block resekcia (23).

Zložitá topografická anatómia pažeráka a jeho viacsmerná lymfatická drenáž si vyžaduje individuálny chirurgický prístup. Resekcia pažeráka môže byť vykonaná rôznymi spôsobmi, v praxi sa využívajú prístupy otvorené, miniinvazívne a kombinácie oboch (31). Pre tumory distálnej tretiny pažeráka a tumory typu Siewert I je zlatým štandardom liečby ezofagektómia podľa Ivor-Lewisa s intratorakálnou anastomózou. Liečba tumorov typu Siewert III zahŕňa totálnu gastrektómiu a transhiatálnu resekciu distálneho pažeráka. Liečba tumorov typu Siewert II zostáva naďalej kontroverzná, indikovaná je totálna gastrektómia s transhiatálnou resekciou distálneho pažeráka alebo subtotálna transtorakálna ezofagektómia (Ivor-Lewis) s proximálnou gastrektómiou. V niektorých prípadoch, hlavne pri SCC a tumoroch strednej tretiny pažeráka, je indikovaná resekcia podľa McKeowna s cervikál-

ným uložením anastomózy (27). Pri liečbe karcinómu cervikálneho pažeráka je z hľadiska radikality vyžadovaná faryngogolaryngoezofagektómia. Tieto operačné techniky sú spojené s vysokou pooperačnou mortalitou. Hrtan zachovné operácie sice umožňujú zachovanie funkcie hlasiviek, sú však spojené s vysokým rizikom aspirácie a vzniku pneumónie a preto sa neodporúčajú. Zlatým štandardom liečby karcinómu krčného pažeráka je definitívna chemorádioterapia (37). Pri neresekabilnom a metastatickom karcinóme je plne indikovaná definitívna chemorádioterapia (4). „Salvage“ ezofagektómia je poslednou liečebnou modalitou u pacientov s perzistujúcim alebo rekurentným karcinómom po definitívnej chemorádioterapii. Predstavuje možnosť ako zlepšiť šancu na prežitie (35).

Záver

Karcinóm pažeráka patrí celkovo k nádorom so zlou prognózou. Prognóza závisí od veku, charakteru agresivity tumoru, štádia ochorenia a typu zvolenej liečby. Pri resektabilnom tumore je 5-ročné prežitie približne u 20 – 25 % pacientov. Najhoršiu prognózu majú pacienti v IV. klinickom štádiu. Z hľadiska chirurgickej liečby R0 resekcia a rozsah lymfadenektómie sú hlavnými prognostickými faktormi. Za kurbilnú resekciu sa považuje R0 resekcia, neradikálne resekcie R1/R2 majú zlú prognózu. Karcinóm pažeráka je finančne aj technicky náročný na liečbu a vyžaduje si multidisciplinárny prístup na stanovenie najvhodnejšej liečebnej stratégie v jednotlivých klinických štádiách ochorenia za účelom zlepšenia výsledkov. Okrem celkovo zlej prognózy samotného onkologického ochorenia, chirurgické výkony na pažeráku so sebou prinášajú život ohrozujúce pooperačné komplikácie zvyšujúce mortalitu tohto ochorenia. Ezofagektómia by mala byť vykonávaná v špecializovaných centrách vysokokvalifikovaným personálom.

Autori článku vyhlasujú, že nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Mönig S, Chevally M, Niclauss N, Zilli T, Fang W, Bansal A, Hoepfner J. Early esophageal cancer: the significance of

- surgery, endoscopy, and chemoradiation. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Dec;1434(1):115-123. doi: 10.1111/nyas.13955. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30138532.
2. Vaghjiani RG, Molena D. Surgical management of esophageal cancer. *Chin Clin Oncol*. 2017 Oct;6(5):47. doi: 10.21037/cco.2017.07.05. PMID: 29129087.
 3. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley-Blackwell, 7th Edition, 2011:62-66.
 4. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Takahashi K, Okamura A, Imamura Y. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today*. 2020 Jan;50(1):12-20. doi: 10.1007/s00595-019-01878-7. Epub 2019 Sep 18. Erratum in: *Surg Today*. 2020 Apr;50(4):425. PMID: 31535225; PMCID: PMC6952324.
 5. Zeman M, et al. *Specialní chirurgie*. 3. vyd. Galén 2014:148-154.
 6. Pechan J, et al. *Princípy chirurgie III*. Prima-print Bratislava 2013:28-31,75-105,265-268.
 7. Mazer LM, Poultides GA. What Is the Best Operation for Proximal Gastric Cancer and Distal Esophageal Cancer? *Surg Clin North Am*. 2019 Jun;99(3):457-469. doi: 10.1016/j.suc.2019.02.003. Epub 2019 Mar 28. PMID: 31047035.
 8. Fajardo R, Abbas AE, Petrov RV, Bakhos CT. Salvage Esophagectomy. *Surg Clin North Am*. 2021 Jun;101(3):467-482. doi: 10.1016/j.suc.2021.03.008. PMID: 34048766.
 9. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 14;21(26):7933-43. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.7933. PMID: 26185366; PMCID: PMC4499337.
 10. Lin EW, Karakasheva TA, Hicks PD, Bass AJ, Rustgi AK. The tumor microenvironment in esophageal cancer. *Oncogene*. 2016 Oct 13;35(41):5337-5349. doi: 10.1038/onc.2016.34. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26923327; PMCID: PMC5003768.
 11. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg*. 2018 May;41(3):210-215. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.10.005. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27986415.
 12. Molnárová A. Rekanalizácia pažeráka pri pokročilom ezofageálnom karcinóme. *Klinická onkologie*. 2008;21(5):309-313.
 13. Ohrádka B, et al. *Špeciálna chirurgia*. Univerzita Komenského Bratislava, 2001:156, 159-160.
 14. Iriarte F, Su S, Petrov RV, Bakhos CT, Abbas AE. Surgical Management of Early Esophageal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2021 Jun;101(3):427-441. doi: 10.1016/j.suc.2021.03.005. PMID: 34048763.
 15. Meves V, Behrens A, Pohl J. Diagnostics and Early Diagnosis of Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin*. 2015 Oct;31(5):315-8. doi: 10.1159/000439473. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26989385; PMCID: PMC4789940.
 16. Schlosser T, Hoffmeister A, Feisthammel J, Niebisch S, Thieme R, Gockel I. Therapieempfehlungen beim Frühkarzinom des Ösophagus : Endoskopische und chirurgische Optionen [Treatment recommendations for early esophageal cancer : Endoscopic and surgical options]. *Chirurg*. 2021 Dec;92(12):1077-1084. German. doi: 10.1007/s00104-021-01513-7. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34622303.
 17. Zhang J, Zhu Z, Liu Y, Jin X, Xu Z, Yu Q, Li K. Diagnostic value of multiple tumor markers for patients with esophageal carcinoma. *PLoS One*. 2015 Feb 18;10(2):e0116951. doi: 10.1371/journal.pone.0116951. PMID: 25693076; PMCID: PMC4333286.
 18. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):302-17.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.053. Epub 2015 May 7. PMID: 25957861; PMCID: PMC4516638.
 19. Hashimoto T, Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. Surgical Treatment of Gastroesophageal Junction Cancer. *J Gastric Cancer*. 2018 Sep;18(3):209-217. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e28. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30275998; PMCID: PMC6160529.
 20. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar;6(2):119-130. doi: 10.21037/acs.2017.03.14. PMID: 28447000; PMCID: PMC5387145.
 21. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus*. 2020; doi:10.1093/dote/daaa081
 22. Di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis and Therapy. *Gastroenterology*. 2018;154(2):421-436. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.041
 23. Borggreve AS, Kingma BF, Domrachev SA, Koshkin MA, Ruurda JP, van Hillegersberg R, Takeda FR, Goense L. Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Dec;1434(1):192-209. doi: 10.1111/nyas.13677. Epub 2018 May 15. PMID: 29761863.
 24. 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.
 25. Kakeji Y, Oshikiri T, Takiguchi G, Kanaji S, Matsuda T, Nakamura T, Suzuki S. Multimodality approaches to control esophageal cancer: development of chemoradiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. *Esophagus*. 2021 Jan;18(1):25-32. doi: 10.1007/s10388-020-00782-1. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32964312.
 26. Babic B, Fuchs HF, Bruns CJ. Neoadjuvant Radiochemotherapie oder Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom? [Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for locally advanced esophageal cancer?]. *Chirurg*. 2020 May;91(5):379-383. German. doi: 10.1007/s00104-020-01150-6. PMID: 32140748.
 27. Jung MK, Schmidt T, Chon SH, Chevally M, Berth F, Akiyama J, Gutschow CA, Mönig SP. Current surgical treatment standards for esophageal and esophagogastric junction cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Dec;1482(1):77-84. doi: 10.1111/nyas.14454. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32798235.
 28. Hoeben A, Polak J, Van De Voorde L, Hoebens F, Grabsch HI, de Vos-Geelen J. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(9):1664-74. doi: 10.1093/annonc/mdw183. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27117535.
 29. Xu L, Chen XK, Xie HN, Wang Z, Qin JJ, Li Y. Treatment and Prognosis of Resectable Cervical Esophageal Cancer: A Population-Based Study. *Ann Thorac Surg*. 2022 Jun;113(6):1873-1881. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.06.059. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34329601.
 30. Reed CE. Technique of Open Ivor Lewis Esophagectomy. In: *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* [online]. 2009:160-175. [https://www.optechtc.com/article/S1522-2942(09)00058-0/pdf].
 31. Janík M, et al. *Miniinvazívna chirurgia v liečbe karcinómu pažeráka*. *Onkológia (Bratisl)*. 2016;11(1):44-49.
 32. Duda M. *Jícen: pohled z mnoha úhlů v zrcadle zkušeností olomoucké jícnové školy*. 2. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012:65,260-281.
 33. Petera J. Intraluminální brachyterapie v léčbě maligních stenóz jícnu. In: Petera J. *Intraluminální brachyterapie*. Praha: Galén, 2001:52-64.
 34. Kelly RJ. Immunotherapy for Esophageal and Gastric Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:292-300. doi: 10.1200/EBDK.175231. PMID: 28561677.
 35. Jamel S, Markar SR. Salvage esophagectomy: safe therapeutic strategy? *J Thorac Dis*. 2017 Jul;9(Suppl 8):S799-S808. doi: 10.21037/jtd.2017.05.09. PMID: 28815077; PMCID: PMC5538991.
 36. Naveed M, Kubiliun, N. Endoscopic Treatment of Early-Stage Esophageal Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(71). https://doi.org/10.1007/s11912-018-0713-y
 37. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, 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 2. *Esophagus*. 2019 Jan;16(1):25-43. doi: 10.1007/s10388-018-0642-8. Epub 2018 Aug 31. Erratum in: *Esophagus*. 2022 Oct;19(4):726. PMID: 30171414; PMCID: PMC6510875.

MUDr. Monika Miklóšová

II. chirurgická klinika UPJŠ LF a UNLP Rastislavova 43, 041 90 Košice
monikamiklosova3185@gmail.com