

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dejan M. Veličković

ZNAČAJ HIRURŠKOG PRISTUPA ZA ISHOD LEČENJA
BOLESNIKA SA KARCINOMOM JEDNJAKA I
EZOFAGOGASTRIČNOG PRELAZA

Doktorska disertacija

Beograd, 2019 god.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Dejan M. Veličković

IMPACT OF SURGICAL APPROACH ON TREATMENT
OUTCOME IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL AND
ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION CANCER

Doctoral dissertation

Belgrade, 2019

MENTOR DOKTORSKE DISERTACIJE

Akademik prof. dr Predrag Peško, profesor hirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju – I Hirurška klinika, Klinički centar Srbije, redovni član Srpske akademije nauka i umetnosti

ČLANOVI KOMISIJE

1. Prof. dr Aleksandar Simić, vanredni profesor hirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju – I Hirurška klinika, Klinički centar Srbije

2. Doc. dr Predrag Sabljak, docent hirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju – I Hirurška klinika, Klinički centar Srbije

3. Prof. dr Marjan Micev, viši naučni saradnik, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za digestivnu hirurgiju – I Hirurška klinika, Klinički centar Srbije

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru, učitelju i prijatelju Akademiku Predragu Pešku. Tokom našeg poznanstva, koje traje već osamnaest godina, naš odnos je evoluirao od odnosa Direktora Centra za hirurgiju jednjaka i odeljenskog lekara, profesora i specijalizanta, učitelja i učenika, sve do današnjih prijatelja i saradnika. Bez zvanične objave, odluke, moju generaciju iz Centra je počeo da oslovljava saradnicima. Taj put nije bio ni malo lak, često je bio mučan i trnovit. Takav je i život, a zahvaljujući tome smo i postali zreli ljudi. Bez lažne skromnosti, to je jedno od najvećih priznanja koje se u hirurgiji može zaslužiti – Saradnik Akademika Predraga Peška. Čovek britkog uma, izuzetne socijalne inteligencije, velikog znanja i iskustva, iz svih nas je izvlačio ono najbolje i bodrio nas kada ni sami nismo verovali u sebe. Zahvaljujem mu se na svojoj svojoj dobronamernosti i vremenu koje je utrošio u mom sazrevanju.

Mojim hirurškim učiteljima Predragu Sabljaku i Dejanu Stojakovu dugujem večnu zahvalnost na nesebičnom darovanju hirurškog znanja. Godine koje smo proveli zajedno, hirurška muka koju smo delili, svi lepi i manje lepi trenuci koje smo zajedno proživeli, u poslu i van njega, oblikovali su me kao hirurga i čoveka, i od mene napravili ono što sam danas. Od početka našeg poznanstva ih imam kao uzore u poslu i u životu. Kažu da se ne može biti dobar hirurg ako nisi dobar čovek. Na moju sreću, i sreću naših pacijenata, gospod Bog im je podario i jedno i drugo, obojica mogu da služe za primer. Nadam se da ću svojim daljim životom i radom zaslužiti njihovo poštovanje i da će jednog dana i oni biti ponosni na mene, kao što sam ja na njih.

Zahvalnost mom životnom saputniku Jeleni Veličković teško mogu opisati rečima. Od dana kada smo se upoznali, sve do danas, gurali smo jedno drugog napred, izvlačili ono najbolje, ispitivali se, preispitivali, od Anatomije, preko Interne medicine do Hirurgije. Da nije bilo njene snage i volje, siguran sam da ne bi bilo ni ove doktorske disertacije. Učestvovala je zajedno sa mnom u svakoj fazi izrade, od kreiranje baze podataka, statističke analize do grafičke obrade. To što je ona meni pružila gotovo je nemoguće uzvratiti. .

Hvala mojoj deci, Milici i Mihajlu. Od njih sam primao samo ljubav i svu toplinu ovog sveta. U teškim trenucima, kojih je bilo nebrojeno, sama pomisao na njih mi je ulivala snagu i optimizam. Oni daju smisao mom životu. Kao i svaki roditelj, nadam se da im dajem dobar primer za život koji ih tek očekuje i da su ponosni na svog tatu.

Hvala mojim kolegama na odeljenju, Keramatollah Ebrahimiju i Vladimiru Šljukiću. Sa njima sam hirurški rastao, radovao se, tugovao, delio sve čari i teret ovog teškog posla kojim se bavimo.

Hvala svim sestrama na odeljenju na velikoj podršci koju sam od njih imao, hvala im na dobroti, radosti i poverenju koje su mi ukazivale. Bez njihovog pregalaštva i danonoćnog rada sa pacijentima ne bi bilo uspeha u lečenju, niti bi mi bili ono što jesmo. One su uvek činile i činiće neodvojivi deo Centra za hirurgiju jednjaka. Posebno hvala Mirjani Veselinović na svojoj podršci, bodrenju i optimizmu. Zajedno smo skupili veliki deo medicinske dokumentacije koja je postala osnova doktorske disertacije. Na tome sam joj večno zahvalan.

Mojim roditeljima, Miroslavu i Zorici, hvala na vaspitanju i bezrezervnoj ljubavi.

Hvala gospodu Bogu, stvoritelju mom, slava i hvala za sve što si učinio za mene grešnika i nedostojnog slugu tvog, za sve oproštene grehe, za svu utehu, ispunjene želje i za svu pomoć tvoju u iskušenjima mojim velikim.

Značaj hirurškog pristupa za ishod lečenja bolesnika sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza

Rezime

Hirurgija karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, kao jedna od najkompleksnijih oblasti digestivne hirurgije, je i dalje povezana sa visokim stopama morbiditeta i mortaliteta, uz relativno nisko ukupno preživljavanje. Uprkos velikom napretku poslednjih decenija, stope mortaliteta se u mnogim centrima širom sveta održavaju na vrednostima od 5-10%, a petogodišnje preživljavanje radikalno operisanih pacijenata retko kada prelazi stopu od 25-30%. Iako je velikim delom ova hirurgija standardizovana, neka pitanja i dalje ostaju otvorena. Definisanjem ciljeva naše studije smo se fokusirali na postojeće kontroverze, i time pokušali da damo skromni doprinos u iznalaženju optimalnih modaliteta lečenja ovih pacijenata. Naša studija je po dizajnu retrospektivna kohortna studija, koja je obuhvatila dvanaestogodišnji period od 01.01.2004.-01.01.2016 godine. U navedenom periodu je u Centru za hirurgiju jednjaka operisano 1129 pacijenata zbog karcinoma jednjaka i želuca. U studiju smo uključili radikalno operisane pacijente sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, kojih je nakon definisanja kriterijuma bilo ukupno 529.

Osnovni ciljevi naše studije bili su: 1. utvrđivanje kliničko-patološki karakteristika i perioperativnih rezultata lečenja (morbidity i mortalitet), kao i analiza preživljavanja ove homogene populacije pacijenata; 2. Ispitivanje značaja *Lymph Node Ratio* (LNR) i njegovo poređenje sa N stadijumom prema 7. izdanju TNM klasifikacije; 3. Ispitivanje značaja hirurškog pristupa za ishod lečenja pacijenata sa karcinomomima ezofagogastričnog prelaza tipa II po *Siewert*-ovoj klasifikaciji; 4. Uticaj statusa cirkumferentne resekcione margine, definisane prema dva postojeća kriterijuma klasifikacije (Kraljevsko udruženje patologa i Američko udruženje patologa) na ukupno preživljavanje, pojavu recidiva i pojavu lokalnih recidiva bolesti; 5. Uticaj transfuzije alogene krvi na ishod lečenja operisanih pacijenata.

Karcinom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza se najčešće javljao u sedmoj deceniji života (60 ± 10.3), a dominirao je muški pol (4:1). Mediana dužine hospitalizacije je iznosila 15 dana (raspon: 14.0-19.0 dana), a intrahospitalni mortalitet 2.8%. Značajne hirurške komplikacije su

zabeležene kod 16.2% pacijenata, a dehiscencija anastomoze kod 5.1%. R0 resekcija je postignuta kod najvećeg broja pacijenata (95.7%). Mediana preživljavanja cele kohorte je iznosila 26.0 meseci (95%CI 20.9-31.0), pri čemu se pacijenti sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza nisu razlikovani po ukupnom preživljavanju. Kod polovine pacijenata je tokom perioda praćenja dijagnostikovao recidiv, pri čemu je dominirao sistemski recidiv bolesti.

Utvrđena je statistički značajna korelacija između kategorija LNR-a i OS-a i DFS-a. Pacijenti sa $LNR \geq 0.2$ su imali statistički značajno kraći OS ($p < 0.001$) i DFS ($p < 0.001$) u odnosu na pacijente sa $LNR < 0.2$. Ipak, u multivarijantnoj analizi je pokazano da je N stadium bolji prediktor ishoda u odnosu na LNR.

Hirurški pristup nije uticao na ishod lečenja pacijenata sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa II. Nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju (mediana 26.0 meseci nakon ezofagektomije, 95% CI 7.7 – 44.3 versus 27.0 meseci nakon totalne gastrektomije, 95% CI 17.9 – 36.1, $p = 0.493$), niti u petogodišnjem preživljavanju (29.3% nakon ezofagektomije versus 37.2% nakon gastrektomije; $p = 0.364$). Hirurški pristup se takođe nije pokazao statistički značajnim u univarijantnoj niti u multivarijantnoj analizi.

Status CRM-a prema CAP kriterijumu se pokazao superiornijim u odnosu na RCP kriterijum. U multivarijantnoj analizi je pokazao značaj za OS ($p < 0.001$; HR=2.714; 95%CI 1.923-3.829), DFS ($p < 0.001$; HR=2.598; 95%CI 1.746-3.867) i LRFS ($p = 0.006$; HR=2.403; 95%CI 1.292-4.471).

Transfuzija alogene krvi nije imala uticaja na OS u celoj kohorti ($p = 0.5$; HR=1.10; 95%CI 0.82-1.48), grupi skvamocelularnih karcinoma niti adenokarcinoma.

Ključne reči: karcinom jednjaka, karcinom ezofagogastričnog prelaza, ezofagektomija, hirurški pristup, cirkumferentna resekciona margina, transfuzija alogene krvi, ishod lečenja

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Hirurgija

Impact of surgical approach on treatment outcome in patients with esophageal and esophagogastric junction cancer

Abstract

Surgery of the esophagus and esophagogastric junction, as the representative of the most complex field in digestive surgery, is still burdened with high morbidity and mortality rates and relatively poor overall survival. Despite the great progress in the recent decades, a mortality rate remains high worldwide (5-10%), with 5-year survival rates that rarely exceeds 25-30% in the population of patients operated with radical intent. Although mostly standardized, there are some dilemmas that remain unanswered. Aims of our study were focused on the existing controversies, trying to give a modest contribution in defining optimal treatment modalities for this patient population. Our study was designed as retrospective cohort study, with all limitations by the study design, which enrolled consecutive patients operated on esophageal and esophagogastric junction cancer in the period between January 2004 and January 2016. There were 1129 surgically treated patients due to esophageal and gastric cancer in the observed period. Finally, 529 patients have met our criteria and were included in the analysis.

Aims of our study were: 1. To determine basic clinical and pathological characteristics, perioperative (morbidity and mortality) and long term outcome of the study population; 2. To investigate significance of LNR; 3. To compare two surgical approaches (esophagectomy versus extended total gastrectomy), and their impact on outcome of patients with *Siewert* type II esophagogastric junction cancer; 4. To compare two different classifications of CRM and their impact on surgical outcome; 5. To investigate impact of allogeneic blood transfusion following surgical treatment of esophageal and esophagogastric junction cancer.

Most of the patients in our study were in seventh decade of life (60 ± 10.3), with male predominance (4:1). Median in-hospital stay was 15 days (range: 14.0-19.0), in-hospital mortality of 2.8%. Major surgical complications were observed in 16.2% of patients, with anastomotic dehiscence of 5.1%. R0 resection was accomplished in the majority of patients (95.7%). Median overall survival in the entire cohort was 26.0 months (95%CI 20.9-31.0), without difference between esophageal or esophagogastric junction cancer. During the follow up,

more than one half of the patients suffered from cancer relapse, most of them being distant metastases. There was statistically significant correlation between categories of LNR and OS and DFS. Patients with $LNR \geq 0.2$ had shorter OS ($p < 0.001$) and DFS ($p < 0.001$) compared to patients with $LNR < 0.2$. However, in the multivariate analysis, N stage according to the TNM had better prediction value compared to LNR.

Surgical approach had no impact on short nor the long term outcome of the patients with Siewert type II esophagogastric junction cancer. There was no difference in overall survival (26.0 months median survival after esophagectomy 95% CI 7.7 – 44.3 ; 27.0 months after extended total gastrectomy 95% CI 17.9 – 36.1, $p = 0.493$), and 5-year survival rate (29.3% after esophagectomy versus 37.2% after total gastrectomy, $p = 0.364$). On univariate and multivariate analysis surgical approach was not found to be independent predictor of OS and DFS.

Status of CRM based on CAP criteria was found to be superior to RCP criteria. In multivariate analysis, CRM based on CAP had significant impact on OS ($p < 0.001$; HR=2.714; 95%CI 1.923-3.829), DFS ($p < 0.001$; HR=2.598; 95%CI 1.746-3.867) and LRFS ($p = 0.006$; HR=2.403; 95%CI 1.292-4.471).

Allogeneic blood transfusion was not found to be independent predictor of OS in the entire cohort ($p = 0.5$; HR=1.10; 95%CI 0.82-1.48), nor in the group of squamocellular cancer or adenocarcinoma.

Key words: esophageal cancer, esophagogastric junction cancer, esophagectomy, surgical approach, circumferential resection margin, allogeneic blood transfusion, treatment outcome

Scientific area: Medicine

Specific topic: Surgery

Sadržaj

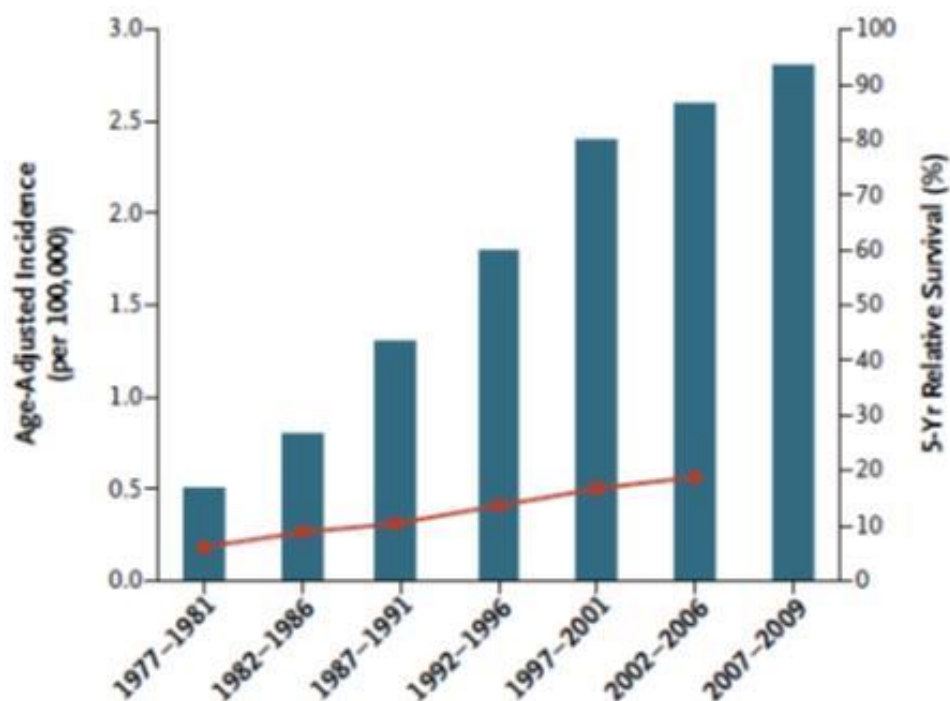
1	UVOD.....	1
1.1	Epidemiologija i faktori rizika karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza	1
1.1.1	Epidemiologija SCC-a.....	2
1.1.2	Epidemiologija AC-a	5
1.2	Dijagnoza i <i>Staging</i> karcinoma jednjaka	8
1.2.1	Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) i PET/CT	11
1.2.2	Endoskopska ultrasonografija (EUS)	13
1.2.3	Staging laparoskopija i Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)	15
1.2.4	Staging karcinoma jednjaka	15
1.3	Multimodalno lečenje karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza	19
1.3.1	Endoskopski tretman ranih karcinoma jednjaka	20
1.3.2	Hirurško lečenje invazivnih karcinoma jednjaka.....	22
1.3.3	Hirurško lečenje karcinoma ezofagogastričnog prelaza	38
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	46
3	MATERIJAL I METODE	47
4	REZULTATI	52
4.1	Kliničko patološke karakteristike, perioperativni i dugoročni rezultati lečenja.....	52
4.2	Uticaj LNR-a na OS i DFS.....	59
4.3	Hirurška strategija lečenja karcinoma ezofagogastričnog prelaza tipa II po Siewert-ovoj klasifikaciji	67
4.4	Uticaj cirkumferentne resekcione margine na pojavu lokalnog recidiva i ukupno preživljavanje pacijenata inicijalno operisanih zbog karcinoma jednjaka različitih lokalizacija	75
4.5	Prognostički značaj transfuzije alogene krvi nakon hirurškog lečenja karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza	87
5	Diskusija	94
6	Zaključci.....	116
7	Reference	118

1 UVOD

1.1 Epidemiologija i faktori rizika karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza

Karcinom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza predstavlja značajno opterećenje i veliki izazov kako za zdravstvene sisteme, tako i za pacijente i lekare koji su uključeni u dijagnostiku i lečenje. Sa oko 746.000 novoobolelih i 459.300 uzrokovanih smrtnih ishoda tokom 2015. godine, zauzima 8. mesto u svetu među najčešćim karcinomima, i 6. među uzrocima smrti od karcinoma^{1,2}. U poređenju sa drugim karcinomima gastrointestinalnog trakta, kao što je npr. kolorektalni karcinom, incidenca karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza je relativno mala, ali ga izuzetno visoka stopa smrtnosti od >90% čini jednim od najmalignijih tumora³. Jedna od njegovih najznačajnijih karakteristika je izražena sklonost ka ranoj diseminaciji, što zajedno sa kasnim javljanjem tegoba najčešće vodi kasnom postavljanju dijagnoze i nemogućnosti radikalnog lečenja. Kao posledica navedenih karakteristika je i nisko petogodišnje preživljavanje, koje, iako se postepeno poboljšava, iznosi svega oko 18%, čak i u visoko razvijenim zemljama kao što su Sjedinjene Američke Države (SAD)⁴. Incidenca karcinoma jednjaka raste sa godinama života, i svoj maksimum dostiže u sedmoj i osmoj deceniji. Na osnovu histoloških karakteristika, karcinom jednjaka se može podeliti na dva glavna podtipa, skvamocelularni karcinom (SCC) i adenokarcinom (AC). Dok je SCC najčešće lokalizovan u gornjem i srednjem torakalnom segmentu jednjaka, AC gotovo isključivo nastaje na *Barrett-ovoj* mukozi u distalnom delu jednjaka i ezofagogastričnom prelazu. Ova dva podtipa se značajno razlikuju u pogledu učestalosti među polovima, faktorima rizika i incidencama u različitim delovima sveta⁵. Iako je SCC i dalje globalno najčešći, čineći oko 90% svih slučajeva karcinoma jednjaka u svetu, incidenca i stope mortaliteta AC rastu i nadmašile su SCC u nekoliko regiona Severno Američkog kontinenta i Evrope. Incidenca SCC u poslednje tri decenije opada, dok AC progresivno raste (*Slika 1*)^{6,7}.

Slika 1. Vremenski trendovi u incidenci i stopama preživljavanja AC.



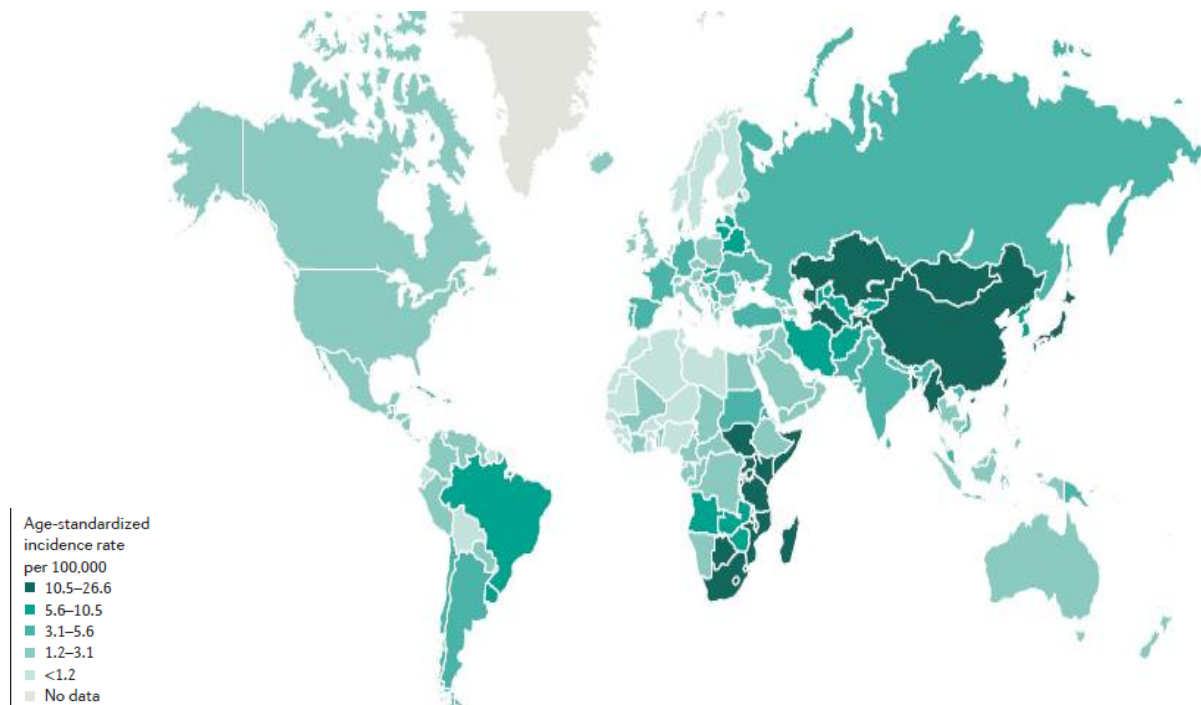
*Plavi stubići označavaju age-adjusted incidence, a crvena linija petogodišnje preživljavanje pacijenata sa AC dijagnostikovanim u USA. Podaci preuzeti iz SEER registra.

1.1.1 Epidemiologija SCC-a

SCC i dalje čini oko 90% svih slučajeva karcinoma jednjaka u svetu, a naročito je čest u Istočnoj Aziji, Istočnoj Africi i Južnoj Americi. Globalna incidenca SCC u 2012. godini je iznosila oko 5.2/100.000 (7.7 kod muškaraca, 2.8 kod žena). Interesantno je da postoje velike varijacije u incidenci SCC (čak i do 10 puta) u različitim regionima sveta, pa i u regionima koji su udaljeni svega par stotina kilometara. Najveća incidenca se beleži u tzv. „pojasu karcinoma jednjaka – eng. *esophageal cancer belt*“ koji se proteže od Severa Kine (incidenca do 100/100.000) preko Centralne Azije do Severnog Irana (Slika 2)⁸. U ovom pojasu je učestalost SCC gotovo ista kod muškaraca i žena, i ono što je još interesantnije, veća je kod osoba Turskog i/ili Mongolskog porekla, dok je kod osoba Indo-Evropskog porekla, koji takođe žive u navedenom pojasu, značajno manja⁹. Najverovatnije zahvaljujući promenama u načinu života, koje uključuju način

ishrane i smanjenje upotrebe duvana i alkohola, incidenca SCC se smanjuje u mnogim regionima sveta. Tako se na pr. incidenca SCC u SAD u periodu od 1998. – 2003. godine smanjivala po stopi od 3,6% godišnje, dok je u Kini, u periodu od 1989. – 2008. godine zabeležen pad incidence od 3,3% godišnje^{10,11}.

Slika 2. Globalna incidenca SCC-a



1.1.1.1 Faktori rizika za SCC

SCC vodi poreklo od pločasto-slojevitog epitela jednjaka, a ponavljana hemijska i/ili fizička oštećenja epitela značajno povećavaju rizik od nastanka SCC. U neendemskim područjima, nastanak SCC je dominantno povezan sa pušenjem i prekomernom konzumacijom alkohola, pri čemu ova dva faktora rizika imaju sinergističko dejstvo^{8,12}. Aktivni pušači imaju 5-9 puta veći ukupan rizik nastanka SCC-a u odnosu na nepušače¹³. Relativni rizik kod pušača je manje

izražen u endemskim područjima, kao što je na pr. pokrajina *Linxian* u Kini, gde je relativni rizik kod pušača svega 1.3 puta veći u odnosu na nepušače¹⁴. Duvanski dim sadrži dobro poznate kancerogene, od kojih su najznačajniji policiklični hidrokarbonati, nitrozamini i acetaldehidi. Štetan efekat alkohola na pločasto-slojeviti epitel je posredovan acetaldehidima, koji nastaju kao produkt oksidacije u ustima pod dejstvom oralne mikrobiote i pljuvačke. Dejstvo alkohola je, kao i u slučaju duvana, dozno zavisno. Naime, pokazano je da osobe koje konzumiraju više od tri alkoholna pića na dan imaju petostruko veći rizik nastanka SCC u odnosu na osobe koje konzumiraju samo jedno alkoholno piće dnevno (pod jednim pićem se podrazumeva doza alkohola od 12 – 13 grama, tj. oko 350 ml piva, 150 ml vina ili 50 ml žestokog pića)¹³. Farmakogenetske razlike u metabolizmu alkohola povećavaju izloženost acetaldehidima u Azijskoj populaciji¹⁵. Glavni enzimi u metabolizmu acetaldehida su aldehid-dehidrogenaza (ALDH) i alkoholna dehidrogenaza (ADH). Pokazano je da mutacije gena ALDH2 i ADH1B značajno povećavaju rizik nastanka SCC. ALDH2 je polimorfni gen koji određuje nivo acetaldehida u krvi nakon konzumacije alkohola. *Point* mutacija ovog gena dovodi do neaktivnosti jednog segmenta enzima zbog čega osoba gubi sposobnost metabolisanja acetaldehida. Ova mutacija je znatno češća u Azijskoj u odnosu na Zapadne populacije, gde je veoma retka. Homozigoti sa mutacijom ALDH2 su izloženi 13 puta većoj koncentraciji acetaldehida u odnosu na ostalu populaciju, dok su heterozigoti izloženi 4 puta većoj koncentraciji. Povećana koncentracija acetaldehida je odgovorna za simptome koje homo i heterozigoti imaju nakon konzumacije alkohola, kao što su crvenilo lica, mučnina i glavobolja¹⁶. ADH1B je slično ALDH2 polimorfni gen, a njegove mutacije su takođe češće u Istočno-Azijskoj populaciji. Pokazano je da homozigoti sa mutacijom ovog gena imaju statistički značajno veći rizik nastanka karcinoma jednjaka u odnosu na ostalu populaciju⁹. Nedovoljan unos voća, povrća i nekih mikronutritijenata (deficit vitamina A i E) je takođe povezan sa povećanim rizikom nastanka SCC¹⁷. Velike epidemiološke studije su pokazale da unos velikih količina crvenog, pečenog ili usoljenog mesa značajno povećavaju rizik nastanka SCC, bilo zbog ponavljanih termičkih povreda ili visokih koncentracija nitrozamina u soli, koji je dobro poznat karcinogen⁹. Sa druge strane, ishrana bazirana na ribi i živinskom mesu deluje protektivno, odnosno značajno smanjuje rizik nastanka SCC⁹. Mnogi od ovih rizikofaktora se vezuju za nizak socioekonomski status, te stoga ne čudi veća učestalost SCC u ekonomski ugroženim populacijama i regionima. Ponavljane termičke povrede epitela uzrokovane ingestijom vrućih napitaka, kao što su čaj ili supa, doprinose regionalnim razlikama u učestalosti

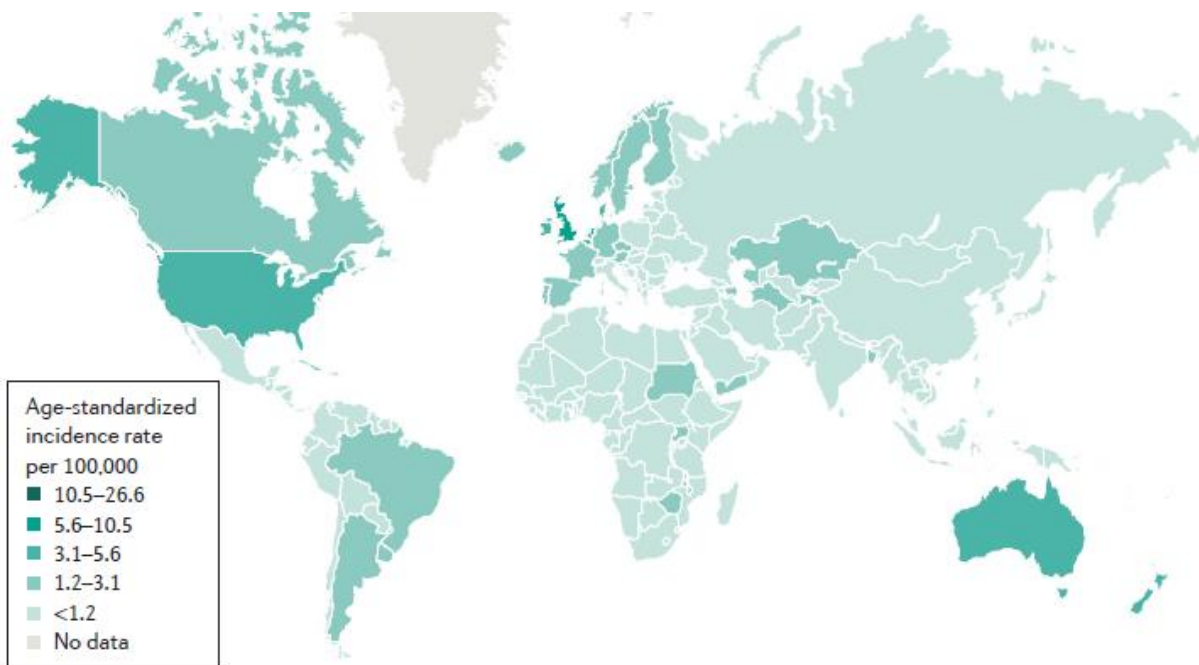
SCC (Severni Iran). Infekcija humanim papiloma virusom (HPV) je takođe potencijalno povezana sa nastankom SCC. Međutim, podaci iz „*The Cancer Genome Atlas – TCGA*“ ukazuju da je molekularni profil HPV (–) SCC-a identičan HPV (+) SCC-u, sugerišući da je HPV pozitivnost SCC samo rezultat globalne heterogenosti u prevalenci HPV infekcije, a ne uzročno – posledične povezanosti^{18,19}. Dobro je poznato da neka benigna oboljenja jednjaka kao što su Ahalazija i korozivne povrede povećavaju rizik nastanka karcinoma. Rezultati velike Švedske kohortne studije, koja je obuhvatila 1.062 pacijenta sa ahalazijom, su pokazali da je u prvih 24 godine praćenja, rizik nastanka karcinoma jednjaka 16 puta veći kod pacijenata sa Ahalazijom u odnosu na opštu populaciju²⁰. Korozivna povreda jednjaka kiselinama ili bazama i do 1.000 puta povećava rizik nastanka SCC²¹. Interesantno je da pacijenti sa SCC nastalim na terenu korozije imaju značajno bolju prognozu u odnosu na ostale pacijente. Tri su potencijalna razloga bolje prognoze: ovi pacijenti su uglavnom mlađi u trenutku postavljanja dijagnoze; dijagnoza se postavlja ranije jer se i simptomi javljaju ranije na već suženom jednjaku; i na kraju, ožiljno tkivo koje okružuje korozivno suženje prevenira nastanak rane diseminacije²¹.

Uloga herediteta u nastanku SCC je relativno skromna, osim u retkim slučajevima familijarne pojave. Velike, dominantno Kineske studije, su identifikovale nekoliko genskih lokusa čije mutacije povećavaju rizik nastanka SCC, a često se pojavljuju u oblastima sa viskom incidencom SCC. Produkti navedenih gena učestvuju u procesima rasta, diferencijacije i apoptoze, ili imaju važnu ulogu u HLA sistemu diferencijacije i time u imunom odgovoru. Tiloza je retko autozomno dominantno oboljenje koje se manifestuje palmarnom i plantarnom hiperkeratozom, a koje je povezano sa kumulativnim rizikom nastanka SCC od 90% do 70-te godine života²².

1.1.2 Epidemiologija AC-a

Prevalenca AC je visoka na Američkom kontinentu, u Evropi i Australiji, a u mnogim regionima predstavlja dominantni histološki tip karcinoma jednjaka (Slika 3)⁸.

Slika 3. Globalna incidenca AC-a



Za razliku od SCC-a, čija incidenca konstatno opada, incidenca AC-a u visoko razvijenim zemljama zapadnog sveta neprekidno i progresivno raste, posebno u poslednje četiri decenije. Prosečan godišnji porast incidence varira od 3.5% u Škotskoj do 8.1% na Havajima. Pre 1990. godine, AC je činio manje od 15% svih karcinoma jednjaka u SAD, dok danas predstavlja dominantan histološki tip, sa učešćem od preko 60%. AC je u SAD dominantno bolest muškaraca bele rase. Od 1973.-2002. godine, ukupna incidenca AC je porasla četiri puta, a kod muškaraca bele rase čak pet puta⁹.

1.1.2.1 Faktori rizika za AC

AC je najčešće lokalizovan u distalnom segmentu jednjaka i na ezofago-gastričnom prelazu (EGP), a dominantno nastaje na terenu *Barrett-ovog* jednjaka (preneoplastična lezija koja nastaje zamenom pločasto-slojevitog epitela jednjaka cilindričnim epitelom intestinalnog tipa). Gastroezofagealni refluks kiseline i/ili žuči je najznačajniji faktor rizika za nastanak AC-a. Velike

populacione studije i meta-analize su pokazale da prisustvo Gastro Ezofagealne Refluksne Bolesti (GERB) nosi 12x veći rizik (*odds ratio-OR*) (95%CI: 7.64-18.70) od nastanka *Barrett-ovog* jednjaka i 4.64x veći rizik nastanka AC-a (95%CI: 3.28-6.57)⁶. GERB ima kumulativno dejstvo, tako da rizik nastanka AC-a raste sa učestalošću simptoma GERB-a. Tako osobe koje imaju simptome jednom nedeljno imaju 5x veći rizik, dok oni sa svakodnevnim tegobama imaju 7x veći rizik u odnosu na osobe bez tegoba²³. Apsolutni rizik nastanka AC kod osoba starijih od 50 godina iznosi 0.04% godišnje. I pored svega, čak 40% pacijenata sa AC-om ne daje anamnestičke podatke o predhodnom GERB-u²⁴. Iako pravi razlog progresivnog porasta incidence AC-a nije poznat, pretpostavka je da je uzrokovan porastom incidence GERB-a i gojaznosti i smanjenjem prevalencije *Helicobacter pylori* infekcije.

Gojaznost, a naročito centralna (visceralna) gojaznost, je drugi najznačajniji rizikofaktor koji nosi 2.4-2.8 puta veći rizik od pojave AC-a jednjaka. Ovaj tip gojaznosti, koji je češći kod muškaraca, može biti jedan od uzroka polne razlike u učestalosti AC-a jednjaka (7:1 u korist muškog pola). Povećanje intraabdominalnog pritiska dovodi do relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera i veće učestalosti GERB-a, što povećava rizik nastanka *Barrett-ovog* jednjaka i samog AC-a²⁵. Osim toga, dobro je poznato da je metabolički sindrom, uzrokovan gojaznošću, faktor rizika za nastanak *Barrett-ovog* jednjaka, nezavisno od refluksnih tegoba. Zbog toga i ne čudi tvrdnja da GERB i gojaznost imaju sinergistički efekat na nastanak AC-a²⁵. Za razliku od SCC-a, pušenje i konzumiranje alkohola imaju daleko manji značaj kao faktori rizika za nastanak AC-a. Pušači imaju dvostruko veći rizik nastanka AC-a u odnosu na nepušače, a veza između konzumiranja alkohola i nastanka AC-a još uvek nije dokazana⁶. Među manje značajnim rizikofaktorima se navode i preterano konzumiranje crvenog mesa, kao i smanjen unos svežeg voća i povrća.

Nasuprot GERB-u i gojaznosti, *Helicobacter pylori* (HBP) infekcija izgleda smanjuje rizik nastanka AC-a²⁶. *Xie FJ i sar.* su u velikoj meta-analizi, koja je uključila 15 opservacionih studija, pokazali da je rizik pojave AC-a manji za oko 41% kod osoba sa *Helicobacter pylori* infekcijom²⁶. Dakle, smanjenje prevalencije HBP infekcije, koje je povezano sa poboljšanjem socio-ekonomskih uslova života, može biti jedan od značajnih faktora koji doprinose progresivnom rastu incidence AC-a. Iako mehanizam protektivnog dejstva HBP infekcije nije sasvim jasan, prepostavlja se da atrofični gastritis (posledica HBP infekcije) dovodi do

smanjenja lučenja kiseline, čime se smanjuje izloženost epitela jednjaka kiselom sadržaju i time rizik nastanka *Barrett-ovog* jednjaka i AC-a^{27,28}. Ovu pretpostavku, koja na izgled deluje veoma logično, može dovesti u pitanje podatak da lečenje i eradikacija HBP infekcije ne uzrokuje niti pogoršava GERB kod najvećeg broja pacijenata²⁹.

1.2 Dijagnoza i *Staging* karcinoma jednjaka

Simptomi opstrukcije, odnosno opstruktivnog karcinoma jednjaka, se javljaju veoma kasno, pre svega zahvaljujući njegovoj specifičnoj mišićno-sluzokožnoj građi i velikoj rastegljivosti. Ono što se najčešće viđa u kliničkoj praksi je da se pacijenti javljaju lekaru tek kada je tumor u uznapredovalnoj fazi, bilo lokalno, ili čak sa već postojećim udaljenim metastazama. Najčešći alarmantni simptomi karcinoma jednjaka su otežano gutanje (disfagija), bolno gutanje (odinofagija), regurgitacija progutane hrane, nevoljan i progresivan gubitak telesne mase, kašalj (infiltracija laringealnog nerva ili aspiracija) i promuklost (infiltracija rekurentnog laringealnog nerva). U ređe simptome spadaju hematemeza, melena i opšta slabost i malaksalost (posledica kaheksije ili anemije).

Izbor optimalnog modaliteta lečenja pacijenata sa karcinomom jednjaka prevashodno zavisi od histološkog podtipa tumora, lokalizacije, stadijuma bolesti i opšteg stanja pacijenata (*Performance Status*). Uvođenje savremenih modaliteta lečenja u vidu različitih protokola neoadjuvantne hemio i/ili hemioradioterapije, adjuvantne terapije, monoklonskih antitela (Trastuzumab – monoklonsko antitelo protiv receptora za humani epidermalni faktor rasta 2-HER2), molekularnih lekova (inhibitori VEGF (*vascular endothelial growth factor*), inhibitori EGFR (*epidermal growth factor receptors*)) dodatno naglašava značaj različitih dijagnostičkih i *staging* metoda, sve u cilju adekvatnog izbora terapijskog modaliteta. Najvažnije dijagnostičke i *staging* metode koje se koriste kod pacijenata sa karcinomom jednjaka su prikazane u tabeli 1.

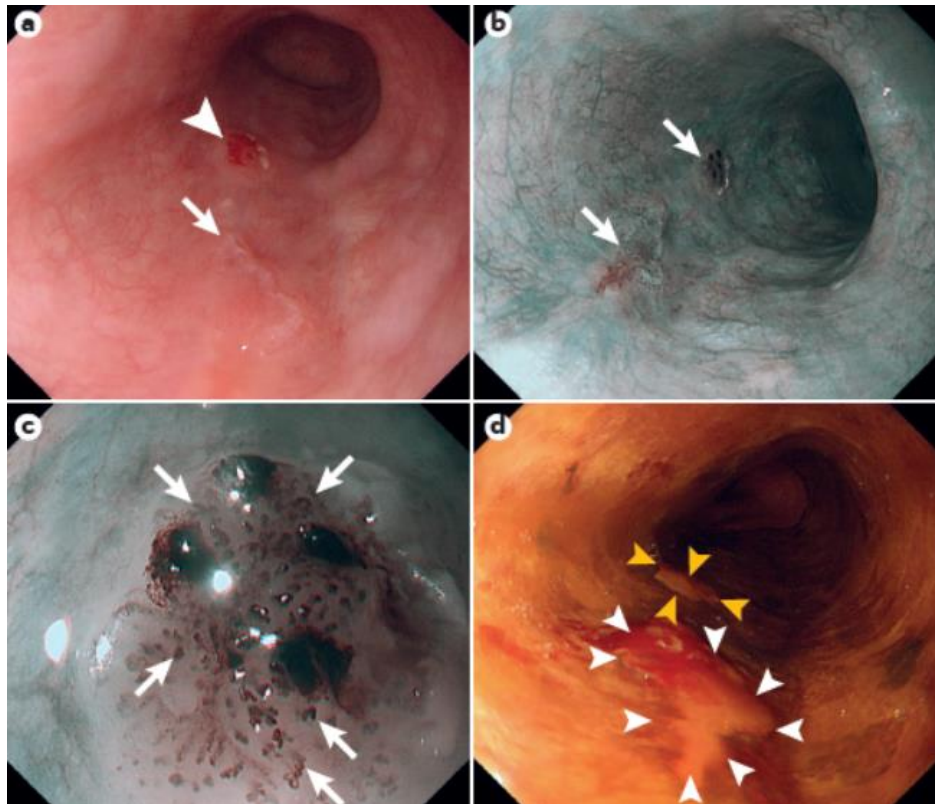
Tabela 1. Najznačajnije dijagnostičke i staging metode kod pacijenata sa karcinomom jednjaka

Dijagnostička metoda	Cilj/Indikacija
Endoskopija sa biopsijom	Lokalizacija, Vertikalna ekstenzija, Histologija
Hromoendoskopija (NBI, Lugol)	Sumnja na rani karcinom, Multicentričnost
Kontrastna radiografija	Lokalizacija, Ekstenzija na želudac, Resektabilnost
EHO abdomena	Metastaze u jetri, Limfadenopatija, Ascites
EUS	T stadijum, Rani tumori bez opstrukcije
MDCT	Lokalno širenje, Metastaze, Efuzija pleure, Ascites
Bronhoskopija sa biopsijom	Tumori u blizini traheje/bifurkacije
EHO vrata	Cervikalna limfadenopatija, Proksimalni tumori
Laparoskopija	Sumnja na karcinomu peritoneuma/metastaze u jetri
Torakoskopija	Sumnja na karcinomu pleure/metastaze na plućima
PET	Sumnja na udaljene metastaze
Scintigrafija kostiju	Sumnja na metastaze u kostima

Endoskopski pregled sa uzimanjem biopsija, kontrastno snimanje jednjaka i želuca barijumom i kompjuterizovana tomografija (CT) se tradicionalno koriste za postavljanje dijagnoze i određivanje stadijuma bolesti.

Endoskopski pregled danas predstavlja “zlatni standard” u otkrivanju i postavljanju dijagnoze karcinoma jednjaka. Uz pomoć različitih metoda bojenja (Lugolov jodni rastvor ili NBI-*Narrow Band Imaging*) moguće je otkrivanje i veoma ranih lezija (Slika 4). Minimalni standard prilikom opisivanja endoskopskog nalaza kod karcinoma jednjaka treba da sadrži: **tačnu lokalizaciju tumora** u odnosu na prednje zube, ezofago-gastrični prelaz (EGP) i njegovu ekstenziju na želudac; **dužinu tumora; zahvaćenost circumference;** i **prisustvo/odsustvo opstrukcije**. Osim toga, obavezno je dokumentovanje i opisivanje preneoplastičnih lezija ukoliko su prisutne (displazija pločasto slojevitog epitela ili *Barrett-ov* jednjak). S obzirom na često prisustvo ulceracije i nekroze, savetuje se uzimanje najmanje 6-7 uzoraka prilikom biopsije³⁰.

Slika 4. Rani karcinom jednjaka (a,b,c-NBI, d-Lugol)⁸



WHO klasifikacija tumora jednjaka, koja je danas opšte prihvaćena, prepoznaje nekoliko podtipova karcinoma jednjaka (Skvamocelularni karcinom, Adenokarcinom, Nediferentovani karcinom i Retke tumore). Uz histološki podtip, obavezno je navođenje i gradusa tumora (G). Ukoliko standardni histološki pregled nije dovoljan za utvrđivanje podtipa, koriste se različita histo i imunohistohemijska bojenja. Za razlikovanje skvamo od adenokarcinoma najčešće se koriste sledeći markeri: PAS (*Periodic Acid-Schiff*) bojenje, kojim se identifikuju mukus sekretujuće ćelije; Citokeratin 7 i Citokeratin 20 za adenokarcinom; Citokeratin 5, Citokeratin 6 i p63 za skvamocelularni karcinom. Tipizacija retkih tumora jednjaka (Sitnoćelijski karcinom, Neuroendokrini tumori, Melanom, GIST, Limfom) je veoma važna zbog mogućnosti primene specifične terapije. Kod pacijenata sa uznapredovalim i metastatskim formama karcinoma jednjaka, kod kojih nije moguće radikalno hirurško lečenje, preporučuje se određivanje i HER2 statusa radi eventualne primene trastuzumaba.

1.2.1 Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) i PET/CT

MDCT tradicionalno predstavlja nezaobilaznu *staging* metodu, čija je prevashodna uloga procena stadijuma bolesti, kako unutar samog zida jednjaka (T stadijum), limfnim nodusima (N stadijum) i detekcija eventualnih udaljenih metastaza (M stadijum). Kao i svaka druga dostupna *imaging* metoda, MDCT ima svoje prednosti i ograničenja. Imajući u vidu širok dijapazon mogućeg metastaziranja karcinoma jednjaka, kako po pitanju limfonodalnih, tako i udaljenih metastaza, preporuka je da se u sklopu što preciznijeg *staging*-a, svakom pacijentu obavezno uradi MDCT vrata, grudnog koša i abdomena³¹.

Tačnost u proceni T stadijuma varira. Uvođenje multidetektorskog CT-a (MDCT) je značajno povećalo ukupnu tačnost u određivanju T stadijumu, koja se sada kreće oko 80%, a varira od 75% za T1 stadijum do 84.5% za T3³². MDCT je superioran u razlikovanju T3 i T4 stadijuma isključivanjem lokalne invazije. T3 stadijum se karakteriše infiltracijom periezofagealnog masnog tkiva, a T4 gubitkom masnog plana između jednjaka i okolnih medijastinalnih struktura, sa ili bez njihove dislokacije³³. Fiziološki nedostatak masnog tkiva između jednjaka i okolnih organa, koji je najčešći kod kahektičnih pacijenata, ali se nalazi i kod pacijenata normalne telesne težine, u najvećoj meri umanjuju sposobnost MDCT-a u proceni invazije okolnih struktura i organa. Zbog toga su predloženi alternativni kriterijumi moguće infiltracije. Kontakt između tumora i aorte veći od 90° je visoko, ali ne i apsolutno sugestivan na infiltraciju aorte. Zadebljanje ili nazupčenje inače glatkog membranoznog zida traheje ili levog glavnog bronha je takođe sugestivno na infiltraciju disajnog stabla, ali je u ovim slučajevima bronhoskopski pregled odlučujući. Infiltracija perikarda je suspektna u slučaju postojanja zadebljanja perikardan, izliva u perikardu ili gubitka masnog plana između perikarda i tumora. Senzitivnost/specifičnost MDCT u određivanju T3 i T4 stadijuma iznosi 75%/78% i 75%/86% respektivno. Zbog nemogućnosti jasnog prepoznavanja histoloških slojeva unutar zida jednjaka, MDCT ima veoma značajno ograničenje u određivanju T1 i T2 stadijuma, gde je inferiorniji u odnosu na druge *staging* metode, naročito EUS (endoskopska ultrasonografija).

Evaluacija N stadijuma je bazirana na veličini limfnih nodusa: Intratorakalni i abdominalni limfni nodusi veći od 10 mm se smatraju suspektim na metastaze; supraklavikularni veći od 5mm, a retrokruralni veći od 6mm³⁴. Na žalost, ovaj kriterijum nije dovoljno ni senzitivni ni

specifičan (senzitivnost 84%, specifičnost 67%). Morfometrijska ispitivanja limfnih nodusa na hirurški uklonjenim preparatima su pokazala da je korelacija između veličine nodusa i njihove zahvaćenosti veoma niska³¹. Možda i najvažnija uloga MDCT po pitanju N stadijuma jeste detekcija suspektnih limfnih nodusa van područja planirane limfadenektomije, koji u protivnom ne bi bili uklonjeni standardnom operacijom. Zbog svega navedenog, za tačnu procenu N stadijuma, MDCT se kombinuje sa EUS i PET/CT-om.

Po pitanju M stadijuma, MDCT je i dalje metoda izbora u najvećem broju centara, sa tačnošću koja se kreće oko 82%³².

PET/CT, koji predstavlja kombinaciju klasičnog CT-a i PET-a (Pozitronska Emisiona Tomografija) kombinuje anatomske odrednice dobijene CT-om sa metaboličkom aktivnošću tkiva određenom preuzimanjem radioobežene glukoze (FDG). Pokazano je da čak 92-100% karcinoma jednjaka akumulira ovaj radiofarmak³⁵. Zbog korelacije anatomskih i funkcionalnih karakteristika tumora, PET/CT dodatno poboljšava preciznost u određivanju lokoregionalnog statusa i udaljenih metastaza u odnosu na MDCT. Relativno niska rezolucija dobijenih slika ga ograničava u određivanju T stadijuma, a naročito u diferencijaciji T1 i T2. Senzitivnost za T1 i T2 stadijum iznosi 26-63%, dok za T3/4 stadijum 83-100%, i ukupno gledano, nešto je veća u odnosu na standardni MDCT. PET/CT ima sličnu senzitivnost (51-82%) i nešto veću specifičnost (60-84%) u detekciji limfonodalnih metastaza u poređenju sa standardnim CT-om. Niska rezolucija takođe ograničava procenu lokoregionalnih limfnih nodusa u neposrednoj okolini tumora zbog tzv. "bloom" fenomena, odnosno metaboličke aktivnosti i odsjaja samog primarnog tumora³². Jedna od najvećih prednosti PET/CT-a jeste povećanje senzitivnosti u otkrivanju udaljenih metastaza. Naime, pokazano je da se upotrebom PET/CT-a oko 15% pacijenata koji su planirani za radikalno hirurško lečenje, prevodi u M1 stadijum^{36,37}. Rezultati velike meta analize su pokazali da je senzitivnost u proceni metastatske bolesti oko 67% a specifičnost 97%, dok je tačnost u proceni limfnih nodusa manjih od 10mm bila veoma niska. *Luketich i sar.* su u svojoj studiji na 100 pacijenata sa karcinomom jednjaka, kojima je rađen PET/CT u sklopu *staging-a*, pokazali da je kod 62% pacijenata koji su imali udaljene metastaze, predhodni MDCT bio lažno negativan. Sve metastaze koje nisu bile identifikovane PET/CT-om su bile manje od 10mm³⁸.

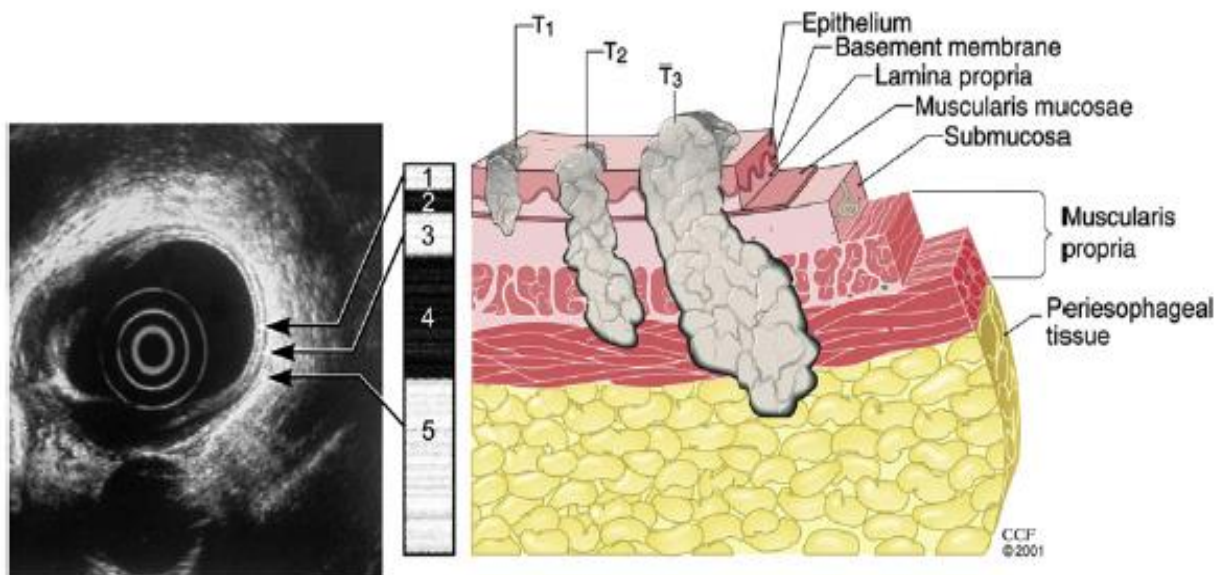
Sa druge strane, PET omogućava precizno merenje različitih bioloških parametara od kojih su neki po kazali prognostički značaj kod pacijenata sa karcinomom jednjaka. Kao najvažniji se

navode SUV (*Standardized Uptake Variable*), MTV (*Mean Tumor Volume*), TLG (*Total Lesion Glycolysis*), i heterogenost tumora. Nekoliko studija je na primer pokazalo da je metabolička aktivnost (*metabolic uptake*) veća kod SCC u odnosu na AC. U poslednje vreme se poseban značaj daje tumorskoj heterogenosti kao markeru biološke agresivnosti tumora i prediktoru odgovora na hemioterapiju³³.

1.2.2 Endoskopska ultrasonografija (EUS)

EUS je za sada jedina metoda koja omogućava dovoljno detaljnu i preciznu evaluaciju zida jednjaka u određivanju kliničkog T stadijuma. Primarna uloga EUS-a jeste procena lokoregionalne uznapredovalosti bolesti, i time procena resektabilnosti karcinoma jednjaka. Naime, EUS je veoma precizan u proceni dubine infiltracije unutar zida jednjaka (T stadijum), i u proceni eventualne infiltracije okolnih struktura (aorta, traheja, perikard, dijafragma). Zbog sposobnosti razlikovanja slojeva unutar zida jednjaka (ukupno 5 EHO slojeva), EUS je precizniji u proceni T stadijuma, ali i N stadijuma u odnosu na CT (Slika 5)³⁵.

Slika 5. Zid jednjaka se vizuelizuje kao 5 slojeva različite ehogenosti na EUS-u³⁵



Velika meta analiza, koja je obuhvatila 49 objavljenih studija i 2558 pacijenata sa karcinomom jednjaka, je pokazala da EUS po senzitivnosti i specifičnosti u određivanju T stadijuma daleko prevazilazi klasični CT (Tabela 2)³⁹.

Tabela 2. Senzitivnost i specifičnost EUS u odnosu na T stadijum

T stadijum	Senzitivnost	Specifičnost
T1	81%	99%
T2	81%	96%
T3	91%	94%
T4	92%	97%

EUS-om izmerena dužina tumora od > 5cm sa velikom verovatnoćom (senzitivnost 89%, specifičnost 92%) ukazuje da se radi o uznapredovalom tumoru najmanje T3 stadijuma. EUS takođe može biti od koristi za pacijente sa ranim karcinomima eventualno pogodnim za endoskopsku resekciju. Ipak, i dalje je problematično razlikovanje Tis od T1a/b stadijuma, zbog čega endoskopska mukozna resekcija (EMR), obezbeđivanjem velikog uzorka tkiva za histološku analizu, i dalje ima veoma važnu ulogu u selekciji pacijenata za hirurško lečenje^{40,41}.

Senzitivnost i specifičnost u proceni N stadijuma prevazilazi 80% u najvećem broju studija. Uz upotrebu FNA (*fine needle aspiration*) tačnost u proceni se povećava na čak 96%⁴¹.

Kao i svaka druga dinamička *imaging* metoda, efikasnost EUS veoma zavisi od opreme, koja se stalno unapređuje u poslednjih dvadesetak godina, i od samog endoskopiste, pri čemu tačnost u proceni stadijuma bolesti značajno raste sa iskustvom, tj. veća je u *high volume* centrima. Drugi nedostatak EUS-a je nemogućnost adekvatne procene kod opstruktivnih tumora, koji su sami po sebi znak uznapredovale bolesti⁴¹.

1.2.3 Staging laparoskopija i Nuklearna magnetna rezonanca (NMR)

Uloga i mesto *staging* laparoskopije je na neki način kontradiktorno. Pokazano je da se uvođenjem *staging* laparoskopije menja terapijski pristup kod oko 10 % pacijenata (2% onih čiji je stadijum bolesti procenjen pa nakon laparoskopije mogu biti radikalno operisani, i 8% onih kojima prethodno nije dijagnostikovana M1 bolest pa se odustalo od radikalnog hirurškog lečenja)⁴². Na osnovu verovatnoće pojave metastatske bolesti subdijafragmalno (najčešće u formi metastaza u jetri i peritonealne diseminacije) preporuka je da se *staging* laparoskopija koristi u selektiranim slučajevima karcinoma želuca i ezofagogastričnog prelaza, ali ne i primarnog karcinoma jednjaka. Mnogi autori navode da se uvođenjem znatno senzitivnijih dijagnostičkih metoda kao što je MDCT sa ili bez PET-a, potencijalni benefit *staging* laparoskopije anulira, naročito imajući u vidu potrebu uvođenja pacijenta u opštu anesteziju i rizike koje sama procedura nosi.

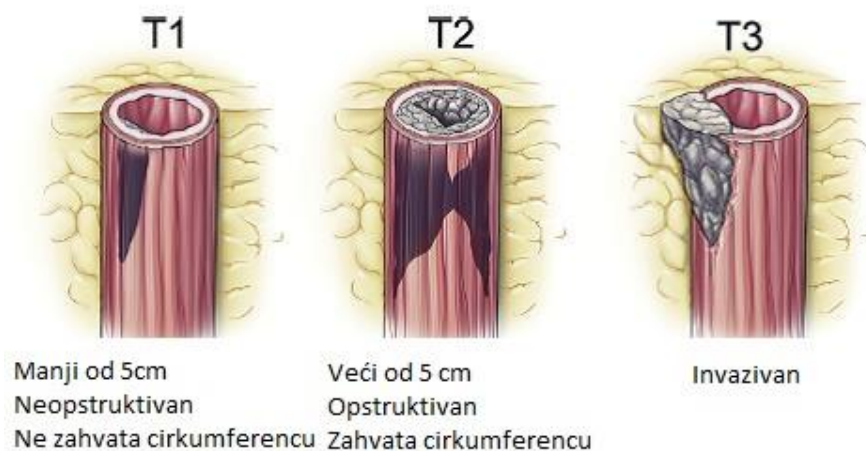
Zbog bolje rezolucije mekih tkiva, NMR se sve više koristi u *staging-u* malignoma gastrointestinalnog trakta. Dok je kod lokalnog *staging-a* karcinoma rektuma (T stadijum, N stadijum, margine resekcije) NMR danas nezaobilazna, njena upotreba kod karcinoma gornjeg gastrointestinalnog trakta je relativno nova. Ograničen broj dostupnih studija ukazuje da se tačnost u određivanju T stadijuma kreće oko 80% a N stadijuma oko 60%. Sa povećanjem dostupnosti NMR-a, kao i uvođenjem novijih protokola, očekuje se sprovođenje većih multicentričnih studija kojima bi se eventualno našlo adekvatno mesto za NMR u *staging-u* karcinoma jednjaka³².

1.2.4 Staging karcinoma jednjaka

Koncept TNM stažiranja, zasnovan na anatomskoj proširenosti karcinoma, je razvijen u periodu od 1943.-1952. godine na Institutu za rak "Gustave Roussy" u Parizu, od strane hirurga Prof. Pierre Denoix-a i njegovih saradnika. Koncept je bio zasnovan na premisi da veći tumor (viši T stadijum) nosi veći rizik pojave limfonodalnih metastaza (N stadijum) i veću verovatnoću pojave udaljenih metastaza (M stadijum). Iako je uveden 1953. godine, tek 1968. godine je objavljen prvi priručnik za stažiranje karcinoma od strane „*International Union Against Cancer (UICC)*“, a 1987. godine dolazi do ujedinjenja sa „*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*“, od kada se objavljuju jedinstveni priručnici⁴³.

Razvoj TNM stažiranja karcinoma jednjaka je imao jednu od najsporijih evolucija od svih karcinoma. Prvi TNM sistem za karcinom jednjaka je objavljen tek 1977. godine. U njemu su T1 i T2 stadijum određivani na osnovu dužine samog tumora i zahvaćenosti cirkumference jednjaka, dok je tek T3 stadijum klasifikovan na osnovu invazivnosti tumora, tj. označavao je ekstraefagealno širenje (Slika 6)⁴³. N stadijum je klasifikovan veoma jednostavno; N0-bez regionalnih limfonodalnih metastaza; N1-prisustvo regionalnih metastaza. Udaljene metastaze su kategorisane kao odsutne (M0) i prisutne (M1). Ovakav način stažiranja N stadijuma se zadržao čitave 33. godine, tj. do šestog izdanja TNM-a. Sve do sedmog izdanja TNM-a, 2010. godine, poštovan je bazični Denoix-ov princip, koji je bio jednostavan i empirijski, ne uzimajući u obzir sve veći broj literaturnih podataka koji se tiču prognostičkih faktora, kako anatomskih, tako i neanatomskih. Osim toga, nije obraćana pažnja na tumore ezofagogastričnog prelaza, koji su postojali sve češći i značajniji, a nisu bili uniformno klasifikovani TNM klasifikacijom. Ono što je najviše promenilo TNM sistem jesu nova saznanja o prognostičkom značaju odnosa T i N stadijuma, broja pozitivnih limfnih nodusa, histološkog tipa tumora i histološkog gradusa (G).

Slika 6. Prva TNM klasifikacija karcinoma jednjaka (T stadijum)



Uzimajući sve navedeno u obzir, kao i primenu novih metoda statističke analize (*machine-learning*), došlo je do radikalne promene u poimanju TNM klasifikacije, čiji je prvi rezultat sedmo izdanje TNM-a iz 2010. godine⁴⁴. Najvažnije promene u sedmom izdanju se tiču novih definicija Tis, T4, regionalnih limfnih nodusa, N stadijuma, M stadijuma, kao i dodavanje u

TNM nekoliko neanatomskih karakteristika tumora (histološki tip tumora, histološki gradus), kao i lokacije tumora (cervikalni, gornji torakalni, srednji torakalni, distalni). Tis se sada definiše kao *high-grade* displazija, i obuhvata sve neinvazivne lezije koje su ranije klasifikovane kao *carcinoma in situ*. T4 stadijum je sada podeljen na T4a i T4b. T4a sugeriše infiltraciju okolnih struktura koje se mogu resecurirati (resektabilni karcinom), kao što su pleura, perikard i dijafragma. T4b stadijum označava neresektabilni karcinom sa infiltracijom aorte, traheje ili glavnih bronha i kičmenih pršljenova. Definicija stadijuma od T1-T3 je ostala nepromenjena u odnosu na predhodno izdanje TNM-a.

Regionalni limfni nodusi se sada definišu kao svi paraezofagealni nodusi od vratnih do nodusa celijačnog pleksusa. N stadijum je reklasifikovan prema broju metastatskih limfnih nodusa (**N0**- bez limfonodalnih metastaza, **N1**:1-2 zahvaćena limfna nodusa, **N2**: 3-6 zahvaćenih limfnih nodusa, **N3**>6 zahvaćenih limfnih nodusa). Na ovaj način je N stadijum klasifikovan identično N stadijumu karcinoma želuca. Ranija podela M stadijuma na M1a i M1b je ukinuta, kao i Mx kategorija. Status udaljenih metastaza se sada jednostavno definiše kao M0 (bez udaljenih metastaza) i M1 (prisustvo udaljenih metastaza). Sedmo izdanje TNM klasifikacije karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza je prikazano u tabeli 3.

Tabela 3. TNM klasifikacija karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza

Sedmo izdanje AJCC/UICC klasifikacije karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza
<p>T: Primarni tumor Tx Nije moguća procena T stadijuma T0 Bez prisustva tumora Tis <i>High grade</i> displazija T1 Tumor infiltriše lamina propriu, muscularis mucosae, ili submukozu ali ne prelazi granice submukoze T2 Tumor infiltriše muscularis propria, ali ne prelazi granice mišićnog sloja T3 Tumor infiltriše paraezofagealno tkivo ali ne i okolne structure T4 T4a Resektabilan tumor koji infiltriše pleuru, perikard ili dijafragmu T4b Neresektabilan tumor koji infiltriše aortu, traheju ili kičmene pršljenove</p>
<p>N: Regionalni limfni nodusi Bilo koji paraezofagealni nodusi od vrata do celijačnog pleksusa N0 Bez limfonodalnih metastaza N1 1-2 pozitivna limfna nodusa N2 3-6 pozitivnih limfnih nodusa N3 >6 pozitivnih limfnih nodusa</p>
<p>M: Udaljene metastaze M0 Bez udaljenih metastaza M1 Prisutne udaljene metastaze</p>

Neanatomske karakteristike tumora

Histološki tip tumora

Adenokarcinom

Skvamocelularni karcinom

Histološki gradus

G1 Dobro diferentovan

G2 Umereno diferentovan

G3 Slabo diferentovan

G4 Nediferentovan

Lokacija tumora

Gornji torakalni >20-25 cm od inciziva

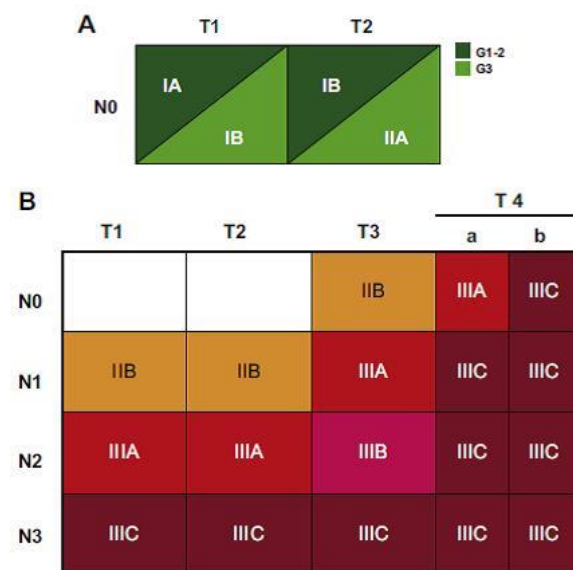
Srednji torakalni >25-30 cm od inciziva

Dinji torakalni >30-40 cm od inciziva

Karcinom ezofagogastričnog prelaza uključuje karcinome čiji se epicentar nalazi 5 cm proksimalno i distalno od ezofagogastričnog prelaza, a koji infiltrirše sam prelaz. Njihova klasifikacija po stadijumima je identična adenokarcinomu jednjaka

Grupisanje po TNM stadijuma se razlikuje između adenokarcinoma i skvamocelularnog karcinoma. Takođe, u ranim stadijumima bolesti na stadijum utiče histološki gradus, dok je njegov uticaj u viši stadijumima manje značajan. Na slici 7 je prikazano grupisanje po stadijumima za M0 adenokarcinom.

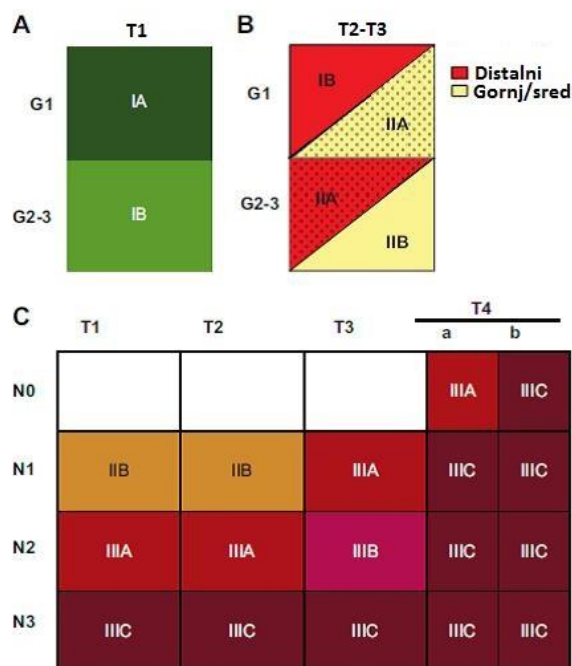
Slika 7. Stadijumi adenokarcinoma.



*(A).Stadijumi za T1-2N0M0 na osnovu T, N i histološkog gradusa. (B) Grupisanje kod ostalih M0 adenokarcinoma⁴⁴

Grupisanje M0 skvamocelularnih karcinoma se donekle razlikuje i prikazano je na slici 8.

Slika 8. Stadijumi skvamocelularnog karcinoma.



*(A) Stadijumi za T1N0M0 na osnovu histološkog gradusa. (B) Grupisanje kod T2-3N0M0 na osnovu gradusa i lokacije tumora. (C) Grupisanje ostalih

1.3 Multimodalno lečenje karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza

Hirurško lečenje karcinoma jednjaka je veoma kompleksno, a dugoročni rezultati su često razočaravajući. Složena anatomija medijastinuma i blizina brojnih vitalnih struktura i organa utiče kako na samu hiruršku resekciju, tako i na rezultate lečenja. Naime, sama anatomska pozicija jednjaka značajno povećava rizik od neadekvatne, odnosno nekompletne resekcije i limfonodalne disekcije, čime se povećava mogućnost nastanka lokalnih recidiva, a s druge strane, nosi rizik povećanog morbiditeta i mortaliteta ezofagektomije. Sedamdesetih godina 20. veka, petogodišnje preživljavanje je iznosilo svega oko 5%, da bi se 2000-tih godina preživljavanje približilo stopi od 20%^{45,46}. Dva su najvažnija uzroka ovako loših ukupnih rezultata lečenja: veoma agresivna biologija samog tumora jednjaka, koja se ogleda u ranoj

diseminaciji; često neadekvatno hirurško/multimodalno lečenje. Velika invazivnost tumora i intiman odnos sa vitalnim strukturama (aorta, traheja i glavni bronhi) čini da karcinom jednjaka može veoma brzo tokom svoje progresije da infiltrirše ove strukture što ga često čini neresektabilnim. Osim toga, limfonodalna diseminacija nastaje veoma rano, što takođe ima negativan uticaj na ukupno preživljavanje. Limfonodalne metastaze se sreću kod manje od 5% intramukozalnih tumora, ali i kod čak 30-40% submukoznih tumora. Zid jednjaka se karakteriše veoma izraženom submukoznom limfatičnom mrežom, koja predstavlja osnovu za ranu limfonodalnu diseminaciju, ali i pojavu tzv. “*skip*” metastaza, odnosno metastaza na preskok. Rezultat svega navedenog je da se kod čak 80% transmuralnih tumora jednjaka nalaze limfonodalne metastaze, a broj zahvaćenih limfnih nodusa progresivno raste sa porastom veličine tumora^{47,48}.

1.3.1 Endoskopski tretman ranih karcinoma jednjaka

Za sada postoje dve pouzdane i široko rasprostranjene metode za lečenje ranih (mukozalnih) karcinoma: endoskopska mukozna resekcija (EMR) i endoskopska submukozna disekcija (ESD). Osim njih, u Zapadnom svetu se često koriste i različite ablativne tehnike (RFA), dominantno za tretiranje *Barrett-ovog* jednjaka, kao i ranih tumorskih lezija. Preduslov za izvođenje jedne od navedenih procedura je da tumorska lezija ne penetrira *laminu muscularis mucosae* (T1a), odnosno da je ograničena na *laminu epithelialis* i *laminu propriu*. Usko indikaciono područje je posledica činjenice da su limfonodalne metastaze jedino u ovom najranijem stadijumu ekstremno retke (1-2%). Već u T1b stadijumu, tj. kod tumora koji infiltriršu submukozu, procenat limfonodalnih metastaza raste na oko 10%, što čini endoskopsko lečenje neprihvatljivim⁴⁹. Problem koji proizilazi iz ovako uskih indikacija jeste mogućnost tačnog dijagnostikovanja ranog stadijuma, odnosno precizno utvrđivanje invazivnosti tumora unutar zida jednjaka. U te svrhe se najčešće primenjuje EUS, i to sa tzv. sondama visoke frekvencije (“*High Frequency Probe*”), koje su se pokazale preciznije od strandardnih ultrazvučnih sonde. Kod intramukozalnih karcinoma, ove sonde tačno određuju dubinu invazije u 70-88% slučajeva, dok je kod submukoznih tumora preciznost nešto veća, i iznosi 83-94%⁵⁰.

Važno je napomenuti da između Zapada i Istoka postoje izvesne razlike u primeni endoskopskog tretmana. Te razlike pre svega proističu iz različite učestalosti histoloških tipova karcinoma jednjaka sa jedne strane, a sa druge strane iz “agresivnijeg” indikovanja endoskopskih procedura na Istoku. U Zapadnim zemljama se EMR indikuje gotovo isključivo kod T1a karcinoma, a s obzirom na veću učestalost adenokarcinoma, EMR se najčešće kombinuje sa RFA radi uklanjanja rezidualne metaplastične/displastične mukoze⁵¹. Meta-analiza, koja je obuhvatila rezultate 46 objavljenih studija i 7645 pacijenata sa T1N0 karcinomom jednjaka donekle dovodi u pitanje ovako uske indikacije. Naime, pokazano je da su limfonodalne metastaze kod adenokarcinoma T1b-sm1 stadijuma znatno ređe nego što se ranije pretpostavljalo (6% kod sm1), pa se i kod ove populacije pacijenata sugerije endoskopski tretman kao metoda izbora. Međutim, pokazano je takođe da su limfonodalne metastaze kod T1a-m3 skvamocelularnog karcinoma češće nego što se pretpostavljalo, pa se sugerije ezofagektomija sa limfadenektomijom kao alternativna terapijska opcija⁴⁹.

Na Istoku (pre svega Japanu i Kini), endoskopski tretman se primenjuje kod T1a i T1b tumora, nezavisno od histološkog tipa, uz uslov da EUS-om nije postavljena sumnja na limfonodalne metastaze. Osnovni cilj ovakvog pristupa jeste očuvanje funkcije jednjaka i izbegavanje morbiditeta i mortaliteta asociраних sa ezofagektomijom, a uz identične onkološke rezultate. Nedavno objavljena populaciona studija koja je uključila 430 endoskopski i 1586 hirurški tretiranih pacijenata T1N0 stadijuma je pokazala da između ove dve grupe ne postoje razlike u dvogodišnjem i petogodišnjem preživljavanju⁵².

EMR je prva endoskopska tehnika koja je razvijena i uvedena u upotrebu. Najvažnije karakteristike metode su prikazane u tabeli 4. Veoma je bezbedna, sa komplikacijama čija se učestalost kreće ispod 5% (perforacije <1%, krvarenje ~3%, stenoza ~1%)^{50,53}. ESD je novija metoda, gde se zahvaćena mukoza uklanja upotrebom različitih elektrohirurških noževa. Osnovne prednosti u odnosu na EMR su mogućnost resekcije površinski većih lezija, uklanjanje preparata u komadu, što olakšava patohistološki pregled, veći procenat kompletnih resekcija (R0) i mogućnost primene u slučajevima postojanja submukozne fibroze. Sama procedura duže traje u odnosu na EMR, zahteva duži period učenja i ima veći broj komplikacija, od kojih su najčešće perforacije (~2.5%) i stenoza (oko 5%)(tabela 4).

Tabela 4. Osnovne karakteristike EMR i ESD

Endoskopska mukozna resekcija (EMR)	Endoskopska submukozna disekcija (ESD)
1. Kraće trajanje	1. Duže trajanje u odnosu na EMR
2. Rezervisana za lezije manje od 20mm	2. Moguća resekcija i većih lezija
3. Lezije koje zahvataju manje od 1/3 cirkumference	3. Moguća resekcija i kod submukozne fibroze
3. Otežan patohistološki pregled	4. Veći procenat R0 resekcija
4. Retke komplikacije (perforacija, krvarenje, stenoza)	4. Adekvatan patohistološki pregled
	5. Nešto češće komplikacije u odnosu na EMR

1.3.2 Hirurško lečenje invazivnih karcinoma jednjaka

Ideja vodilja kojom se treba rukovoditi prilikom izbora hirurške metode lečenja jeste poštovanje onkološkog principa radikalnosti uz najmanji mogući morbiditet i mortalitet i optimalan kvalitet života.

Ezofagektomija sa sistematskom limfadenektomijom je danas osnova hirurškog lečenja pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom jednjaka. Izbor hirurškog pristupa uglavnom zavisi od lokalizacije i veličine tumora, kao i iskustva hirurga, a decenijama unazad je predmet brojnih debata i kontroverzi^{45,54}. Jedini konsenzus koji je danas opšte prihvaćen jeste da ezofagektomiju treba izvoditi u visoko specijalizovanim, tzv. “*high volume*” centrima, jer se na taj način postižu bolji dugoročni rezultati sa manjim morbiditetom i mortalitetom^{45,55,56}.

Dva najčešća hirurška pristupa za lokalno uznapredovali karcinom jednjaka su transtorakalna ezofagektomija (TTE) i transhijatalna ezofagektomija (THE).

THE je uvedena kao pokušaj da se izbegavanjem torakotomije minimiziraju postoperativni morbiditet i mortalitet, ali uz ograničene mogućnosti limfadenektomije⁵⁷. TTE sa druge strane ima za cilj da se ekstenzivnijom limfadenektomijom poboljša lokoregionalna kontrola bolesti. Opšte je prihvaćeno da ekstenzivna limfadenektomija obezbeđuje precizniji staging, ali je njen uticaj na ukupno preživljavanje, posebno u vreme neoadjuvantne terapije, i dalje diskutabilan.

Skлонost ka ranoj limfonodalnoj diseminaciji (20-40% svih ranih submukoznih karcinoma jednjaka (T1b stadijum) već ima metastaze u limfnim nodusima) predstavlja veliki izazov za

mogućnost radikalnog hirurškog lečenja. Ekstenzivna limfadenektomija, koja je deo TTE, bi teoretski trebala da poveća mogućnost uklanjanja svih metastatskih limfnih čvorova, i time poboljša lokoregionalnu kontrolu bolesti i ukupno preživljavanje. Velika retrospektivna studija WECC (*Worldwide Esophageal Cancer Collaboration Group*) kojom je obuhvaćeno 3572 pacijenta sa R0 resekcijom (60% adenokarcinoma i 40% skvamocelularnih karcinoma) je pokazala da je broj uklonjenih limfnih nodusa nezavistan prediktor preživljavanja kod pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza⁵⁸. Naknadnom statističkom analizom, poredeći TTE i THE, ista grupa autora je zaključila da je prag za bolje preživljavanje minimalno 23 uklonjena limfna nodusa, što se najčešće može postići transtorakalnim pristupom uz *en-block* limfadenektomiju⁵⁹. Ova otkrića jasno govore u prilikog transtorakalnog pristupa i maksimalno ekstenzivne limfadenektomije. Nasuprot tome, postoji nekoliko studija i meta analiza koje dovode u pitanje napred navedene zaključke⁶⁰⁻⁶².

Do danas je objavljena samo jedna prospektivna randomizirana kontrolisana studija koja je poredila rezultate lečenja TTE i THE kod pacijenata sa adenokarcinomom jednjaka, uključujući i karcinom ezofagogastričnog prelaza (*HIVEX trial*)⁶³. U ovu studiju je uključeno 95 pacijenata operisanih transhijatalnim i 110 pacijenata operisanih transtorakalnim pristupom. Analiza je pokazala da ne postoji razlika u mortalitetu, kao ni u ukupnim onkološkim rezultatima između THE i TTE. Daljom subanalizom je zaključeno da je kod pacijenata sa karcinomom distalnog jednjaka i *Siewert* tip I karcinoma ezofagogastričnog prelaza preživljavanje bolje ukoliko su operisani transtorakalno, naročito kod onih sa ograničenim brojem zahvaćenih limfnih nodusa (1-8 pozitivnih nodusa)⁶³. Rezultati ove subanalize se praktično podudaraju sa podatkom da sa porastom broja pozitivnih nodusa raste mogućnost pojave sistemskih metastaza, te da je kod pacijenata sa 8 ili više pozitivnih nodusa verovatnoća pojave sistemskih metastaza iznosi približno 100%. Navedeni podaci sugerišu da kod ove grupe pacijenata nije moguće hirurško izlečenje nezavisno od hirurškog pristupa (TTE ili THE)⁶⁴.

Boshier i sar. su 2011. godine objavili veliku meta-analizu u kojoj su uporedili kratkoročne i dugoročne rezultate transtorakalnog i transhijatalnog pristupa. Meta-analiza je uzela u obzir rezultate 52 objavljenih studija sa ukupno 5905 pacijenata (3389 TTE i 2516 THE). Rezultati su pokazali da je THE asocirana sa kraćim trajanjem operacije, manjom stopom respiratornih komplikacija, kraćom hospitalizacijom i manjim mortalitetom u odnosu na TTE. Sa druge strane,

pacijenti operisani transhijatalnim pristupom su imali značajno češće dehiscenciju anastomoze, češću stenozu, češću paralizu rekurentnog nerva i u proseku 8 uklonjenih limfnih nodusa manje u odnosu na TTE. Ukupno i petogodišnje preživljavanje se nije razlikovalo između ove dve grupe. Međutim, sami autori su opozorili da rezultate ove meta-analize treba tumačiti sa oprezom, budući da je u grupi TTE bilo značajno više uznapredovalijih karcinoma u odnosu na THE, što bi moglo da utiče na rezultate preživljavanja⁶¹. Druga velika prospektivna kohortna studija, sprovedena tokom pet godina u SAD sa 17.395 pacijenata, nije pokazala prednost THE u pogledu morbiditeta i mortaliteta, uz zaključak da su kratkoročni i dugorični rezultati ezofagektomije značajno bolji u “*high volume*” centrima⁶⁵. Primena ERAS protokola, koja poslednjih godina postaje sve šira, između ostalih i u hirurgiji jednjaka, mogla bi da dodatno smanji incidencu komplikacija i poboljša perioperativni ishod, naročito nakon transtorakalne ezofagektomije, čime bi se još smanjio potencijalni jaz između THE i TTE⁶⁶. Svi navedeni podaci po pitanju ekstenzivnosti resekcije i limfonodalne disekcije daju prednost transtorakalnom pristupu u odnosu na transhijatalni.

Minimalno invazivna ezofagektomija (MIE), koja je uvedena još 1992. godine, najpre zahvaljujući manjoj hirurškoj traumi, potencijalno može da poboljša perioperativne rezultate u smislu manjeg morbiditeta i mortaliteta, naravno uz identične onkološke rezultate, pre svega ekstenzivnost limfadenektomije. Ovakvi zaključci proizilaze iz nekoliko meta-analiza kao i jedne prospektivne randomizirane kontrolisane studije. Zaključak svih meta-analiza je da je MIE asocirana sa manjim intraoperativnim gubitkom krvi, manjim morbiditetom, naročito manjom incidencom plućnih komplikacija i kraćom hospitalizacijom u odnosu na otvorenu TTE⁶⁷⁻⁶⁹. Jedna od najcitiranijih, a istovremeno i najosporavanijih studija je multicentrična randomizirana kontrolisana studija, tzv. “*TIME trial*”⁷⁰. Studija je sprovedena u pet centara iz tri zemlje (Holandija, Italija, Španija) i obuhvatila je ukupno 115 pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, od kojih je 56 pacijenata operisano otvorenom TTE, a 59 minimalno invazivno (MIE). U obe grupe su postignuti identični onkološki rezultati (broj izvađenih LN), ali je u grupi MIE bilo znatno manje plućnih komplikacija. Najvažnije kritike upućene ovoj studiji se tiču malog broja pacijenata, kratkog perioda praćenja i subjektivnosti prilikom izbora krajnjih i očekivanih ishoda.

Objavljivanje rezultata različitih studija, a kasnije i nekoliko meta-analiza, u kojima se sugerirše značajno manji morbiditet (pre svega incidenca plućnih komplikacija) i kraće vreme hospitalizacije, je doprinelo popularnosti MIE širom sveta. Velika ekspanzija MIE teoretski može doneti velike koristi kako za pacijente, tako i za zdravstvene sisteme, ali sa druge strane, njena nekritična upotreba svakako može ugroziti bezbednost mnogih pacijenata. Ovakva zabrinutost dela hirurške javnosti je posledica nekoliko faktora, od kojih ćemo navesti najvažnije.

MIE je visoko napredna minimalno invazivna hirurška procedura koja zahteva zavidno iskustvo hirurga u minimalno invazivnoj hirurgiji. Kompleksnost procedure neminovno uslovljava relativnu dugu krivu učenja, što često za posledicu ima veću incidencu reoperacija, koja se nekada kreće i do 28% (10-28%). Drugi, možda i važniji problem, jeste još uvek nestandardizovana tehnika ezofago-gastrične anastomoze. Postojanje velikog broja anastomotskih tehnika praktično znači da ni jedna metoda nije u potpunosti zadovoljavajuća po pitanju bezbednosti ili reproducibilnosti. Sve navedeno za posledicu ima visok procenat dehiscencija, koji se kreće od 10% do čak 21,2%⁷¹⁻⁷³.

Uvođenjem video-endoskopske hirurgije, osim MIE, došlo je do pojave nekoliko varijacija u pristupu, kojima se kombinuju otvorena i minimalno invazivna hirurgija, tzv. *Hibridna MIE*. Najčešće se primenjuje kombinacija laparoskopije (minimalno invazivna gastroliza, kreiranje gastričnog tubusa i abdominalna limfadenektomija) sa otvorenom desnostranom posterolateralnom torakotomijom (medijastinalna limfadenektomija i kreiranje ezofago-gastrične anastomoze), ili tzv. *“Hybrid Ivor Lewis”* operacija. Poređenjem rezultata otvorene TTE sa hibridnom MIE se bavila Francuska multicentrična prospektivna radomizirana kontrolisana MIRO studija⁷⁴. Studija je izvedena u periodu od 2009. -2012. godine, a ukupno je obuhvaćeno 207 pacijenata (103 hibrid Ivor Lewis i 104 otvorena TTE). Rezultati studije su objavljeni januara 2019. godine, i zaključeno je da je hibridna Ivor Lewis operacija asociirana sa statistički značajno manjom incidencom intraoperativnih i postoperativnih komplikacija (naročito plućnih komplikacija) sa identičnim ukupnim preživljavanjem (*Overall Survival-OS*) i *DFS (Disease Free Survival)* u odnosu na otvorenu TTE⁷⁴. Imajući u vidu predhodno navedene opasnosti vezane za totalno minimalno invazivnu ezofagektomiju, ovi rezultati, koji potiču iz jednog od najreferentnijih ezofagealnih centara u Evropi, opravdavaju primenu hibridnih tehnika, bilo kao

definitivne hirurške procedure, ili kao odlično prelazno rešenje do osposobljavanja za bezbednu MIE.

Sve veća popularnost MIE svakako ne znači odlazak u istoriju otvorene TTE. Otvorena TTE je i dalje zlatni standard po pitanju dugoročnih onkoloških rezultata kojom se može postići optimalna resekcija i limfonodalna disekcija (sve nove minimalno invazivne metode se porede sa rezultatima otvorene TTE). Ona predstavlja adekvatnu alternativu u slučajevima kada minimalno invazivni pristup iz nekog razloga nije moguć ili bezbedan. To se naročito odnosi na slučajeve velike tumorske mase koja je u bliskom kontaktu sa trahejom i glavnim bronhima, ili nakon sprovedene neoadjuvantne hemioradioterapije. U tim slučajevima, otvoreni pristup omogućava bolju hiruršku kontrolu i disekciju, kao i manji rizik od povrede membranoznog zida disajnog stabla⁴⁸. U prilog otvorene TTE govore i rezultati velike meta-analize kvaliteta života nakon MIE i TTE. Naime, posle 6 meseci od operacije ne postoje razlike u kvalitetu života između pacijenata operisanih otvorenim ili minimalno invazivnim pristupom⁷⁵.

1.3.2.1 Limfadenektomija kod karcinoma jednjaka – konfuzija i kontroverze

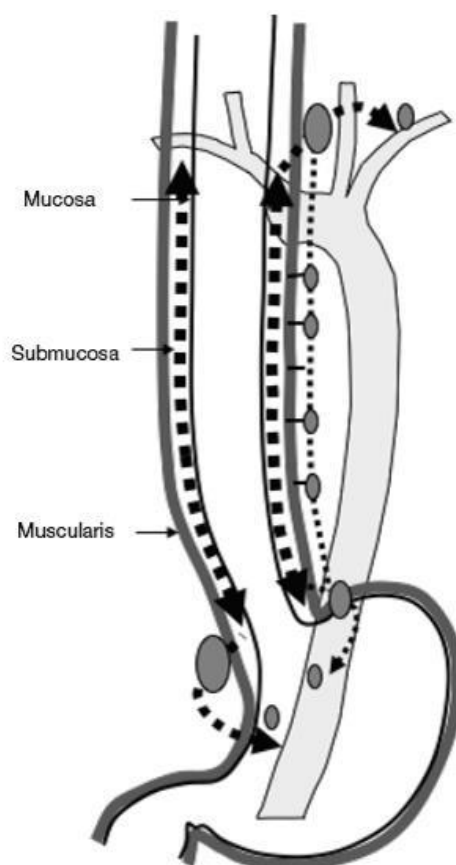
Jednjak je specifičan između ostalog i po tome što se nalazi u tri anatomske regije (vrat, grudni koš i abdomen). Osim toga, limfni sistem jednjaka je veoma kompleksan, sa izraženom mrežom limfatičnih kapilara unutar *laminae propriae* i *laminae muscularis mucosae* i veoma razvijenim submukoznim limfatičnim pleksusom koji omogućava multidirekcionalno longitudinalno kretanje limfe kroz zid jednjaka put proksimalno i distalno. Osnovno pitanje koje se postavlja jeste kakav je tok limfe u slučaju pojave karcinoma. Generalno su moguća dva puta: transverzalni kroz zida jednjaka i longitudinalni sa širenjem proksimalno u cervikalne limfne noduse ili distalno u abdominalne noduse regiona celijačnog trunkusa, pri čemu je longitudinalni tok mnogo naglašeniji. Prema *Ji X. i sar.* postoje tri načina nastanka limfonodalnih metastaza kod karcinoma jednjaka: 1. longitudinalno širenje karcinomskih ćelija kroz submukozni limfatični pleksus u regionalne i neregionalne limfne noduse proksimalno i distalno od tumora; 2. transverzalno širenje kroz *lamina muscularis propria* u regionalne periezofagealne limfne noduse; 3. perpendikularno širenje kroz *lamina muscularis mucosae* u *ductus thoracicus* u venski sistem⁷⁶. Novije anatomske studije na kadaverima su imale veliki doprinos u otkrivanju

morfološke osnove pojave *skip* metastaza (metastaza na preskok) i udaljenih limfonodalnih metastaza, bez zahvatanja samih peritumorskih limfnih nodusa. Kao tipičan primer se navode nodusi uz desni rekurentni laringealni nerv (*n. laryngeus recurrens*). Od ranije je poznato da se tumori gornjeg torakalnog segmenta jednjaka primarno dreniraju u noduse duž desnog rekurensa. *Lamina muscularis mucosae*, koja predstavlja barijeru između mukoznog i submukoznog sloja, je često diskontinuirana u proksimalnom delu jednjaka, što omogućava tumorskim ćelijama veoma brz prodor u submukozni limfatični pleksus i ranu pojavu limfonodalnih metastaza. Međutim, dugo nije bilo moguće objasniti ranu pojavu metastaza u navedenom slivu kod tumora srednjeg segmenta jednjaka, bez zahvatanja peritumorskih nodusa, što je tipičan primer za *skip* metastaze. Anatomska studija *Mizutanija i sar.* je pokazala da postoji snažan submukozni aferentni limfni put koji iz srednjeg torakalnog segmenta jednjaka vodi direktno u noduse duž desnog rekurentnog nerva, kao i aferentni putevi u traheozofagealnom uglu⁷⁷. Pokazano je takođe postojanje direktnog limfnog puta iz ovih nodusa u venski ugao (ušće desne unutrašnje jugularne vene i desne potključne vene) zaobilazeći supraklavikularne noduse kao relejne. To praktično znači da je istovremena pojava metastaza u limfnim nodusima uz desni rekurens i vratnim nodusima rezultat refluksa limfe iz venskog ugla ka vratnim nodusima. Još jedna važna anatomska karakteristika rekurentnih nodusa je postojanje izraženih komunikacija (kolaterala) između aferentnih i eferentnih limfnih puteva unutar njih što predstavlja morfološku osnovu za pojavu metastaza u vratu zaobilazeći rekurentne noduse kao relejne odnosno *sentinel* noduse⁷⁸. Uzimajući navedeno u obzir, može se zaključiti da rekurentni nodusi imaju dve veoma važne karakteristike: 1. naglašeni aferentni limfni putevi koji omogućavaju rano metastaziranje; 2. izraženi eferentni putevi koji omogućavaju brzo širenje tumorskih ćelija u cervikalne noduse, ili putem venskog ugla u sistemsku cirkulaciju sa pojavom udaljenih metastaza. Prema tome, jasno je da su metastaze u ovim nodusima veoma loš prognostički znak, što je i dokazano brojnim studijama^{79,80}.

Na osnovu rezultata velikog broja objavljenih studija, može se zaključiti da karcinom jednjaka najčešće metastazira u gornji medijastinum i perigastrične noduse. Ipak, incidenca limfonodalnih metastaza i njihova lokalizacija prevashodno zavisi od lokalizacije karcinoma, ali i od histološkog tipa^{81,82}.

Karcinom gornjeg torakalnog jednjaka se prevashodno širi u noduse gornjeg medijastinuma i vrata. Submukozni plexus proksimalnog jednjaka se direktno uliva u noduse oko desnog laringealnog nerva, čija je eferentna mreža dobro povezana sa venskim uglom i granama donje tiroidne arterije sa kojom čini sastavni deo tzv. mezenterijuma proksimalnog jednjaka. Karcinom srednjeg torakalnog segmenta se širi i ushodno (gornji medijastinum, vrat) i nishodno (periezofagealni, perigastrični i nodusi celijačnog trunkusa). Karcinom distalnog jednjaka se dominantno širi u perigastrične noduse vezane sa regijom celijačnog trunkusa. Ovaj limfni put prati ushodne grane leve gastrične i frenične arterije, kao i grane vagalnih nerava (tzv. mezeterijum distalnog jednjaka) sve do celijačnog trunkusa odnosno gangliona (Slika 9)⁸².

Slika 9. Limfna drenaža torakalnog jednjaka⁸²



Osim navedenog longitudinalnog širenja tumora, moguće je i transverzalno širenje u tzv. periezofagealne limfne noduse. *Kuge i sar.* su utvrdili da limfatični putevi ka periezofagealnim limfnim nodusima uglavnom potiču iz intermuskralnog prostora *laminae muscularis propriae*, a

da su limfne veze između intermuskularnog prostora i submukoze veoma retko prisutne⁸⁰. Ovakva anatomski struktura ima veoma snažne implikacije na kliničku pojavu nodalne metastatske bolesti. Kada je tumor ograničen na submukozu, incidenca periezofagealnih metastaza u srednjem i donjem medijastinumu je veoma mala, jer se tumorske ćelije dominantno šire longitudinalno kroz submukozni limfatični pleksus proksimalno i distalno. Tako se kod submukoznih tumora srednjeg i distalnog jednjaka metastaze znatno češće sreću u gornjem medijastinumu i parakardijalnoj regiji nego u samom srednjem i donjem medijastinumu. Međutim, kod T2-4 tumora, incidenca metastaza u srednjem i donjem medijastinumu se dramatično povećava. Prema tome, prisustvo metastaza u srednjem i donjem medijastinumu je obično znak uznapredovalijeg karcinoma koji najverovatnije već infiltriše mišićni sloj jednjaka⁸².

1.3.2.2 Definicije limfadenektomije i aktuelne kontroverze

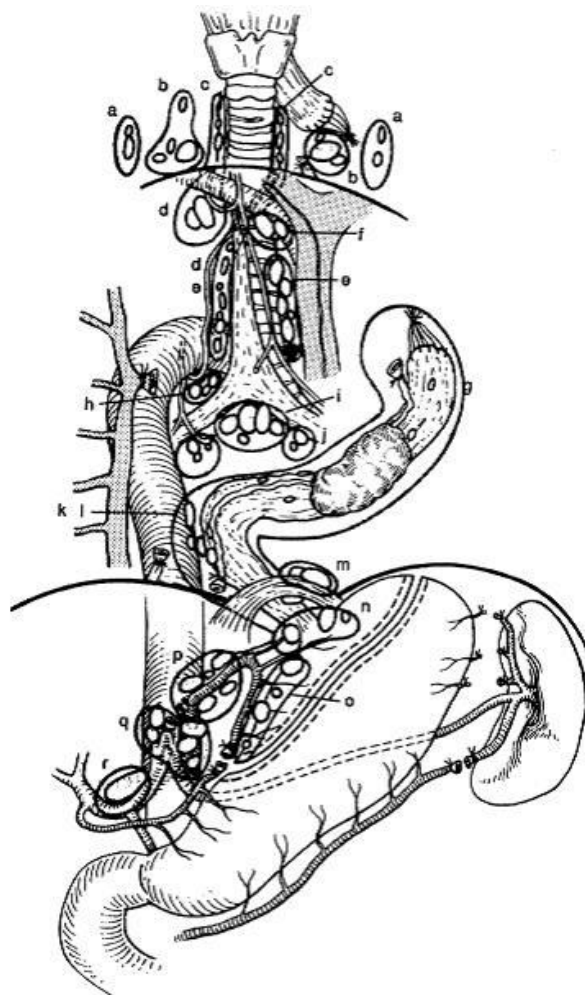
Postoje velike razlike između hirurga sa Zapada i Istoka u definisanju i terminologiji limfadenektomije kod karcinoma jednjaka. U suštini postoje tri polja (anatomske regije) limfadenektomije; vrat, medijastinum i nadmezokolični sprat abdomena. Termin limfadenektomija u tri polja 3-FL (*“three field lymphadenectomy”*) uglavnom nije sporan i podrazumeva uklanjanje limfnih nodusa u sve tri pomenute anatomske regije. Sa druge strane, postoje izvesna neslaganja u značenju termina limfadenektomija u dva polja 2-FL (*“two field lymphadenectomy”*) koji se često različito tumači. U zemljama dalekog Istoka (Japan, Kina, Koreja), gde dominira skvamocelularni karcinom, 2-FL limfadenektomija podrazumeva uklanjanje limfnih nodusa u nadmezokoličnom spratu abdomena (regija celijačnog trunkusa i ezofagealnog hijatusa) i kompletnom medijastinumu (gornji, srednji i donji) uz disekciju nodusa uz oba rekurentna nerva. Na Zapadu, gde dominira adenokarcinom distalnog jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, limfadenektomija gornjeg medijastinuma nije uobičajna, pa se pod terminom 2-FL limfadenektomija podrazumeva disekcija nadmezokoličnog sprata trbuha i disekcija srednjeg i donjeg medijastinuma, do nivoa račve traheje. Dodatna konfuzija nastaje uvođenjem novih termina kao što su ekstenzivna 2-FL ili totalna medijastinalna limfadenektomija da bi se naglasila disekcija gornjeg medijastinuma⁸³. Jedan od pokušaja da se uvede red u terminologiju se vezuje za šesti kongres udruženja ISDE (*“International Society for*

the Diseases of the Esophagus) koji je održan 1994. godine u Minhenu, kada je postignut konsenzus oko podele 2-FL limfadenektomije kod skvamocelularnog karcinoma na tri tipa⁸⁴.

1. **“Standardna 2-FL limfadenektomija”**. Ona podrazumeva uklanjanje limfnih nodusa u srednjem i donjem medijastinumu, od nivoa račve traheje naniže, uz disekciju nadmezokoličnog sprata trbuha (celijačni trunkus, mala krivina želuca i mali omentum). Abdominalni deo disekcije je na neki način ekvivalent D2 limfadenektomije kod karcinoma želuca.
2. **“Ekstenzivna 2-FL limfadenektomija”**. Osim limfnih nodusa uključenih u standardnu 2-FL limfadenektomiju podrazumeva disekciju desnih paratrahealnih limfnih nodusa i nodusa uz desni rekurentni nerv i brahiocefalični trunkus.
3. **“Totalna 2-FL limfadenektomija”**. Dodaje se disekcija levih paratrahealnih nodusa i nodusa uz levi rekurentni nerv.

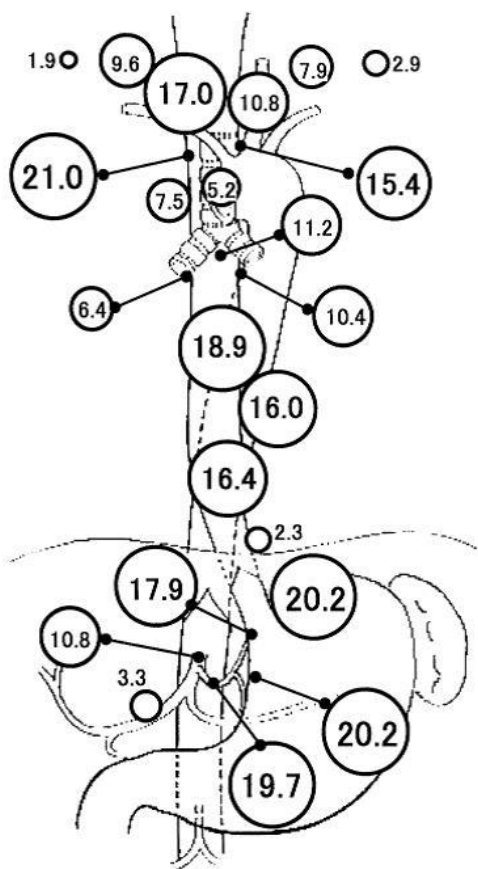
Visoka incidenca limfonodalnih metastaza u gornjem medijastinumu kod skvamocelularnog karcinoma je opšte poznata i danas široko prihvaćena. Najveća zasluga za detaljna saznanja o načinu metastaziranja karcinoma jednjaka pripada Japanskim autorima, koji od 1984. godine izvode 3-FL limfadenektomiju, pri čemu se uklanja i više od 100 limfnih nodusa iz vrata, medijastinuma i gornjeg abdomena (Slika 10)⁸⁵.

Slika 10. Opseg disekcije kod 3-FL limfadenektomije⁸⁵



Zahvaljujući veoma ekstenzivnoj limfadenektomiji i beleženju mesta metastaziranja, napravljena je precizna mapa incidence pojave limfonodalnih metastaza za skvamocelularni karcinom jednjaka (Slika 11)⁸⁵.

Slika 11. Mapa metastaziranja skvamocelularnog karcinoma torakalnog jednjaka (obeleženi %)⁸⁵.

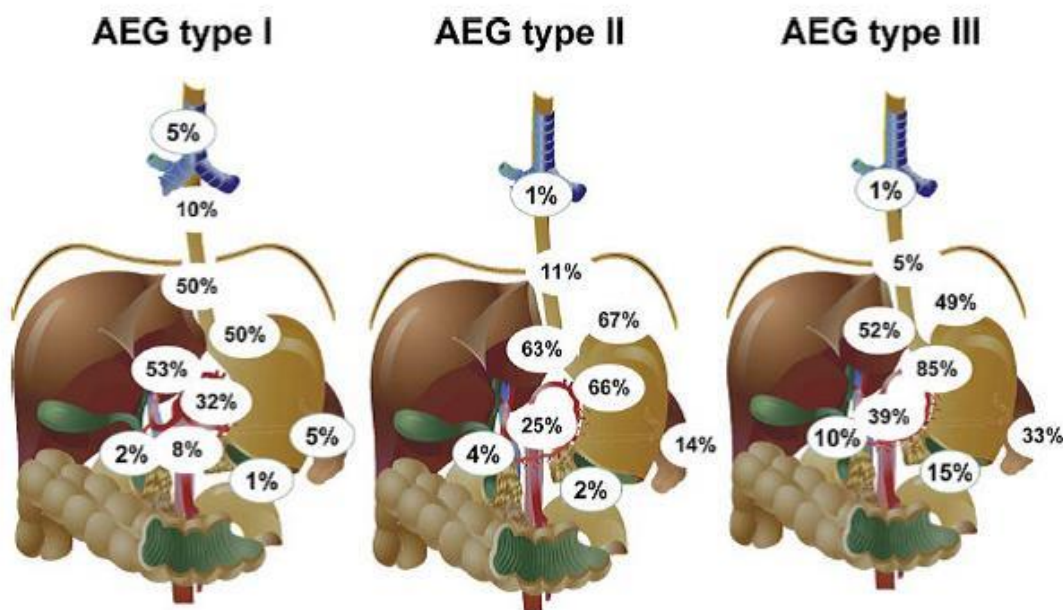


Kao što je već pomenuto, lokalizacija i incidenca limfonodalnih metastaza u pojedinim grupama limfnih nodusa prevažno zavisi od lokalizacije samog tumora. Za tumore gornjeg torakalnog segmenta jednjaka metastaze se najčešće sreću u gornjem medijastinumu i vratu, kod tumora srednjeg segmenta u gornjem medijastinumu, parakardijalnoj regiji i vratu, a kod tumora distalnog jednjaka u parakardijalnoj regiji, donjem i gornjem medijastinumu⁸². Prema tome, sasvim je jasno da je totalna 2-FL limfadenektomija neophodna kod svih torakalnih skvamocelularnih karcinoma nezavisno od lokalizacije, o čemu danas postoji široko prihvaćen konsenzus⁴⁸.

Za razliku od skvamocelularnog karcinoma, situacija kod adenokarcinoma nije sasvim jasna. Konfuziju u tumačenju rezultata različitih studija unosi izuzetna heterogenost u hirurškom pristupu i opsegu limfadenektomije. Jedan od najcitiranijih radova na ovu temu je objavljen 2006. godine od strane *Siewerta i sar.* na 1602 pacijenta operisana zbog adenokarcinoma

ezofagogastričnog prelaza. Prema navodima ove studije, verovatnoća pojave limfonodalnih metastaza iznad nivoa račve traheje iznosi svega oko 5% za *Siewert tip I* karcinome⁸⁶. Rezultate ove studije treba uzeti sa velikom rezervom budući da je 60% pacijenata sa Siewert tip I karcinomima operisano transhijatalnom ezofagektomijom, kod koje je limfonodalna disekcija iznad nivoa račve traheje praktično nemoguća (Slika 12).

Slika 12. Distribucija LN metastaza kod karcinoma ezofagogastričnog prelaza⁸⁶



Nasuprot tome, u Holandskoj prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Univerzitetkim centrima u Amsterdamu i Roterdamu, kojom je obuhvaćeno 50 pacijenata sa Siewert tip II karcinomom operisanih transtorakalnim pristupom i totalnom 2-FL limfadenektomijom, čak 11 pacijenata (22%) je imalo metastaze u gornjem medijastinumu⁸⁷. Ovom temom se bavila i Francuska studija u koju je uključeno 102 pacijenta sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza operisanih transtorakalnom ezofagektomijom⁸⁸. Koristeći klasifikaciju limfadenektomije sa ISDE konsenzus konferencije u Minhenu iz 1994 godine, pacijenti su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili pacijenti kojima je urađena standardna 2-FL limfadenektomija (35 pacijenata) a drugu pacijenti kojima je urađena ekstenzivna 2-FL limfadenektomija. Studija je pokazala da su

kod čak 25% od ukupnog broja pacijenata i 36.4% N+ pacijenata metastaze nađene u limfnim nodusima gornjeg medijastinuma, što praktično znači da bi ti pacijenti standardnom 2-FL limfadenektomijom bili pogrešno grupisani u niži stadijum bolesti (*understaged*). U istoj studiji, ekstenzivnost limfadenektomije se pokazala kao nezavisni prediktor ukupnog preživljavanja (OS) i DFS (*Disease Free Survival*) ali samo kod pacijenata N0 stadijuma. Ovakav rezultat se može tumačiti *Will Rogersovim* fenomenom (*stage migration*). Jasno je da ekstenzivna limfadenektomija značajno smanjuje procenat “lažnih N0 pacijenata” bez obaveznog uticaja na ukupno preživljavanje. Takođe, standardna 2-FL limfadenektomija u ovom slučaju smanjuje mogućnost izlečenja jer pacijenti sa limfonodalnim metastazama u gornjem medijastinumu ne mogu biti detektovani čime im se značajno smanjuje šansa za propisivanje adjuvantne terapije nakon operacije.

Poznato je da osim prisustva/odsustva limfonodalnih metastaza, veliki značaj za ukupno preživljavanje ima i ukupan broj pozitivnih limfnih nodusa. Rezultati predhodno pomenute *HIVEX* studije pokazuju da pacijenti operisani transtorakalnom ezofagektomijom (TTE) imaju bolje preživljavanje u odnosu na pacijente operisane transhijatalnim pristupom (THE) (64% vs 23%, $p=0.02$), ali samo u grupi pacijenata sa ograničenim brojem pozitivnih limfnih nodusa (1-8 pozitivnih limfnih nodusa)⁶³. Osim toga, pokazano je da kod pacijenata sa minimalnim brojem pozitivnih limfnih nodusa kojima je rađena ekstenzivna limfadenektomija, anatomska lokacija metastaza ne utiče na preživljavanje. Tako se u studiji *Watanabea i sar.* gde su analizirani pacijenti sa karcinomom srednjeg i distalnog jednjaka, operisani totalnom 2-FL ili 3-FL limfadenektomijom, kod pacijenata sa jednom pozitivnom limfonodalnom metastazom, nije razlikovalo preživljavanje u zavisnosti od lokalizacije te metastaze. Dakle, nije bilo razlike u preživljavanju kod pacijenata sa metastazom uz desni rekurentni nerv ili onih u parakardijalnoj grupi⁸⁹.

Limfadenektomija u tri polja, odnosno 3-FL limfadenektomija, je osmišljena u Toranomom bolnici u Japanu 1984. godine, a bazirana je na preciznim podacima o načinu metastaziranja skvamocelularnog karcinoma torakalnog jednjaka⁹⁰. Uočeno je da su vratni limfni nodusi, posle gornjeg medijastinuma i parakardijalne regije, najčešće mesto metastaziranja, i da čak do 25% pacijenata sa karcinomom distalnog jednjaka ima metastaze u vratu⁹⁰. Osim već pomenutog uklanjanja limfnih nodusa u medijastinumu i abdomenu, 3-FL limfadenektomija podrazumeva i

uklanjanje supraklavikularnih, paratrahealnih i nodusa lateralno od karotidnih arterija sve do nivoa *m. omohyoideusa*. S obzirom na mesto nastanka, logično je da najveći broj literaturnih podataka o ovoj limfadenektomiji dolazi iz Japana, a poslednjih godina i iz Kine. Za razliku od Dalekog Istoka, ovako ekstenzivna limfadenektomija nikada nije bila sistematski primenjivana u Evropi i SAD, osim malog broja akademskih institucija koje su ovu metodu implementirale u pojedinačnim studijama.

Veliki broj studija iz Japana je dokazao superiornost 3-FL u odnosu na 2-FL limfadenektomiju⁹⁰⁻⁹⁴. *Nishihira i sar.* su našli značajno bolje petogodišnje preživljavanje kod 3-FL (64.8%) nego kod 2-FL (48.0%) limfadenektomije⁹². *Udagawa i sar.* su pokazali da je disekcija vrata izuzetno efikasna kod karcinoma gornjeg i srednjeg torakalnog jednjaka⁹¹. *Kato i sar.* su u svojoj studiji dokazali da je incidenca recidiva značajno manja kod 3-FL (10%) u odnosu na 2-FL (19%) limfadenektomiju⁹⁵. Ove studije su dominantno retrospektivnog karaktera, ponekad opterećene velikim *biasom* u odabiru pacijenata i stadijumima bolesti, zbog čega su bile predmet brojnih kritika. Najčešće kritike su vezane za mogućnost značajnog povećanja morbiditeta i mortaliteta koji je asociran sa 3-FL disekcijom, dok se prednost u ukupnom preživljavanju često pripisuje *Will Rogersovom* fenomenu (*stage migration*) koji je posledica ekstenzivne limfadenektomije. Rezultati meta-analize *Yea i sar.* iz 2013. godine jasno ukazuju da 3-FL limfadenektomija ima prednost u odnosu na 2-FL kod pacijenata sa karcinomom torakalnog jednjaka (dominantno proksimalnog i srednjeg), ali najviše kod pacijenata sa pozitivnim limfnim nodusima. U istoj studiji je pokazano da je 3-FL limfadenektomija asocirana sa većom incidencom dehiscencije anastomoze i pareze rekurentnog nerva, dok je incidenca plućnih komplikacija uporediva⁹⁶. Zbog nedostatka jasnih dokaza zasnovanih na rezultatima prospektivnih randomiziranih kontrolisanih studija, Univeritet Fudan (*Fudan Univesity Cancer Hospital*) iz Šangaja (Kina), je 2013 godine započeo veliku prospektivnu studiju, koja bi trebala da uključi 400 pacijenata randomiziranih na 2-FL ili 3-FL limfadenektomiju, koja bi trebala da se završi Novembra 2019. godine, i za koju se očekuje da odgovori na postojeće kontroverze i dileme vezane za ove dve vrste limfadenektomije (NCT01807936).

Kao što je već pomenuto, sve navedene studije se odnose na skvamocelularni karcinom. U slučaju adenokarcinoma, situacija je još manje jasna, pre svega zbog veoma malog broja studija kojima bi se utvrdio eventualan prognostički značaj. Dve najcitiranije studije sa Zapada koje su

tretirale značaj ekstenzivnosti limfadenektomije potiču iz SAD i Belgije, i u obe je dokazan visok procenat metastaza u regionu desnog rekurentnog nerva i vratu, čak i kod distalnih karcinoma i adenokarcinoma ezofagogastričnog prelaza^{97,98}. U studiji *Leruta i sar.* 13% N0 pacijenata je bilo lažno N0 jer su imali metastaze u cervikotorakalnom regionu. Loše preživljavanje pacijenata sa adenokarcinomom i vratnim metastazama (ni jedan pacijent nije živeo duže od 2 godine), kao i visok morbiditet, naročito dehiscencije anastomoze i pareza rekurentnog nerva, su doveli do toga da 3-FL disekcija nikada nije prihvaćena kao standardna metoda u hirurškom lečenju adenokarcinom jednjaka. U cilju izbegavanja nepotrebnih komplikacija povezanim sa disekcijom vrata razvijen je “*sentinel*” koncept nodusa uz desni rekurentni nerv. Naime, pokazano je da je kod pacijenata sa karcinomom srednjeg i distalnog jednjaka, tretiranih 3-FL disekcijom, incidenca vratnih metastaza bila znatno češća (51.6%) ukoliko nodusi uz desni rekurens bili pozitivni, u odnosu na one gde su ovi nodusi bili negativni (11.6%)⁹⁹. Prema tome, sugeriše se ex-tempore biopsija nodusa uz desni rekurentni nerv, čime bi se značajno smanjio broj nepotrebnih disekcija vrata, uz napomenu da navedena metodologija važi za pacijente sa karcinomom srednjeg i distalnog jednjaka, ali ne i za pacijente sa proksimalnim karcinomima i klinički evidentnim metastazama na vratu⁹⁹.

Iz svega navedenog je jasno da donošenje odluke o ekstenzivnosti limfadenektomije za svakog pojedinačnog pacijenata predstavlja složen proces. Sa jedne strane, treba uzeti u obzir da ekstenzivnija limfadenektomija omogućava precizniji *staging*, smanjuje incidencu lokoregionalnih recidiva i potencijalno poboljšava preživljavanje, naročito kod pacijenata sa malim brojem metastatskih limfnih nodusa. Isto tako, ne sme se smetnuti s uma da ekstenzivnija operacija nosi sa sobom rizik povećanja broja i težine komplikacija. To je važno iz dva razloga. Sa jedne strane, postoje dokazi da pojava značajnih komplikacija ima negativan uticaj na onkološki ishod, naročito na raniju pojavu lokoregionalnih recidiva, a sa druge strane, same komplikacije, nezavisno od načina hirurškog lečenja, negativno utiču i na kvalitet života^{100,101}. Dakle, moguće prednosti ekstenzivnije limfadenektomije treba izvagati sa mogućim manama, za svakog pacijenta pojedinačno, uzimajući u obzir i druge faktore kao što su starost, komorbiditet i klinički stadijum bolesti.

1.3.2.3 Limfadenektomija nakon neoadjuvantne terapije

Najveći broj pacijenata sa uznapredovalim karcinomima jednjaka i ezofagogastričnog prelaza danas dobija neoadjuvantnu terapiju pre hirurškog lečenja, posebno nakon objavljivanja rezultata CROSS studije 2012. godine¹⁰². Rezultati ove studije su veoma važni iz najmanje dva razloga. Prvo, definitivno je pokazano da neoadjuvantna hemio/radioterapija poboljšava ukupno preživljavanje i kod skvamocelularnog i kod adenokarcinoma jednjaka. Drugo, pokazano je da je ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa značajno manji nakon neoadjuvantne terapije u odnosu na inicijalnu hirurgiju, i da taj broj nije u korelaciji sa ukupnim preživljavanjem. Prema tome, sugeriše se da je ekstenzivnost limfadenektomije važan prediktor preživljavanja nakon inicijalnog hirurškog lečenja, ali ne i nakon neoadjuvantne hemio/radioterapije¹⁰³.

Potvrdu navedenih rezultata možemo naći u velikoj studiji iz dva "high volume" centra iz Velike Britanije (*St Thomas Hospital, London, UK*) i Švedske (*Karolinska Institut, Stockholm, Sweden*), koja se ticala ekstenzivnosti limfadenektomije, a objavljena je 2014. godine. *Lagergren i sar.* su analizirajući 606 pacijenata sa karcinomom jednjaka potvrdili da ekstenzivnost limfadenektomije nije imala uticaja na petogodišnje preživljavanje. Treba naglasiti da je većina pacijenata u ovoj studiji imala adenokarcinom (83.5%) i da je većina dobila neoadjuvantnu hemio/radioterapiju¹⁰⁴.

Međutim, postoje i autori koji objavljuju suprotstavljene stavove vezane za ekstenzivnost limfadenektomije nakon neoadjuvantne terapije. Poštujući principe *WECC* grupe, koja definiše optimalnu limfadenektomiju kod karcinoma jednjaka (minimum 10 odstranjenih nodusa za T1 tumore, 20 za T2 i 30 za T3/4) grupa sa *Weill Cornell University* u New York-u, predvođena Nasserom Altorkijem, je pokazala da ovako definisana optimalna limfadenektomija poboljšava preživljavanje u odnosu na suboptimalnu, kod pacijenata sa karcinomom jednjaka nakon neoadjuvantne terapije. Ovo poboljšanje je naročito izraženo kod pacijenata koji nisu imali dobar odgovor na neoadjuvantnu terapiju, odnosno kod kojih nije došlo do smanjenja T stadijuma (down-staged) i kod pacijenata za perzistirajućim limfonodalnim metastazama^{58,105}.

Na osnovu prezentovanih medicinskih dokaza, koji su i dalje dijametralno različiti, jasno je da će debata o ovom pitanju biti nastavljena i u bliskoj budućnosti.

1.3.3 Hirurško lečenje karcinoma ezofagogastričnog prelaza

Zahvaljujući svojoj lokalizaciji, na granici između jednjaka i želuca, karcinomi ezofagogastričnog prelaza su i dalje predmet brojnih kontroverzi po pitanju njihovog porekla, klasifikacije i optimalnog modaliteta lečenja. Uvrštavanjem ovih tumora, nezavisno od tipa po *Siewert-ovoj* klasifikaciji, u karcinome jednjaka 2010. godine (7. izdanje TNM klasifikacije) je samo produbilo razmimoilaženja po pitanju optimalnog pristupa u lečenju. Osnovu za navedenu klasifikaciju je pružilo saznanje da tumori locirani u proksimalnom delu želuca i ezofagogastričnom prelazu imaju znatno lošiju prognozu u odnosu na tumore distalnog dela želuca. Jedna od najsnažnijih kritika ovakve klasifikacije proizilazi iz činjenice da je većina pacijenata, na kojima je bazirano 7. izdanje TNM-a, lečeno samo hirurškim putem, dok je mali broj njih dobijao neoadjuvantnu terapiju, što se kosi sa principima lečenja ovih tumora u Zapadnom svetu¹⁰⁶.

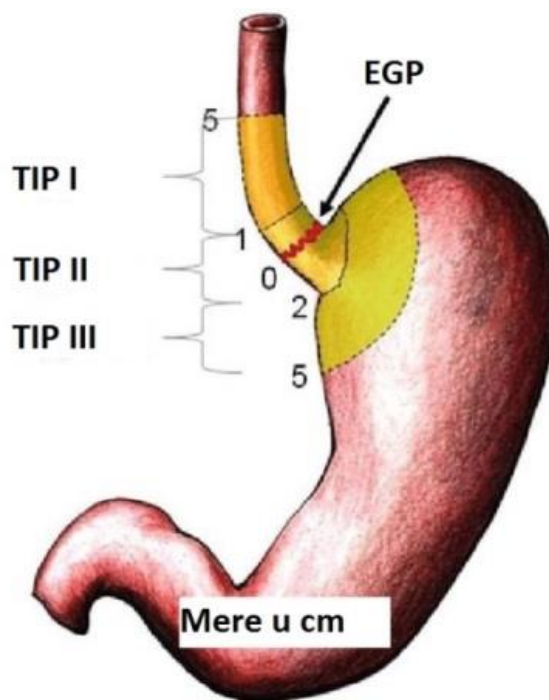
Pre razmatranja hirurške strategije za tumore ezofagogastričnog prelaza, neophodno je znati njihovu tačnu lokalizaciju i način limfonodalne diseminacije.

Siewert-ova klasifikacija adenokarcinoma ezofagogastričnog prelaza predstavlja pragmatični pokušaj da se uvede sistematizacija u ovu oblast, koja bi omogućila uniformnu klasifikaciju i objektivnije poređenje rezultata različitih modaliteta lečenja. Predhodni period je obeležen priličnom konfuzijom, koja se pre svega odnosila na uključivanje različitih histoloških tipova tumora, što je dovelo do pogrešnih tumačenja dobijenih rezultata. Iako mnogo puta osporavana, ova klasifikacija i dalje ostaje u širokoj upotrebi u velikom broju hirurških centara, gde predstavlja svojevrstni vodič u izboru hirurškog pristupa. Ona je bazirana na striktno anatomskoj lokalizaciji epicentra tumora, i njegovom topografskom odnosu sa anatomskim ezofagogastričnim prelazom (EGP). Osnovni preduslov za uključivanje u ovu kategoriju jeste da se histološki radi o adenokarcinomu, čiji se epicentar (najveća tumorska masa) nalazi unutar 5 cm proksimalno i distalno od EGP-a, koji obavezno infiltriše¹⁰⁷.

Tumori tipa I se definišu kao adenokarcinomi distalnog jednjaka, čiji se epicentar nalazi 1-5cm iznad anatomskog EGP-a. Oni najčešće nastaju na terenu intestinalne metaplazije (*Barrett-ov* jednjak). Tumori tipa II se još nazivaju i pravi karcinomi kardije, a njihov epicentar se nalazi u zoni od 1 cm proksimalno do 2 cm distalno od anatomskog EGP-a. Tumori tipa III, ili

subkardijalni karcinomi imaju epicentar lociran između 2-5 cm distalno od EGP-a, koga infiltrišu odozdo¹⁰⁷.

Slika 13. Siewert-ova klasifikacija adenokarcinoma EGP-a



Ova tri tipa tumora po *Siewert-ovoj* klasifikaciji se ne mogu morfološki razlikovati, a za sada ne postoje ni validni biološki markeri koji bi omogućili takvu diferencijaciju¹⁰⁸. Iako morfološki identični, postoje jasne epidemiološke i histopatološke razlike. Tumori tipa I su skoro 10 puta češći kod muškaraca nego kod žena, dok taj odnos kod tumora tipa 3 pada na oko 2:1. Prevalenca *Barrett-ove* metaplazije kod tipa I iznosi čak 90%, 5-10% kod tipa II, i <1% kod tipa III. Idući od tipa I ka tipu III, značajno raste proporcija slabo diferentovanih tumora prema *Lauren-ovoj* klasifikaciji (G3 i G4). Danas postoji mnogo dokaza koji potvrđuju da *Siewert* tip I tumori nastaju na bazi *Barrett-ove* intestinalne metaplazije, a da su tumori tipa II asocirani sa *Helicobacter pylori* infekcijom i gastričnom atrofijom^{109,110}. Međutim, kod karcinoma *Siewert* tipa II za sada nije identifikovano jedinstveno etiopatogenetsko poreklo. Bez obzira što se klasifikuju kao karcinom tipa II, oni predstavljaju mešavinu karcinoma koji nastaju na bazi

ultrakratke *Barrett-ove* metaplazije, karcinoma želuca koji nastaju na najproksimalnijim delovima želučane sluznice i „pravih“ karcinoma kardije¹¹⁰. Karcinomi tipa II su prema tome najproblematičniji u identifikaciji biološkog porekla i optimalnog modaliteta lečenja¹⁰⁸.

Kada se uporede hirurške studije sa Zapada i Istoka, mogu se primetiti veoma interesantne razlike. Prva velika razlika se tiče proporcije pojedinih tipova tumora. Dok u Zapadnom svetu dominiraju tumori tipa I, većinu karcinoma EGP-a na Istoku čine tumori tipa II i III, dok tumori tipa I često čine manje od 4% svih slučajeva¹¹¹. Najverovatniji razlog ovako velike razlike je znatno veća učestalost gastro-ezofagealnog refluksa i njegovih posledica u Zapadnoj populaciji. Druga velika razlika jeste u biološkim karakteristikama *Siewert* tip II karcinoma. U studijama sa Istoka, tumori tipa II imaju sličnu prognozu tumorima tipa III, koja se ne razlikuje od prognoze ne-kardijalnih karcinoma želuca¹¹². Nasuprot tome, u Zapadnoj populaciji, ova tri tipa imaju različitu prognozu, koja je najbolja kod tipa I, a najgora kod tipa III (slična prognozi ne-kardijalnih gastričnih karcinoma)¹¹³. Pretpostavlja se da u Zapadnim zemljama (gde je prevalenca gastro-ezofagealnog refluksa veća) tumori tipa II uglavnom nastaju na bazi ultrakratke *Barrett-ove* metaplazije, zbog čega se ponašaju kao karcinomi jednjaka, dok su na Istoku (Japan i Koreja) većina tumora tipa II zapravo karcinomi proksimalnog želuca koji infiltrišu distalni jednjak¹⁰⁸.

Kada se sve uzme u obzir, hirurzi sa Zapada i Istoka imaju potpuno različitu perspektivu gledanja na problem karcinoma EGP-a.

Na Zapadu, jedna trećina pacijenata sa karcinomom EGP-a u trenutku postavljanja dijagnoze ima uznapređovalu bolest, od kojih većinu čine oni sa adenokarcinomom distalnog jednjaka, odnosno tipom I po *Siewert-ovoj* klasifikaciji. Na Istoku, karcinomi EGP-a čine svega 10% svih karcinoma jednjaka i želuca, većina njih se otkriva u ranoj fazi, i većina njih je biološki slična ne-kardijalnim karcinomima želuca¹⁰⁸.

Iako je hirurgija i dalje osnova lečenja pacijenata sa karcinomom EGP-a, relativno loše ukupno preživljavanje je dovelo do uvođenja tzv. multimodalnog pristupa, koji se danas smatra standardom, naročito kod pacijenata sa uznapređovalim stadijumom bolesti (T3Nx i TxN+). Multimodalni pristup podrazumeva hemioterapije (HT) ili hemio/radioterapije (HT/RT) u formi adjuvantnog ili neoadjuvantnog lečenja.

Uticaj adjuvantne HT i HT/RT na ishod lečenja pacijenata sa karcinomom EGP-a je i dalje predmet debate. Najveći broj autora se slaže da adjuvantna HT nema uticaja na ishod lečenja, dok se o uticaju HT/RT i dalje vodi polemika, imajući u vidu kontradiktornost objavljenih rezultata. Rezultati velike prospektivne randomizirane studije iz SAD-a, gde je 559 pacijenata $\geq T3$ stadijuma randomizovano na grupu samo hirurgija ili hirurgija plus adjuvantna HT/RT, su pokazali da adjuvantna HT/RT smanjuje stopu lokalnih recidiva i poboljšava ukupno preživljavanje¹¹⁴. Ovaj efekat su doveli u pitanje *Dikken i sar.* koji navode da adjuvantna HT/RT ima efekat samo kod pacijenata sa neadekvatnom limfadenktomijom¹¹⁵. U pokušaju da se relativno loši rezultati lečenja poboljšaju, u poslednje dve decenije je sproveden veliki broj studija uticaja neoadjuvantne terapije, u formi HT ili HT/RT, na ishod lečenja pacijenata sa karcinomom EGP-a. Zaključak koji bi mogao da se izvede iz 17 objavljenih studija, a koji je sažet u meta analizi iz 2011. godine, jeste da neoadjuvantna terapija, bilo u formi HT ili HT/RT ima prednost u odnosu na hirurško lečenje kao jedini modalitet lečenja¹¹⁵.

Dve najveće i istovremeno najcitiranije studije, koje su tretirale pitanje perioperativne HT, su MAGIC i ACCORD studija, objavljene 2006. odnosno 2011. godine^{116,117}. Hemioterapijski protokol u MAGIC studiji se sastojao od tri leka (epirubicin, cisplatin i 5-fluorouracil), koji su davani u tri ciklusa preoperativno i tri postoperativno. U ACCORD studiji su data dva leka (cisplatin i 5-fluorouracil) i to 2-3 ciklusa preoperativno i 3-4 postoperativno. U obe studije je dokazan benefit kombinovanog pristupa u odnosu na isključivo hirurško lečenje karcinoma EGP-a.

Najrelevantnija studija neoadjuvantne HT/RT je CROSS studija, čiji su rezultati objavljeni 2012. godine¹¹⁸. U ovoj studiji je bilo uključeno 366 pacijenata (75% adenokarcinoma) koji su randomizovani u dve grupe. Jedna grupa (188 pacijenata) je lečena samo hirurškim putem, dok je druga grupa (178 pacijenata) primala neoadjuvantnu HT/RT koja se sastojala od dva leka (karboplatin i paklitaksel) koji su davani tokom 5 nedelja uz radioterapiju (41.4Gy u 23 frakcije). U grupi koja je lečena kombinovanom terapijom bilo je znatno više R0 resekcija (92% prema 69% nakon inicijalne hirurgije). U periodu praćenja je pokazano da neoadjuvantna HT/RT značajno smanjuje stopu lokalnih recidiva i udaljenih metastaza. Kod SCC-a, ukupno preživljavanje je bilo bolje i u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi, dok u slučaju AC-a, neoadjuvantna HT/RT nije pokazala benefit u multivarijantnoj analizi¹¹⁸.

Nakon ove studije, objavljeno je još nekoliko studija u kojima se eksperimentisalo sa drugačijom kombinacijom lekova i povećanjem doze radioterapije, što je dalo bolje rezultate u odnosu na CROSS studiju, te je neoadjuvantna HT/RT pokazala benefit i kod AC-a u pogledu ukupnog preživljavanja¹⁰⁸.

Nekoliko autora je uporedilo rezultate neoadjuvantne HT i HT/RT^{119–121}. U svim navedenim studijama je pokazano da dodatak radioterapije povećava procenat R0 resekcija i smanjuje stopu lokalnih recidiva, ali ni u jednoj nije dokazana prednost u ukupnom preživljavanju. Jedno od mogućih objašnjenja je da HT/RT nije najbolji modalitet za sve pacijente, već da neki, koji najverovatnije imaju mikroskopsku sistemsku bolesti, imaju veću dobrobit od hemioterapije, jer se u navedenom pristupu primenjuju značajno veće doze lekova.

Na osnovu iznetih medicinskih dokaza, neoadjuvantna HT/RT je modalitet izbora za najveći broj pacijenata sa uznapredovalim karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa I i II prema *Siewert-ovoj* klasifikaciji. Međutim, kod pacijenata sa mikroskopskom sistemskom bolešću u trenutku postavljanja dijagnoze, HT/RT nije dovoljna, već je najverovatnije neophodna intenzivnija HT. Jedan od ciljeva budućih istraživanja mora biti iznalaženje biomarkera kojima bi se ova populacija pacijenata na vreme identifikovala.

Karcinomi tipa III po *Siewert-ovoj* klasifikaciji su retko uključeni u studije neoadjuvantne HT/RT. Prema tome, za ovu grupu pacijenata, najrelevantniji dokazi za sada potiču iz MAGIC i ACCORD studije, i za njih je neoadjuvantna HT trenutno preporučeni modalitet lečenja^{117,118}.

Za sada ostaje otvoreno pitanje optimalnog lečenja pacijenata koji su klinički stažirani kao T2N0, koji čine 5-15% ukupnog broja pacijenata u većini studija sa Zapada¹⁰⁸. Iako je ovom, relativno ranom stadijumu bolesti, neoadjuvantna terapija sa pratećim morbiditetom, često suvišna, poslednjih godina je postoji sve izraženija tendencija primene multimodalnog lečenja i u ovim slučajevima^{122,123}. Prilikom tumačenja rezultata ovih studija, treba imati u vidu da klinički stadijum bolesti često ne odgovara patološkom, tj. veliki procenat klinički procenjenih N0 pacijenata zapravo bude N+, zbog čega i ne postoji konzenzus o optimalnom modalitetu lečenja ovih pacijenata.

Osnovni cilj radikalnog hirurškog lečenja karcinoma ezofagogastričnog prelaza je postizanje R0 resekcije. Izbor optimalnog opsega resekcije prevashodno zavisi od mogućnosti postizanja čistih

longitudinalnih (proksimalna i distalna) i cirkumferentne resekcione margine, kao mogućnosti sprovođenja adekvatne limfadenektomije. Najvažniji parametar kojim se hirurzi rukovode u ovom slučaju je lokalizacija, odnosno tip tumora prema *Siewert-ovoj* klasifikaciji.

U cilju definisanja adekvatne dužine proksimalne margine, sprovedeno je nekoliko studija koristeći se merama sa *in vivo* preparata ili nakon fiksiranja u formalinu. Poznato je da se jednjak skraćuje neposredno po presecanju za 10-40 % u odnosu na dužinu *in vivo*¹²⁴. *Mariette i sar.* predlažu dužinu od 8 cm *in situ*, uračunavajući skraćenje od 50% nakon fikriranja u 10% formalinu¹²⁵. *Barbour i sar.* su u svojoj studiji zabeležili bolje preživljavanje kod pacijenata sa marginom većom od 5 cm *in vivo*, odnosno 3.8 nakon fiksiranja preparata¹²⁶. Japanski autori, čije se studije odnose uglavnom na tipove II i III po *Siewert-u* sugerišu znatno kraće proksimalne margine kao bezbedne (oko 20 mm *in vivo*)¹²⁷.

Znatno je teže definisanje dužine distalne resekcione margine, posebno kod tipova II i III po *Siewert-u*, sa velikom infiltracijom proksimalnog dela želuca. Ukoliko je neophodna ezofagektomija, može se ugroziti distalna resekciona margina prilikom formiranja gastričnog tubusa. Postoji mali broj studija koji je tretirao problem distalne resekcione margine, a na osnovu do sada objavljenih, preporučena dužina iznosi 4-5 cm *in vivo*^{128,129}.

Osim resekcionih margina, drugi preduslov prilikom definisanja optimalnog hirurškog pristupa jeste način limfonodalne diseminacije, odnosno specifična šema limfonodalnih metastaza. Za sada ne postoji relevantna studija, koja bi na pouzdan način definisala šemu metastaziranja različitih tipova karcinoma ezofagogastričnog prelaza. Najveći problem je velika raznolikost među različitim studijama, kako u pogledu ekstenzivnosti resekcije, tako i limfadenektomije. Veoma mali broj hirurga radi *2-FL total* ili *3-FL* limfadenektomiju za karcinome ezofagogastričnog prelaza, pa su podaci o incidenci metastaza u gornjem medijastinumu i vratu dosta oskudni.

Ono što se pouzdano zna jeste da se tri tipa tumora značajno razlikuju po lokalizaciji metastaza, što zapravo reflektuje njihovu različitu biologiju. Limfografske studije su pokazale da glavni limfni putevi iz distalnog dela jednjaka (*Siewert* tip I) vode u medijastinum (gornji i srednji) i u perikardijalnu regiju, regiju male krivine i celijačnog trunkusa. Limfatici iz predela same kardije i subkardijalne regije (*Siewert* tip II i III) se prevashodno dreniraju u perikardijalnoj regiji, celijačnom trunkusu i donjem medijastinumu. Osim toga, postoje i retroperitonealni limfni

sudovi koji se dreniraju direktno u supra i infrapankreatične noduse i paraaortalne noduse uz levu renalnu venu¹⁰⁸.

Danas postoji konsenzus oko opsega resekcije za tipove I i III. Najveći broj autora smatra da je za *Siewert tip I* tumore obavezna ezofagektomija, bilo kao transtorakalna ezofagektomija sa ezofago-gastričnom anastomozom u gornjem medijastinumu (*Ivor Lewis* operacija) ili transhijatalna ezofagektomija sa vratnom ezofago-gastričnom anastomozom. Poređenje ova dva pristupa je detaljno izloženo u delu o hirurškom lečenju karcinoma jednjaka. Oko opsega disekcije i dalje postoje neslaganja. Većina autora smatra da je neophodna *2FL* standard limfadenektomija, ali neki i dalje preferiraju transhijatalni pristup sa disekcijom samo donjeg medijastinuma. Oko limfadenektomije u abdomenu je takođe postignut konsenzus, tako da danas većina hirurga radi limfadenektomiju koja je ekvivalent D2 limfadenektomiji za karcinom želuca¹⁰⁶.

Po pitanju hirurškog lečenja tipa III po *Siewert-ovoj* klasifikaciji ima najmanje neslaganja. Preporučuje se distalna ezofagektomija i totalna gastrektomija sa disekcijom donjeg medijastinuma i abdominalnom D2 limfadenektomijom.

Za razliku od tipova I i III, za sada nije definisan standardan hirurški pristup za karcinom tipa II. Većina autora sa Istoka (Japan, Koreja, Kina) kao i jedan deo autora iz Evrope i SAD smatraju da je distalna ezofagektomija i totalna gastrektomija optimalan izbor¹³⁰⁻¹³². Ipak, većina hirurga iz Evrope i SAD preferiraju torakoabdominalni pristup, tj. *Ivor Lewis* ezofagektomiju^{125,133,134}. Kao što smo već napomenuli, postoje velike razlike u biološkom poreklu ovih tumora između Istoka i Zapada, čime se najverovatnije može objasniti i razlika u dobijenim rezultatima. Interesantan je podatak da incidenca medijastinalnih metastaza (desnih paratrahealnih, infrakarinarnih i limfnih nodusa u aortopulmonalnom prozoru) značajno raste sa dužinom invazije jednjaka. Neki Japanski autori navode da je rizik od pojave medijastinalnih metastaza značajno veću ukoliko je invazija jednjaka veća od 3cm¹³⁰. Ovaj podatak ipak treba uzeti sa rezervom, jer dobijeni rezultati nisu reprodukovani na Zapadu¹⁰⁸.

Da bi izbegli suboptimalnu hirurgiju za karcinome tipa II, evidentno je neophodno sprovođenje dodatnih studija radi potpunog rasvetljavanja načina metastaziranja ovih tumora. Trenutno je u toku velika multicentrična studija (*TIGER study-NCT03222895*), inicirana od strane Univerziteta u Amsterdamu, koja bi trebala da uključi oko 5000 pacijenata iz oko 50 velikih centara širom

sveta, a čiji je osnovni cilj određivanje distribucije limfonodalnih metastaza karcinoma jednjaka u zavisnosti od histološkog tipa, lokalizacija i dubine invazije. Rezultati ove studije bi trebalo da značajno poboljšaju planiranje zračnog polja i ekstenzivnosti limfadenektomije prema osnovnim karakteristikama tumora.

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi kliničko-patološke karakteristike, perioperativne rezultate (morbiditet, mortalitet) i dugoročne rezultate lečenja (ukupno preživljavanje – OS, preživljavanje bez recidiva – DFS) homogene populacije pacijenata radikalno operisanih zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza.

2. Ispitati uticaj odnosa metastatskih prema ukupnom broju odstranjenih limfnih nodusa (Lymph Node Ratio-LNR) na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez recidiva kod pacijenata primarno operisanih zbog karcinoma jednjaka (bez neoadjuvantne terapije).

3. Ispitati uticaj hirurškog pristupa i tipa resekcije (Ezofagektomija ili Totalna gastrektomija) na kratkoročne (perioperativne) i dugoročne (onkološke) rezultate lečenja pacijenata sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa II po *Siewert-ovoj* klasifikaciji.

4. Utvrditi značaj pozitivnosti cirkumferentne resekcione margine (CRM) prema kriterijumima Kraljevskog Udruženja Patologa (*Royal College of Pathologists*) i Američkog Udruženja Patologa (*College of American Pathologists*) i njen uticaj na ukupno preživljavanje (*Overall Survival-OS*), preživljavanje bez recidiva (*Disease Free Survival-DFS*) i preživljavanje bez lokalnog recidiva (*Local Recurrence Free Survival-LRFS*) kod pacijenata sa karcinomom jednjaka T3 stadijuma različitih lokalizacija.

5. Ispitati uticaj transfuzije alogene krvi (*Allogenic Blood transfusion-aBT*) na ishod lečenja pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza koji su radikalno operisani.

3 MATERIJAL I METODE

Za potrebe ove studije je korištena prospektivno formirana i održavana baza operacija Centra za hirurgiju jednjaka, Klinike za digestivnu hirurgiju-I Hirurška klinika, Klinički centar Srbije, u periodu 01.01.2004.-01.01.2016. godine. Iz navedene baze, koja sadrži 1129 pacijenata operisanih zbog karcinoma jednjaka i želuca, izdvojeno je 529 pacijenata koji su radikalno operisani zbog karcinoma jednjaka svih lokalizacija i karcinoma ezofagogastričnog prelaza sva tri tipa prema *Siewert-ovoj* klasifikaciji.

Osnovni kriterijum za uključivanje u studiju je bila radikalna operacija karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Pacijenti su isključeni iz studije ukoliko su intraoperativno otkrivene udaljene metastaze ili peritonealna diseminacija koje nisu detektovane preoperativnim *staging* metodama, ukoliko je urađena eksplorativna laparotomija/torakotomija, ili ukoliko je iz nekog razloga svesno urađena R2 resekcija-*salvage* operacija (krvarenje, perforacija). Takođe smo isključili i pacijente koji su imali sinhrono tumore drugih organa (tanko crevo, kolon, želudac, bubreg, tiroidna žlezda) ili nekompletne podatke o praćenju. Konačno, 529 pacijenata je ispunilo navedene kriterijume i shodno tome uključeno u analizu.

Standardna preoperativna procena je uključivala fizikalni pregled, laboratorijske i biohemijske analize, endoskopski pregled (ezofago-gastro-duodenoskopija), funkcionalno ispitivanje respiratornog sistema (spirometrija i difuzijski kapacitet) i multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju (MDCT) vrata, grudnog koša i abdomena. Zavisno od lokalizacije tumora i postavljene sumnje na udaljene metastaze, dijagnostika je po potrebi dopunjavana traheobronhoskopijom, PET/CT-om ili scintigrafijom koštanog sistema.

Svim pacijentima sa karcinomom jednjaka je urađena ezofagektomija na jedan od četiri načina: desni torakoabdominalni pristup sa intratorakalnom ezofago-gastričnom anastomozom (EGA) u gornjem medijastinumu – *Ivor Lewis* ezofagektomija (otvorena ili hibridna), levi torakoabdominalna ezofagektomija sa intratorakalnom EGA, transtorakalna ezofagektomija sa EGA na vratu – *McKeown* operacija ili transhijatalna ezofagektomija (bez otvaranja grudnog koša) i EGA na vratu.

Pacijenti sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa I po *Siewert-ovoj* klasifikaciji su operisani po principima identičnim za karcinom jednjaka, kao i jedan deo pacijenata sa tumorima tipa II. Hirurški pristup pacijentima sa karcinomom tipa II po *Siewert-ovoj* klasifikaciji je uglavnom zavisio od veličine tumora, opšteg stanja pacijenta, intraoperativnog nalaza i sklonosti operatora. Najveći broj pacijenata sa ovim tipom tumora, kao i svi pacijenti sa tipom III su operisani distalnom ezofagektomijom i totalnom gastrektomijom transhijatalnim (kroz ezofagealni hijatus) ili levim torako-abdominalnim pristupom (laparotomija + leva anterolateralna torakotomija). U trenutku započinjanja ove studije, u Centru za hirurgiju jednjaka nije postojao sistemski mehanizam ili algoritam kojim bi se rukovodili prilikom izbora hirurške procedure, naročito za karcinom ezofagogastričnog prelaza tipa II, pa se ne može isključiti pristrasnost vezana za stav operatora ili opšte stanje pacijenata.

Sve pomenute hirurške procedure je uradio jedan hirurški tim, sa velikim iskustvom u hirurgiji jednjaka i želuca.

Patohistološki pregled hirurških preparata je rađen na Odeljenju patologije Klinike za digestivnu hirurgiju, od strane patologa sa velikim iskustvom u patologiji digestivnog sistema. Stadijum tumora je određivan prema 7. izdanju TNM klasifikacije iz 2010. godine⁴⁴. Pacijenti operisani u periodu od 2004.-2010. godine su reklasifikovani prema novom klasifikacionom sistemu. Status resekcionih margina je određivan i za longitudinalne margine (proksimalna i distalna) i cirkumferentnu resekcionu marginu (CRM). CRM je klasifikovan prema dva važeća sistema, Kraljevskog udruženja patologa (*RCP-Royal College of Pathologists*) i Američkog udruženja patologa (*CAP-College of American Pathologists*). Prema *RCP* kriterijumu, CRM je smatrana pozitivnom ukoliko je resekciona margina <1mm, dok je prema *CAP* kriterijumima, margina bila pozitivna samo ukoliko je postojala mikroskopska infiltracija tumorom na samoj margini.

Perioperativni mortalitet je u našoj studiji definisan kao tridesetodnevni ili intrahospitalni mortalitet. Dakle, uzeti su obzir svi pacijenti umrli tokom hospitalizacije, ili unutar 30 dana od operacije u slučaju otpusta iz bolnice.

Perioperativni morbiditet je klasifikovan prema Clavien-Dindo klasifikaciji¹³⁵. Zavisno od postavljenog cilja, u obzir su uzimane komplikacije svih stepena (I-IV) ili samo major komplikacije u kojima je bila neophodna dodatna intervencija, uključujući i hiruršku (stepen III i IV) (Slika 14).

Svi neophodni klinički i podaci o praćenju su dobijeni iz istorija bolesti, nadležnih porodičnih lekara ili telefonskim kontaktom sa pacijentima ili članovima njihovih porodica. Nakon otpusta, pacijenti su kontrolisani svaka tri meseca tokom prve dve godine od operacije, svakih šest meseci u naredne tri godine, i nakon toga jednom godišnje.

Prilikom svake kontrole pacijentima je rađen fizikalni pregled, laboratorijske i biohemijske analize (uključujući i tumorske markere) i MDCT vrata, grudnog koša i abdomena.

Slika 14. Clavien-Dindo klasifikacija hirurških komplikacija¹³⁵

Stepen	Definicija
Stepen I:	Bilo koje odstupanje od normalnog postoperativnog toka koje ne zahteva farmakološki tretman, hiruršku, endoskopsku ili radiološku intervenciju. <i>Dopuštena terapija: antiemetici, analgetici, diuretici, elektroliti i fizikalna terapija.</i>
Stepen II:	Komplikacija koja zahteva farmakološku terapiju koja podrazumeva lekove osim onih dopuštenih za lečenje komplikacija I stepena. <i>Transfuzija krvnih derivata i totalna parenteralna ishrana su takođe uključene.</i>
Stepen III:	Komplikacija koja zahteva hiruršku, endoskopsku ili radiološku intervenciju.
III-a:	Intervencija koja se ne izvodi pod opštom anestezijom
III-b:	Intervencija koja se izvodi pod opštom anestezijom
Stepen IV:	Životno ugrožavajuća komplikacija koja zahteva lečenje u JIL
IV-a:	Organska disfunkcija (jedan organ-uključujući dijalizu)
IV-b:	Multiorganska disfunkcija
Stepen V:	Smrt bolesnika
Sufiks 'd':	Ukoliko je komplikacija prisutna u trenutku otpusta, sufix "d" se dodaje nezavisno od stepena komplikacije. Ova oznaka ukazuje na potrebu za praćenjem kako bi se komplikacija u potpunosti evaluirala.

Recidiv bolesti je definisan kao radiološki ili patološki potvrđen lokoregionalni recidiv ili udaljene metastaze. Preživljavanje bez recidiva (*DFS-Disease Free Survival*) je računato od dana operacije do prve pojave lokoregionalnog ili sistemskog recidiva, ili do poslednjeg datuma praćenja ukoliko je pacijent bez recidiva. Preživljavanje bez lokalnog recidiva (*LRFS-Local Recurrence Free Survival*) je računato od dana operacije do pojave lokalnog recidiva, bez obzira na prisustvo/odsustvo sistemskog recidiva, ili do poslednjeg dana praćenja ukoliko lokalnog recidiva nije bilo. Ukupno preživljavanje (*OS – Overall Survival*) je kalkulirano u mesecima počev od dana operacije do dana smrtnog ishoda ili poslednjeg dana praćenja ukoliko je pacijent živ. Period praćenja za potrebe ove studije je završen februara 2019. godine.

Metodologija, pre svega u izboru ispitivane grupe, se donekle razlikovala zavisno od postavljenog cilja. Za prvi cilj je u analizu uzeta cela kohorta od 529 pacijenata.

Imajući u vidu da neoadjuvantna terapija značajno menja prognozu pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, za drugi cilj, tj. procenu značaja odnosa metastatskih i ukupnog broja odstranjenih limfnih nodusa (*Lymph Node Ratio – LNR*), uključeni su samo pacijenti koji su incijalno operisani, bez neoadjuvantne terapije. Ove kriterijume je ispunilo 486 pacijenata. Na osnovu literaturnih podataka smo izabrali sledeće kategorije LNR-a: LNR=0, LNR<0.2 i LNR≥0.2 i ispitivali značaj ovakve klasifikacije na OS i DFS i uporedili ga sa važećim sistemom stažiranja limfonodalnih metastaza (N stadijum po TNM klasifikaciji).

U cilju utvrđivanja uticaja hirurškog pristupa (ezofagektomija vs totalna gastrektomija) na ishod lečenja pacijenata sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa II po Siewert-ovoj klasifikaciji, analizirani su samo pacijenti sa ovim tipom tumora, a njih je bilo ukupno 163 u celoj kohorti.

Prilikom procene značaja statusa cirkumferentne resekcione margine (CRM), kohortu su činili svi pacijenti sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza T3 stadijuma prema TNM-u. Analizirani su samo pacijenti T3 stadijuma jer je pozitivna CRM kod stadijuma T1/2 rezultat hirurške greške, odnosno narušavanja integriteta zida jednjaka prilikom operacije. Za ovaj cilj, kriterijume su ispunila 324 pacijenta.

U analizu uticaja transfuzije alogene krvi na ishod lečenja pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, uključeno je 409 radikalno operisanih pacijenata, sa kompletnim podacima o transfuzionom statusu i praćenju. Indikacije za transfuziju su u našoj studiji bile

diskreciono pravo ordinirajućeg hirurga ili anesteziologa. Generalno, kod asimptomatskih pacijenata bez kardiovaskularnih oboljenja, prag za ordiniranje transfuzije je iznosio 80g/l, ili inhtraoperativni gubitak više od 1000 ml krvi. Pacijenti sa značajnim komorbiditetom kardiovaskularnog ili respiratornog sistema su dobijali transfuziju na vrednost hemoglobina <100g/l. U slučaju akutnog krvarenja u postoperativnom toku, transfuzija je primenjivana na osnovu procene ordinirajućeg lekara, i bila je bazirana na procenjenom gubitku krvi, brzini pulsa, krvnom pritisku, vrednosti hemoglobina i drugih laboratorijskih testova.

Statistička analiza

Kontinuirana obeležja su prezentovana kao srednje vrednosti (*Standardna Devijacija – SD*), ili mediane (Interkvartilni opseg), a kategorička obeležja kao učestalosti (procenti). Statistička poređenja su vršena upotrebom Studentovog t-testa, Hi-kvadrat testa ili *Mann-Whitney U* testa, zavisno od analize.

Preživljavanje je procenjivano Kaplan-Meier-ovim krivama, a razlika u preživljavanju log-rank testom.

Faktori koji su u univarijantnoj analizi pokazali statističku značajnost su uključeni u multivarijantni regresioni model. Nivo značajnosti i vrednosti HR-a (*Hazard Ratio – HR*), kao i njihovi 95% intervali poverenja (*95% Confidence Interval – CI*) su izračunati upotrebom *Cox-ovog* regresionog modela.

Statistička analiza je urađena pomoću statističkog programa IBM SPSS za Windows, verzija 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY). P vrednost manja od 0.05 je smatrana statistički značajnom.

4 REZULTATI

4.1 Kliničko patološke karakteristike, perioperativni i dugoročni rezultati lečenja

U retrospektivnu kohortnu studiju, koja je obuhvatila period od 01.01.2004.-01.01.2016. godine ukupno je uključeno 529 pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza sva tri tipa prema *Siewert*-ovoj klasifikaciji.

Među pacijentima je predominirao muški pol, sa odnosom od oko 4:1 (81.7%). Najčešće se radilo o pacijentima u sedmoj deceniji života, sa prosečnom starošću od 60 godina (SD=10.3). Skoro polovina pacijenata (47.8%) je imala neki značajan komorbiditet kardiovaskularnog, respiratornog ili endokrinog sistema.

Gledano prema zahvaćenom organu, karcinomi ezofagogastričnog prelaza su bili nešto češći (58.6%) u odnosu na karcinome jednjaka (41.4%).

Dominantan histološki tip tumora u našoj seriji je bio adenokarcinom, koji je činio 59% svih slučajeva.

Najveći broj pacijenata (91.9%) je podvrgnut inicijalnom hirurškom lečenju, a samo je njih 43 (8.1%) primilo neoadjuvantnu HT/RT.

Dominantna operacija u našoj seriji je bila subtotalna ezofagektomija, koja je urađena kod 302 pacijenta (57.1%), dok je proširena totalna gastrektomija urađena kod 227 pacijenata (42.9%).

Prema *Clavien-Dindo* klasifikaciji, uzimajući u obzir sve stepene težine (I-IV), neku od komplikacija je imalo 51.4% pacijenata, a najveći broj njih se odnosio na perioperativno primljenu transfuziju alogene krvi (44.0%). Ozbiljne komplikacije (*Clavien-Dindo* $\geq 3a$) je imalo 16.2% pacijenata. Možda i najznačajnija hirurška komplikacija (dehiscencija anastomoze) je zabeležena kod 27 pacijenata (5.1%).

Mediana dužine hospitalizacije u celoj kohorti je iznosila 15 dana (14.0-19.0). Ukupan hospitalni mortalitet je iznosio 2.8%.

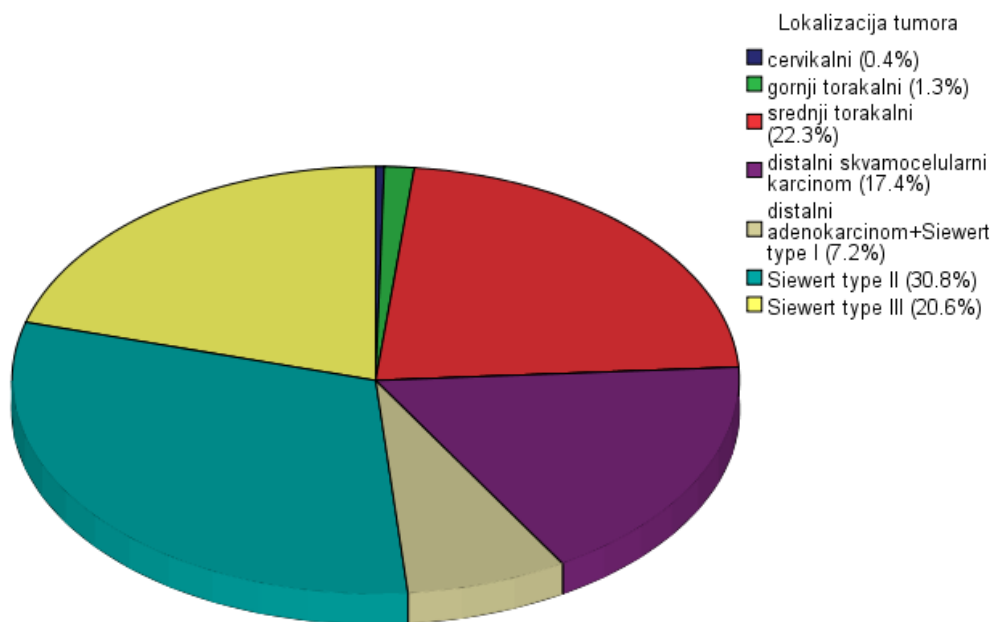
Kliničke karakteristike posmatrane kohorte su prikazane u tabeli 5.

Tabela 5. Kliničke karakteristike ispitivane kohorte

Karakteristike	Broj (procenat)
Pol	
Muški	432 (81.7%)
Ženski	97 (18.3%)
Starost (godine)	60.0±10.3
Organ	
Jednjak	219 (41.4%)
Kardija	310 (58.6%)
Histološki tip tumora	
Skvamocelularni	217 (41.0%)
Adenokarcinom	312 (59.0%)
Operacija	
Ezofagektomija	302 (57.1%)
Gastrektomija	227 (42.9%)
Komorbiditet	
Da	253 (47.8%)
Ne	276 (52.2%)
ASA status	
1	43 (8.3%)
2	392 (74.1%)
3	83 (15.7%)
4	2 (0.4%)
Neoadjuvantna HT/RT	43 (8.1%)
Multiorganska resekcija	41 (7.8%)
Trajanje operacije u min. (med*)	385.0 (320-420)
Reoperacije	17 (3.2%)
Komplikacije (Clavien – Dindo)	272 (51.4%)
Clavien – Dindo ≥3a	86 (16.2%)
Transfuzija	
Da	233 (44.0%)
Ne	296 (56.0%)
Dehiscencija anastomoze	27 (5.1%)
Dužina hospitalizacije (med*)	15.0 (14.0-19.0)
Hospitalni mortalitet	15 (2.8%)

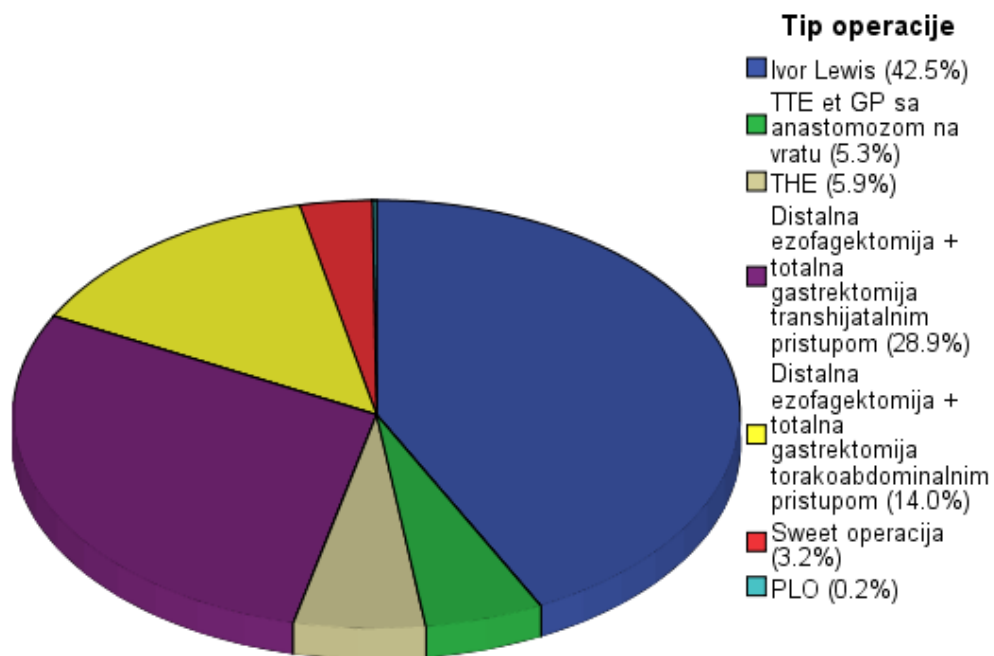
Učestalost lokalizacija tumora je prikazana na grafikonu 1. Među karcinomima jednjaka, tumori su najčešće bili lokalizovani u srednjem torakalnom segmentu (22.3%), dok je tip II tumora prema *Siewert-ovoj* klasifikaciji bio najčešća lokalizacija karcinoma ezofagogastričnog prelaza.

Grafikon 1. Raspodela tumora prema lokalizaciji



Najčešće primenjena hirurška procedura je bila *Ivor Lewis* ezofagektomija, koja je urađena kod 42.5% pacijenata. Druga po učestalosti je proširena totalna gastrektomija transhijatalnim pristupom, koja je urađena kod 28.9% pacijenata, dok je proširena totalna gastrektomija levim torako-abdominalnim pristupom urađena kod 14.0% pacijenata (Grafikon 2).

Grafikon 2. Relativne učestalosti izvedenih hirurških procedura



Većina pacijenata je imala uznapredovali stadijum bolesti u trenutku postavljena dijagnoze, i to po pitanju T i N stadijuma, dužine tumora, limfovaskularne, venske i perineuralne invazije. Kod skoro dve trećine pacijenata je zabeležen T3 stadijum tumora (65.0%), a limfonodalne metastaze (N+ stadijum) kod čak 76.6% pacijenata.

Kod najvećeg broja pacijenata 506/529 (95.7%) je postignuta R0 resekcija po pitanju longitudinalnih resekcionih margina (proksimalna i distalna). Prema CAP kriterijumima, kod 458/529 pacijenata (86.6%) je postignuta čista CRM, a prema RCP kriterijumima, CRM je bila negativna kod 322/529 pacijenta (60.9%).

Tokom perioda praćenja, kod oko polovine pacijenata (52.5%) je dijagnostikovana recidiv bolesti, a među recidivima su dominirali sistemski, tj. udaljene metastaze, koje su verifikovane kod 26.7% pacijenata.

Patohistološke karakteristike pacijenata su prikazane u tabeli 6.

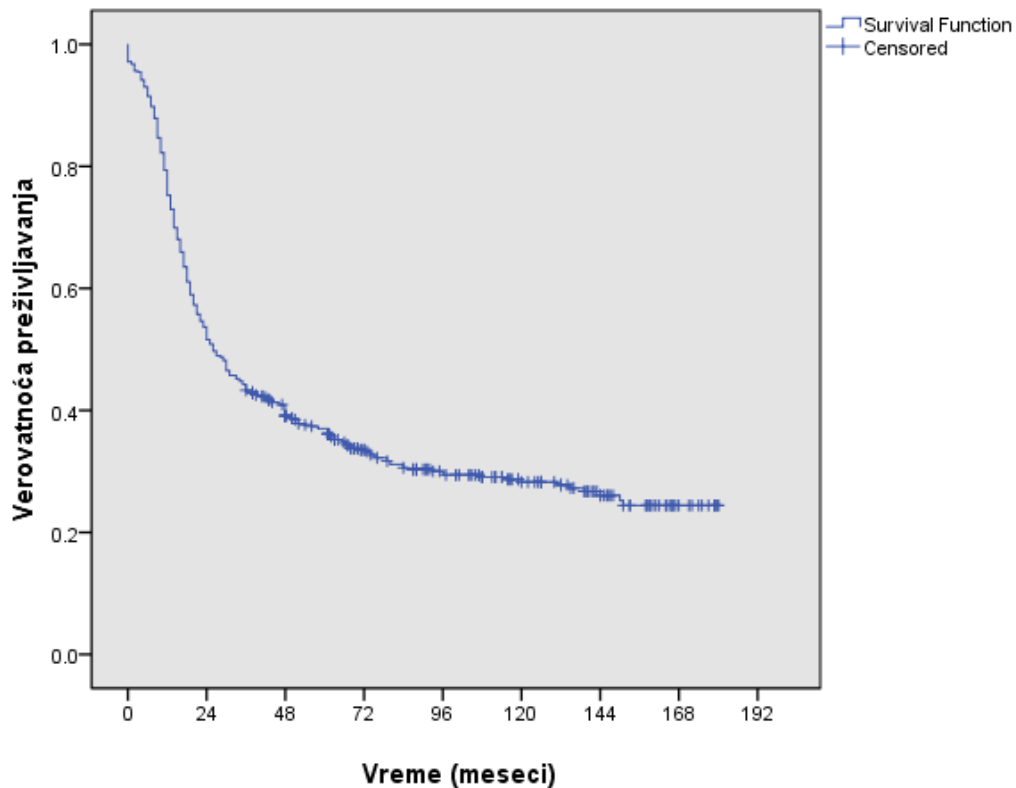
Tabela 6. Patohistološke karakteristike kohorte

Karakteristika	Broj (procenat)
T stadijum	
T1	34 (6.4%)
T2	80 (15.1%)
T3	344 (65.0%)
T4	61 (11.5%)
N stadijum	
N0	124 (23.4%)
N1	110 (20.8%)
N2	128 (24.2%)
N3	167 (31.6%)
Rezidualni status	
R0	506 (95.7%)
R1	23 (4.3%)
Dužina tumora	
>3.5 cm	436 (82.4%)
≤3.5cm	93 (17.6%)
Ukupan broj izvađenih LGL	34.4±14.6
Broj pozitivnih LGL	6.0±7.9
LN ratio	
0	124 (23.4%)
<0.2	233 (44.0%)
≥0.2	172 (32.5%)
Limfovaskularna invazija +	420 (79.4%)
Venska invazija +	261 (49.3%)
Perineuralna invazija +	182 (34.4%)
CAP*	
CAP+	71 (13.4%)
CAP-	458 (86.6%)
RCP*	
RCP+	207 (39.1%)
RCP-	322 (60.9%)

Recidiv	
Da	278 (52.6%)
Ne	251 (47.4%)
Lokalizacija recidiva	
Lokalni	84 (15.9%)
Sistemi	141 (26.7%)
Lokalni + Sistemi	53 (10.0%)
Adjuvantna terapija	290 (54.8%)

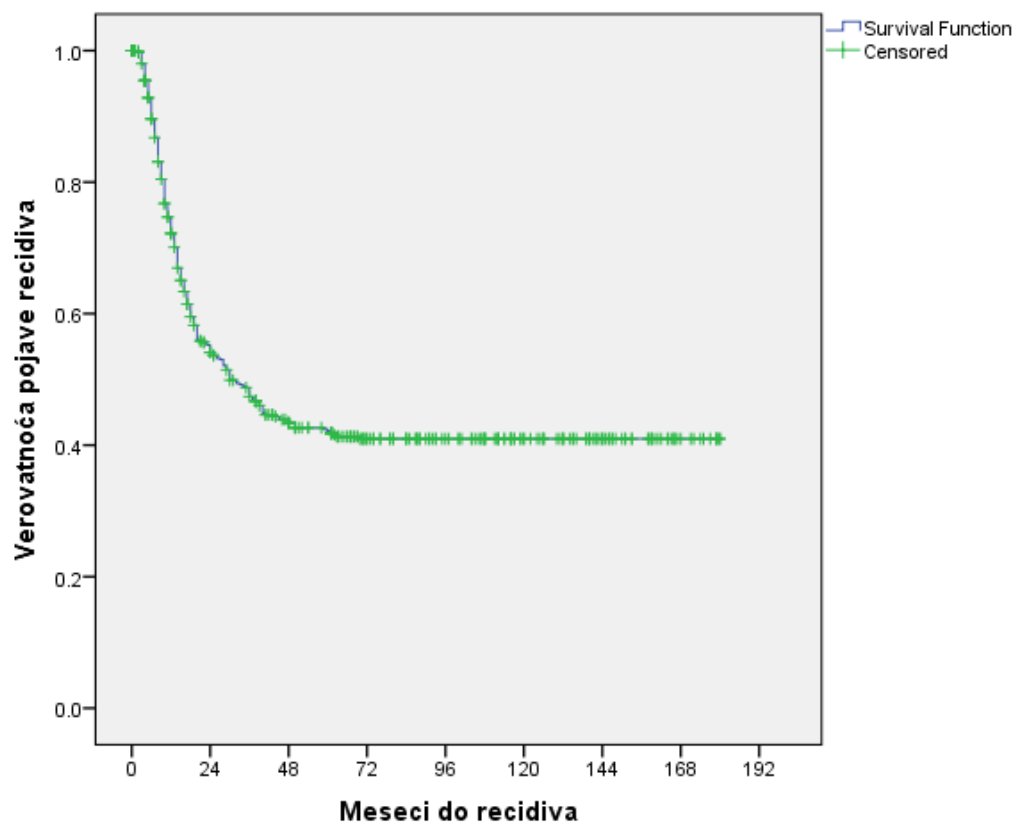
Kaplan Meier-ovom analizom preživljavanja je utvrđena mediana preživljavanja cele kohorte, koja je iznosila 26.0 meseci (95% CI 20.9-31.0) (Slika 15).

Slika 15. Kaplan Meier-ova kriva preživljavanja za celu kohortu



Mediana preživljanje bez recidiva (DFS) je iznosila 30.0 meseci (95%CI 22.6-37.4) (Slika 16).

Slika 16. Kaplan Meier-ova kriva preživljanja bez recidiva (DFS) za celu kohortu



4.2 Uticaj LNR-a na OS i DFS

U ovu analizu su uključeni pacijenti koji su inicijalno radikalno operisani zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Kriterijum za isključivanje iz analize je bio predhodna neoadjuvantna hemio, radio ili hemio/radioterapija, ili nekompletnost podataka o praćenju (*follow-up*). Od ukupnog broja pacijenata (529), njih 486 je zadovoljilo navedeni kriterijum.

Među 486 pacijenata, njih 397 (81.7%) su bili muškarci, a 89 (18.3%) žene. Prosečna starost pacijenata u ispitivanoj kohorti je iznosila 60.5 ± 10.2 godine. Po pitanju lokalizacije, tumori su najčešće bili lokalizovani u distalnom delu jednjaka i ezofagogastričnom prelazu (81.1%), potom srednjem torakalnom segment jednjaka (17.9%), dok su tumori gornjeg torakalnog jednjaka bili naređi (1.0%). Adenokarcinom je bio dominantan histološki tip sa udelom od 63.8%, dok je skvamocelularni bio zastupljen sa 36.2%. Maksimalna dimenzija tumora je u proseku iznosila $6.2 \text{ cm} \pm 2.6 \text{ cm}$.

Najveći broj pacijenata je imao T3 tumore (66.7%), dok su rani (T1) karcinomi zabeležni kod svega 5.8% pacijenata. Limfonodalne metastaze su bile prisutne kod čak 78.6% pacijenata.

Na osnovu odnosa broja metastatskih limfnih nodusa prema ukupnom broju izvađenih limfnih nodusa pacijenti su podeljeni u tri grupe: $\text{LNR}=0$, $\text{LNR}<0.2$ i $\text{LNR} \geq 0.2$. $\text{LN}=$ je zabeležen kod 21.4% pacijenata, $\text{LNR}<0.2$ kod 44.0% i $\text{LNR} \geq 0.2$ kod 34.6%.

Komplikacije su zabeležene kod 51.9% pacijenata, a najveći broj komplikacija je otpadao na perioperativnu transfuziju alogene krvi (Komplikacija Stepena II po Clavien-Dindo klasifikaciji koju je primilo 216 pacijenata (44.4%).

Od ukupnog broja pacijenata, njih 213 (43.8%) je lečeno samo hirurškim putem, dok je 273 pacijenta (56.2%) primilo adjuvantnu terapiju, bilo hemio ili hemio/radioterapiju.

Kliničko patološke karakteristike pacijenata uključenih u kohortu su prikazane na tabeli 7.

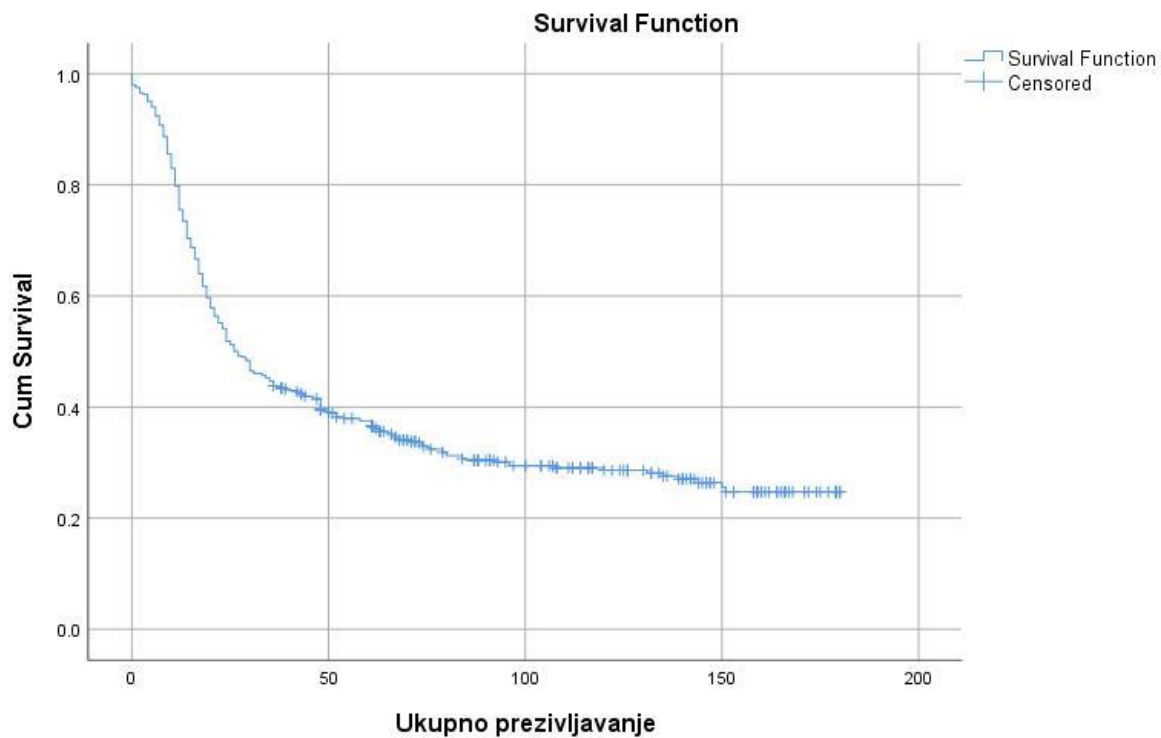
Tabela 7. Kliničko patološke karakteristike pacijenata

Patients	N (%)
Pol (%)	
Muški	397 (81.7)
Ženski	89 (18.3)
Starost (prosečna +/-SD)	60.5±10.2
Lokalizacija (%)	
Gornji torakalni	5 (1.0)
Srednji torakalni	87 (17.9)
Distalni	394 (81.1)
Histološki tip	
Skvamocelularni	176 (36.2)
Adenokarcinom	310 (63.8)
Maks. dužina tumora u mm (prosečna +/-SD)	62.0±26.0
T stadijum (%)	
T1	28 (5.8)
T2	74 (15.2)
T3	324 (66.7)
T4	60 (12.3)
N stadijum (%)	
N0	104 (21.4)
N1	98 (20.2)
N2	121 (24.9)
N3	163 (33.5)
LNR (%)	
0	104 (21.4)
<0.2	214 (44.0)
≥0.2	168 (34.6)
TNM stadijum	
1+2	120 (24.7)
3+4	365 (75.1)
Gradus tumora	
G1	150 (31.0)
G2	198 (40.9)
G3	136 (28.1)
Lymfovaskularna invazija	
L0	82 (16.9)
L+	404 (83.1)
Venska invazija	
V0	234 (48.1)
V+	252 (51.9)
Perineuralna invazija	
PN0	310 (63.8)
PN+	176 (36.2)
Transfuzija	
No	270 (55.6)
Yes	216 (44.4)
Ukupne komplikacije	
No	233 (47.9)
Yes	252 (51.9)
Modalitet lečenja	
Hirurgija	213 (43.8)
Hirurgija + adjuvantna terapija	273 (56.2)

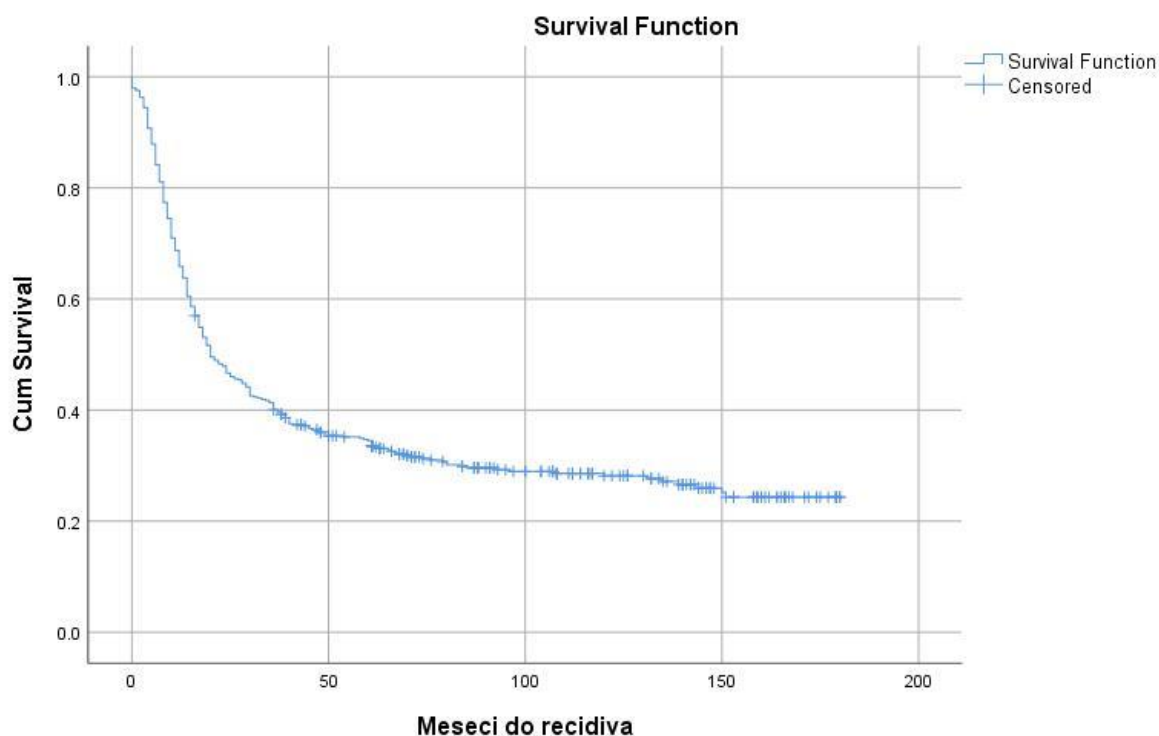
Prognostički značaj LNR i N statusa

Mediana preživljavanja cele kohorte je iznosila 26.0 meseci (95% CI 20.5-31.5), a ukupno petogodišnje preživljavanje 33.5%. Mediana DFS-a za celu kohortu je iznosila 20.0 meseci (95% CI 15.6-24.3) (Slika 17 i 18).

Slika 17. Kaplan Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja za celu kohortu

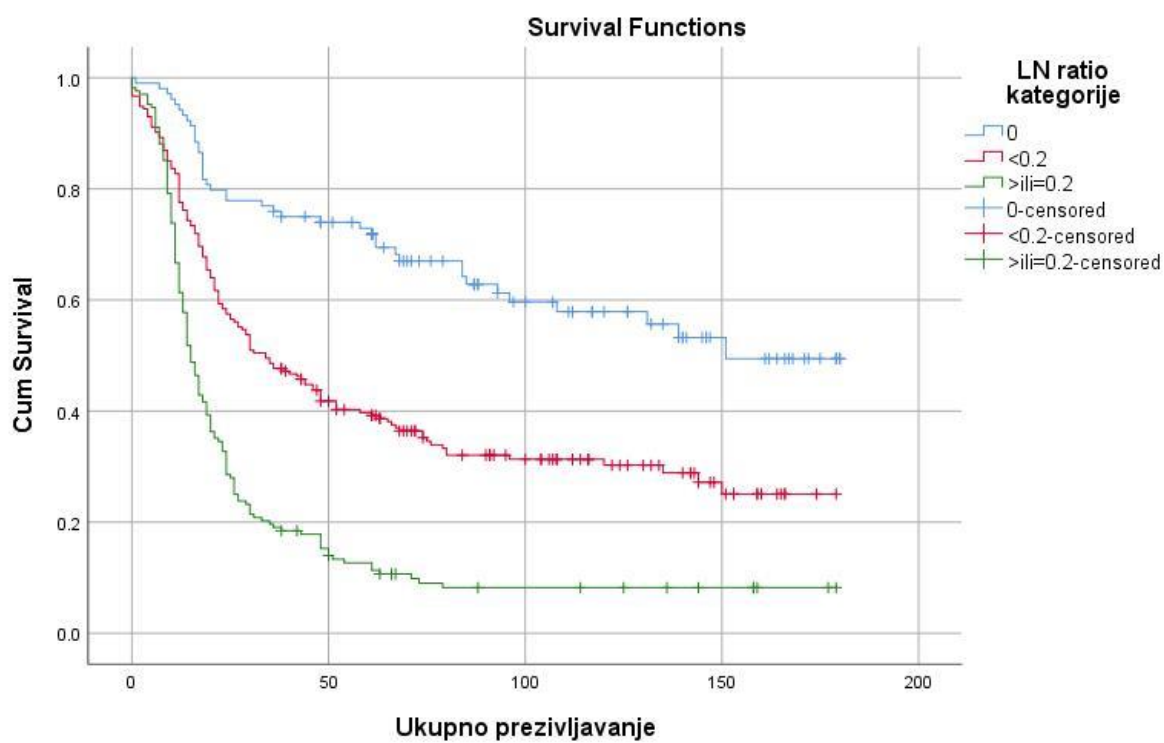


Slika 18. Kaplan Meier-ova kriva DFS-a za celu kohortu

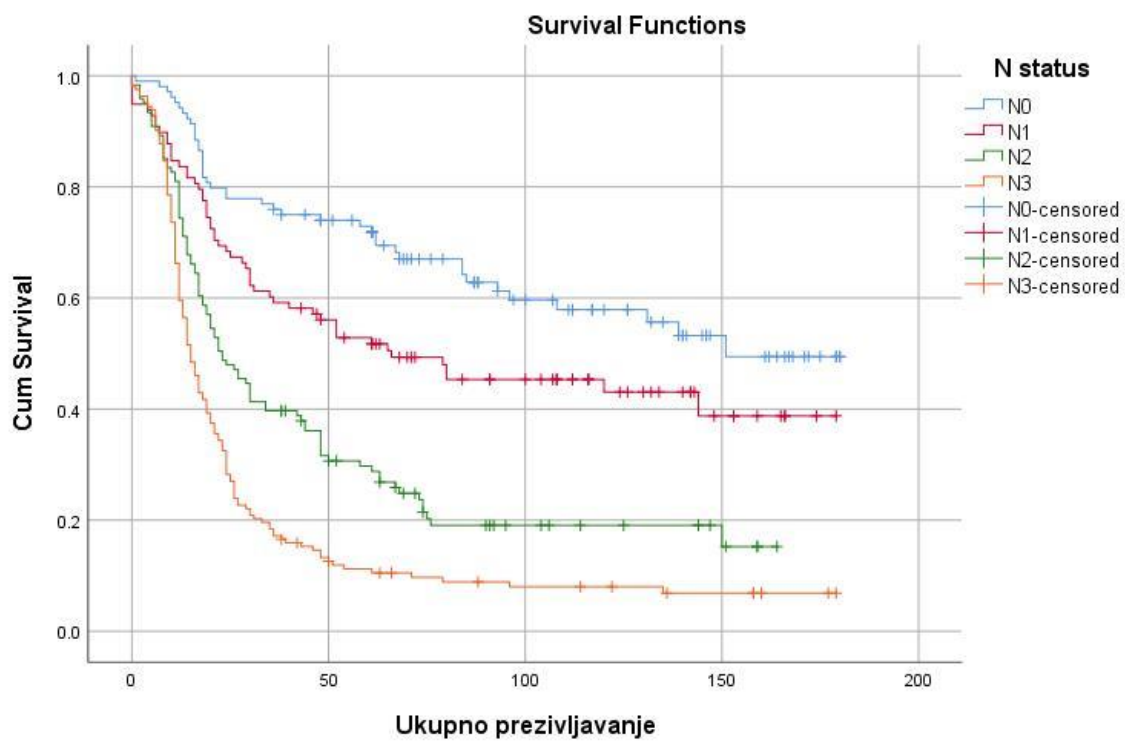


Kaplan – Meirovom analizom preživljavanja je utvrđeno da postoji statistički značajna korelacija između N statusa i OS, kao i između N statusa i DFS. Isto tako, urađena je Kaplan – Meirova analiza povezanosti LNR-a i OS i DFS, gde je takođe utvrđeno postojanje statistički značajne korelacije. Pacijenti sa $LNR \geq 0.2$ su imali statistički značajno kraći OS ($p < 0.001$) i DFS ($p < 0.001$) u odnosu na pacijente sa $LNR < 0.2$. Takođe, postojala je statistički značajna korelacije između svakog pojedinačnog N stadijuma i po pitanju OS, kao i DFS (Slike 19 i 20).

Slika 19. Kaplan Meier-ova kriva OS-a bazirana na LNR-u



Slika 20. Kaplan Meier-ova kriva OS-a bazirana na N statusu



Univarijantna i Multivarijantna regresiona analiza

Rezultati univarijantne regresione analize su prikazani u tabeli 8.

Tabela 8. Univarijantna analiza faktora asociranih sa OS i DFS

Variabla	Overall Survival			Disease free Survival		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Pol						
Muški vs ženski	0.630	0.470 – 0.845	0.002	0.627	0.468 – 0.841	0.002
Starost	1.010	1.000 – 1.022	0.060	1.008	0.997 – 1.019	0.136
Lokalizacija tumora						
U vs M vs L	1.033	0.809 – 1.319	0.782	1.034	0.810 – 1.319	0.790
Histološki tip						
SCC vs AC	0.963	0.771 – 1.201	0.749	0.960	0.771 – 1.196	0.718
Max. dijametar u mm	1.006	1.002 – 1.010	0.002	1.007	1.003 – 1.010	0.001
T stadijum	2.581	1.882 – 3.541	<0.001	2.713	1.974 – 3.731	<0.001
N stadijum (N0 ref.)			<0.001			<0.001
N1	1.603	1.071 – 2.399	0.022	1.625	1.092 – 2.419	0.017
N2	3.107	2.156 – 4.477	<0.001	3.107	2.165 – 4.460	<0.001
N3	5.073	3.579 – 7.190	<0.001	5.107	3.614 – 7.216	<0.001
LNR (LNR 0 ref.)			<0.001			<0.001
LNR<0.2	2.312	1.639 – 3.261	<0.001	2.311	1.645 – 3.247	<0.001
LNR≥0.2	4.870	3.440 – 6.894	<0.001	4.911	3.481 – 6.927	<0.001
Gradus tumora (G1)			<0.001			<0.001
G2	1.675	1.281 – 2.191	<0.001	1.633	1.253 – 2.128	<0.001
G3	1.761	1.320 – 2.348	<0.001	1.737	1.307 – 2.307	<0.001
TNM stadijum			<0.001			<0.001
3/4 vs 1/2	3.811	2.776 – 5.233	<0.001	3.793	2.771 – 5.191	<0.001
Lymfovaskular inv.	3.606	2.461 – 5.284	<0.001	3.560	2.445 – 5.185	<0.001
Venska inv.	2.437	1.951 – 3.045	<0.001	2.450	1.964 – 3.055	<0.001
Perineural inv.	2.328	1.873 – 2.894	<0.001	2.305	1.857 – 2.860	<0.001
Transfuzija	1.439	1.163 – 1.781	0.001	1.396	1.130 – 1.724	0.002
Komplikacije	1.535	1.243 – 1.897	<0.001	1.469	1.192 – 1.811	<0.001
Adjuvantna terapija	2.156	1.715 – 2.710	<0.001	2.244	1.788 – 2.816	<0.001

Varijable koje statistički značajno koreliraju sa ukupnim preživljavanjem su pol ($p=0.002$), maksimalni dijametar tumora ($p=0.002$), T stadijum ($p<0.001$), N stadijum ($p<0.001$), LNR ($p<0.001$), tumorski gradus ($p<0.001$), TNM stadijum ($p<0.001$), limfovaskularna invazija ($p<0.001$), venska invazija ($p<0.001$), perineuralna invazija ($p<0.001$), transfuzija ($p<0.001$), pojava postoperativnih komplikacija ($p<0.001$) i adjuvantna terapija ($p<0.001$). Iste varijable, sa nešto promenjenom p vrednošću takođe koreliraju sa DFS-om (Tabela 8).

Multivarijantnom analizom, koja je izvedena korišćenjem Cox regresije (*Cox proportional Hazard regression*) su identifikovani nezavisni prediktori za zadati ishod. Kao nezavisni prediktori OS-a su se izdvojili: pol ($p=0.012$), N status ($p=0.033$), limfovaskularna invazija

($p=0.035$), postoperativne komplikacije ($p=0.007$) i adjuvantna terapija ($p=0.033$). Navedeni rezultati pokazuju da u ovakvom multivarijantnom modelu, u koji su stavljene kategorije LNR-a (0, <0.2 i ≥ 0.2) LNR nije dostigao statističku značajnost. Zbog toga smo napravili dodatni multivarijantni model gde je LNR tretiran kao kontinuirano obeležje (apsolutna vrednost LNR-a bez grupisanja u napred navedene kategorije). Ovaj multivarijantni model je kao nezavisne prediktore OS-a izdvojio: pol ($p=0.034$), LNR ($p<0.001$), TNM stadijum ($p=0.047$), limfovaskularna invazija ($p=0.024$) i postoperativne komplikacije ($p=0.001$).

U slučaju DFS-a kao krajnjeg ishoda, kao nezavisni prediktori su se izdvojili: pol ($p=0.013$), T stadijum ($p=0.038$), N status ($p=0.033$) i postoperativne komplikacije ($p=0.014$). I ovde smo konstruisali dodatni multivarijantni model u koji je uključen LNR kao kontinuirano obeležje. U ovom slučaju, kao nezavisni prediktori DFS-a su se izdvojili: pol ($p=0.033$), LNR ($p<0.001$), limfovaskularna invazija ($p=0.039$) i postoperativne komplikacije ($p=0.003$).

Da bi smo ispitali diskriminatornu vrednost pojedinih kategorija LNR-a i N statusa, sprovedli smo subanalizu preživljavanja različitih kategorija LNR-a unutar istih N stadijuma, kao i obrnuto, različitih N stadijuma u okviru istih LNR kategorija. Rezultati subanalize su prikazani u tabelama 9 i 10.

Tabela 9. OS i DFS baziran na LNR kategoriji unutar N stadijuma

	Ukupno preživljavanje (OS)			Preživljavanje bez rec. (DFS)		
	LNR<0.2	LNR \geq 0.2	p value	LNR<0.2	LNR \geq 0.2	P value
N1+N2	34.0	30.0	0.275	28.0	23.0	0.154
N3	35.0	14.0	0.011	25.0	10.0	0.015

Tabela 10. OS i DFS baziran na N stadijumu unutar LNR kategorija

	Ukupno preživljavanje (OS)			Preživljavanje bez rec. (DFS)		
	N1+N2	N3	p value	N1+N2	N3	p value
LNR<0.2	34.0	35.0	0.382	28.0	25.0	0.300
LNR \geq 0.2	30.0	14.0	0.007	23.0	10.0	0.013

LNR je pokazao dobru diskriminatornu sposobnost u okviru N3 stadijuma, ali ne i u nižim N stadijumima (N1+N2), dok je N stadijum pokazao dobru diskriminatornu sposobnost u okviru LNR \geq 0.2, ali ne i u LNR<0.2.

4.3 Hirurška strategija lečenja karcinoma ezofagogastričnog prelaza tipa II po Siewert-ovoj klasifikaciji

U ovu analizu su uključeni pacijenti koji su inicijalno radikalno operisani zbog karcinoma ezofagogastričnog prelaza tipa II po *Siewert-ovoj* klasifikaciji. Od ukupnog broja pacijenata (163), kod njih 48 (29.4%) je urađena ezofagektomija sa gastroplastikom, a kod 115 proširena totalna gastrektomija sa ezofago-jejunalnom anastomozom u donjem medijastinumu transhijatalnim ili levim torako-abdominalnim pristupom. Kliničko-patološke karakteristike pacijenata, svrstane prema dva navedena hirurška pristupa su prikazane u tabeli 11.

Tabela 11. Kliničko-patološke karakteristike pacijenata prema hirurškom pristupu

	Ezofagektomija	Gastrektomija	P vrednost
Pol			
Muški	43 (89.6%)	91 (79.1%)	0.112
Ženski	5 (10.4%)	24 (20.9%)	
Starost			
<65 godina	32 (66.7%)	65 (56.5%)	0.267
≥65 godina	16 (33.3%)	50 (43.5%)	
ASA			
1	2 (4.2%)	4 (3.5%)	0.928
2	35 (72.9%)	84 (73.7%)	
3	10 (20.8%)	25 (21.9%)	
4	1 (2.1%)	1 (0.9%)	
Komorbiditet			
Da	23 (47.9%)	69 (47.9%)	0.166
Ne	25 (52.1%)	45 (52.1%)	
Trajanje operacije			0.006
Multiorganska resekcija			
Da	1 (2.1%)	13 (11.3%)	0.055
Ne	47 (97.9%)	102 (88.7%)	
Max. dijametar tumora			0.324
Dijametar tumora			
≤3,5 cm	7 (14.6%)	11 (9.6%)	0.351
>3,5 cm	41 (85.4%)	104 (90.4%)	
Dužina invazije jednjaka			0.023
T stadijum			
T1	2 (4.2%)	7 (6.1%)	0.169
T2	3 (6.3%)	22 (19.1%)	
T3	34 (70.8%)	65 (56.5%)	
T4	9 (18.8%)	21 (18.3%)	
N stadijum			
N0	8	25	0.634
N1	4	15	
N2	13	30	
N3	23	45	

TNM stadijum			
0,1,2	7 (14.6%)	27 (23.5%)	0.203
3,4	41 (85.4%)	88 (76.5%)	
Ukupan broj odstranjenih LN			0.021
Broj pozitivnih LN			0.367
LNR			
0	8 (16.7%)	25 (21.7%)	0.577
<0,2	15 (31.2%)	40 (34.8%)	
>0,2	25 (52.1%)	50 (43.5%)	
Gradus tumora			
G1	18 (37.5%)	30 (26.3%)	0.359
G2	17 (35.4%)	49 (34.0%)	
G3	13 (27.1%)	35 (30.7%)	
Lymfovaskularna invazija			
Yes	41 (85.4%)	100 (87.0%)	0.793
No	7 (14.6%)	15 (13.0%)	
Venska invazija			
Yes	36 (75.0%)	64 (55.7%)	0.021
No	12 (25.0%)	51 (44.3%)	
Perineuralna invazija			
Yes	29 (60.4%)	53 (46.1%)	0.095
No	19 (39.6%)	62 (53.9%)	
CAP			
CAP –	43 (89.6%)	103 (89.6%)	0.997
CAP +	5 (10.4%)	12 (10.4%)	
RCP			
RCP –	27 (56.3%)	84 (73.0%)	0.036
RCP +	21 (43.6%)	31 (27%)	
Proksimalna margina			
R0	46 (95.8%)	104 (90.4%)	0.246
R1	2 (4.2%)	11 (9.6%)	
Adjuvantna terapija			
Yes	33 (68.8%)	66 (57.4%)	0.176
No	15 (31.2%)	49 (42.6%)	
Dužina hospitalizacije			0.101
Morbiditet (CDC) <3vs≥3			
Ne	45 (93.8%)	111 (96.5%)	0.426
Da	3 (6.2%)	4 (3.5%)	
Transfuzija			
Da	21 (43.8)	52 (45.2%)	0.864
Ne	27 (56.2%)	63 (54.8%)	
Dehiscencija anastomoze			
Da	0	4	0.191
Ne	48	111	
Mortalitet			
Da	1 (2.1%)	2 (1.7%)	0.882
Ne	47 (87.9%)	113 (88.3%)	

Između dve posmatrane grupe pacijenata nije bilo razlika po pitanju raspodele među polovima ($p=0,112$), starosti ($p=0,267$), ASA skora ($p=0,928$), i prisustva značajnih komorbiditeta ($p=0,166$).

Mediana trajanja operacije kod ezofagektomije je iznosila 395 minuta (raspon od 250-575 minuta) što je bilo značajno duže u odnosu na proširenu gastrektomiju (mediana 330 minuta; raspon od 180-550 minuta) ($p=0,006$).

Razlika takođe nije postojala po pitanju dijametra tumora ($p=0,324$), niti u potrebi izvođenja multiorganske resekcije ($p=0,055$).

Mediana dužine infiltracije jednjaka u grupi ezofagektomija je iznosila 25 mm (raspon od 10-70 mm), i bila je značajno veća u odnosu na grupu proširene gastrektomije, gde je iznosila 22 mm (raspon od 7-45 mm) ($p=0,023$).

Po pitanju stadijuma bolesti, iskazanog kao T stadijum, N stadijum ili TNM stadijum, nije bilo razlika između grupe ezofagektomija i proširenih totalnih gastrektomija. Većina pacijenata je imala T3 tumore (70.8% u grupi ezofagektomija, 56.5% u grupi proširenih gastrektomija), i limfonodalne metastaze (83.3% u grupi ezofagektomija, 78.3% u grupi proširenih totalnih gastrektomija).

Negativna proksimalna margina (R0 resekcija) je ostvarena kod 95.8% pacijenata u grupi ezofagektomija, dok je u grupi proširenih totalnih gastrektomija ostvarena kod 90.4% pacijenata ($p=0,246$).

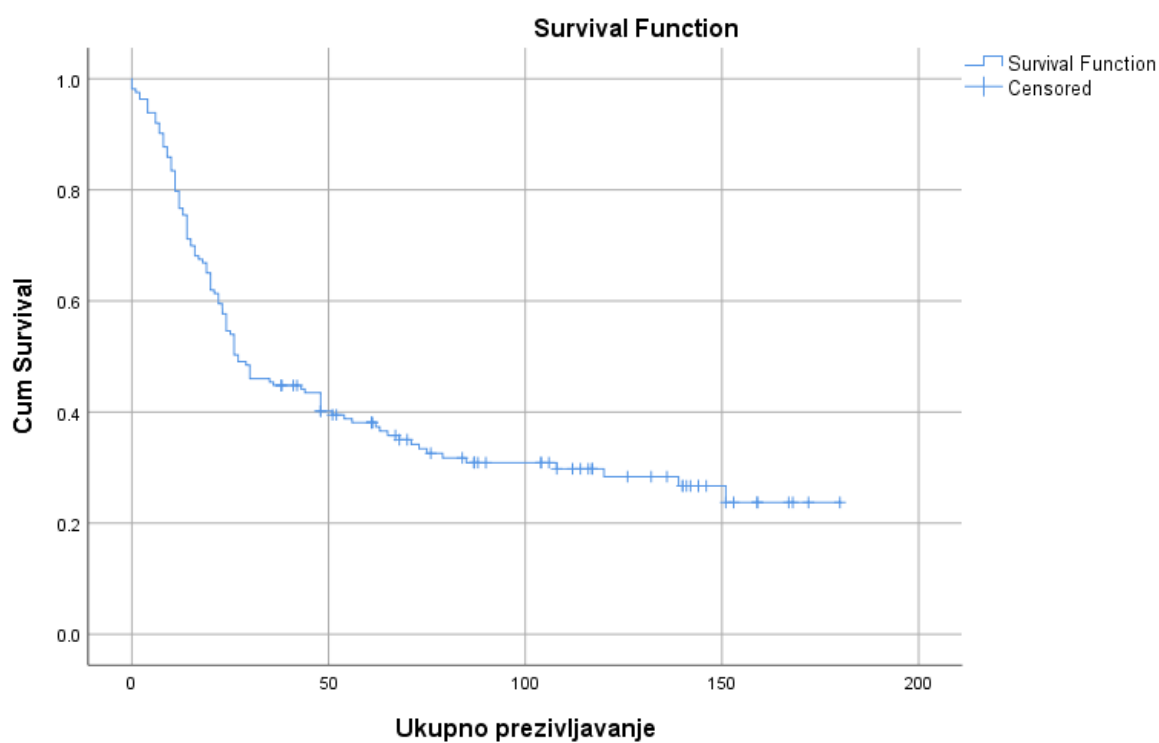
Negativna cirkumferentna resekciona margina (CRM) prema kriterijumu CAP-a, je ostvarena kod 89.6% ezofagektomija i takođe 89.6% proširenih totalnih gastrektomija ($p=0,997$). Pacijenti operisani ezofagektomijom su češće imali pozitivnu margin prema RCP kriterijumu (43.6%) u odnosu na pacijente operisane proširenom totalnom gastrektomijom (27%) ($p=0,036$).

Dužina hospitalizacije se nije razlikovala, i u oba slučaja je mediana iznosila 15 dana ($p=0,101$).

Analiza preživljavanja i prognostički faktori

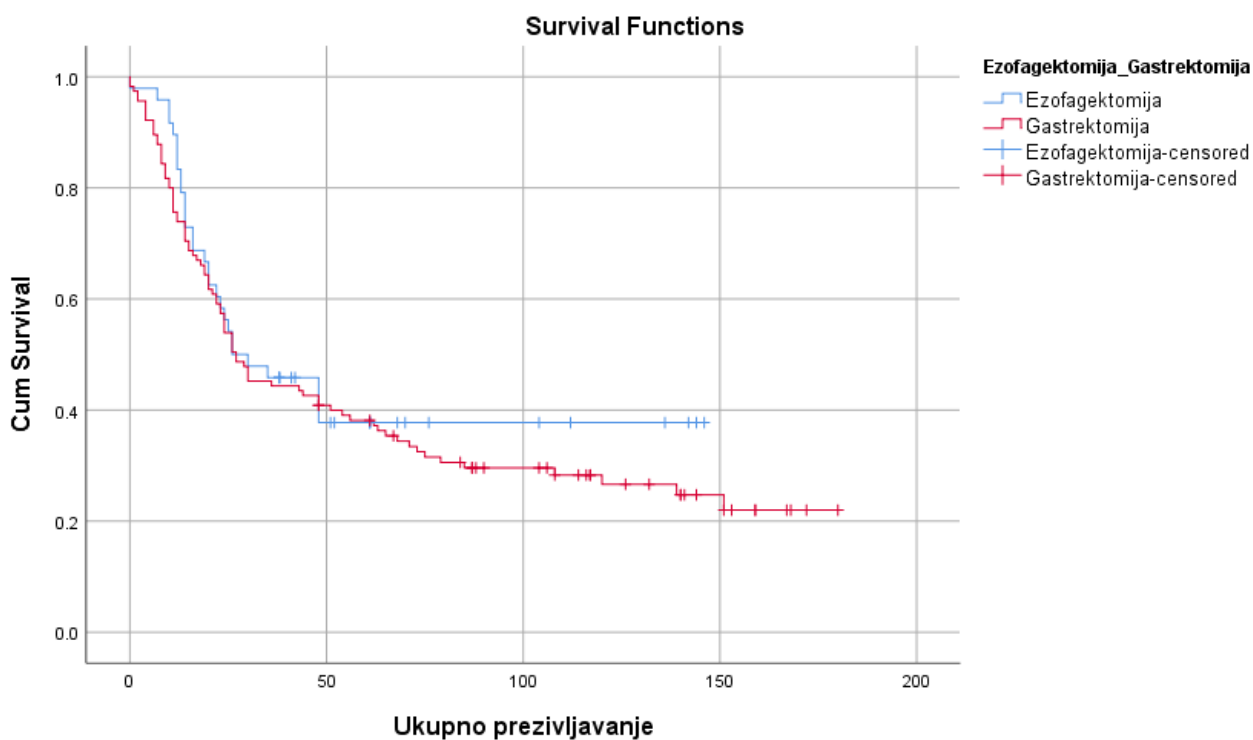
Mediana preživljavanja za celu kohortu je iznosila 27.0 meseci (95% CI, 19.3-34.7) (Slika 21).

Slika 21. Kaplan Meier-ova kriva OS-a



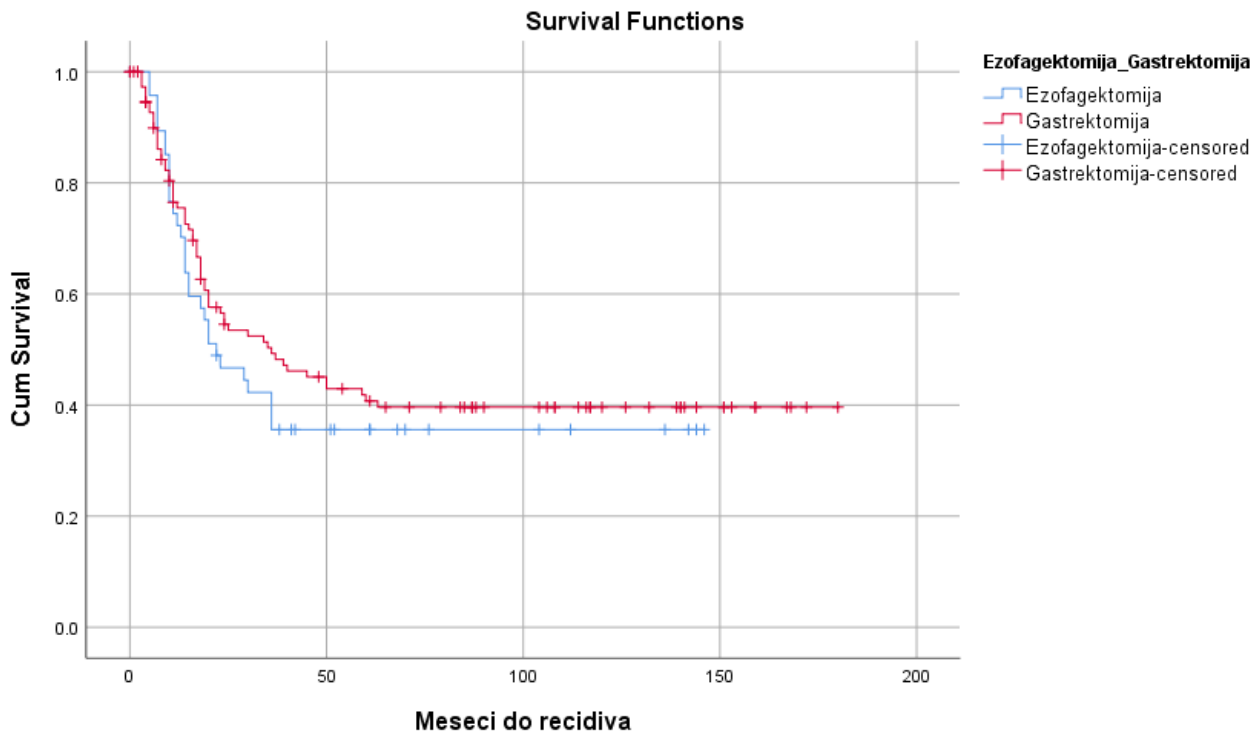
Između grupe ezofagektomija i proširena totalna gastrektomija nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju (mediana 26.0 meseci nakon ezofagektomije, 95% CI 7.7 – 44.3 versus 27.0 meseci nakon totalne gastrektomije, 95% CI 17.9 – 36.1, $p=0.493$) (Slika 22). Petogodišnje preživljavanje se takođe nije razlikovalo između ova dva operativna pristupa (29.3% nakon ezofagektomije versus 37.2% nakon gastrektomije; $p=0.364$).

Slika 22. Kaplan Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja dva operativna pristupa



Osim ukupnog preživljavanja kao krajnjeg ishoda, uradjena je i *Kaplan Meierova* analiza DFS-a. U pogledu DFS-a, takođe nije bilo statistički značajne razlike između grupa ezofagektomija i gastrektomija (mediana 22.0 meseca nakon ezofagektomije, 95% CI 8.8 – 35.1 versus 36.0 meseci nakon totalne gastrektomije, 95% CI 16.7 – 55.3, $p=0.463$) (Slika 23)

Slika 23. Kaplan Meier-ova kriva DFS-a dva operativna pristupa



Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza

Rezultati univarijantne regresione analize sa OS-om i DFS-om kao krajnjim ishodom su prikazani u tabeli 12.

Tabela 12. Univarijantna regresiona analiza prema OS-u i DFS-u

Variabla	Ukupno preživljavanje (OS)			Preživljavanje bez recidiva (DFS)		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Pol						
Muški vs ženski	1.392	0.849-2.283	0.190	1.514	0.856-2.618	0.154
Starost						
≤65 vs >65 godina	1.086	0.747-1.579	0.667	0.733	0.474-1.136	0.165
N stadijum (N0 ref.)			<0.001			<0.001
N1	0.910	0.336-2.462	0.852	2.116	0.568-7.880	0.264
N2	4.028	2.025-8.012	<0.001	9.451	3.312-26.970	<0.001
N3	8.294	4.250-16.188	<0.001	17.558	6.280-49.090	<0.001
T stadijum (T1-2 ref.)						
T3-4	10.640	1.484-76.273	0.019	23.408	0.450-576.625	0.054
TNM stadijum			<0.001			<0.001
Stadijum 2	0.562	0.151-2.095	0.391	0.691	0.097-4.903	0.711
Stadijum 3	4.464	1.809-11.018	0.001	8.921	2.192-36.311	0.002
Komorbiditet	1.389	0.951-2.027	0.089	1.190	0.784-1.806	0.414
Komplikacije (CDC)	1.258	1.019-1.555	0.042	1.077	0.836-1.388	0.567
Transfuzija	1.126	0.777-1.631	0.530	1.220	0.808-1.841	0.345
Operativni pristup						
Ezof. vs Gastrektomija	1.158	0.757-1.770	0.499	0.851	0.549-1.318	0.469
Limfovaskular inv.	7.857	2.887-21.382	<0.001	25.475	3.544-183.112	0.001
Venska inv.	2.657	1.748-4.036	<0.001	3.417	2.089-5.558	<0.001
Perineuralna inv.	2.992	1.998-4.482	<0.001	3.243	2.070-5.081	<0.001
CRM prema CAP						
CAP- vs CAP+	1.949	1.126-3.374	0.017	1.977	1.096-3.566	0.023
CRM prema RCP						
RCP- vs RCP+	1.328	0.900-1.959	0.153	1.571	1.028-2.398	0.037

Kao značajni prognostički faktori u univarijantnoj regresionoj analizi sa ukupnim preživljavanjem kao krajnjim ishodom su se pokazali: N stadijum ($p<0.001$), T stadijum ($p=0.019$), TNM stadijum ($p<0.001$), postoperativne komplikacije ($p=0.042$), Limfovaskularna invazija ($p<0.001$), Venska invazija ($p<0.001$), Perineuralna invazija ($p<0.001$), i CRM prema CAP kriterijumu ($p=0.017$). Hirurški pristup (ezofagektomija vs gastrektomija) nije imao uticaj na preživljavanje u univarijantnoj analizi.

U univarijantnom modelu sa DFS kao krajnjim ishodom su se izdvojili: N stadijum ($p<0.001$), TNM stadijum ($p<0.001$), Limfovaskularna invazija ($p=0.001$), Venska invazija ($p<0.001$),

Perineruralna invazija ($p<0.001$), CRM prema CAP kriterijumu ($p=0.023$) i CRM prema RCP kriterijumu ($p=0.037$).

U multivarijantni model (Cox proportional hazard model) su uključeni faktori koji su pokazali statistički značajnost u univarijantnom modelu. Kao nezavisni prediktori ukupnog preživljavanja i DFS-a se izdvojio samo N stadijum ($p<0.001$).

Stopa recidiva nakon ezofagektomije je iznosila 62.5%, i nije se razlikovala od stope recidiva nakon totalne gastrektomije gde je iznosila 53.0% ($p=0.268$)

Ova dva operativna pristupa se nisu razlikovala ni po stopama sistemskih ili lokalnih recidiva ($p=0.189$; $p=0.938$). U cilju što preciznijeg sagledavanja načina metastaziranja, lokalni recidivi su podeljeni na tri kategorije: medijastinalni recidiv, abdominalni recidiv i recidiv na anastomozi. Ni po jednoj kategoriji recidiva nije bilo statistički značajne razlike između pomenutih operativnih pristupa (Tabela 13).

Tabela 13. Način recidiviranja prema hirurškom pristupu

Način recidiviranja	Ezofagektomija	Gastrektomija	<i>p</i> value
Ukupni recidiv			
Da	30 (62.5%)	61 (53.0%)	0.268
Ne	18 (37.5%)	54 (47.0%)	
Sistemski recidiv			
Da	25 (52.1%)	47 (40.9%)	0.189
Ne	23 (47.9%)	68 (59.1%)	
Lokalni recidiv			
Da	11 (22.9%)	27 (23.5%)	0.938
Ne	37 (77.1%)	88 (76.5%)	
Medijastinalni recidiv			
Da	2 (4.2%)	6 (5.2%)	0.777
Ne	46 (95.8%)	109 (94.8%)	
Abdominalni recidiv			
Da	9 (18.8%)	19 (16.5%)	0.863
Ne	39 (81.2%)	96 (83.5%)	
Recidiv na anastomozi			
Da	0 (0%)	2 (1.7%)	0.358
Ne	48 (100%)	113 (98.3%)	

4.4 Uticaj cirkumferentne resekcione margine na pojavu lokalnog recidiva i ukupno preživljavanje pacijenata inicijalno operisanih zbog karcinoma jednjaka različitih lokalizacija

U ovu analizu su uključeni pacijenti sa karcinomom jednjaka T3 stadijuma bolesti različitih lokalizacija, oba histološka tipa (skvamocelularni i adenokarcinomi) koji su inicijalno radikalno operisani (bez neoadjuvantne terapije). Navedene kliničko-patološke kriterijume su ispunila 324 pacijenta, od kojih 270 muškaraca (83.3%) i 54 žene (16.7%). Osnovne demografske i patološke karakteristike ispitivane kohorte su prikazane u tabeli 14.

Tabela 14. Demografske i patološke karakteristike pacijenata

Varijable	CRM baziran na CAP			CRM baziran na RCP			
	N	Negativna	Pozitivna	p	Negativna	Pozitivna	p
Ukupno	324	279 (86,1)	45 (13,9)		164 (50,6)	160 (49,4)	
Pol				0,281			0,921
Muški	270	230	40		137	133	
Ženski	54	49	5		27	27	
Starost				0,310			0,043
≤ 70	263	224	39		126	137	
> 70	61	55	6		38	23	
Histološki tip				0,012			<0,001
Skvamocelularni	132	106	26		49	83	
Adenokarcinom	192	173	19		115	77	
Lokacija tumora				0,005			<0,001
Gornji	4	4	0		3	1	
Srednji	60	44	16		17	43	
Distalni	260	231	29		144	116	
Organ				0,005			<0,001
Jednjak	133	106	27		49	84	
Kardija	191	173	18		115	76	
Hirurški pristup				0,032			0,001
Ezofagektomija	198	164	34		85	113	
Gastrektomija	126	115	11		79	47	
Komorbiditet				0,766			0,906
ne	156	134	22		80	76	
da	162	141	21		82	80	
Max. dijametar u mm				0,633			0,051
Dijametar tumora				0,367			0,661
≤ 3,5 cm	34	31	3		16	18	
> 3,5 cm	290	248	42		148	142	
pN stadijum				0,008			0,357
N0	53	50	3		25	28	
N1	68	63	5		38	30	
N2	96	83	13		53	43	
N3	107	83	24		48	59	
TNM stadijum				0,057			0,566
Stadijum 2	53	50	3		25	28	
Stadijum 3	270	228	42		139	131	
Gradus tumora				0,540			0,751
G1	97	84	13		47	50	

G2	137	121	16		69	68
G3	89	74	15		48	41
Limfovaskular inv.				0,092		0,440
ne	39	37	2		22	17
da	285	242	43		142	143
Venska inv.				0,033		0,888
ne	141	128	13		72	69
da	183	151	32		92	91
Perineural inv.				0,008		0,098
ne	195	176	19		106	89
da	129	103	26		58	71
Adjuvant terapija				<0,001		0,001
ne	136	130	6		83	53
da	188	149	39		107	81
Lokal. recidiv				0,006		0,045
Ne	235	210	25		127	108
Da	89	69	20		37	52
Sistemski recidiv				0,494		0,195
Ne	195	170	25		93	102
Da	129	109	20		71	58

Resekcioni status

Prema CAP kriterijumima, 45 pacijenata (13.9%) je imalo pozitivnu cirkumferentnu resekcionu marginu (CRM), u odnosu na 160 pacijenata (49.4%) koliko je bilo pozitivno prema kriterijumima RCP (tabela 14).

Ukupno preživljavanje (OS) prema CAP kriterijumima

Rukovodeći se kriterijumima CAP-a, pacijenti kod kojih je postignuta negativna margina (CAP-) su imali značano duže ukupno preživljavanje u odnosu na pacijente koji su bili CAP+. Mediana preživljavanja CAP- pacijenata (n=279) je iznosila 29.0 meseci, a CAP+ (n=45) samo 12.0 meseci (HR 2.714; 95% CI 1.923 – 3.829; $p < 0.001$) (Slika 24, Tabela 15).

U cilju ispitivanja da li je uticaj CRM na ukupno preživljavanje zavistan od N statusa uradili smo subanalizu prema N stadijumu. Pacijenti su podeljeni u 4 podgrupe (T3N0, T3N1, T3N2 i T3N3). U grupi T3N0 (n=53) nije bilo razlike u preživljavanju između CAP- i CAP+ pacijenata ($p=0.08$). Iako je preživljavanje CAP- pacijenata bilo značajno duže u odnosu na CAP+ pacijente (151.0 meseci vs 14.0 meseci) razlika nije dostigla statističku značajnost zbog malog broja CAP+ pacijenata u ovoj grupi (n=3). Slični rezultati su dobijeni i u T3N1 grupi (n=68). Mediana preživljavanja u ovoj grupi je iznosila 52.0 meseca za CAP- pacijente (n=63) a 10.0 meseci za

CAP+ pacijente (n=5). U T3N2 i T3N3 grupi, analizom preživljavanja je utvrđena statistički značajna razlika između CAP- i CAP+ pacijenata (p=0.002 and 0.02) (Tabela 15).

Slika 24. Kaplan Meier-ove krive OS-a prema CAP kriterijumima

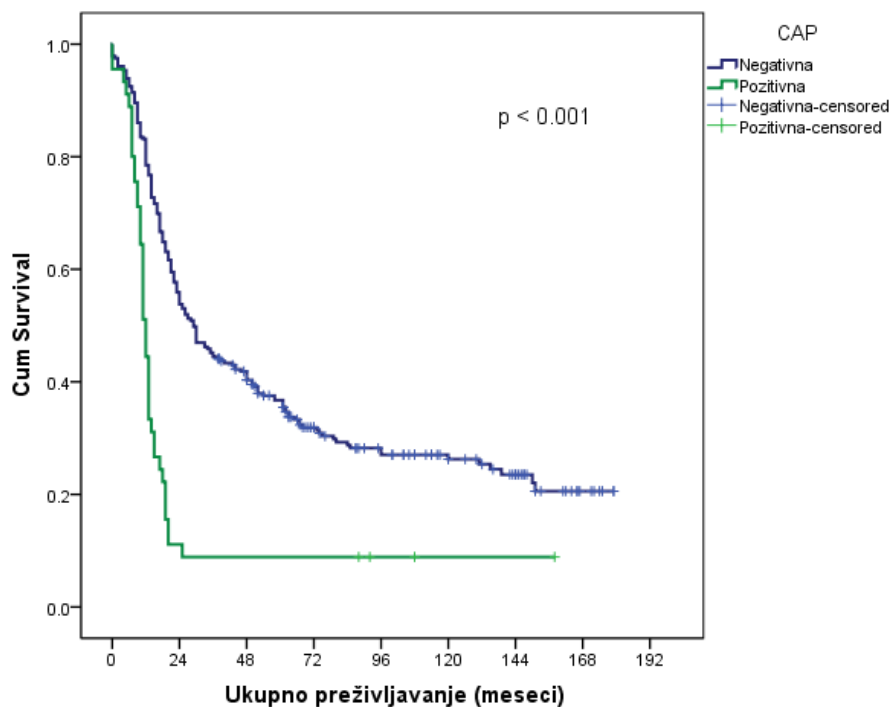


Tabela 15. OS, LRFs i preživljavanje bez udaljenih metastaza (DMFS) prema N stadijumu

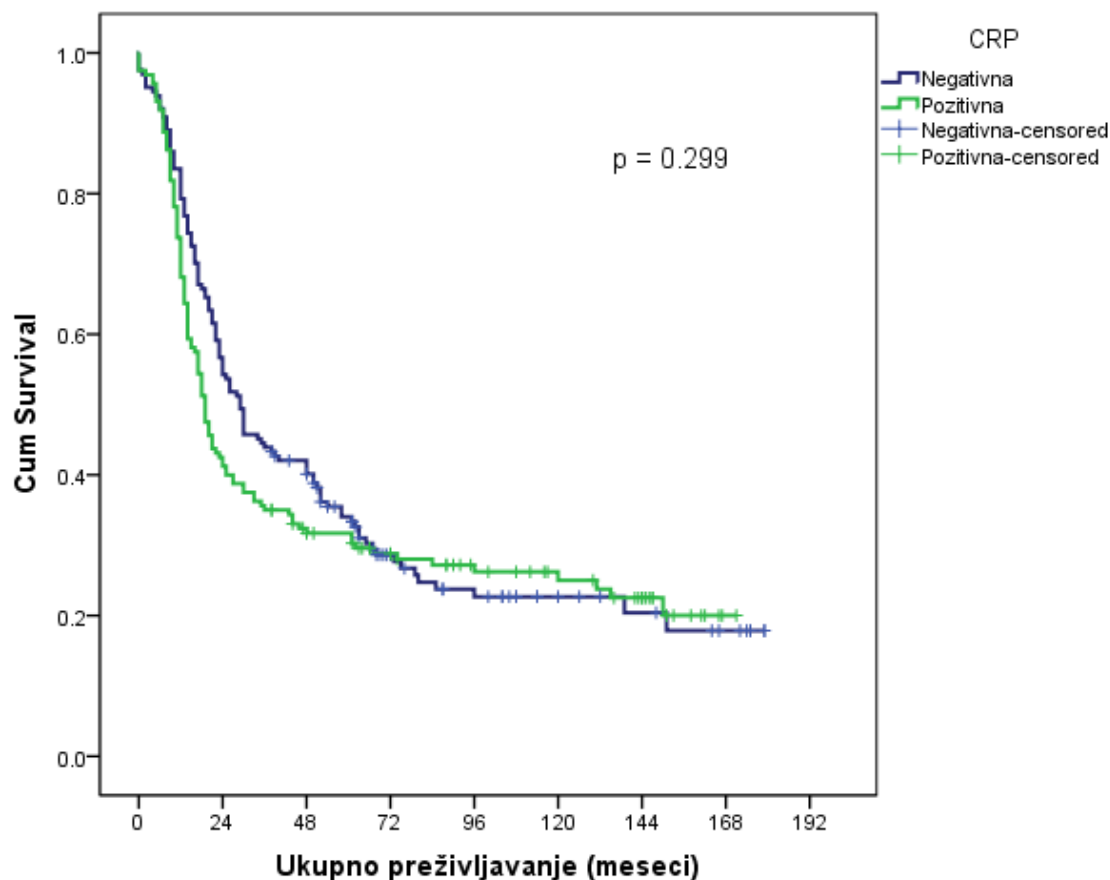
CRM baziran na N stadijumu i analiza preživljavanja												
	Broj pacijenata		Mediana OS-a u mesecima		p	LRFs*		p	DMFS*		p	
	N	Neg. (-)	Poz. (+)	Neg. (-)		Poz. (+)	Neg. (-)		Poz. (+)	Neg. (-)		Poz. (+)
CRM po CAP-u												
Svi pacijenti	324	279 (86.1)	45 (13.9)	29.0	12.0	<0.001	125.1±5.4	68.8±14.1	<0.001	101.1±5.5	52.0±13.7	<0.001
T3N0	53	50 (94.3)	3 (5.7)	151.0	14.0	0.08	164.7±6.8	61.3±21.8	0.062	148.3±9.2	49.0±29.6	0.160
T3N1	68	63 (92.6)	5 (7.4)	52.0	10.0	0.06	135.9±10.0	82.5±22.1	0.620	126.2±10.6	48.0±27.2	0.124
T3N2	96	83 (86.5)	13 (13.5)	27.0	12.0	0.002	106.2±26.6	26.6±13.6	<0.001	85.4±9.5	33.7±13.9	0.007
T3N3	107	83 (77.6)	24 (22.4)	16.0	11.0	0.02	68.4±9.3	68.8±19.3	0.013	40.8±6.8	42.2±18.4	0.397
CRM po RCP-u												
Svi pacijenti	324	164 (50.6)	160 (49.4)	29.0	19.0	0.30	127.2±7.2	104.1±7.3	0.016	93.3±7.1	97.0±7.3	0.888
T3N0	53	25 (47.2)	28 (52.8)	151.0	131.0	0.57	164.9±9.5	152.3±10.1	0.708	145.2±13.4	140.6±12.2	0.943
T3N1	68	38 (55.9)	30 (44.1)	52.0	21.0	0.29	137.5±12.7	123.2±13.8	0.579	124.0±13.4	115.1±14.9	0.770
T3N2	96	53 (55.2)	43 (44.8)	21.0	23.0	0.36	102.4±13.6	86.4±11.9	0.352	68.0±11.6	89.9±12.0	0.300
T3N3	107	48 (44.9)	59 (55.1)	17.0	12.0	0.11	67.8±10.1	56.5±13.0	0.011	35.7±6.8	45.1±11.4	0.642

(*u kolonama LRFs i DMFS su navedene srednje vrednosti (mean) jer mediane nisu dostignute)

Ukupno preživljavanje (OS) prema RCP kriterijumima

Kada su pacijenti grupisani na osnovu RCP kriterijuma, nije bilo statistički značne razlike u dužini preživljavanja između RCP- i RCP+ pacijenata. Mediana preživljavanja RCP- pacijenata (n=164) je iznosila 29.0 meseci, dok je u RCP+ grupi (n=160) iznosila 19.0 meseci (HR 1.141; 95% CI 0.886 – 1.469; $p=0.306$) (Slika 25). Osim toga, nije postojala statistički značajna razlika ni u jednog podgrupi koja je formirana na osnovu N stadijuma (T3N0 ($p=0.57$), T3N1 ($p=0.29$), T3N2 ($p=0.36$), T3N3 ($p=0.11$)). (Tabela 15).

Slika 25. Kaplan Meier-ove krive OS-a prema RCP kriterijumima



Način recidiviranja baziran na CAP kriterijumu

Tokom perioda praćenja, recidiv se javio kod ukupno 218/324 pacijenta (67.3%). Recidiv se javljao znatno češće kod CAP+ pacijenata (88.9%) u odnosu na CAP- pacijente (63.8%) ($p=0.001$). Lokalni recidiv, koji je u našoj studiji definisan kao lokoregionalni relaps bolesti u medijastinumu ili abdomenu, je dijagnostikovao kod 89/324 pacijenta (27.5%). Lokalni recidiv se kao i ukupni recidiv javljao znatno češće kod CAP+ pacijenata (20/45), u poređenju sa CAP- pacijentima (69/279) ($p=0.006$) (Tabela 16).

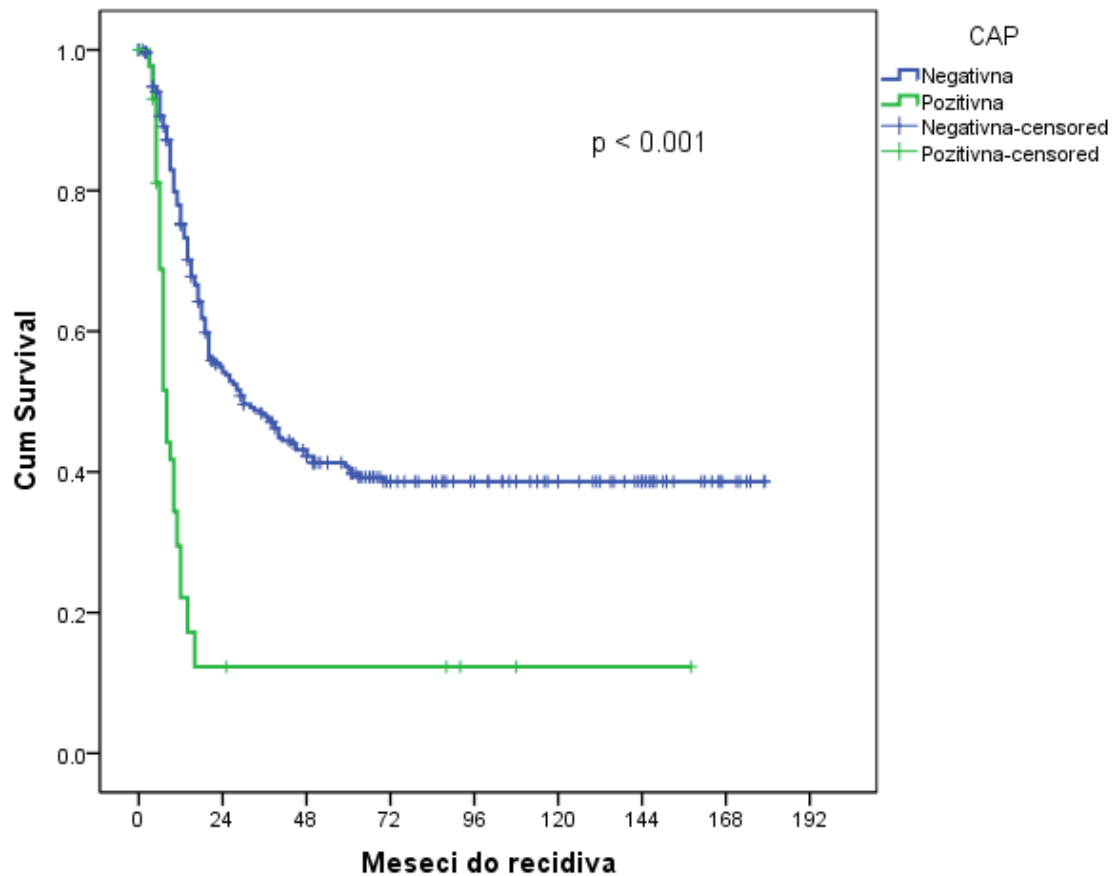
Tabela 16. Način recidiviranja prema CAP i CRP kriterijumima

Način recidiviranja	CAP- n i n(%)	CAP+ n i n(%)	<i>p</i>	RCP- n i n(%)	RCP+ n i n(%)	<i>p</i>
Ukupni recidiv	178/279 (63.8%)	40/45 (88,9%)	0.001	108/164 (65.9%)	108/160 (67.5%)	0.214
Lokalni recidiv	69/279 (24.7%)	20/45 (44.4%)	0.006	37/164 (22.6%)	52/160 (32.5%)	0.045
Medijastinalni recidiv	41/279 (14.7%)	16/45 (35.6%)	0.002	20/164 (12.2%)	37/160 (23.1%)	0.013
Abdominalni recidiv	28/279 (10.04%)	4/45 (8.9%)	1.000	17/164 (10.4%)	15/160 (9,4%)	0.853
Udaljene metastaze	109/279 (39.1%)	20/45 (44.4%)	0.494	71/164 (43.3%)	58/160 (36.3%)	0.195

Da bi smo u potpunosti rasvetlili način metastaziranja i utvrdili značaj CRM-a, uradili smo dodatnu subanalizu lokalnih recidiva tako što smo ih podelili na medijastinalne i abdominalne recidive. Tu smo takođe zabeležili statistički značajnu razliku u stopi medijastinalnih recidiva između CAP- i CAP+ pacijenata (14,7% versus 35,6%, $p=0.002$), ali ne i u stopi abdominalnih recidiva (10,04 % versus 8,9%, $p=1.000$). Sistemski recidiv (udaljene metastaze) se javio kod 129/324 pacijenta (39.8%). Po pitanju stope udaljenih metastaza, takođe nije bilo razlike između CAP- i CAP+ pacijenata (39,1% versus 44,4%, $p=0.494$) (Tabela 16).

CAP+ pacijenti su imali značajno kraći period bez recidiva (DFS) u odnosu na CAP- pacijente (mediana nije dostignuta; HR 3.373; 95% CI 2.324 – 4.897; $p<0.001$), i značajno kraći period bez lokalnog recidiva (*Local Recurrence Free Survival – LRFS*) (mediana nije dostignuta; HR 4.023; 95% CI 2.411 – 6.712; $p<0.001$). (Tabela 15, Slika 26 i 27).

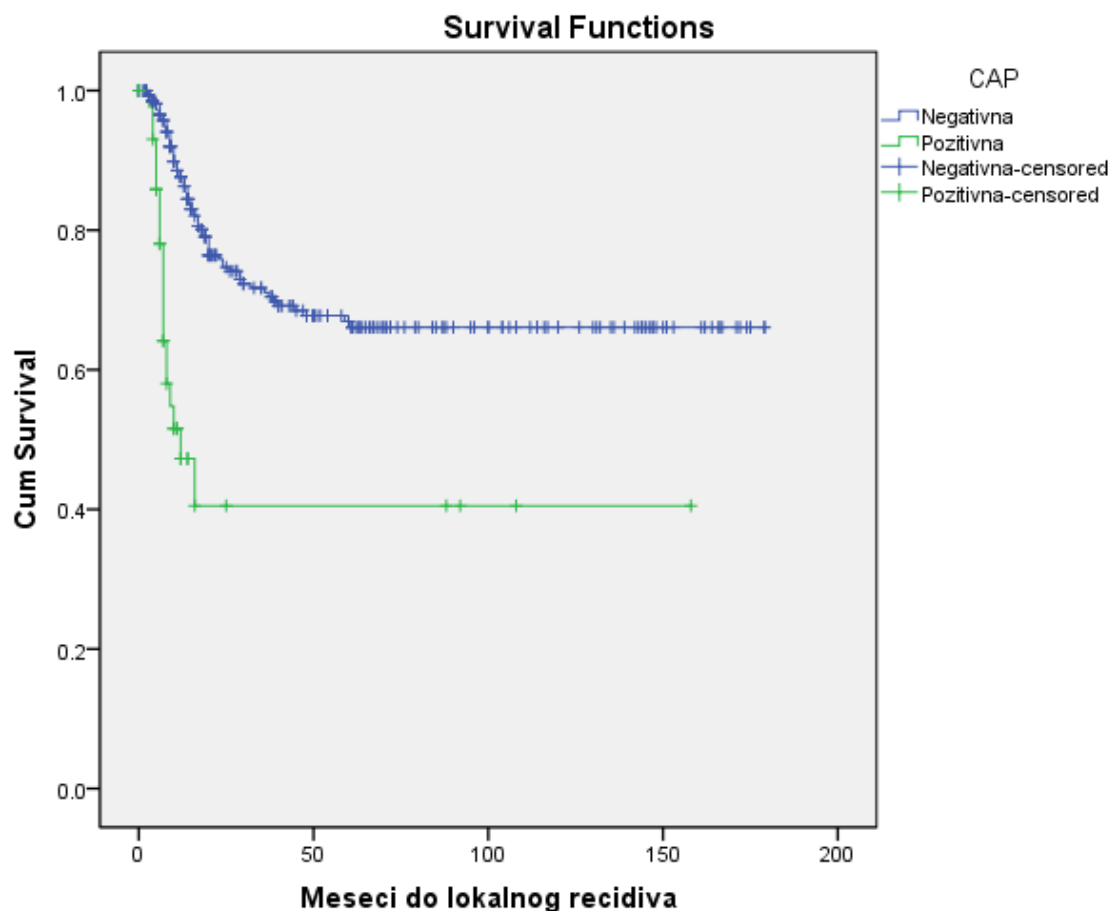
Slika 26. Kaplan Meier-ove krive DFS-a prema CAP kriterijumu



Način recidiviranja baziran na RCP kriterijumu

Gledajući po RCP kriterijumima, nije bilo značajne razlike u stopama ukupnog recidiva između RCP- pacijenata (65.9%) i RCP+ pacijenata (67.5%) ($p=0.214$). RCP+ pacijenti su češće imali lokalni recidiv (32.5%) u odnosu na RCP- pacijente (22.6%) ($p=0.045$) (Tabela 16).

Slika 27. Kaplan Meier-ove krive LRFS-a prema CAP kriterijumu



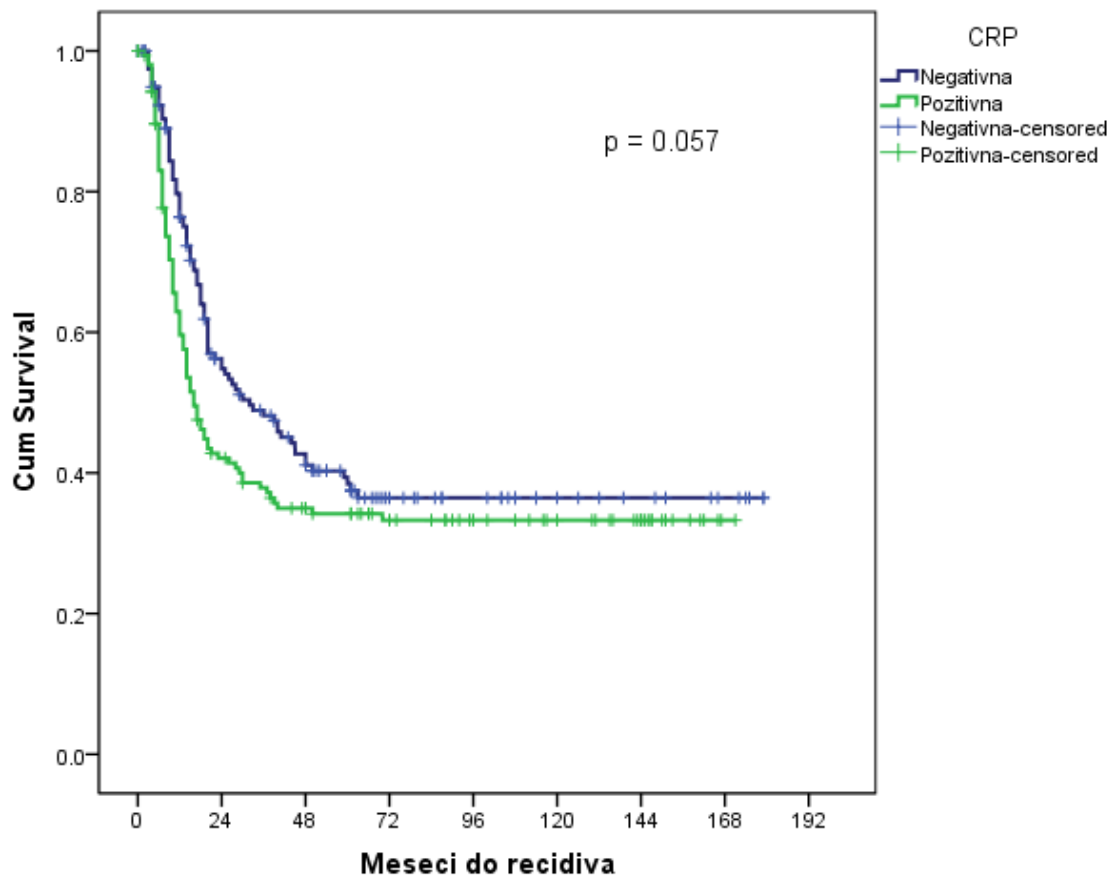
Ova razlika je posledica različitih stopa medijastinalnih recidiva, koji su bili značajno češći u RCP+ grupi (23.1%) u odnosu na RCP- grupu (12.2%) ($p=0.013$). Nasuprot medijastinalnim recidivima, nije bilo statistički značajne razlike u stopi abdominalnih recidiva i udaljenih metastaza između RCP- i RCP+ pacijenata ($p=0.853$; $p=195$) (Tabela 16).

Preživljavanje bez recidiva (DFS) se takođe nije razlikovao između RCP- i RCP+ pacijenata (mediana nije dostignuta; HR 1.314; 95% CI 0.987 – 1.749; $p=0.061$). RCP + pacijenti su imali značajno kraće preživljavanje bez lokalnog recidiva (LRFS) u odnosu na RCP- pacijente (mediana nije dostignuta; HR 1.677; 95% CI 1.100 – 2.558; $p=0.016$)(Slike 28 i 29).

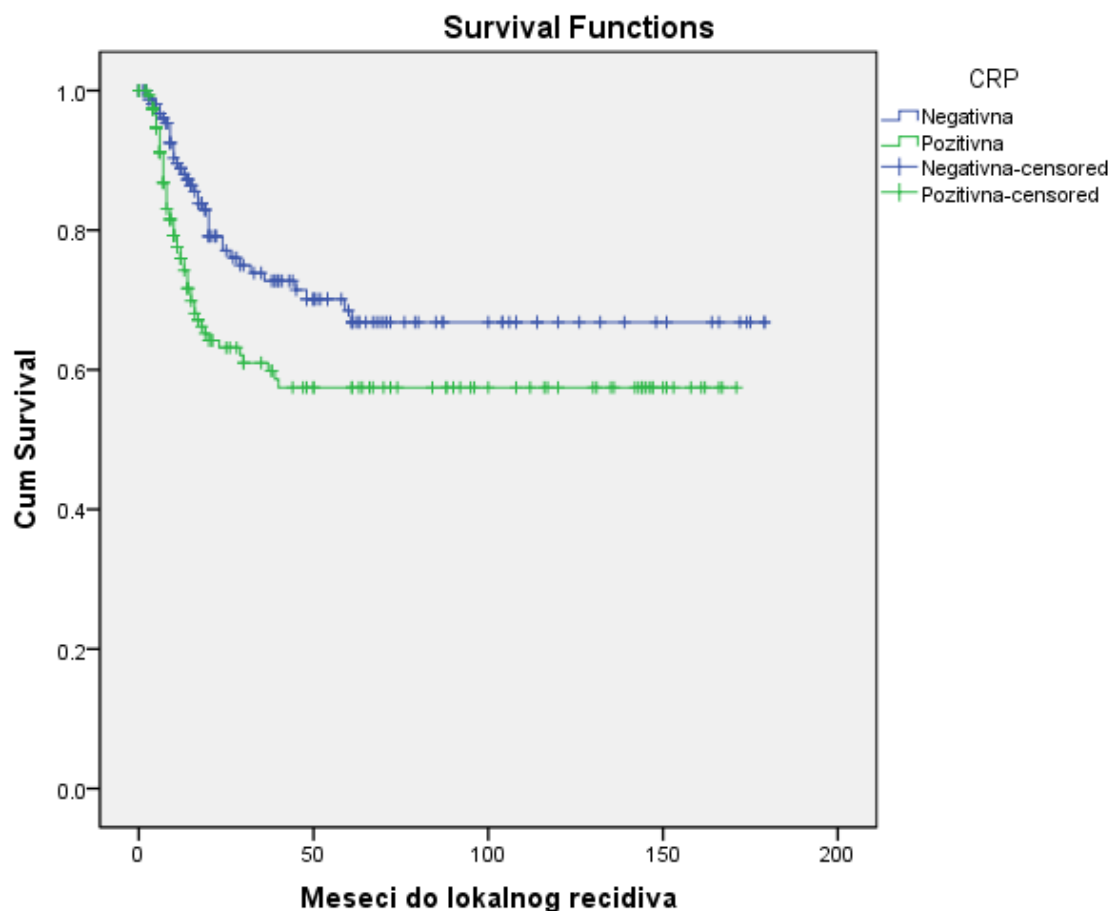
Hirurški pristup

Ezofagektomija je urađena kod 198 pacijenata. Na osnovu CAP kriterijuma, kod 164 pacijenta CRM je bila negativna (82.8%), a kod 34 (17.2%) pozitivna. Proširena totalna gastrektomija je primenjena kod 126 pacijenata, od kojih je njih 115 (91.3%) bilo CRM negativno, a 11 (8.7%) CRM pozitivno. Između ove dve grupe je postojala statistički značajna razlike u pozitivnosti CRM-a prema CAP kriterijumima ($p=0.032$).

Slika 28. Kaplan Meier-ove krive DFS-a prema CRP kriterijumu

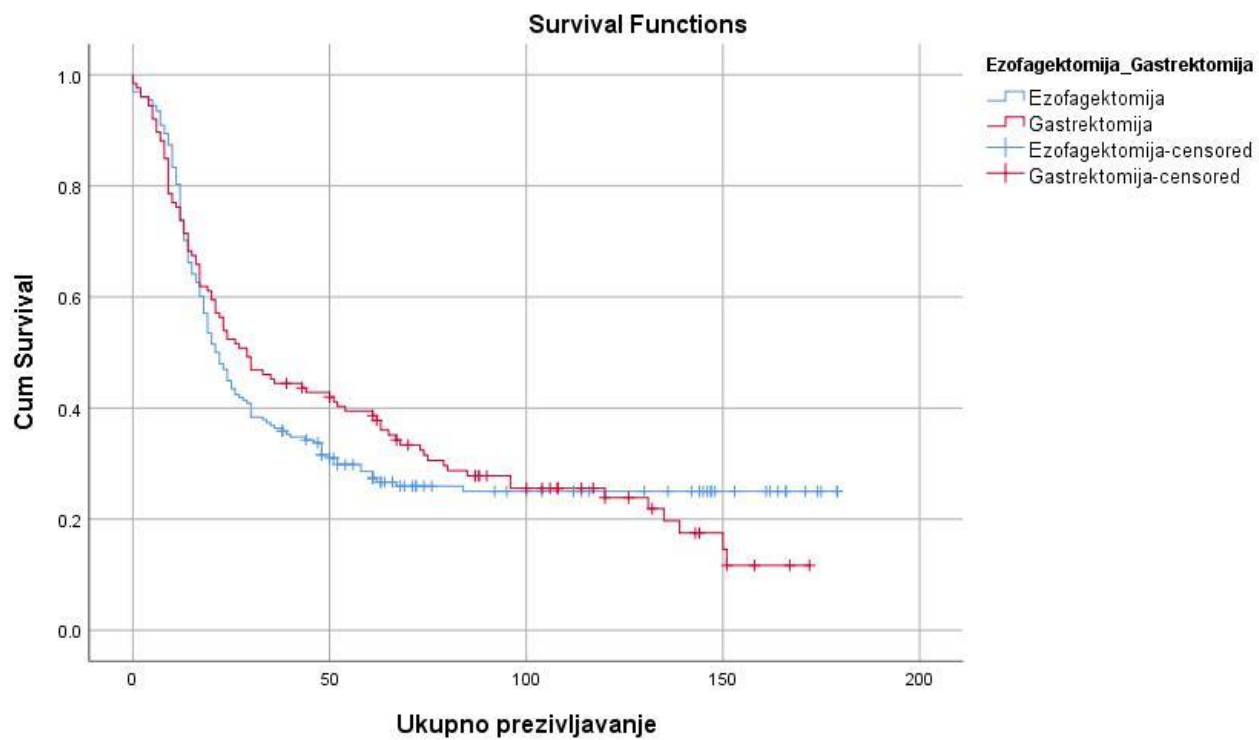


Slika 29. Kaplan Meier-ove krive LRFS prema CRP kriterijumu

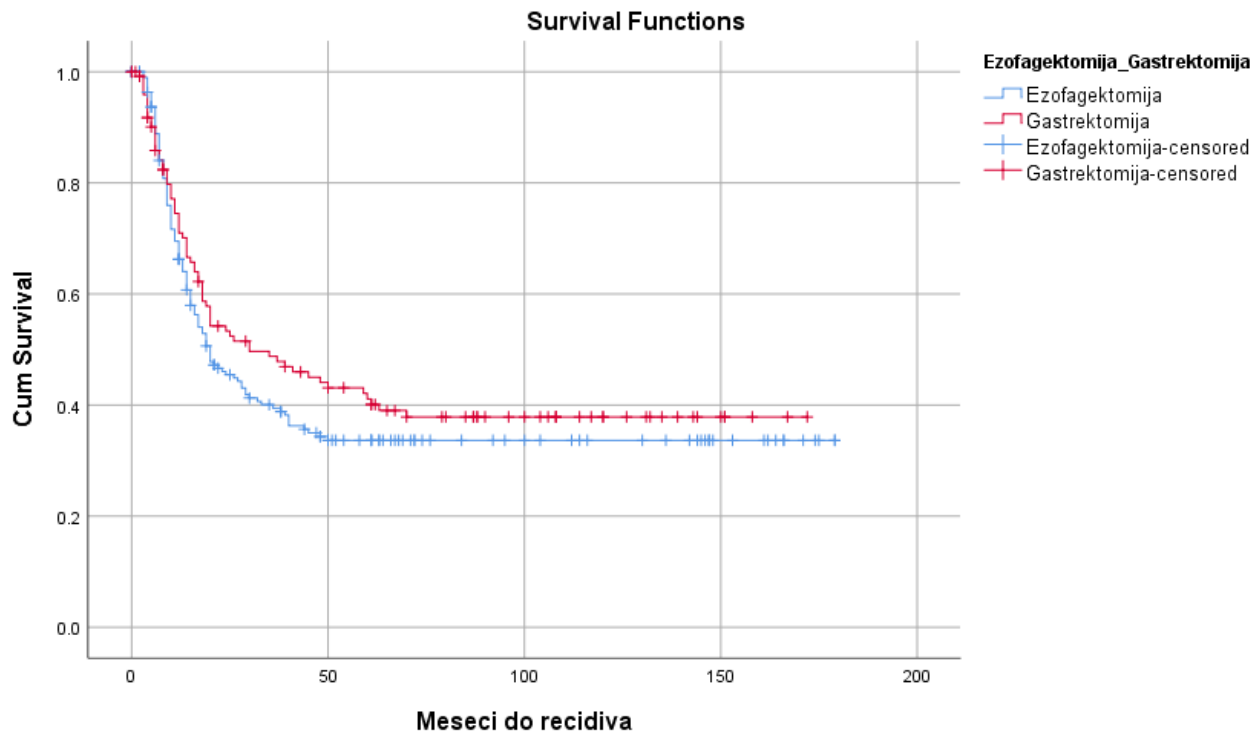


Na osnovu RCP kriterijuma, 85 pacijenata (42.9%) operisanih ezofagektomijom je bilo CRM negativno, dok je 113 pacijenata (57.1%) bilo CRM pozitivno. U grupi proširenih totalnih gastrektomija, 79 pacijenata (62.7%) je imalo negativan CRM, a 47 pacijenata (37.3%) pozitivan CRM. I po RCP kriterijumu je postojala statistički značajna razlika između ova dva hirurška pristupa ($p=0.001$). Međutim, nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez recidiva između ova dva hirurška pristupa (Ezofagektomija versus Gastrektomija: 21,0 vs 29,0 meseci, $p=0,696$; 20,0 vs 30,0 months, $p=0,285$). (Slike 30 i 31).

Slika 30. Kaplan Meier-ove krive OS-a prema hirurškom pristupu ($p=0.696$)



Slika 31. Kaplan Meier-ove krive DFS-a prema hirurškom pristupu ($p=0.285$)



Treba napomenuti da su pacijenti operisani proširenom totalnom gastrektomijom imali značajno uznapređovalije N stadijume u odnosu na pacijente operisane ezofagektomijom ($p=0.009$).

Lokalni recidiv se javio kod 64 pacijenta (32.3%) u grupi ezofagektomija, dok se u grupi proširenih totalnih gastrektomija javio kod 25 pacijenata (19.8%) ($p=0.014$).

Univarijantna i multivarijantna regresiona analiza

U cilju identifikovanja varijabli od značaja za prognozu, i potpunog rasvetljavanja uticaja pozitivnosti CRM-a prema kriterijumima CAP i RCP, urađena je univarijantna a potom i multivarijantna regresiona analiza sa tri krajnja ishoda: ukupno preživljavanje (OS),

preživljavanje bez recidiva (DFS) i preživljavanje bez lokalnog recidiva (LRFS). Rezultati univarijantne regresije su prikazani u tabeli 17.

Kao faktori od značaja sa OS u univarijantnoj analizi su se pokazali: Pol ($p=0.005$;HR=0.596;95%CI 0.416-0.853), N stadijum ($p<0.001$), TNM stadijum ($p<0.001$;HR=3.404;95%CI 2.189-5.295), Gradus tumora ($p=0.014$), Limfovaskularna invazija ($p<0.001$;HR=3.151;95%CI 1.895-5.239), Venska invazija ($p<0.001$;HR=2.068;95%CI 1.587-2.694), Perineuralna invazija ($p<0.001$;HR=1.945;95%CI 1.505-2.514), CRM po CAP kriterijumu ($p<0.001$;HR=2.714;95%CI 1.923-3.829) i primena adjuvantne terapije ($p<0.001$;HR=1.970;95%CI 1.501 – 2.584).

Faktori od značaja u univarijantnoj analizi su stavljeni u multivarijantni model, a kao nezavisni prediktori OS-a su se izdvojili: Pol ($p=0.005$;HR=0.578; 95%CI 0.395-0.847), N stadijum – N2 ($p=0.011$; HR=2.121; 95% CI 1.190-3.780 i N3 ($p<0.001$;HR=3.266; 95% CI 1.794-5.945), CAP ($p<0.001$;HR=2.152; 95% CI 1.497-3.095).

U univarijantnoj analizi sa DFS-om kao krajnjim ishodom, kao značajni faktori su se izdvojili: Pol ($p=0.004$;HR=0.536; 95%CI 0.349-0.823), N stadijum ($p<0.001$), TNM stadijum ($p<0.001$;HR=4.002; 95%CI 2.317-6.912), Gradus tumora ($p=0.026$), Limfovaskularna invazija ($p<0.001$;HR=2.970; 95%CI 1.689-5.224), Venska invazija ($p<0.001$;HR=2.232; 95%CI 1.648-3.022), Perineuralna invazija ($p<0.001$;HR=2.308; 95% CI 1.731-3.077), CRM po CAP kriterijumu ($p<0.001$;HR=3.373; 95% CI 2.324-4.897) i primena adjuvantne terapije ($p<0.001$;HR=3.140; 95% CI 2.244 – 4.393).

Kao nezavisni preiktori DFS-a u multivarijantnom modelu su se pokazali: Pol ($p=0.006$; HR=0.528; 95%CI 0.336-0.829), N status – N2 ($p=0.008$;HR=2.656; 95%CI 1.291-5.462) i N3 ($p<0.001$;HR=4.276; 95%CI 2.039-8.966), CRM prema CAP kriterijumu ($p<0.001$;HR=2.598; 95%CI 1.746-3.867).

Multivarijantni model za LRFS je kao nezavisne prediktore izdvojio: N stadijum-N3 ($p=0.007$;HR=4.735; 95%CI 1.538-14.575) i CRM prema CAP kriterijumu ($p=0.006$;HR=2.403; 95%CI 1.292-4.471)

Tabela 17. Univarijantna regresiona analiza za OS, DFS i LRFS

Varijabla	OS			DFS			LRFS		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Pol Muški vs ženski	0.596	0.416-0.853	0.005	0.536	0.349-0.823	0.004	0.474	0.245-0.916	0.026
Starost ≤70 vs >70 godina	1.234	0.902-1.689	0.189	0.949	0.649-1.388	0.786	1.105	0.651-1.876	0.711
Histološki tip SCC vs AC	0.959	0.741-1.240	0.749	0.934	0.699-1.248	0.644	0.539	0.355-0.818	0.004
Lokalizacija tumora Srednji Distalni	0.511 0.586	0.183-1.429 0.217-1.580	0.201 0.291	0.918	0.667-1.263	0.598	0.603	0.404-0.900	0.013
Organ Jednjak vs Kardija	0.946	0.732-1.223	0.674	0.917	0.687-1.225	0.559	0.541	0.356-0.821	0.004
Hirurški pristup Ezofag. vs Gastrekt.	0.950	0.734-1.230	0.700	0.853	0.635-1.147	0.292	0.573	0.361-0.911	0.018
Komorbiditet	1.224	0.950-1.579	0.118	1.057	0.793-1.410	0.704	1.083	0.711 – 1.649	0.710
Max. dijametar u mm	1.002	0.997-1.007	0.352	1.003	0.997-1.008	0.308	1.002	0.994-1.010	0.668
Dijametar tumora ≤3,5 cm vs > 3,5 cm	1.238	0.805-1.903	0.331	1.214	0.755-1.950	0.424	1.197	0.601-2.386	0.609
N stadijum (N0 ref.) N1 N2 N3	1.990 3.257 5.835	1.189-3.330 2.021-5.249 3.641-9.351	0.009 <0.001 <0.001	2.068 3.617 7.440	1.096-3.901 2-016-6.490 4.199-13.183	0.025 <0.001 <0.001	2.855 4.974 8.817	1.037-7.858 1.926-12.848 3.446-22.556	0.042 0.001 <0.001
TNM stadijum 3 vs 2	3.404	2.189-5.295	<0.001	4.002	2.317-6.912	<0.001	5.242	2.122-12.952	<0.001
Gradus tumora G2 vs G1 G3 vs G1	1.446 1.524	1.056-1.979 1.084-2.142	0.021 0.015	1.466 1.645	1.022-2.103 1.118-2.419	0.037 0.011	1.687 1.450	1.003-2.839 0.807-2.605	0.049 0.214
Limfovaskular inv.	3.151	1.895-5.239	<0.001	2.970	1.689-5.224	<0.001	4.553	1.668-12.432	0.003
Venska inv.	2.068	1.587-2.694	<0.001	2.232	1.648-3.022	<0.001	2.191	1.407-3.409	0.001
Perineural inv.	1.945	1.505-2.514	<0.001	2.308	1.731-3.077	<0.001	2.080	1.369-3.162	0.001
CRM prema CAP CAP+ vs CAP-	2.714	1.923-3.829	<0.001	3.373	2.324-4.897	<0.001	4.023	2.411-6.712	<0.001
CRM prema RCP RCP- vs RCP+	1.141	0.886-1.469	0.306	1.314	0.987-1.749	0.061	1.677	1.100-2.558	0.016
Adjuvantna terapija	1.970	1.501 – 2.584	<0.001	3.140	2.244 – 4.393	<0.001	3.149	1.921 – 5.159	<0.001

4.5 Prognostički značaj transfuzije alogene krvi nakon hirurškog lečenja karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza

Od ukupnog broja pacijenata u našoj kohorti (529), koji su radikalno operisani zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, za njih 90 (17.01%) nismo imali kompletne podatke o transfuziji krvi, zbog čega su isključeni iz dalje analize. Od preostalih 439 pacijenata, 11 pacijenata (2.1%) je isključeno zbog intrahospitalnog mortaliteta, a 19 (3.7%) zbog pozitivnih

resekcionih margina (R1 resekcija). Na kraju, za 409 pacijenata smo imali kompletne podatke o transfuziji i praćenju, što je činilo kohortu za ovu analizu.

U trenutku završetka perioda praćenja (septembar 2018. godine) 124 (30.3%) pacijenata je bilo živo. U grupi od 285 (69.7%) umrlih, njih 230 (80.8%) je umrlo od posledica osnovne bolesti (recidiv), 5 (1.7%) tokom primene hemioterapije, dok je 50 (17.7%) pacijenata umrlo od nekog drugog uzroka, nevezanog od karcinoma jednjaka.

Perioperativnu transfuziju krvi je primilo 170 pacijenata (41.6%), od kojih 106 (62.4%) manje od tri jedinice krvi, a njih 64 (37.6%) tri ili više jedinica. Maksimalan broj datih jedinica krvi je iznosio 9, koji je dat kod samo jednog pacijenta.

U poređenju sa grupom ne-transfundovanih pacijenata, transfundovani pacijenti su imali niže vrednosti perioperativnog hemoglobina, izraženije komorbiditete i uznapredovaliju bolest u smislu dijametra tumora, limfonodalnih metastaza, perineuralne invazije i potrebe za multiorganskom resekcijom. Transfundovani pacijenti su češće imali značajne postoperativne komplikacije (21.5%) u odnosu na 5.7% kod ne-transfundovanih, i značajno duže trajanje hospitalizacije (17 vs 15 dana, $p < 0.001$) (Tabela 18).

Tabela 18. Kliničko patološke karakteristike prema transfuzionom statusu

Varijabla	All patients- n(%) N=409	Non-transfused N=239	Transfused N=170	P -value
Pol				
Muški	333 (81.4)	199 (83.3)	134 (78.8)	0.30
Starost	59.9 (10.3)	59.1 (10.0)	61.0 (10.8)	0.07
Lokalizacija tumora				
Jednjak	197 (48.2)	122 (51.0)	75 (44.1)	0.19
Kardija	212 (51.8)	117 (49.0)	95 (55.9)	
Histološki tip				
Skvamocelularni	191 (46.8)	116 (48.7)	75 (44.1)	0.36
Adenokarcinom	217 (53.2)	122 (51.3)	95 (55.9)	
Tip operacije				
Ezofagektomija	263 (64.5)	158 (66.4)	105 (61.8)	0.35
Gastrektomija	145 (35.5)	80 (33.6)	65 (38.2)	
Multiorganska resekcija	25 (6.2)	7 (2.9)	18 (10.7)	0.003
Neoadjuvantna terapija	34 (8.3)	23 (9.6)	11 (6.5)	0.28
Gradus tumora				
G1	131 (33.1)	78 (33.6)	53 (32.3)	0.36
G2	235 (59.3)	133 (57.3)	102 (62.2)	
G3	30 (7.6)	21 (9.1)	9 (5.5)	
Limpfovaskular. inv.	321 (80.5)	181 (77.4)	140 (84.8)	0.073

Venska inv.	197 (50.1)	105 (46.1)	92 (55.8)	0.07
Perineuralna inv.	135 (34.4)	68 (29.7)	67 (40.9)	0.03
Max. diameter u mm	55.0 [40.0-74.0]	52.0 [40.0-70.0]	60.0 [45.0-82.5]	0.004
Dužina tumora				
≤ 3.5 cm	71 (17.5)	44 (18.6)	27 (16.0)	0.51
> 3.5 cm	335 (82.5)	193 (81.4)	142 (84.0)	
N- stadijum				
N0	80 (19.8)	56 (23.7)	24 (14.2)	0.04
N1	93 (23.0)	54 (22.9)	39 (23.1)	
N2	108 (26.7)	64 (27.1)	44 (26.0)	
N3	124 (30.6)	62 (26.3)	62 (36.7)	
T-stadijum				
T0	6 (1.5)	1 (0.4)	5 (2.9)	0.31
T1	35 (8.6)	22 (9.2)	13 (7.6)	
T2	51 (12.5)	31 (13.0)	20 (11.8)	
T3	269 (65.9)	156 (65.5)	113 (66.5)	
T4	47 (11.5)	28 (11.8)	19 (11.2)	
TNM-stadijum				
0, I, II	40 (10.5)	31 (13.9)	9 (5.7)	0.01
III, IV	342 (89.5)	192 (86.1)	150 (94.3)	
Komplikacije	39 (11.2)	13 (5.7)	26 (21.5)	< 0.001
Dužina hospitalizacije	15.0 [14.0-19.0]	15.0 [14.0-17.0]	17.0 [14.0-21.0]	< 0.001
ASA				
1	34 (8.5)	25 (10.7)	9 (5.4)	0.01
2	300 (75.0)	180 (76.9)	120 (72.3)	
3	65 (16.3)	28 (12.0)	37 (22.3)	
4	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	
Preop. hemoglobin (g/l)	132.0 [121.0-141.0]	138.0 [128.0-145.0]	121.0 [105.0-133.0]	<0.001
Komorbiditet	191 (47.8)	101 (43.2)	90 (54.2)	0.03
Adjuvantna terapija	233 (57.1)	128 (53.8)	105 (61.8)	0.11
Trajanje operacije	390.0 [330.0-450.0]	390.0 [320.0-450.0]	392.5 [340.0-450.0]	0.09

Transfuzija i klinički ishod

Ukupno preživljavanje (OS) cele kohorte je iznosilo 26.0 meseci (95% CI 20.7-31.3). Preživljavanje po TNM stadijumima (od I – IV) je iznosilo 96.0 (79.0-112.9), 91.8 (60.3 – 123.3), 52.0 (34.1 -69.9), i 16.0 (14.0-18.0) meseci resepektivno.

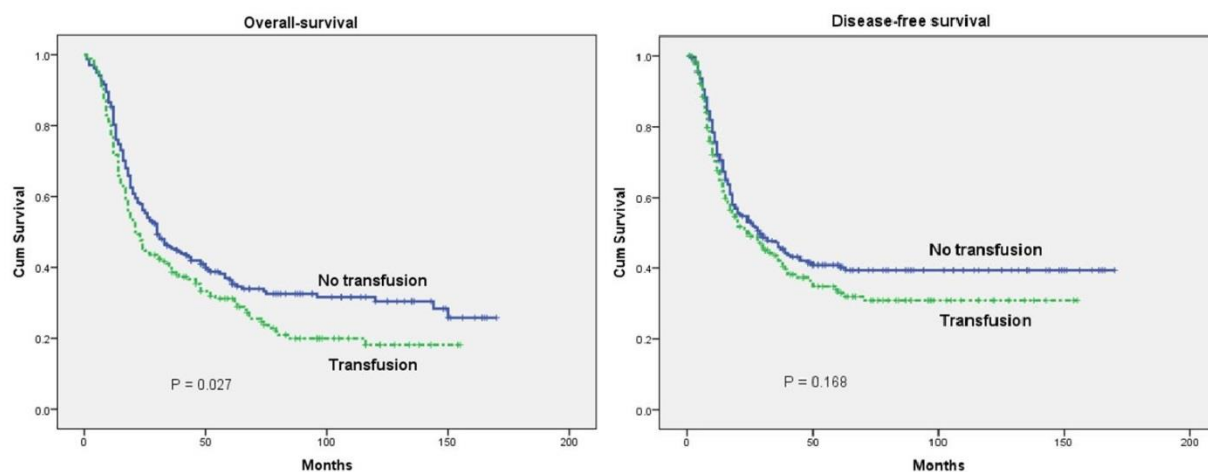
Nije bilo razlike u preživljavanju između pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza (24 versus 30 meseci; p=0.92).

Recidiv bolesti se tokom opservacionog perioda javio kod 236 (57.7%) pacijenata. Nije bilo razlike između karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza u incidence recidiva (110/197

(55.8%) versus 126/212 (59.4%); $p=0.46$), ali je bilo razlike između pojedinih TNM stadijuma (TNM III/IV vs TNM I/II; 221(64.6) vs 8(20%); $p<0.001$)

Kaplan Meier-ovom analizom preživljavanja je utvrđeno da je transfuzija krvi asocirana sa značajnim smanjenjem OS-a (21.0 vs. 30.0 meseci, Log-Rank Hi-kvadrat 4.90; $p=0.027$). Nasuprot tome, DFS se nije razlikovao između transfundovanih i ne-transfundovanih pacijenata (24.0 vs. 29.0 months; Log-Rank Chi-Square 1.90; $p=0.168$) (Slika 30).

Slika 30. Kaplan Meier-ove krive OS-a i DFS-a transfundovanih i ne-transfundovanih pacijenata



Univarijantnom regresionom analizom je utvrđeno da su osim transfuzije, gradus tumora, limfovaskularna invazija, venska invazija, perineuralna invazija, dižina tumora, N stadijum, TNM stadijum, hirurške komplikacije, komorbiditet i adjuvantna terapija značajni prediktori OS-a. Multivarijantna analiza, koristeći Cox-ov regresioni proporcionalni model, je kao nezavisne prediktoze preživljavanja izdvojila gradus tumora, perineuralnu invaziju, N stadijum, hirurške komplikacije i komorbiditet. Perioperativna transfuzija krvi se nije izdvojila kao nezavisni prediktor OS-a u celoj kohorti (HR 1.10; 95% CI 0.82-1.48; $p=0.50$) (Tabela 19).

Tabela 19. Multivarijantna regresiona analiza OS-a

Varijabla	HR (95% CI)	p-vrednost
Gradus tumora		
G2 versus G1	1.02 (0.74 – 1.41)	0.89
G3 versus G1	2.34 (1.35 – 4.06)	0.002
Lymfovaskularna invazija (+/-)	1.06 (0.63 – 1.79)	0.82
Venska invazija (+/-)	1.14 (0.80 - 1.63)	0.47
Perineuralna invazija (+/-)	1.80 (1.27 – 2.55)	0.001
Transfuzija	1.10 (0.82 – 1.48)	0.50
Adjuvantna terapija	0.81 (0.55 – 1.19)	0.28
TNM-stadijum		
III/IV versus I/II	1.73 (0.93 – 3.19)	0.08
N-stadijum		
N1 versus N0	1.74 (1.00 – 3.03)	0.05
N2 versus N0	2.65 (1.40 – 5.00)	0.003
N3 versus N0	4.44 (2.28 – 8.65)	<0.001
Dužina tumora		
≥ 3.5 cm versus < 3.5 cm	0.95 (0.64 – 1.40)	0.79
Komplikacije	1.76 (1.14 – 2.71)	0.01
Komorbiditet	1.36 (1.02 – 1.81)	0.04

Da bi smo u potpunosti rasvetlili eventualni uticaj transfuzije na preživljavanje, uradili smo dodatnu subanalizu njenog uticaja prema zahvaćenom organu (jednjak vs. kardija), tipu operacije (ezofagektomija vs gastrektomija), TNM stadijumu i N stadijumu (Tabela 20).

Tabela 20. Stratifikovana subanaliza OS-a

Varijabla	Ukupno preživljavanje (OS)		p vrednost
	Mediana (95% CI)		
	Transfundovani	Ne-transfundovani	
Organ			
Jednjak	18.0 (14.6-21.4)	30.0 (17.4-42.6)	0.005
Kardija	24.0 (13.1-34.9)	30.0 (21.9-38.1)	0.743
Tip operacije			
Ezofagektomija	22.0 (17.6-26.4)	30.0 (20.3-39.7)	0.029
Gastrektomija	21.0 (14.1-27.9)	30.0 (13.8-46.2)	0.392
TNM stadijum			
I,II	71.7 (53.4-90.0)*	108.2 (86.5-130.0)	0.164
III,IV	46.4 (37.6-55.1)	62.1 (52.7-71.5)	0.038
N stadijum			
N=0	73.1 (54.7-91.4)*	116.0 (97.5-134.5)	0.153
N>0	20.0 (15.8-24.2)	24.0 (18.0-30.0)	0.256

Pokazalo se da postoji razlika u ukupnom preživljavanju između transfundovanih i ne-transfundovanih pacijenata sa karcinomom jednjaka ($p=0.005$) i kod pacijenata koji su operisani ezofagektomijom ($p=0.003$). Zbog toga smo uradili dodatnu regresionu analizu (univarijantnu i multivarijantnu) u ovim grupama pacijenata da bi identifikovali nezavisne prediktore preživljavanja.

Osim transfuzije, u univarijantnoj analizi grupe karcinoma jednjaka (191 pacijent), kao značajni faktori su se izdvojili gradus tumora, perineuralna invazija, N stadijum, preoperativna vrednost hemoglobina i adjuvantna terapija. Kao nezavisni prediktori u multivarijantnoj analizi su se izdvojili samo gradus tumora, venska invazija, perineuralna invazija, preoperativna vrednost hemoglobina i N stadijumum (Tabela 21).

Tabela 21. Multivarijantna analiza OS-a za karcinom jednjaka

Varijabla	HR (95% CI)	p-vrednost
Gradus tumora		
G2 versus G1	1.29 (0.87 – 1.92)	0.21
G3 versus G1	2.21 (1.13 - 4.33)	0.02
Lymfovaskularna invazija (+/-)	0.94 (0.53 – 1.65)	0.83
Venska invazija (+/-)	1.64 (1.05 – 2.57)	0.03
Perineuralna invazija (+/-)	2.47 (1.58 – 3.87)	<0.001
N-stadijum		
N1 versus N0	2.42 (1.33 – 4.41)	0.004
N2 versus N0	4.05 (1.97 – 8.34)	<0.001
N3 versus N0	4.90 (2.25 – 10.67)	<0.001
Preoperativni hemoglobin g/l	0.98 (0.97 – 0.99)	0.007
Transfuzija	1.32 (0.88 – 1.97)	0.18
Adjuvantna terapija	0.66 (0.40 – 1.09)	0.10

Među sedam varijabli koje su se pokazale značajnim u univarijantnoj regresionoj analizi 263 pacijenata sa karcinomom jednjaka i kardije koji su operisani ezofagektomijom, multivarijantna analiza je izdvojila tri nezavisna prektora ukupnog preživljavanja (OS): gradus tumora (HR 2.34; 95%CI 1.35 – 4.06, $p=0.002$), perineuralna invazija (1.80; 1.27 – 2.55; $p=0.001$) i N-stadijum (N3 vs N0; 4.44; 2.28 – 8.65; $p < 0.001$).

U zaključku, perioperativna transfuzija se nije pokazala kao nezavistan prediktor preživljavanja niti u grupi karcinoma jednjaka (HR 1.32; 95%CI 0.88-1.97; p=0.18), niti u grupi ezofagektomija (HR 1.35; 95%CI 0.98-1.86; p=0.07) (Tabela 22).

Tabela 22. Multivarijantna analiza OS-a za grupu ezofagektomija

Varijabla	HR (95% CI)	p-vrednost
Gradus tumora		
G2 versus G1	1.26 (0.88 – 1.80)	0.21
G3 versus G1	2.24 (1.18 – 4.25)	0.01
Lymfovaskularna invazija (+/-)	0.93 (0.54 – 1.59)	0.79
Venska invazija (+/-)	1.36 (0.90 – 2.05)	0.14
Perineuralna invazija (+/-)	1.87 (1.25 – 2.81)	0.003
N-stadijum		
N1 versus N0	1.92 (1.09 – 3.39)	0.02
N2 versus N1	3.30 (1.70 – 6.38)	<0.001
N3 versus N0	4.73 (2.33 – 9.60)	<0.001
Transfuzija	1.35 (0.98 – 1.86)	0.07
Adjuvantna terapija	0.75 (0.48 – 1.17)	0.20
Komorbiditet	1.19 (0.57 – 2.48)	0.65

5 DISKUSIJA

Kliničko-patološke karakteristike ispitivane kohorte, perioperativni rezultati i udaljeni rezultati lečenja

Učestalost među polovima, koja je zabeležena u našoj studiji, gde se karcinom jednjaka javljao četiri puta češće kod muškaraca nego kod žena, uklapa se u svetske trendove učestalosti koji se objavljuju u najnovijim epidemiološkim studijama⁵. Oba najčešća histološka tipa (Skvamocelularni karcinom i Adenokarcinom) se javljaju značajno češće kod muškaraca nego kod žena. Globalni epidemiološki podaci govore da je AC 4.4 puta češći kod muškaraca, a taj odnos varira od 1.7 u Podсахarskoj Africi do čak 8.5 u Severnoj Americi. Posmatrano u apsolutnim brojevima, većina slučajeva AC-a se javlja na severozapadu Evrope (22.8%, 12.000 obolelih/godišnje), zatim na jugoistoku Azije, uključujući i Kinu (21.9%, 11.500 obolelih/godišnje) i Severnoj Americi (21.2, 11.100 obolelih/godišnje). Ukoliko se uzmu u obzir samo pojedinačne zemlje, najviše AC-a jednjaka se dijagnostikuje u SAD (10.000 obolelih/godišnje), od kojih 88% čine muškarci⁵.

U slučaju SCC-a, odnos muškog i ženskog pola iznosi 2.7 na globalnom nivou, najveći je u Istočnoj Evropi (7.8), a najmanji u severnoj Africi i zapadnoj Aziji (1.2). Oko 80% svih slučajeva SCC-a se javlja u centralnoj i jugoistočnoj Aziji (oko 315000 obolelih/godišnje), pri čemu samo na Kinu otpada 53% svih slučajeva u svetu, sa oko 215000 obolelih/godišnje⁵.

Razlozi za ovako veliku razliku u incidenci karcinoma jednjaka među polovima su brojni, i do sada nedovoljno potkrepljeni relevantnim medicinskim dokazima. Poznato je da hronična iritacija i inflamacija mukoze jednjaka značajno povećavaju rizik nastanka SCC-a. Dva najznačajnija rizikofaktora, koja se povezuju sa SCC-om, u ekonomski razvijenim zemljama, su pušenje i konzumacija alkohola. Imajući u vidu da su navedeni rizikofaktori zastupljeniji kod muškaraca, dolazimo do mogućeg uzroka ovakve polne razlike u incidenci. U manje razvijenim zemljama, dominantni rizikofaktori su nešto drugačiji, i uključuju preteranu konzumaciju veoma toplih napitaka, koja povećava rizik nastanka SCC-a od 2-9 puta, pripremanje hrane na visokim temperaturama (pečenje i roštilj), kao i lošu oralnu higijenu^{136,137}. Navedeni faktori su podjednako prisutni kod oba pola, čime se i objašnjava manja dominacija muškog pola u Aziji, koja iznosi svega 1.2.

Razlike u incidenci među polovima su mnogo manje jasne u slučaju AC-a, pri čemu ni jedan od predhodno opisanih rizikofaktora ne daje zadovoljavajuće objašnjenje. Pretpostavlja se da polni hormoni pružaju određenu zaštitu od nastanka AC-a kod žena. Pokazano je da dojenje značajno smanjuje rizik nastanka ovog karcinoma, i da smanjenje rizika u direktnoj korelaciji sa trajanjem dojenja¹³⁸. Za sada postoje posredni medicinski dokazi koji sugerišu da povišen nivo adipokina (leptin), koji se sintetiše u visceralnoj masti, izraženijoj kod muškaraca, značajno doprinosi polnim razlikama u incidenci AC-a. Ova pretpostavka je potkrepljena podatkom da pacijenti sa *Barrett*-ovim jednjakom imaju veći obim struka u odnosu na kontrolu, čak i okviru istog raspona indeksa telesne mase (*BMI-Body Mass Index*)^{139,140}.

Incidenca AC-a kontinuirano raste u razvijenim zemljama zapadnog sveta, posebno u poslednje četiri decenije. U navedenom periodu, relativna učestalost AC-a je porasla sa 35% na preko 60% u poslednjoj deceniji⁴. Sličan trend je zabeležen i u našoj seriji, gde je udeo AC-a iznosio 59%. U doktorskoj disertaciji Akademika Predraga Peška iz 1992. godine, kojom su obuhvaćeni pacijenti iz različitih republika bivše Jugoslavije, udeo AC-a je bio neznatan, i iznosio je manje od 10%¹⁴¹. Po ovom kriterijumu, naša zemlja je bila slična ostalim zemljama istočne Evrope i Azije. Nepune tri decenije kasnije, relativna učestalost AC-a enormno raste i kod nas, i približava se udelu ovog histološkog tipa u ekonomski razvijenim zemljama zapadne Evrope i Severne Amerike.

Porast incidence AC-a se najčešće pripisuje većoj učestalosti poznatih rizikofaktora, kao što su gastroezofagealni refluks i gojaznost. Poslednjih godina, prevalenca *Barrett*-ovog jednjaka, kao najteže manifestacije gastroezofagealnog refluksa, je dostigla plato u zemljama sa visokom prevalencom, kao što su Holandija i Velika Britanija¹⁴². Uzimajući u obzir period od desetak godina, koliko se pretpostavlja da je potrebno za potencijalnu progresiju u tešku displaziju, može se očekivati i postepeno usporavanje pomenutog rasta incidence AC-a. Epidemija gojaznosti, koja se beleži uporedo sa porastom incidence AC-a, takođe predstavlja značajan rizikofaktor kojim se objašnjava postojeći trend. Centralna (visceralna) gojaznost je drugi najjači rizikofaktor za nastanak *Barrett*-ovog jednjaka i AC-a, koja ima sinergistički efekat sa gastroezofagealnim refluksom. Osim što povećava šanse na pojavu gastroezofagealnog refluksa, visceralna gojaznost uzrokuje metabolički sindrom (povećana sinteza leptina) koji nezavisno od refluksa povećava rizik nastanka AC-a.

Poslednjih godina je aktuelizovana debata o potencijalnoj ulozi *Helicobacter pylori* infekcije u porastu incidence Barrett-ovog jednjaka i AC-a. Rezultati epidemioloških studija ukazuju da je u populacijama sa visokom prevalencom *Helicobacter pylori* infekcije smanjen rizik nastanka AC-a. Meta analiza, kojom je obuhvaćeno 15 opservacionih studija, je pokazala da je rizik nastanka AC-a za 41% manji kod osoba sa *Helicobacter pylori* infekcijom²⁶. Prepostavka je da *Helicobacter pylori*, uzrokujući gastritis i posledičnu atrofiju, smanjuje produkciju kiseline i time ekspoziciju mukoze distalnog segmenta jednjaka. U prilog navedenoj hipotezi govori i činjenica da je incidenca AC-a upravo najveća u regionima sa najmanjom prevalencom *Helicobacter pylori* infekcije, kao što su Severna Amerika i Severozapadna Evropa. Osim toga, prepostavlja se da je smanjenje prevalence *Helicobacter pylori* infekcije uzročno povezano sa epidemijom gojaznosti, koja je značajan rizikofaktor za nastanak AC-a¹⁴³. Sve navedene hipoteze, iako deluju logično, za sada nisu potkrepljene relevantnim medicinskim dokazima.

Jedna od najznačajnijih kliničko-patoloških karakteristika naše kohorte, koja ima snažan uticaj na gotovo sve postavljene ciljeve rada, jeste udeo pacijenata sa uznapredovalim stadijumima bolesti, kao i veliko opterećenje značajnim, multiplim komorbiditetima kardiovaskularnog i endokrinog sistema (hipertenzija, koronarna bolest, dijabetes). Ukoliko se u procenu uključe T i N stadijum, maksimalni dijаметar tumora, limfovaskularna, venska ili perineuralna invazija, većina naših pacijenata je dijagnostikovana u uznapredovalom stadijumu bolesti. Kod čak dve trećine pacijenata (65.0%) je zabeležen T3 stadijum tumora, dok su limfonodalne metastaze (N+ stadijum) bile prisutne kod tri četvrtine njih (76.6%). Nasuprot tome, u većini studija iz zapadne Evrope, SAD, Japana i Koreje, udeo pacijenata sa T3 stadijumom tumora retko prevazilazi 50%, dok udeo N0 stadijuma najčešće iznosi od 40%-50%. Moguće razloge za ovu diskrepancu treba tražiti u niskoj zdravstvenoj kulturi, koja se u većini slučajeva ogleda u strahu od lekara, ili javljanju na pregled tek kod gotovo potpune fizičke nemoći, koja u slučaju karcinoma jednjaka podrazumeva nemogućnost gutanja i drastični gubitak telesne mase. Osim toga, treba imati na umu i karakteristike samog Zdravstvenog sistema zemlje u razvoju kakva je Srbija, odnosno dostupnost lekara odgovarajućih specijalnosti, rendgen i endoskopskih aparata, neophodnih za postavljanje dijagnoze.

I pored navedenog opterećenja faktorima koji značajno utiču na perioperativne rezultate lečenja, hirurško lečenje je izvedeno sa veoma niskim stopama morbiditeta i mortaliteta. Komplikacije

bilo koje težine (stepeni I-IV prema *Clavien-Dindo* klasifikaciji) su zabeležene kod oko polovine pacijenata (51.4%), a najveći broj njih otpada na perioperativnu transfuziju alogene krvi (44.0%). Ozbiljne hirurške komplikacije, koje su zahtevale neku formu konzervativnog (medikamentnog) ili hirurškog tretmana (*Clavien-Dindo* ≥ 3) je imalo 16.2% pacijenata. Možda i najznačajnija hirurška komplikacija (dehiscencija anastomoze) je zabeležena kod 27 pacijenata (5.1%), a ukupan hospitalni mortalitet je iznosio 2.8%.

Navedeni perioperativni rezultati lečenja spadaju među najbolje do sada objavljene. Slične rezultate u pogledu niskih stopa morbiditeta i mortaliteta objavljuju brojni japanski autori. *Takeuchi i sar.* su 2017. godine objavili rezultate velike multicentrične studije, u koju je, koristeći podatke nacionalne baze podataka Japana (*Japanese National Clinical Database – NCD*), uključeno 9584 pacijenta sa karcinomom jednjaka iz 864 bolnice u Japanu. Ozbiljne hirurške komplikacije su zabeležene kod 42.8% pacijenata, dehiscencija anastomoze kod 12.6%, a ukupni mortalitet je iznosio 2.9%¹⁴⁴. Podatke o dehiscenciji anastomoze treba analizirati sa oprezom jer naveći broj novijih studija uključuje pacijente operisane klasičnim i minimalno invazivnim pristupom. Osim toga, pri analizi studija japanskih autora treba imati u vidu lokalizaciju ezofago-gastrične anastomoze, koja je u većini slučajeva vratna, i udružena sa većom stopom dehiscencija u odnosu na intratorakalnu anastomozu (*Ivor Lewis* operacija).

Velika multicentrična studija američkog udruženja grudnih hirurga (*The Society of Thoracic Surgeons*), koja je obuhvatila 4321-og pacijenta kojima je urađena ezofagektomija u nekom od 164 centara širom SAD je pokazala da je mortalitet ove procedure 3.4%, uz stopu ozbiljnih hirurških komplikacija od 33.1%. Dehiscencija anastomoze je u ovoj studiji zabeležena kod čak 12.9% pacijenata¹⁴⁵. Nekoliko velikih studija sprovedenih u Holandiji i tzv. “*High volume*” centrima u SAD, su takođe pokazale visoku stopu komplikacija, a naročito dehiscencija anastomoze, koja se kreće od 10%-21.2%⁷¹⁻⁷³. Najznačaniji faktor koji doprinosu ovako visokoj stopi dehiscencija anastomoze u zapadnom svetu je svakako sve češće izvođenje minimalno invazivne ezofagektomije, i još uvek nedovoljno bezbedna tehnika ezofago-gastrične anastomoze.

Osim niske stope ukupnog morbiditeta, mortalitet od 2.8% koji je zabeležen u našoj seriji takođe spade među najbolje do sada objavljene operativne rezultate. Zavisno od dela sveta i volumena same ustanove, uobičajni mortalitet nakon ezofagektomije se kreće i do 10%^{48,71-73,85,89,144}.

Važno je istaći da je do pre samo tri decenije mortalitet nakon ezofagektomije često iznosio i preko 20%. Zahvaljujući standardizaciji operativnih procedura, boljoj selekciji pacijenata, hirurškoj edukaciji i izuzetnom napretku anestezije i intenzivne medicine, mortalitet je u stalnom padu, naročito u visoko specijalizovanim ustanovama, odnosno u zemljama u kojima postoji neka vrsta centralizacije visoko specijalizovanih hirurških procedura. Sličan trend je zabeležen i u Centru za hirurgiju jednjaka, gde je u periodu od 1987.-1990. zabeležen neposredni postoperativni mortalitet od 18.5%¹⁴¹. Najčešći uzroci mortaliteta u navedenom periodu, koji su bili gotovo ravnopravno zastupljeni, bili su teška respiratorna insuficijencija i nekroza želudačnog transplantata. Tridesetak godina kasnije, pre svega zahvaljujući usavršavanju hirurške tehnike, koja je inicijalno proistekla iz studijskog boravka Akademika Predraga Peška u eminentnim hirurškim ustanovama i Japanu i Velikoj Britaniji, specijalizovanim za hirurgiju jednjaka, izuzetnom napretku anestezije i intenzivne nege, broj plućnih komplikacija, dehiscencija anastomoze i nekroza transplantata je drastično smanjen, što je rezultiralo značajno boljim operativnim rezultatima i izuzetno niskom stopom mortaliteta.

Uticaj LNR-a na preživljavanje pacijenata operisanih zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza

“*Staging*” sistem ima ključnu ulogu prilikom procene prognoze i poređenja različitih modaliteta lečenja karcinoma jednjaka. Idealan “*staging*” sistem bi trebao da bude lako primenljiv, tačan, reproducibilan i da eliminiše pojavu tzv. “*stage migration*” fenomena.

Limfonodalni status (N status) je široko prihvaćen prognostički faktor koji je inkorporiran u TNM sistem⁴³. N stadijum u TNM sistemu isključivo zavisi od ukupnog broja metastatskih nodusa, ne uzimajući u obzir ukupan broj odstranjenih nodusa. Prema preporukama *UICC* i *AJCC*, preduslov za određivanje stadijuma je minimum 15 odstranjenih nodusa. Ukupan broj odstranjenih nodusa zavisi od nekoliko faktora, kao što su: ekstenzivnost limfadenektomije, patološka evaluacija (način i preciznost izolovanja limfnih nodusa iz odstranjenog preparata), individualnih karakteristika svakog pacijenata i tumora. Ukoliko je broj odstranjenih limfnih nodusa mali, tačno određivanje N stadijuma nije moguće, što u krajnjoj instanci može dovesti do greške u izboru optimalnog terapijskog modaliteta i loših rezultata lečenja. Ovaj fenomen je poznat kao “*stage migration*” ili *Will Rogers-ov* fenomen¹⁴⁶.

Upotreba “*Lymph node ratio-LNR*”, koji se definiše kao odnos metastatskih prema ukupnom broju odstranjenih limfnih nodusa, je prema mnogim autorima jednostavan, pouzdan i reproducibilan metod kojim se bolje procenjuje limfonodalni status i bolje grupišu pacijenti u podgrupe sa sličnom prognozom, minimizirajući uticaj *Will Rogersovog* fenomena koji se često javlja upotrebom konvencionalnog TNM sistema. Osim toga, LNR je primenljiv i u slučajevima malog broja odstranjenih nodusa, kao i ograničene (restriktivne) limfadenektomije¹⁴⁷.

Iako postoji saglasnost o važnosti LNR-a, do danas nije postignut konsenzus oko kategorizacije LNR-a, tj. oko načina određivanja tačnih “*cut off*” vrednosti. *Liu i sar.* su 1.323 pacijenata sa karcinom jednjaka klasifikovali u 4 grupe prema vrednosti LNR-a: 0, 0-0.25, 0.25-0.5 i >0.5, i potvrdili da ovako formirane kategorije LNR-a bolje koreliraju sa preživljavanjem od N statusa, naročito u slučajevima kada je odstranjen mali broj limfnih nodusa¹⁴⁸. U velikoj retrospektivnoj studiji na 710 pacijenata sa karcinomom želuca, LNR je kategorisan na sledeći način: 0, 1-10%, 10-25% i >25%. Pokazano je da na ovakav način stratifikovane grupe poboljšavaju N klasifikaciju nezavisno od broja odstranjenih limfnih nodusa¹⁴⁹.

U našoj studiji je LNR klasifikovan na sledeći način: 0, 1-20% i >20%. *Kaplan Meier-ovom* analizom preživljavanja smo utvrdili da i N status i LNR koreliraju sa OS i DFS. Analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika između svih kategorija N statusa prema sedmom izdanju TNM-a, kao i svih kategorija LNR-a. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima velikog broja autora^{147,148,150-152}. Naknadnom multivarijantnom analizom, u koju su kao kovarirajuće varijable uključene i N status i kategorije LNR-a, kao nezavisni prediktori preživljavanja su identifikovani: pol (p=0.012), N status (p=0.033), limfovaskularna invazija (p=0.035), postoperativne komplikacije (p=0.007) i adjuvantna terapija (p=0.033). Dakle, u ovoj analizi, LNR kategorisan na predhodno pomenuti način, nije pokazao statističku značajnost. Naknadnom multivarijantnom analizom, sa LNR-om kao kontinuiranim obeležjem, bez kategorija, kao nezavisni prediktori preživljavanja su identifikovani: pol (p=0.034), LNR (p<0.001), TNM stadijum (p=0.047), limfovaskularna invazija (p=0.024) i postoperativne komplikacije (p=0.001). Dakle, jasno je da LNR ima prognostički značaj ali da primenjena *cut off* vrednost nije validna. Za razliku od naših rezultata, nekoliko autora je pokazalo da LNR kategorisan sa *cut off* vrednošću od 0.2 (20%) ima prognostički značaj i da predstavlja nezavistan prediktor preživljavanja¹⁵⁰⁻¹⁵². *Tan i sar.* su u svojoj studiji koja je obuhvatila 700 pacijenata sa

skvamocelularnim karcinomom jednjaka bez neoadjuvantne terapije, uporedili LNR sa N statusom po TNM-u i zaključili da LNR predstavlja nezavisni prediktor ishoda, nezavisno od broja odstranjenih limfnih nodusa. Utvrđeno je da LNR značajno eliminiše *Will Rogersov* fenomen i da predstavlja potencijalno bolji prediktor preživljavanja u odnosu na N status¹⁵³.

Moguće razloge za ovakve rezultate naše studije treba tražiti u osnovnim karakteristikama kohorte. Možda i najveća razlika jeste udeo uznapredovale bolesti kod naših pacijenata, koji je značajno veći u odnosu na ostale serije. Udeo pacijenata bez nodalnih metastaza (N0 stadijum) u našoj seriji iznosi svega 21.4%, dok se kod drugih autora taj procenat kreće od 40-60%^{150,152}. Druga potencijalno važna razlika je ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa. U našoj seriji mediana odstranjenih limfnih nodusa iznosi 30, dok je kod drugih autora često značajno manja ili uopšte nije navedena. U seriji *Sisic i sar.* mediana odstranjenih nodusa je bila 21, dok u velikoj studiji *Mariette i sar.* čak 38.2% pacijenata nisu bili adekvatno stažirani jer je ukupan broj odstranjenih nodusa bio manji od 15, što je minimalan broj neophodan prema TNM sistemu^{150,151}.

Logično je da ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa ima uticaj na LNR, a nekoliko autora je pokazalo da ima uticaj i na preživljavanja. *Peyre i sar.* su analizirajući 2.303 pacijenata sa karcinomom jednjaka naveli nezavisne prediktore preživljavanja po značaju: 1. broj pozitivnih limfnih nodusa, 2. T stadijum, 3. ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa. Isti autori su preporučili odstranjivanje minimum 23 regionalna limfna nodusa da bi se dobio maksimalan benefit za pacijente u smislu preživljavanja⁵⁹.

Pitanje ekstenzivnosti limfadenektomije, posmatrano kroz ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa, je i dalje kontroverzno, kako sa aspekta adekvatnog *staginga*, tako i uticaja na ukupno preživljavanje. Nekoliko autora je dokazalo prednosti ekstenzivne limfadenektomije, ali pitanje da li je ta prednost posledica boljeg *staginga* ili stvarnog terapijskog efekta ostaje i dalje bez odgovora. Rezultati navedenih studija su takođe pokazali da nemaju svi pacijenti korist od ekstenzivnije limfadenektomije, već da terapijski efekat prevashodno zavisi od T i N stadijuma bolesti. Na osnovu rezultata velike multicentrične studije, koja je uključila 4.627 pacijenata WECC baze podataka (*World Esophageal Cancer Collaboration*) njeni autori zaključuju da ekstenzivnija limfadenektomija dovodi do poboljšanja preživljavanja, a da minimalan broj odstranjenih limfnih nodusa predstavlja kategoriju zavisnu od T stadijuma, tako sugerišući

minimum 10 odstranjenih nodusa za T1 tumore, 20 za T2 i ≥ 30 za T3/T4 tumore⁵⁸. Isti autori navode da ukoliko je broj pozitivnih nodusa veći od 6, ukupan broj odstranjenih nodusa postaje irelevantan. Sumirajući rezultate brojnih studija, adekvatna limfadenektomija kod karcinoma jednjaka podrazumeva odstranjivanje 15-30 nodusa.

Tačan T stadijum nije lako proceniti preoperativno niti intraoperativno, pa je odluka o ekstenzivnosti limfadenektomije na samom hirurgu. U Centru za hirurgiju jednjaka, odluka o ekstenzivnosti limfadenektomije je stvar strategije ustanove, tako da se identična limfadenektomija sprovodi nezavisno od preoperativno procenjenog T i N stadijuma bolesti. To je razlog zašto je u našoj seriji bilo nemoguće proceniti uticaj ekstenzivnosti limfadenektomije na ishod. Slična zapažanja su izneli i drugi autori.

Iako je u našim uslovima bilo nemoguće proceniti optimalnu ekstenzivnost limfadenektomije, uzimajući u obzir onkološke razloge, naša preporuka je da se kod svakog pacijenta, kod koga postoji šansa za R0 resekciju, sprovede adekvatna limfadenektomija, ne samo zbog preciznog patološkog *staginga*, već i zbog potencijalnog poboljšanja ukupnog preživljavanja, jer se na taj način smanjuje LNR (povećanjem broja odstranjenih limfnih nodusa). Pored R0 resekcije, limfadenektomija je jedini prognostički faktor na koji sam hirurg može da utiče.

Sa medijanom od 30 odstranjenih nodusa, naša studija u potpunosti zadovoljava postavljene kriterijume. Veliki broj odstranjenih limfnih nodusa u našoj studiji možda i daje odgovor zašto LNR u multivarijantnoj analizi nije pokazao značajnost, već N status. Veliki broj odstranjenih nodusa ukazuje da su pacijenti adekvatno stažirani i da je time u najvećoj meri izbegnut *staging migration* fenomen.

I pored svega, mora se imati na umu da se ekstenzivnom limfadenektomijom ne može izlečiti sistemska bolest. *Peyre i sar.* su između ostalog, u svojoj studiji ispitivali verovatnoću sistemske bolesti u zavisnosti od broja metastatskih limfnih nodusa. Prema njima, verovatnoća pojave sistemske bolesti iznosi gotovo 100% ukoliko je broj metastatskih nodusa ≥ 8 ⁶⁴. Ovaj podatak možda objašnjava zašto samo pacijenti sa ograničenim brojem metastatskih nodusa mogu imati korist od ekstenzivne limfadenektomije. Ovaj broj varira među različitim studijama, a kreće se od 4-8 metastatskih nodusa^{63,64,151}.

Hirurška strategija lečenja karcinoma ezofagogastričnog prelaza tipa II po Siewert-ovoj klasifikaciji – ezofagektomija ili proširena totalna gastrektomija?

Karcinom ezofagogastričnog prelaza je zaseban klinički entitet lokalizovan u tranzitornoj zoni između jednjaka i želuca, zbog čega se mora posmatrati kao bolest određene “zone” a ne pojedinačnog organa. Njegova specifična lokalizacija uslovljava i etiološku heterogenost. Ovi tumori mogu nastati neoplastičnom transformacijom metaplastične *Barrett-ove* mukoze, mukoze proksimalnog dela želuca (često je povezana sa *Helicobacter pylori* infekcijom i atrofijom mukoze) ili neoplastični proces primarno nastaje na tranzitornom epitelu¹⁰⁸. Bez obzira na način nastanka, ovi tumori se morfološki ne mogu razlikovati, niti danas postoje pouzdani biološki markeri koji bi se mogli koristiti za histološku diferencijaciju¹⁰⁸.

Karcinomi ezofagogastričnog prelaza se najčešće klasifikuju prema Siewert-ovoj klasifikaciji, koja na osnovu njihove topografske lokalizacije u odnosu na ezofago-gastrični prelaz (EGP) prepoznaje tri podtipa tumora (tipovi I-III)¹⁰⁷. Ova klasifikacija uzima u obzir sve tumore čiji se epicentar nalazi 1-5 cm proksimalno ili distalno od zupčaste linije koju infiltriše (anatomski ezofago-gastrični prelaz). Karcinomi tipa I se smatraju adenokarcinomima distalnog jednjaka, sa epicentrom lociranim 1-5 cm proksimalno od ezofago-gastričnog prelaza. Karcinomi tipa II se nazivaju i “pravim” karcinomima kardije, a epicenter im je lociran 1 cm proksimalno ili 2 cm distalno od EGP-a. Karcinomi tipa III se nazivaju još i subkardijalnim karcinomima, sa epicentrom između 2-5 cm distalno od EGP, koji infiltrišu odozdo¹⁰⁷.

Predložen je veliki broj različitih hirurških pristupa za radikalno lečenje karcinoma ezofagogastričnog prelaza, počev od proširene totalne gastrektomije transhijatalnim ili levim torako-abdominalnim pristupom, subtotalne ezofagektomije kroz levu ili desnu torakotomiju i intratorakalnom ili vratnom ezofago-gastričnom anastomozom, sve do transhijatalne ezofagektomije sa vratnom anastomozom. Kod karcinoma tipa I, opšte prihvaćen pristup podrazumeva ezofagektomiju, a kod tipa III proširenu totalnu gastrektomiju. Uprkos velikom broju objavljenih studija, još uvek ne postoji konsenzus oko optimalne hirurške strategije za karcinom tipa II, tj. da li ovaj tip tumora treba tretirati kao karcinom jednjaka ili želuca^{61,132,154-156}. Mnoge od pomenutih studija su heterogene po izboru pacijenata, sa različitim procedurama podvedenim pod terminima ezofagektomija i gastrektomija, i sa uključivanjem različitih tipova karcinoma ezofagogastričnog prelaza.

U Centru za hirurgiju jednjaka, pacijenti sa karcinomom tipa II su operisani ili subtotalnom ezofagektomijom sa intratorakalnom ezofago-gastričnom anastomozom (*Ivor Lewis* operacija) ili proširenom totalnom gastrektomijom sa ezofago-jejunalnom anastomozom u donjem medijastinumu transhijatalnim ili levim torakoabdominalnim pristupom. Važno je napomenuti da izbor hirurške procedure nije bio rukovođen definisanim, standardizovanim kriterijumima, već je odluka donošena od strane operatora, na osnovu preoperativnih i intraoperativnog nalaza za svakog pacijenta pojedinačno.

Dve ispitivane grupe u našoj studiji (ezofagektomija vs totalna gastrektomija) su bile uporedive prema svojim bazičnim karakteristikama, tj. nije bilo statistički značajne razike u starosti, odnosima polova, ASA statusu, prisustvu komorbiditeta i stadijumima bolesti. Navedena uporedivost je veoma važna, jer je time izbegnut potencijalna pristrasnost prilikom izbora hirurške procedure, odnosno da su mlađi pacijenti i pacijenti u boljem opštem stanju češće operisani ezofagektomijom i obrnuto, što daje na značaju rezultatima ove studije. Ipak, imajući u vidu retrospektivni karakter studije, kao i individualni pristup prilikom izbora hirurške procedure, ne može se u potpunosti isključiti neravnomerna raspodela nekih nepoznatih kofaktora između dve navedene grupe. Osim toga, lokalizacija tumora i kategorisanje prema *Siewert*-ovoj klasifikaciji je vršeno na osnovu endoskopije, kontrastne radiografije i intraoperativnog nalaza. Definisane epicentra tumora je ponekad veoma teško i podleže subjektivnoj proceni operatora ili patologa, što ostaje nerešiv klinički problem u tumačenju rezultata različitih studija.

Jedna od osnovnih stvari koja se pominje prilikom poređenja ova dva hirurška pristupa jeste postojanje eventualnih razlika u morbiditetu i mortalitetu. Postoperativne komplikacije su veoma važan faktor koji se uzima u obzir prilikom odabira optimalnog hirurškog pristupa, budući da on utiče na postoperativni oporavak pacijenta, dužinu hospitalizacije, troškove lečenja i vremenski interval za primenu adjuvantne terapije. Poznato je takođe da pojava ozbiljnih postoperativnih komplikacija može uticati i na ukupne rezultate lečenja u smislu ukupnog preživljavanja. Jedan broj autora navodi značajno veći morbiditet, a često i veći mortalitet asociran sa ezofagektomijom u odnosu na totalnu gastrektomiju, pri čemu je razlika naročito značajna u incidenci plućnih komplikacija^{132,157,158}. Rezultati naše studije, u kojima nije utvrđena razlika u incidenci morbiditeta i mortaliteta u skladu je sa rezultatima većine autora¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Dodatno,

između ove dve grupe nije bilo razlike ni po incidenci dehiscencija anastomoze, učestalosti transfuzije krvi ili krvnih derivata niti po dužini hospitalizacije. Ovi rezultati se mogu pripisati velikom iskustvu kompletnog hirurškog tima, koji je visoko specijalizovan u hirurgiji jednjaka i želuca, kao i značajnom unapređenju postoperativnog lečenja i nege, čime je osetno smanjena učestalost postoperativnih komplikacija, naročito plućnih. Istim faktorima se može pripisati i veoma nizak mortalitet u našoj seriji od ukupno 1.8% (2.1% u grupi ezofagektomija; 1.7% u grupi gastrektomija) koji je jedan od najnižih do sada objavljenih^{132,133,158,159,161}.

Teoretski, transtorakalna ezofagektomija bi zbog mogućnosti ekstenzivnije limfadenektomije u medijastinumu i značajno duže proksimalne resekcione margine trebala da obezbedi duže ukupno preživljavanje i manju incidencu lokoregionalnih recidiva u odnosu na proširenu totalnu gastrektomiju. *Barbour i sar.* su u svojoj studiji pokazali da pacijenti sa priksimalnom marginom dužom od 3.8cm imaju bolju prognozu¹²⁶. Drugi autori preporučuju da proksimalna margina bude od 5-8 cm *in situ* da bi se obezbedila R0 resekcija^{125,128}. Rezultati naše studije ne potvrđuju nalaze pomenutih autora. Iako je resekciona margina logično značajno duža nakon ezofagektomije, nije bilo statistički značajne razlike u pojavi anastomotskih recidiva između ezofagektomije i totalne gastrektomije (0 nakon ezofagektomije; 2 nakon totalne gastrektomije). Dakle, u našoj studiji dužina proksimalne margine nije uticala na ukupno preživljavanje niti na pojavu lokoregionalnih recidiva. Slične rezultate navode i drugi autori^{130,132,157}.

Pitanje koje se postavlja vezano za proksimalnu marginu jeste mogućnost izvođenja totalne gastrektomije zavisno od dužine infiltracije distalnog dela jednjaka. *Mine i sar.* kao i *Kurokawa i sar.* navode dužinu invazije od 2 cm kao *cut-off* vrednost za mogućnost izvođenja totalne gastrektomije i R0 resekcije^{127,130}. Mediana infiltracije jednjaka u grupi totalnih gastrektomija u našoj seriji je iznosila 22 mm, a kretala se od 7-45 mm. U obe grupe pacijenata, R0 resekcija na proksimalnoj margini je postignuta u preko 90% slučajeva. Mogućnost izvođenja totalne gastrektomije, osim dužine infiltracije distalnog jednjaka, zavisi i od načina kreiranja ezofago-jejunalne anastomoze, koja je u našoj seriji izvođena transhijatalnim ili levim torako-abdominalnim pristupom. Levi torako-abdominalni pristup značajno povećava mogućnosti resekcije distalnog jednjaka i kreiranje anastomoze visoko u donjem medijastinumu, do nivoa donjih pulmonalnih vena, a nekada i samog luka aorte. Ograničavajući faktor u ovom slučaju mogu biti anatomske karakteristike jejunuma koji se koristi za rekonstrukciju, naročito dužina

mezoa creva i očuvanost vaskularne arkade između jejunalnih krvnih sudova. Sve navedene činjenice naglašavaju neophodnost individualnog pristupa prilikom donošenja odluke o vrsti hiruške intervencije, naročito rekonstrukcije.

Kao jedan od najvažnijih prognostičkih faktora kod karcinoma ezofagogastričnog prelaza najčešće se navodi prisustvo i broj metastatskih limfnih nodusa. To je bio slučaj i u našoj studiji, gde je multivarijantnom analizom pokazano da N status predstavlja nezavistan prediktor preživljavanja.

Pitanje uticaja ekstenzivnosti limfadenektomije, posmatrano kroz ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa, je i dalje kontroverzno. U našoj seriji nije postojala statistički značajna razlika između broja odstranjenih limfnih nodusa nakon ezofagektomije i totalne gastrektomije (ezofagektomija: mediana 31; gastrektomija: mediana 37). Ovaj podatak na prvi pogled može izgledati nelogično, imajući u vidu limfadenektomiju srednjeg i donjeg medijastinuma tokom ezofagektomije. Standardna limfadenektomija u sklopu totalne gastrektomije je podrazumevala D2 limfadenektomiju, a ezofagektomije D2 limfadenektomiju sa disekcijom srednjeg i donjeg medijastinuma. Međutim, treba imati na umu da tokom *Ivor Lewis* operacije limfni nodusi uz veliku krivinu grupa 4sb, 4d i grupa 6 ostaju *in situ*, tako da medijastinalna limfadenektomija zapravo kompenzuje ove limfne noduse u ukupnom zbiru odstranjenih limfnih nodusa. Slične rezultate iznosi još nekoliko autora^{132,157,159}. Limfna drenaža karcinoma ezofagogastričnog prelaza inače dominantno ide u parakardijalne noduse, noduse uz malu krivinu, celijačni trunkus i donji medijastinum, a znatno ređe u srednji i gornji medijastinum^{98,156,160,162,163}.

Tačan način limfonodalnog metastaziranja karcinoma tipa II je bio van domašaja naše studije, s obzirom da je tokom hiruške intervencije u najvećem broju slučajeva rađena *en-block* limfadenektomija, bez preciznog mapiranja lokacije limfnih nodusa. Kao posredni podatak može poslužiti način recidiviranja karcinoma koji je detaljno opisan u našoj studiji. Naime, najveći broj pacijenata je imao sistemski recidiv (52.1% nakon ezofagektomije; 40.9% nakon totalne gastrektomije). Dve grupe se nisu razlikovale ni po učestalosti lokalnih recidiva (22.9% nakon ezofagektomije; 23.5% nakon totalne gastrektomije). Interesantan je podatak da je u obe grupe lokalni recidiv bio najčešće lokalizovan intraabdominalno (18.8% kod ezofagektomije; 16.5% kod totalne gastrektomije). Medijastinalni recidiv je u obe grupe bio vrlo redak, i javio se kod

svoga 4.2% pacijenata nakon ezofagektomije i 5.2% pacijenata nakon totalne gastrektomije. Ni kod jednog pacijenta nije bio zabeležen recidiv u gornjem medijastinumu ili vratu.

Poznato je da karcinom ezofagogastričnog prelaza može, mada veoma retko, da metastazira u limfne noduse srednjeg i donjeg medijastinuma. Incidenca se prema različitim autorima kreće od 5-11 %^{98,156}. Postavlja se onda pitanje, kako je moguće da u našoj seriji nije bilo recidiva u gornjem ni u srednjem medijastinumu nakon totalne gastrektomije. Odgovor možda treba tražiti u visokom udelu uznapreovalih tumora u našoj seriji i visokoj incidenci sistemskih metastaza u periodu praćenja. Slične rezultati su objavljeni u seriji *Hosokawa i sar*¹⁶⁴. U studiji navedenih autora, najčešći način metastaziranja karcinoma ezofagogastričnog prelaza tipa II je hematogeni, što se u potpunosti poklapa sa rezultatima naše studije. Njihova multivarijanta analiza je pokazala da je prisustvo metastaza u medijastinalnim limfnim nodusima nezavisni prediktor kraćeg ukupnog i preživljavanja bez recidiva. Stopa recidiva kod pacijenata sa pozitivnim medijastinalnim nodusima je uznosila 100%, zbog čega su autori zaključili da medijastinalna limfadenektomija ima efekat isključivo na lokalnu kontrolu bolesti, bez uticaja na ukupnu prognozu. Na osnovu toga, možemo da pretpostavimo da je u našoj studiji niska incidenca medijastinalnih recidiva nakon totalne gastrektomije zapravo rezultat ranih sistemskih recidiva i negativnih ishoda pre pojave lokoregionalnog recidiva u medijastinumu.

Ukupno preživljavanje, kao i preživljavanje bez recidiva u našoj studiji nije zavisilo od hirurškog pristupa. Hirurški pristup se nije pokazao kao prognostički faktor u univarijantnoj regresionoj analizi. Nekoliko autora je objavilo slične rezultate, bez jasne prednosti bilo kog hirurškog pristupa po pitanju dugoročnih onkoloških rezultata^{155,157,160}. Nasuprot našim rezultatima, neke studije su dokazale superiornost ezofagektomije ili gastrektomije^{130,155,156}.

Do danas nije objavljena ni jedna prospektivna randomizirana kontrolisana studija koja bi poredila dugoročne rezultate lečenja ova dva hirurška pristupa. Za sada jedino postoji prospektivna studija japanskih autora, koji su poredili rezultate lečenja torakoabdominalnim i transhijatalnim pristupom, ali kod obe grupe se radilo o totalnoj gastrektomiji. Nakon desetogodišnjeg perioda praćenja je zaključeno da torakoabdominalni pristup nema onkološku prednost u odnosu na transhijatalni pristup, a asociran je sa većom incidencom komplikacija¹³⁰.

Parry i sar. su u svojoj studiji pokazali da su udaljeni rezultati ezofagektomije i totalne gastrektomije identični, ali da je incidenca pozitivne cirkumferentne margine veća u grupi

totalnih gastrektomija. Značaj pozitivnosti cirkumferentne resekcione margine u slučaju karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza nije još uvek jasna, za razliku od karcinoma rektuma, kao i njen uticaj na preživljavanje¹⁶⁰.

Siewert i sar. u velikoj studiji karcinoma ezofagogastričnog prelaza sugerišu ekstenzivnu totalnu gastrektomiju za karcinom tipa II, jer ezofagektomija nema prednost u preživljavanju a asocirana je sa većom incidencom komplikacija. Najveća zamerka ovoj studiji je mali broj pacijenata sa karcinomom tipa II koji je tretiran ezofagektomijom¹⁵⁶.

U studiji *Reeha i sar.*, pacijenti sa karcinomom tipa II operisani totalnom gastrektomijom su živeli duže u odnosu na pacijente operisane ezofagektomijom¹³⁴.

U skoro objavljenj studiji nakon neoadjuvantne hemio/radio terapije, procenat R0 resekcija i ukupno preživljavanje se nisu razlikovali između ezofagektomija i gastrektomija, a autori su sugerisali da ekstenzivnija abdominalna limfadenektomija može da poboljša ukupno preživljavanje¹⁶⁵. Ipak, rezultati ove studije se ne mogu porediti sa našim rezultatima jer su svi pacijenti inicijalno lečeni neoadjuvantnom terapijom, za koju je poznato da sama po sebi ima uticaja na ukupno i preživljavanje bez recidiva.

Jedini faktor koji se u multivarijantnoj analizi pokazao kao značajan je limfonodalni status, odnosno ukupan broj metastatskih limfnih nodusa. N status je uz R0 resekciju najznačajniji prognostički faktor karcinoma ezofagogastričnog prelaza. Primarni cilj hirurške resekcije ovih tumora bi trebalo da bude postizanje R0 resekcije i adekvatne limfadenektomije nezavisno od izabranog hirurškog pristupa.

Identični onkološki rezultati ova dva hirurška pristupa mogu imati veliki značaj u eri sve češće primene minimalno invazivne hirurgije. Poznato je da je minimalno invazivna totalna gastrektomija kod karcinoma ezofagogastričnog prelaza tipa II veoma zahtevna, a često i tehnički nemoguća. Rezultati naše studije apsolutno opravdavaju minimalno invazivnu ezofagektomiju kao metodu izbora za ovu grupu pacijenata, sa daljim poboljšanjem kratkoročnih rezultata u smislu smanjenja učestalosti plućnih komplikacija i stope mortaliteta.

Uticaj statusa cirkumferentne resekcione margine (CRM) na pojavu lokalnih recidiva i ukupno preživljavanje (OS) kod pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza koji su inicijalno operisani

Osnovni cilj radikalnog hirurškog lečenja karcinoma jednjaka je kompletna resekcija primarnog tumora sa čistim marginama (R0 resekcija). Makroskopske (R2 resekcija) ili mikroskopske (R1 resekcija) rezidue tumorskog tkiva na marginama se smatraju neuspehom hirurškog lečenja.

Većina svetskih studija, koje tretiraju problem karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, kao najznačajnije prediktore preživljavanja navode stadijum bolesti prema TNM klasifikaciji, kompletnost resekcije (rezidualni – R status) i status limfonodalnih metastaza (N stadijum). Rezidualni status predstavlja snažan prediktor ishoda, a definiše se kao R0, kada postoji kompletna makroskopska i mikroskopska resekcija, R1 – mikroskopska rezidualna bolest i R2 – makroskopska rezidualna bolest. U patološkom izveštaju nakon operacije karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza posebno se opisuju proksimalna, distalna i cirkumferentna resekciona margina (CRM). Danas postoji opšte prihvaćen konsenzus u patološkim izveštajima u pogledu upotrebe TNM klasifikacije, kao i definisanju statusa proksimalne i distalne resekcione margine, dok definicija pozitivnosti CRM-a još uvek nije standardizovana. Jednjak, za razliku od rektuma koji je okružen *Denonvillier-ovom* fascijom i mezorektalnom fascijom, nema jasno definisane fascijalne omotače niti anatomske planove, a time ni jasan anatomski plan disekcije. Drugo ograničenje predstavlja blizina struktura koje se ne mogu resecirati, kao što su aorta, traheobronhijalno stablo, leva pretkomora i kičmeni stub. Dakle, kod T3 karcinoma jednjaka često ne postoji širi plan disekcije od same adventicije i medijastinalne pleure, naročito anteromedijalno i anterolateralno, zbog čega je visok procenat pozitivnosti CRM-a očekivan¹⁶⁶. Dodatnu konfuziju unosi postojanje različitih tumačenja pozitivnosti CRM-a. Dve velike škole patologije se značajno razlikuju u poimanju CRM-a. Prema Kraljevskom udruženju patologa (*Royal College of Pathologists – RCP*), CRM se smatra pozitivnom ukoliko se tumorsko tkivo nalazi na manje od 1 mm udaljenosti od hirurške resekcione margine, dok je prema Američkom udruženju patologa (*College of American Pathologists – CAP*), CRM pozitivna samo ako se tumor mikroskopski identifikuje na samoj hirurškoj resekcionalnoj margini^{44,167}.

Prva velika studija o značaju CRM-a kod karcinoma jednjaka je objavljena 1993. godine, od strane autora sa Univerziteta u Lidsu, Velika Britanija (*Leeds University, GB*), predvođena

patologom *Dr Phil Quirke-om*, koji je dao izuzetan doprinos u definisanju CRM-a kod mezorektalne ekscizije karcinoma rektuma. Tada je prvi put pokazano da je incidenca lokalnih recidiva značajno veća (60%) kod pacijenata sa marginom manjom od 1 mm, u odnosu na pacijente sa marginom većom od 1 mm (13%)¹⁶⁸. Ova studija je bila osnova da Kraljevsko udruženje patologa (*RCP*), kopirajući klasifikacioni sistem za karcinoma rektuma, 1998. godine uvrsti ovako definisanu CRM u standardni patološki izveštaj kod karcinoma jednjaka¹⁶⁶. Ista grupa autora je osam godina kasnije objavila studiju u kojoj je pokazano da ovako definisana pozitivna CRM, utiče ne samo na incidencu lokalnih recidiva već i na ukupno preživljavanje, naročito kod pacijenata sa nižim N stadijumom, tačnije sa manje od 25% pozitivnih nodusa ($LNR < 0.25$)¹⁶⁹. Ipak, ovakva definicija pozitivnosti CRM-a nikada nije široko prihvaćena u SAD, a ni u svim delovima Velike Britanije i Evrope, gde je objavljeno nekoliko studija u kojima se *CAP* kriterijum pokazao superiornijim u predviđanju ukupnog preživljavanja i incidence lokalnih recidiva^{166,170-173}. *O'Farrel i sar.* su u svojoj studiji na 157 pacijenata sa T3 karcinomom jednjaka pokazali da pozitivnost CRM-a prema *RCP* kriterijumima nema uticaja na incidencu lokalnih recidiva, niti na ukupno preživljavanje, za razliku od *CAP* kriterijuma, koji se pokazao značajnim, ali ne i kao nezavisni prediktor ovih ishoda¹⁶⁶. Nasuprot tome, *Okada i sar.* i *Deeter i sar.* su u svojim studijama pokazali da je pozitivnost CRM-a prema *CAP* kriterijumu nezavisni prediktor pojave lokalnog recidiva i ukupnog preživljavanja, a da je *RCP* kriterijum bez statističkog značaja^{171,173}.

Iz svega navedenog je očigledno da je uticaj pozitivnosti CRM-a, prema ova dva kriterijuma, na ukupno preživljavanje i pojavu lokalnih recidiva i dalje kontroverzan. Osnovni problem koji se javlja jeste velika heterogenost objavljenih studija. Ta heterogenost se pre svega odnosi na uključivanje pacijenata svih stadijuma (T1-T4), zatim pacijenata koji su inicijalno operisani i onih nakon neoadjuvantne terapije, i analizu samo jednog od dva navedena kriterijuma (*CAP* ili *RCP*) bez njihovog međusobnog poređenja za svaku ispitivanu kohortu^{174,175}. Osim toga, u mnogim studijama N stadijum nije uzet u analizu, što značajno ograničava donošenje validnih zaključaka^{169,176}.

Možda i najveći uzročnik velike heterogenosti u rezultatima predstavlja uključivanje svih T stadijuma u analizu. Na taj način se prikazuje lažno nizak procenat pozitivnosti CRM-a, jer je sasvim jasno da kod tumora T1/2 stadijuma, koji ne infiltrišu mišićni sloj jednjaka, pozitivan

CRM jedino može biti posledica tehničke greške tokom operacije, odnosno narušavanja integriteta zida jednjaka.

U cilju izbegavanja bilo kakve pristrasnosti, u našu studiju smo uključili samo pacijente T3 stadijuma, koji su incijalno operisani (nez neoadjuvantne terapije), čime smo želeli da dobijemo što relevantnije podatke vezane za značaj CRM-a.

Procenat pozitivnosti CRM-a u našoj studiji je iznosio 13.9% prema *CAP* kriterijumima, odnosno 49.4% prema kriterijumima *RCP-a*. Ovakav udeo pozitivnosti CRM-a je u skladu sa rezultatima većine autora, gde se procenat kreće od 40-70% za *RCP* kriterijum, odnosno 10-20% za *CAP* kriterijum^{166,167,173,177}. Razloge za ovakvu, na prvi pogled visoku incidencu pozitivnosti, naročito po *RCP* kriterijumima, treba tražiti u samoj anatomskoj lokalizaciji jednjaka, gde je zbog neposredne blizine vitalnih struktura nemoguće postići šire cirkumferentne margine.

Dobro je poznato da je N stadijum jedan od najvažnijih prediktora ukupnog preživljavanja i pojave lokalnih recidiva. Da bi smo isključili uticaj N stadijuma, i time rasvetlili značaj pozitivnosti CRM-a, uradili smo subanalizu za sve N stadijume ponaosob. Svi pacijenti su razvrstani u 4 grupe (T3N0, T3N1, T3N2 i T3N3). Kada su pacijenti klasifikovani prema *CAP* kriterijumima, postojala je značajna razlika u preživljavanju u sve četiri navedene grupe. Naime, *CAP-* pacijenti su u sve četiri grupe živeli značajno duže u odnosu na *CAP+* pacijente. Zbog malog broja *CAP +* pacijenata u T3N0 i T3N1 grupi, ta razlika nije dostigla statističku značajnost, dok je u T3N2 i T3N3 grupi bila statistički značajna ($p=0.002$ i $p=0.02$). Za razliku od *CAP* kriterijuma, kada su pacijenti podeljeni prema *RCP* kriterijumu, ni u jednoj grupi nije postojala razlika u preživljavanju između *RCP-* i *RCP+* pacijenata. Ovi podaci ukazuju na veliki značaj pozitivnosti CRM-a prema *CAP* kriterijumu. Mali je broj studija sa kojima bi na ovakav način mogli da uporedimo rezultate. *Griffiths i sar.* su u svojoj studiji zaključili da uticaj CRM-a zavisi od N stadijuma. Pacijenti sa T3 tumorima i sa negativnim CRM-om su imali bolju prognozu od CRM pozitivnih pacijenata, ali je taj efekat bio najizraženiji u nižim N stadijumima, tj. kada je zahvaćeno manje od 25% odstranjenih limfnih nodusa. Njihov rezultat sugerise da N stadijum ima mnogo veći značaj od statusa CRM-a¹⁷⁶. *Ghadban i sar.* su u svojoj studiji pokazali da CRM prema *CAP* kriterijumu utiče na preživljavanje samo kod T3N3 grupe, dok u ostalim grupama nema značaja. Osnovni problem koji sprečava donošenje relevantnih zaključaka jeste visok stepen pozitivne korelacije između pozitivnosti CRM-a prema *CAP* kriterijumu i N

stadijuma, što je zabeleženo i u našoj studiji. Ova činjenica naglašava potrebu preciznog preoperativnog određivanja N stadijuma, i shodno tome donošenje odluke o optimalnom modalitetu lečenja, a navedeni podaci govore u prilog neoadjuvantne terapije kod pacijenata sa uznapredovalim N stadijumom, čime bi se smanjila incidenca pozitivnih margina.

Hirurški pristup je u našoj seriji imao uticaj na incidencu pozitivnosti CRM-a prema oba kriterijuma. CRM je bio statistički češće pozitivan u grupi ezofagektomija i po kriterijumu CAP-a i RCP-a. Naši podaci su u suprotnosti za rezultatima nekoliko autora, koji navode veću incidencu pozitivnosti CRM-a u slučaju transhijatalnog pristupa, odnosno proširene totalne gastrektomije^{167,178}. Kada se razmatra uticaj hirurškog pristupa na CRM, treba uzeti u obzir indikacije za primenu jednog od ova dva pristupa, naročito lokalizaciju tumora. Ezofagektomija je u našoj studiji primarno rađena kod pacijenata sa karcinomom srednjeg torakalnog segmenta jednjaka, a ređe kod distalnih i karcinoma ezofagogastričnog prelaza, dok je proširena totalna gastrektomija rađena isključivo kod distalnih karcinoma, odnosno karcinoma ezofagogastričnog prelaza. Kao što smo već napomenuli, visok procenat pozitivnosti CRM-a je očekivan kod karcinoma jednjaka upravo zbog same anatomske pozicije jednjaka u medijastinumu i blizine vitalnih struktura koje se ne mogu resecirati, čime se značajno smanjuje mogućnost lateralnog širenja polja resekcije. Ovaj problem je najizraženiji u gornjem i srednjem medijastinumu, gde se u bliskom kontaktu sa jednjakom nalaze traheobronhijalno stablo, aorta, kičmeni stub i leva pretkomora. Donji zadnji medijastinum je znatno širi u odnosu na srednji i gornji, pa je u ovom segmentu i mezo jednjaka veći i masivniji, što svakako omogućava širu lateralnu disekciju. Prema tome, kada se u obzir uzmu ove anatomske pretpostavke, naš rezultat je prilično logičan i očekivan.

Poznato je da primena neoadjuvantne hemioradioterapije značajno smanjuje incidencu pozitivnosti CRM-a^{179,180}. Imajući u vidu značaj CRM-a, i njen uticaj na ukupno preživljavanje i pojavu lokalnih recidiva, rezultati naše studije nedvosmisleno ukazuju na neophodnost primene neoadjuvantne terapije kod uznapredovalih karcinoma jednjaka T3 stadijuma. Neoadjuvantna terapija sama po sebi poboljšava rezultate lečenja, a pozitivan efekat je dodatno potenciran smanjivanjem incidence pozitivnosti CRM-a¹⁸⁰.

U multivarijantnoj analizi, koja je urađena za tri ishoda (ukupno preživljavanje-OS, preživljavanje bez recidiva-DFS i preživljavanje bez lokalnog recidiva-LRFS) status CRM-a

prema *CAP* kriterijumu se pored N stadijuma pokazao kao nezavistan prediktor sva tri ishoda. Još nekoliko autora je u svojim studijama pokazalo da je *CAP* kriterijum superioran i da predstavlja nezavistan prediktor OS-a i LRFS-a^{166,173,180,181}.

Sudeći po našim rezultatima, *RCP* kriterijumi, koji su direktno izvedeni iz kriterijuma za karcinom rektuma, možda nemaju opravdanu primenu kod karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Resekciona margina manja od 1mm u našoj studiji nije imala značajan uticaj na OS, DFS i LRFS, za razliku od direktno infiltrisane margine, odnosno pozitivnosti po *CAP* kriterijumu.

Status cirkumferentne resekcione margine je jedan od segmenata patološkog stažiranja oko koga ne postoji konsenzus, koji je inače neophodan radi poređenja rezultata lečenja, sprovođenja kliničkih i multicentričnih studija. Dokle god se takav konsenzus ne donese, u našoj ustanovi će se status margine beležiti prema oba kriterijuma.

Prognostički značaj transfuzije alogene krvi

Naša studija, u koju je uključeno 409 pacijenata operisanih zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, je pokazala da perioperativna transfuzija krvi nije nezavisni prediktor ukupnog preživljavanja.

Ezofagektomija, koja predstavlja jednu od najkompleksnijih hirurških intervencija u digestivnoj hirurgiji, nosi potencijalnu opasnost od velikog intraoperativnog gubitka krvi. Zbog toga ne iznenađuje podatak da oko 60% ovih pacijenata dobija transfuziju krvi u perioperativnom periodu¹⁸². Učestalost periperativne transfuzije krvi je u našoj studiji iznosila 41.6%, što je u skladu sa većinom do sada objavljenih studija, gde učestalost veoma varira i kreće se od 7-83.5%¹⁸³.

Trenutno ne postoji konsenzus oko indikacija za primenu transfuzije nakon ezofagektomije, niti oko tipa i količine krvnih derivata koji bi se primenjivali. Hirurzi koji se bave hirurgijom jednjaka, najčešće zbog zabrinutosti za perfuziju gastričnog supstituenta, ordiniraju transfuziju krvi, iako ne postoje medicinski dokazi o povezanosti transfuzije i prevencije dehiscencije ezofago-gastrične anastomoze. Nasuprot tome, nedavno objavljena studija je pokazala da

perioperativna transfuzija krvi povećava rizik nastanka dehiscencije anastomoze nakon hirurškog lečenja karcinoma ezofagogastričnog prelaza, i da navedeni efekat nije dozno zavistan¹⁸⁴.

Osim toga, ukoliko se intraoperativni gubitak krvi ne meri precizno, što je bio slučaj u našoj studiji, hirurzi i anesteziolozi mogu veoma lako da precene intraoperativno krvarenje, i primene transfuziju iako ne postoje jasne indikacije¹⁸⁵. Takođe, ne treba zanemariti ni staru hiruršku dogmu, koja i dalje opstaje širom sveta, da se pacijent ne otpušta iz bolnice ukoliko mu je hemoglobin niži od 100g/l.

Ova rutinska praksa, koja je dugo bila prisutna i u Centru za hirurgiju jednjaka, je značajno modifikovana uvođenjem restriktivnog stava prilikom indikovanja transfuzije. Osim toga, zahvaljujući uvođenju različitih alternativa alogenoj transfuziji, kao što je intravenska terapija gvožđem, pacijenti sa izraženom anemijom se više ne podvrgavaju elektivnoj operaciji pre korekcije anemije. Zahvaljujući tome, učestalost primene perioperativne transfuzije se smanjena na 31.5% u poslednjih pet godina.

Uticaj transfuzije alogene krvi na kratkoročne (perioperativne) i dugoročne rezultate lečenja je ispitivan kod različitih tipova tumora. Negativan uticaj transfuzije je do sada pokazan kod pacijenata sa karcinomima pluća, želuca, pankreasa, kolona i hepatocelularnog karcinoma¹⁸⁶⁻¹⁹⁰.

Način na koji transfuzija alogene krvi utiče na perioperativni tok i ukupno preživljavanje još uvek nije u potpunosti objašnjen. Jedna od mogućih hipoteza je da transfuzija krvi, kao transplantacija stranog tkiva, dovodi do imunomodulacije¹⁹¹⁻¹⁹³.

Veza između transfuzije alogene krvi i imunomodulacije je prvi put opisana sedamdesetih godina dvadesetog veka, kada je primećeno bolje prihvatanje transplantiranog bubrega kod transfundovanih pacijenata^{194,195}. Naknadnim ispitivanjima je utvrđeno da transfuzija alogene krvi dovodi do poremećaja T ćelijskog imunog odgovora i inhibicije antigen prezentujućih ćelija, čime se potencira neoplastična progresija¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Nezavisno od uticaja same transfuzije i faktora vezanih sa malignu kaheksiju, naglašen hirurški stres sam po sebi dovodi do smanjenja broja i poremećaja funkcije T limfocita i produkcije citokina¹⁸³.

Nekoliko studija, u kojima je ispitivana povezanost transfuzije alogene krvi i perioperativnih kao i dugoročnih rezultata lečenja kod pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, objavljuju dijametralno različite rezultate^{182,183,199-205}.

U našoj studiji, univarijantnom analizom je utvrđeno da transfundovani pacijenti imaju kraće ukupno preživljavanje od pacijenata koji nisu primili transfuziju. Međutim, u multivarijantnoj analizi, transfuzija se nije pokazala kao nezavisni prediktor preživljavanja, kako u celoj kohorti, tako i stratifikovanoj subanalizi (kod pacijenata sa karcinomom jednjaka, kardije ili nakon ezofagektomije). Naši rezultati se podudaraju sa rezultatima nekoliko objavljenih studija^{200,202-204,206}. Većina navedenih autora je izrazilo sumnju po pitanju nezavisnog uticaja transfuzije alogene krvi na ukupno preživljavanje, već sugerišu da je loš ishod zapravo posledica okolnosti koje su zahtevale transfuziju, od kojih je najvažnija intraoperativno krvarenje.

Nasuprot tome, postoje studije u kojima je transfuzija, kao nezavisni prediktor, povezana sa lošim perioperativnim i dugoročnim rezultatima lečenja^{182,199,201,204-207}.

Craig i sar. su u svojoj studiji pokazali da je transfuzija asocirana sa lošijim jednogodišnjim preživljavanjem kod pacijenata sa stadijumom III po TNM klasifikaciji, ali da nema uticaja na trogodišnje i petogodišnje preživljavanje²⁰⁵. Interesantno je da je u nekim studijama nađena dozna zavisnost (u smislu primljenih jedinica krvi) transfuzije, odnosno njenog uticaja na ukupno preživljavanje. Specifičan prag u jedinicima primljene krvi varira u različitim studijama, i kreće se od 2-4 jedinice^{204,206,207}. *Lee i sar.* su objavili da ukupno preživljavanje opada za oko 6% sa svakom jedinicom transfundovane krvi¹⁸². Rezultati nedavno objavljene meta analize takođe ukazuju da je kod pacijenata koji su podvrgnuti ezofagektomiji, transfuzija asocirana sa lošijim ukupnim preživljavanjem¹⁸³.

Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za ovako različite rezultate. U nekim su studijama varijable poređenih grupa (transfundovani vs ne-transfundovani) ekstremno nebalansirane, što definitivno utiče na dobijene rezultate^{199,204}. Osim toga, postoji primetna razlika među pomenutim studijama u pogledu zastupljenosti pacijenata sa uznapredovalim stadijumima bolesti, učestalosti komorbiditeta i preoperativne anemije, kao i intraoperativnih gubitaka krvi i broja primljenih jedinica alogene transfuzije. Razlika je postojala i u definiciji perioperativnog perioda, stopama mortaliteta i incidenci postoperativnih komplikacija.

Jedna od najvažnijih karakteristika naše kohorte je veliki udeo pacijenata sa uznapredovalim stadijumima bolesti i izraženijim komorbiditetima nego u većini objavljenih studija. Ova činjenica se može tumačiti i kao posledica Zdravstvenog sistema jedne zemlje u razvoju kakva je Srbija. Drugim rečima, kod naših pacijenata je dijagnoza postavljena relativno kasno, u već

podmakloj malignoj bolesti, uz veliko opterećenje multiplim komorbiditetima, naročito kardiovaskularnog i endokrinog sistema (hipertenzija, koronarna bolest, dijabetes)^{182,204,206}.

Relativno niska stopa petogodišnjeg preživljavanja od 25.3%, koja je zabeležena u našoj studiji, je takođe najverovatnija posledica uznapredovalosti bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze i operativnog lečenja. Sa druge strane, stopa mortaliteta od 2.1%, i incidenca značajnih komplikacija od 11.2% su bile među najnižim u poređenju sa do sada objavljenim studijama^{182,199,202,204,206}.

Proporcija pacijenata sa uznapredovalom bolešću, komorbiditetima i hirurškim komplikacijama je bila značajno veća u grupi transfundovanih pacijenata. Mi pretpostavljamo da je otežana hirurška disekcija uznapredovalih tumora dovela do većeg intraoperativnog krvarenja i posledično većih potreba za transfuzijom krvi. Sam dizajn naše studije onemogućava da se kompletno isključi mogućnost da je transfuzija krvi bila samo posledica komplikacija, uznapredovalog stadijuma bolesti i prisutnih komorbiditeta. Ovo je veoma značajno, jer svaki od ovih faktora pojedinačno može biti nezavisni prediktor ukupnog preživljavanja¹⁸³.

Veliki broj različitih faktora je navođen kao nezavisni preiktor ukupnog preživljavanja kod pacijenata sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza⁴⁸. U našoj studiji, u multivarijantnoj regresionoj analizi, kao nezavisni prediktori su se pokazali: N stadijum, gradus tumora, perineuralna invazija, hirurške komplikacije i komorbiditet.

Naša studija ima određena ograničenja koja treba uzeti u obzir. Sam dizajn, kao retrospektivne opservacione studije ima svoja ograničenja. Osim toga, intraoperativni gubitak krvi nije precizno meren, pa shodno tome i nije mogao biti uključen u analizu.

U zaključku, rezultati naše studije ukazuju da perioperativna transfuzija alogene krvi ne utiče na ukupno preživljavanje pacijenata operisanih zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Kao što se moglo i očekivati, stadijum bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, pojava hirurških komplikacija i prisustvo komorbiditeta imaju najznačajniji uticaj na dugoročne rezultate lečenja. Prema tome, rana dijagnoza, pažljiva selekcija pacijenata za operaciju i prefinjena hirurška tehnika sa malim intraoperativnim gubicima krvi, uz adekvatnu postoperativnu negu, predstavljaju najvažnije determinante boljih perioperativnih i dugoročnih rezultata lečenja.

6 ZAKLJUČCI

1. Karcinom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza se najčešće javlja u sedmoj deceniji života, četiri puta je češći kod muškaraca nego kod žena. Oko polovine pacijenata ima značajan komorbiditet kardiovaskularnog, respiratornog ili endoskrinog sistema. Većina pacijenata se dijagnostikuje u kasnom stadijumu bolesti, a od histoloških tipova dominira adenokarcinom sa više od polovine slučajeva. Više od polovine pacijenata u periodu praćenja dobije recidiv bolesti, najčešće u formi udaljenih metastaza. Hirurško lečenje ovih karcinoma se može izvesti sa veoma niskom stopom mortaliteta, koja u našoj seriji iznosi 2.8%

2. *Lymph node ratio* (LNR), čiji je osnovni cilj minimiziranje efekta migracije stadijuma (*Will-Rogersov* fenomen), a koji je u našoj studiji kategorisan na sledeći način; $LNR=0$, $LNR<0.2$ i $LNR\geq 0.2$, veoma dobro korelira sa ukupnim preživljavanjem, kao i N stadijum prema 7. izdanju TNM klasifikacije. LNR se pokazao superiornim u odnosu na N stadijum uglavnom u studijama gde je ukupan broj odstranjenih limfnih nodusa manji, a time i izraženiji uticaj migracije stadijuma. S obzirom da je u našoj studiji uniformno i sistematski sprovedena ekstenzivna limfadenektomija (mediana odstranjenih limfnih nodusa je iznosila 30) uticaj *Will-Rogersovog* fenomena je uglavnom anuliran, zbog čega je N stadijum pokazao bolju prediktivnu vrednost u odnosu na kategorije LNR-a.

3. Izbor hirurškog pristupa (ezofagektomija ili proširena totalna gastrektomija) nije imao uticaja na ukupne rezultate lečenja (kratkoročne i dugoročne) pacijenata sa karcinomom ezofagogastričnog prelaza tipa II po *Siewert-ovoj* klasifikaciji. Rezultati naše studije su pokazali da ne postoje razlike u morbiditetu, mortalitetu, ukupnom preživljavanju (OS), preživljavanju bez recidiva (DFS) i preživljavanju bez lokalnog recidiva (LRFS) između pacijenata operisanih ezofagektomijom i proširenom totalnom gastrektomijom. Navedeni rezultati opravdavaju individualni pristup prilikom izbora hirurške procedure, što je veoma važno, naročito u eri ekspanzije minimalno invazivne hirurgije.

4. Status CRM-a prema kriterijumima *RCP-a* nema uticaja na ukupno preživljavanje (OS), preživljavanje bez recidiva (DFS) i preživljavanje bez lokalnog recidiva (LRFS). Nasuprot tome, *CAP* kriterijum se pokazao superiornijim u predviđanju prognoze i predstavlja nezavistan prediktor ishoda kod pacijenata sa T3 stadijumom karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza, nezavisno od N stadijuma. Shodno tome, upotreba *RCP* kriterijuma u određivanju statusa CRM-a u ovom slučaju možda nije opravdana.

5. Perioperativna transfuzija alogene krvi, u populaciji sa velikim udelom uznapredovalih stadijuma bolesti kakva je naša, nema uticaja na ukupno preživljavanje pacijenata operisanih zbog karcinoma jednjaka i ezofagogastričnog prelaza. Stadijum bolesti prema 7. izdanju TNM klasifikaciji, pojava ozbiljnih hirurških komplikacija i komorbiditet umaju mnogo snažniju prediktivnu vrednost.

7 REFERENCE

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–1602.
2. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459–1544.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7–30.
4. Alsop BR, Sharma P. Esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 399–412.
5. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; 64: 381–387.
6. Rustgi AK, El-Serag HB. Oesophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2499–2509.
7. Hur C, Miller M, Kong CY, et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer* 2013; 119: 1149–1158.
8. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, et al. Esophageal cancer. *Nat Rev Dis Prim* 2017; 3: 579–592.
9. Umar SB, Fleischer DE. Esophageal cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 517–526.
10. He Y-T, Zheng R-S, Zhao J, et al. Analysis of Esophageal Cancer Time Trends in China, 1989-2008. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013; 13: 4613–4617.
11. Trivers KF, Sabatino SA, Stewart SL. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998-2003. *Int J Cancer* 2008; 123: 1422–1428.
12. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 822–827.
13. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A Prospective Study of Tobacco , Alcohol , and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1424–1433.

14. Tran GD, Sun X, Abnet CC, et al. Prospective Study of Risk Factors for Esophageal and Gastric Cancers in the Linxian General Population Trial Cohort in China. *Int J Cancer* 2005; 463: 456–463.
15. Yang C-X, Matsuo K, Ito H, et al. Esophageal cancer risk by ALDH2 and ADH2 polymorphisms and alcohol consumption: exploration of gene-environment and gene-gene interactions. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 256–62.
16. Yang S, Wang H, Li X, et al. Genetic polymorphisms of ADH2 and ALDH2 association with esophageal cancer risk in southwest China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5760–5764.
17. Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. Fruit and vegetable intake and esophageal cancer in a large prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007; 121: 2753–2760.
18. Integrated genomic characterization of Oesophageal Carcinoma. HHS Public Access. *Nature* 2017; 541: 169–175.
19. Ludmir EB, Stephens SJ, Palta M, et al. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 287–295.
20. Sandler RS. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA J Am Med Assoc* 1996; 274: 1359–1362.
21. Kochhar R, Sethy PK, Kochhar S, et al. Corrosive induced carcinoma of esophagus: Report of three patients and review of literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 777–780.
22. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. Oesophageal cancer. *Lancet* 2017; 17: 31462–31469.
23. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: The association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1222–1227.
24. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal Reflux, Barrett Esophagus, and Esophageal Cancer: Scientific Review. *JAMA* 2002; 288: 1388–1395.
25. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 161–173.
26. Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal cancer risk: An updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6098–6107.
27. Fischbach LA, Graham DY, Kramer JR, et al. Association between Helicobacter pylori and Barrett’s Esophagus: A case-control study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 357–368.

28. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, et al. Association between helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 239–245.
29. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report . *Gut* 2012; 61: 646–664.
30. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, et al. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82: 228–31.
31. Lordick F, Hölscher AH, Haustermans K, et al. Multimodal treatment of esophageal cancer. *Langenbeck's Arch Surg* 2013; 398: 177–187.
32. Hayes T, Smyth E, Riddell A, et al. Staging in Esophageal and Gastric Cancers. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31: 427–440.
33. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal carcinoma: Current concepts in the role of imaging in staging and management. *Can Assoc Radiol J* 2015; 66: 130–139.
34. Godoy MCB, Bruzzi JF, Viswanathan C, et al. Multimodality imaging evaluation of esophageal cancer: Staging, therapy assessment, and complications. *Abdom Imaging* 2013; 38: 974–993.
35. Li Z, Rice TW. Diagnosis and Staging of Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1105–1126.
36. Noble F, Bailey D, Upper S, et al. Impact of integrated PET / CT in the staging of oesophageal cancer d a UK population-based cohort study. *Clin Radiol* 2009; 64: 699–705.
37. Gillies RS, Middleton MR, Maynard ND, et al. Additional benefit of 18 F-fluorodeoxyglucose integrated positron emission tomography / computed tomography in the staging of oesophageal cancer. *Eur Radiol* 2011; 21: 274–280.
38. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1133–6; discussion 1136-7.
39. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1479–1490.
40. Young PE, Gentry AB, Acosta RD, et al. Endoscopic Ultrasound Does Not Accurately Stage Early Adenocarcinoma or High-Grade Dysplasia of the Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:

1037–1041.

41. DaVee T, Ajani JA, Lee JH. Is endoscopic ultrasound examination necessary in the management of esophageal cancer? *World J Gastroenterol* 2017; 23: 751–762.
42. Bonavina L, Incarbone R, Lattuada E, et al. Preoperative laparoscopy in management of patients with carcinoma of the esophagus and of the esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 1997; 65: 171–4.
43. Rice TW, Blackstone EH. Esophageal Cancer Staging. Past, Present, and Future. *Thorac Surg Clin* 2013; 23: 461–469.
44. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: Data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer* 2010; 116: 3763–3773.
45. Ilson DH, van Hillegersberg R. Management of Patients With Adenocarcinoma or Squamous Cancer of the Esophagus. *Gastroenterology* 2018; 154: 437–451.
46. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
47. Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, et al. Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus: analysis of lymph node involvement. *Ann Surg* 1981; 194: 438–446.
48. Naftoux P, Depypere L, Veer H Van, et al. Principles of esophageal cancer surgery , including surgical approaches and optimal node dissection (2- vs . 3-field). *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6: 152–158.
49. J.L. L. T1 esophageal cancer, request an endoscopic mucosal resection (EMR) for in-depth review. *J Thorac Dis* 2013; 5: 353–356.
50. Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: A review. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 330–335.
51. José M, Arnal D, Arenas ÁF, et al. Esophageal cancer : Risk factors , screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *Wourld J Gastroenterol* 2015; 21: 7933–7943.
52. Wani S, Drahos J, Cook MB, et al. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: A population-based study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 224-232.e1.

53. Kothari S, Kaul V. Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection for Endoscopic Therapy of Barrett's Esophagus-related Neoplasia. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 317–335.
54. Haverkamp L, Seesing MFJ, Ruurda JP, et al. Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1–7.
55. Reavis KM, Smith BR, Hinojosa MW, et al. Outcomes of esophagectomy at academic centers: an association between volume and outcome. *Am Surg* 2008; 74: 939–43.
56. Coupland VH, Lagergren J, Lichtenborg M, et al. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: A population-based study in England, 2004-2008. *Gut* 2013; 62: 961–966.
57. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 643–54.
58. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum Lymphadenectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 46–50.
59. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: An international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008; 248: 549–554.
60. Davies AR, Sandhu H, Pillai A, et al. Surgical resection strategy and the influence of radicality on outcomes in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 511–517.
61. Boshier PR, Anderson O, Hanna GB. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: A meta-analysis. *Ann Surg* 2011; 254: 894–906.
62. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGE., et al. Extended Transthoracic Resection Compared With Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Mid/Distal Esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662–1669.
63. Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF, et al. Extended Transthoracic Resection Compared With Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Mid/Distal Esophagus. *Ann Surg* 2009; 246: 992–1001.
64. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy a multinational study on the significance of the number of involved

- lymph nodes. *Ann Surg* 2008; 248: 979–984.
65. Connors RC, Reuben BC, Neumayer LA, et al. Comparing Outcomes after Transthoracic and Transhiatal Esophagectomy: A 5-Year Prospective Cohort of 17,395 Patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 735–740.
 66. Pisarska M, Malczak P, Major P, et al. Enhanced recovery after surgery protocol in oesophageal cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: 1–14.
 67. Lv L, Hu W, Ren Y, et al. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 6751–6762.
 68. Biere S, Cuesta M, van der Peet D. Minimally invasive versus open esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Chir* 2009; 64: 121–133.
 69. Nagpal K, Ahmed K, Vats A, et al. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surg Endosc* 2010; 24: 1621–1629.
 70. Biere SSAY, Van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1887–1892.
 71. Seesing MFJ, Gisbertz SS, Goense L, et al. A Propensity Score Matched Analysis of Open Versus Minimally Invasive Transthoracic Esophagectomy in the Netherlands. *Ann Surg* 2017; 266: 839–846.
 72. Sihag S, Kosinski AS, Gaissert HA, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1281–1289.
 73. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, et al. Minimally invasive esophagectomy: Results of a prospective phase II multicenter trial-The eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg* 2015; 261: 702–707.
 74. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 152–162.
 75. Kauppila JH, Xie S, Johar A, et al. Meta-analysis of health-related quality of life after minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 1131–1140.
 76. Ji X, Cai J, Chen L-Q. Lymphatic spreading and lymphadenectomy for esophageal carcinoma.

- World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 90.
77. Mizutani M, Nawata GMS, Hitrai I, et al. Anatomy of right recurrent nerve node : why does early metastasis of esophageal cancer occur in it ? *Surg Radiol Anat* 2006; 28: 333–338.
 78. Qubain SW, Natsugoe S, Matsumoto M, et al. Micrometastases in the cervical lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis esophagus* 2001; 14: 143–8.
 79. Matsubara T, Ueda M, Kaisaki S, et al. Localization of initial lymph node metastasis from carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 2000; 89: 1869–73.
 80. Kuge K, Murakami G, Mizobuchi S, et al. Submucosal territory of the direct lymphatic drainage system to the thoracic duct in the human esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1343–1349.
 81. Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 2005; 189: 98–109.
 82. Tachimori Y. Pattern of lymph node metastases of squamous cell esophageal cancer based on the anatomical lymphatic drainage system: Efficacy of lymph node dissection according to tumor location. *J Thorac Dis* 2017; 9: S724–S730.
 83. Hiranyatheeb P, Osugi H. Radical lymphadenectomy in esophageal cancer: From the past to the present. *Dis Esophagus* 2015; 28: 68–77.
 84. Fumagalli U, Akiyama H, DeMeester T. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus: results of a consensus conference held at the VIth World congress of the international society for diseases of the Esophagus. *Dis Esophagus* 1996; 9: 30-38.
 85. Udagawa H, Akiyama H. Surgical treatment of esophageal cancer: Tokyo experience of the three-field technique. *Dis Esophagus* 2001; 14: 110–114.
 86. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Surgical Therapy Based on 1602 Consecutive Resected Patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 751–764.
 87. Lagarde SM, Cense HA, Hulscher JBF, et al. Prospective analysis of patients with adenocarcinoma of the gastric cardia and lymph node metastasis in the proximal field of the chest. *Br J Surg* 2005; 92: 1404–1408.
 88. D'Journo XB, Doddoli C, Michelet P, et al. Transthoracic esophagectomy for adenocarcinoma of

- the oesophagus: Standard versus extended two-field mediastinal lymphadenectomy? *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2005; 27: 697–704.
89. Watanabe H, Kato H, Tachimori Y. Significance of extended systemic lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma in Japan. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155: 123-133.
 90. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, et al. Radical Lymph Node Dissection for Cancer of the Thoracic Esophagus. *Ann Surg* 1994; 220: 364–373.
 91. Udagawa H, Ueno M, Shinohara H, et al. The importance of grouping of lymph node stations and rationale of three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 742–747.
 92. Nishihira T, Hirayama K, Mori S. A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Am J Surg* 1998; 175: 47–51.
 93. Isono K, Sato H, Nakayama K. Results of a Nationwide Study on the Three-Field Lymph Node Dissection of Esophageal Cancer. *Oncology* 1991; 48: 411-420.
 94. Baba M, Aikou T, Yoshinaka H, et al. Long-term results of subtotal esophagectomy with three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994; 219: 310–316.
 95. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, et al. Recurrent esophageal carcinoma after esophagectomy with three-field lymph node dissection. *J Surg Oncol* 1996; 61: 267–272.
 96. Ye T, Sun Y, Zhang Y, et al. Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1933–1941.
 97. Altorki N, Kent M, Ferrara C, et al. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 2002; 236: 177–183.
 98. Lerut T, Naftoux P, Moons J, et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: Impact on staging, disease-free survival, and outcome: A plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 962–974.
 99. Shiozaki H, Yano M, Tsujinaka T, et al. Lymph node metastasis along the recurrent nerve chain is an indication for cervical lymph node dissection in thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2001; 14: 191-196.

100. Lerut T, Moons J, Coosemans W, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: Role of systematic grading of complications using the modified clavien classification. *Ann Surg* 2009; 250: 798–806.
101. Nafteux P, Durnez J, Moons J, et al. Assessing the relationships between health-related quality of life and postoperative length of hospital stay after oesophagectomy for cancer of the oesophagus and the gastro-oesophageal junction. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2013; 44: 525–533.
102. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074–84.
103. Talsma AK, Shapiro J, Looman CWN, et al. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy : Prognostic and therapeutic impact on survival. *Ann Surg* 2014; 260: 786–793.
104. Lagergren J, Mattsson F, Zylstra J, et al. Extent of lymphadenectomy and prognosis after esophageal cancer surgery. *JAMA Surg* 2016; 151: 32–39.
105. Stiles BM, Nasar A, Mirza FA, et al. Worldwide oesophageal cancer collaboration guidelines for lymphadenectomy predict survival following neoadjuvant therapy. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2012; 42: 659–664.
106. Mullen JT, Kwak EL, Hong TS. What’s the Best Way to Treat GE Junction Tumors? Approach Like Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3780–3785.
107. Siewert J, Stein H. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459.
108. Giacomuzzi S, Bencivenga M, Weindelmayer J, et al. Western strategy for EGJ carcinoma. *Gastric Cancer* 2017; 20: 60–68.
109. McColl KE, Going JJ. Aetiology and classification of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction/cardia. *Gut* 2010; 59: 282–284.
110. Leers JM, DeMeester SR, Chan N, et al. Clinical characteristics, biologic behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 594–602.
111. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Incidence,

- characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer* 2010; 13: 63–73.
112. Suh YS, Han DS, Kong SH, et al. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg* 2012; 255: 908–915.
 113. Reynolds J V., Ravi N, Muldoon C, et al. Differential Pathologic variables and outcomes across the spectrum of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *World J Surg* 2010; 34: 2821–2829.
 114. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327–2333.
 115. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2430–2436.
 116. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
 117. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–1721.
 118. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074–2084.
 119. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81: 183–190.
 120. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 354–360.
 121. Klevebro F, von Döbeln GA, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016; 27: 660–667.
 122. Speicher PJ, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Induction therapy does not improve survival for

- clinical stage T2N0 esophageal cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1195–1201.
123. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer : results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer* 2016; 56: 59–68.
 124. Khoshnevis J, Moradi A, Azargashb E, et al. A study of contractility of proximal surgical margin in esophageal cancer. *Iran J Cancer Prev* 2013; 6: 25–27.
 125. Mariette C, Castel B, Balon JM, et al. Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 588–593.
 126. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg* 2007; 246: 1–8.
 127. Mine S, Sano T, Hiki N, et al. Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2013; 100: 1050–1054.
 128. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: What is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004; 199: 880–886.
 129. Casson AG, Darnton SJ, Subramanian S, et al. What is the optimal distal resection margin for esophageal carcinoma? *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 205–209.
 130. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg* 2015; 102: 341–348.
 131. Fox MP, van Berkel V. Management of Gastroesophageal Junction Tumors. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 265–275.
 132. Tosolini C, Reim D, Schirren R, et al. Influence of the surgical technique on survival in the treatment of carcinomas of the true cardia (Siewert Type II) - Right thoracoabdominal vs. transhiatal-abdominal approach. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 416–424.
 133. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RCG, et al. Surgical Treatment of Adenocarcinomas of the Gastro-esophageal Junction. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 597–603.
 134. Reeh M, Mina S, Bockhorn M, et al. Staging and outcome depending on surgical treatment in

- adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2012; 99: 1406–1414.
135. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications. *Ann Surg* 2004; 240: 205–213.
 136. Stefani E De, Deneo-pellegrini H, Ronco AL, et al. Diet Patterns and Risk of Squamous Cell Oesophageal Carcinoma : A Case-control Study in Uruguay. 2014; 15: 2765–2769.
 137. Lin J, Zeng R, Cao W, et al. Hot beverage and food intake and esophageal cancer in southern China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2189–92.
 138. Cronin-Fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, et al. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junctional adenocarcinoma: A pooled analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2067–2076.
 139. Chen Q, Zhuang H, Liu Y. The association between obesity factor and esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 226–231.
 140. Kubo A, Cook MB, Shaheen NJ, et al. Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett’s oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Gut* 2013; 62: 1–16.
 141. Peško P. *Distribucija limfogenih metastaza karcinoma jednjaka i njen značaj za radikalnu hiruršku intervenciju-Doktorska disertacija*. Medicinski fakultet Beograd, 1992.
 142. Masclee GMC, Coloma PM, De Wilde M, et al. The incidence of Barrett’s oesophagus and oesophageal adenocarcinoma in the United Kingdom and the Netherlands is levelling off. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1321–1330.
 143. Lender N, Talley NJ, Enck P, et al. Review article: Associations between *Helicobacter pylori* and obesity - An ecological study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 24–31.
 144. Takeuchi H, Miyata H, Ozawa S, et al. Comparison of Short-Term Outcomes Between Open and Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer Using a Nationwide Database in Japan. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1821–1827.
 145. Raymond DP, Seder CW, Wright CD, et al. Predictors Of Major Morbidity Or Mortality After Resection For Esophageal Cancer: A Society Of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Risk Adjustment Model. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 207–2014.
 146. Feinstein A, Sosin D, Wells C. The Will Rogers phenomenon: Stage migration and new diagnostic

- techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1981; 312: 1604-1608.
147. Zhang H, Shang X, Chen C, et al. Lymph node ratio-based staging system as an alternative to the current TNM staging system to assess outcome in adenocarcinoma of the esophagogastric junction after surgical resection. *Oncotarget* 2016; 7: 74337-74349.
 148. Liu YP, Ma L, Wang SJ, et al. Prognostic value of lymph node metastases and lymph node ratio in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 155–159.
 149. Alatengbaolide, Lin D, Li Y, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 325–330.
 150. Sisic L, Blank S, Weichert W, et al. Prognostic impact of lymph node involvement and the extent of lymphadenectomy (LAD) in adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG). *Langenbeck's Arch Surg* 2013; 398: 973–981.
 151. Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 2008; 247: 365–371.
 152. Wang N, Jia Y, Wang J, et al. Prognostic significance of lymph node ratio in esophageal cancer. *Tumor Biol* 2015; 36: 2335–2341.
 153. Tan Z, Ma G, Yang H, et al. Can Lymph Node Ratio Replace pN Categories in the Tumor-Node-Metastasis Classification System for Esophageal Cancer? *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1214–1221.
 154. Haverkamp L, Ruurda JP, Van Leeuwen MS, et al. Systematic review of the surgical strategies of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *Surg Oncol* 2014; 23: 222–228.
 155. Heger P, Blank S, Groosen K, et al. Thoracoabdominal versus transhiatal surgical approaches for adenocarcinoma of the esophagogastric junction—a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg* 2019; 404: 103-113.
 156. Siewert JR, Feith M, Werner M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353–361.

157. Yang Z-F, Wu D-Q, Wang J-J, et al. Surgical approach for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction: transthoracic or transabdominal? —a single-center retrospective study. *Ann Transl Med* 2018; 6: 450–450.
158. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644–651.
159. Blank S, Schmidt T, Heger P, et al. Surgical strategies in true adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG II): thoracoabdominal or abdominal approach? *Gastric Cancer* 2018; 21: 303–314.
160. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RCGG, et al. Surgical Treatment of Adenocarcinomas of the Gastro-esophageal Junction. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 597–603.
161. Mariette C, Castel B, Toursel H, et al. Surgical management of and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia. *Br J Surg* 2002; 89: 1156–1163.
162. von Rahden BH, Stein HJ, Siewert RJ. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6608–6613.
163. Kakeji Y, Yamamoto M, Ito S, et al. Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection. *Surg Today* 2012; 42: 351–358.
164. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al. Recurrence patterns of esophagogastric junction adenocarcinoma according to Siewert’s classification after radical resection. *Anticancer Res* 2014; 34: 4391–7.
165. Kneuert PJ, Hofstetter WL, Chiang YJ, et al. Long-Term Survival in Patients with Gastroesophageal Junction Cancer Treated with Preoperative Therapy: Do Thoracic and Abdominal Approaches Differ? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 626–632.
166. O’Farrell NJ, Donohoe CL, Muldoon C, et al. Lack of independent significance of a close (<1 mm) circumferential resection margin involvement in esophageal and junctional cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2727–33.
167. Ghadban T, Reeh M, Koenig AM, et al. Prognostic Significant or Not? the Positive Circumferential Resection Margin in Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2017; 266: 988–994.
168. Sagar PM, Johnston D, McMahon MJ, et al. Significance of circumferential resection margin

- involvement after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1386–1388.
169. Dexter SPL, Sue-Ling H, McMahon MJ, et al. Circumferential resection margin involvement: An independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut* 2001; 48: 667–670.
 170. Verhage RJJ, Zandvoort HJ a, Ten Kate FJW, et al. How to define a positive circumferential resection margin in T3 adenocarcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 919–26.
 171. Deeter M, Dorer R, Kuppusamy MK, et al. Assessment of criteria and clinical significance of circumferential resection margins in esophageal cancer. *Arch Surg* 2009; 144: 618–624.
 172. Harvin JA, Lahat G, Correa AM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for esophageal adenocarcinoma: Significance of microscopically positive circumferential radial margins. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 412–420.
 173. Okada N, Fujii S, Fujita T, et al. The prognostic significance of the positive circumferential resection margin in pathologic T3 squamous cell carcinoma of the esophagus with or without neoadjuvant chemotherapy. *Surgery* 2016; 159: 441–450.
 174. Wu J, Chen QX, Teng LS, et al. Prognostic significance of positive circumferential resection margin in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 446–453.
 175. Yang Y-S, Wang Y-C, Deng H-Y, et al. Prognostic value of circumferential resection margin in T3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Transl Med* 2018; 6: 303–303.
 176. Griffiths EA, Brummell Z, Gorthi G, et al. The prognostic value of circumferential resection margin involvement in oesophageal malignancy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 413–419.
 177. O'Neill JR, Stephens NA, Save V, et al. Defining a positive circumferential resection margin in oesophageal cancer and its implications for adjuvant treatment. *Br J Surg* 2013; 100: 1055–1063.
 178. Suttie SA, Nanthakumaran S, Mofidi R, et al. The impact of operative approach for oesophageal cancer on outcome: The transhiatal approach may influence circumferential margin involvement. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 157–165.
 179. Sujendran V, Wheeler J, Baron R, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on circumferential margin positivity and its impact on prognosis in patients with resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 191–194.

180. Depypere L, Moons J, Lerut T, et al. Prognostic value of the circumferential resection margin and its definitions in esophageal cancer patients after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Esophagus* 2018; 31: 1–8.
181. Gilbert S, Martel AB, Seely AJ, et al. Prognostic significance of a positive radial margin after esophageal cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 548–555.
182. Lee J, Chin J, Kim J, et al. Association between red blood cell transfusion and long-term mortality in patients with cancer of the esophagus after esophagectomy. *Dis esophagus* 2017; 31: 1–8.
183. Boshier P., Ziff C, Adam E, et al. Effect of perioperative blood transfusion on the long-term survival of patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Dis esophagus* 2017; 31: 1–10.
184. Fjederholt KT, Svendsen LB, Mortensen FV. Perioperative blood transfusions increases the risk of anastomotic leakage after surgery for GEJ-cancer. *Am J Surg* 2017; 214: 293–298.
185. Meiser A, Casagrande O, Skipka G, et al. Quantification of blood loss. How precise is visual estimation and what does its accuracy depend on? *Anaesthetist* 2001; 50: 13–20.
186. Ng T, Ryder BA, Chern H, et al. Leukocyte-depleted blood transfusion is associated with decreased survival in resected early-stage lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 815–819.
187. Squires MH, Kooby DA, Poultsides GA, et al. Effect of Perioperative Transfusion on Recurrence and Survival after Gastric Cancer Resection: A 7-Institution Analysis of 765 Patients from the US Gastric Cancer Collaborative. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 767–777.
188. Mavros MN, Xu L, Maqsood H, et al. Perioperative Blood Transfusion and the Prognosis of Pancreatic Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4382–4391.
189. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012; 256: 235–244.
190. Sugita S, Sasaki A, Iwaki K, et al. Prognosis and postoperative lymphocyte count in patients with hepatocellular carcinoma who received intraoperative allogeneic blood transfusion: A retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 339–345.

191. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther*; 9: 389–95.
192. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev* 2007; 21: 327–348.
193. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, et al. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2013; 110: 690–701.
194. Opelz G, Terasaki PI. Improvement of Kidney-Graft Survival with Increased Numbers of Blood Transfusions. *N Engl J Med* 2010; 299: 799–803.
195. Lenhard V, Massen G, Seifert P, et al. Characterization of transfusion-induced suppressor cells in prospective kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 1982; 14: 329–32.
196. Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J, et al. Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. *Blood* 1984; 308–310.
197. Wood ML, Gottschalk R, Monaco AP. Effect of blood transfusion on IL-2 production. *Transplantation* 1988; 45: 930–5.
198. Marquet RL, Hoyneck van Papendrecht MA, Busch OR, et al. Blood donation leads to a decrease in natural killer cell activity: a study in normal blood donors and cancer patients. *Transfusion* 1993; 33: 368–73.
199. Reeh M, Ghadban T, Dedow J, et al. Allogenic Blood Transfusion is Associated with Poor Perioperative and Long-Term Outcome in Esophageal Cancer. *World J Surg*. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1007/s00268-016-3730-8.
200. Nozoe T, Miyazaki M, Saeki H, et al. Significance of Allogenic Blood Transfusion Esophageal Carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1913–1918.
201. Komatsu Y, Orita H. Intraoperative Blood Transfusion Contributes to Decreased Long-Term Survival of Patients With Esophageal Cancer. *World J Surg* 2012; 36: 844–850.
202. Liu J, Chen S, Chen Y, et al. Perioperative blood transfusion has no effect on overall survival after esophageal resection for esophageal squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2018; 55: 24–30.
203. Swisher SG, Holmes EC, Hunt KK, et al. Perioperative blood transfusions and decreased long-term survival in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 341–348.
204. Tachibana M, Tabara H, Kotoh T, et al. Prognostic significance of perioperative blood

- transfusions in resectable thoracic esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 757–765.
205. Craig SR, Adam DJ, Yap PL, et al. Effect of blood transfusion on survival after esophagogastrectomy for carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 356–61.
206. Dresner SM, Lamb PJ, Shenfine J, et al. Prognostic significance of peri-operative blood transfusion following radical resection for oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 492–497.
207. Langley SM, Alexiou C, Bailey DH, et al. The influence of perioperative blood transfusion on survival after esophageal resection for carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1704–9.

BIOGRAFIJA

Dr Dejan Veličković rođen je 12.10.1974. godine u Leskovcu. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1993. godine, a diplomirao 2000. godine, sa prosečnom ocenom 9.88. Opšti lekarski staž obavio je na klinikama Kliničkog centra Srbije.

Specijalizaciju iz opšte hirurgije upisao je 2002. godine, a specijalistički ispit položio 2007. godine sa odličnom ocenom.

Zvanje magistra medicinskih nauka stekao je 2007. godine odbranom magistarskog rada pod nazivom *“Faktori od značaja za prognozu bolesnika operisanih zbog primarnog limfoma želuca”*.

Izabran je u zvanje kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (opšta hirurgija) na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu novembra 2012. godine, a reizabran u isto zvanje oktobra 2015. godine.

Od oktobra 2002. godine zaposlen je na Klinici za digestivnu hirurgiju - I hirurška klinika, Kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ Dejan M. Veličković _____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Značaj hirurškog pristupa za ishod lečenja bolesnika sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 14.05.2019.

_____ Veličković Dejan

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Dejan M. Veličković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: **Značaj hirurškog pristupa za ishod lečenja bolesnika sa
karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza**

Mentor: prof.dr Predrag Peško

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 14.05.2019.

Veličković Dejan

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Značaj hirurškog pristupa za ishod lečenja bolesnika sa karcinomom jednjaka i ezofagogastričnog prelaza

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 14.05.2019.

