

Pokročilý karcinom jícnu

Multidisciplinární léčba – vlastní zkušenosti

Milada Zemanová¹, Pavel Vítek², Martina Vašáková³, Aleš Novotný⁴, Eva Maisnerová⁴

¹Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce, Praha

³Pneumologická klinika 1. LF UK a TN, Praha

⁴IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Karcinom jícnu je onemocnění s 90% mortalitou, ale část pacientů s lokálně pokročilým onemocněním může dlouhodobě přežít díky multidisciplinární léčbě. Dokladem je tato kazuistika 40letého muže s dlaždicovým karcinomem středního jícnu prorůstajícím do dýchacích cest ve stadiu T4N1M0. Prvním léčebným zákrokem bylo zavedení Dumon Y-stentu do dýchacích cest jako urgentní zábrana sufokace. V dalším postupu byla použita konkomitantní chemoradioterapie, s dávkou záření 66Gy/33 frakcí/47 dní normofrakcionací. Chemoterapie v kombinaci cisplatina a fluorouracil byla podávána v celkové délce 6 cyklů, s ozářením během 2. a 3. cyklu. Na CT po léčbě byla zjištěna částečná regrese nádoru, endoskopické biopsie z jícnu i průdušek byly negativní. V prvním roce po chemoradioterapii bylo nutno řešit těsnou stenózu jícnu s příznaky až úplné afagie, což se podařilo zvládnout dilatacemi. V dalším období stav nemocného komplikovaly endobronchiální granulace řešené lokálním ošetřením laserem a jejich mechanickým snesením. Opakované biopsie ukazovaly na lokální progresi tumoru endobronchiálně, takže byla indikována paliativní chemoterapie docetaxelem, která byla podávána po dobu 1 roku. Během tohoto období opakované endobronchiální biopsie neprokázaly karcinom, CT hrudníku se normalizovalo, stav pacienta se zlepšil. Posléze byl odstraněn Y-stent 25 měsíců po zavedení a ukončena chemoterapie. Při kontrole 3 roky po diagnóze byl pacient bez známek nádoru.

Klíčová slova: karcinom jícnu, multidisciplinární léčba, konkomitantní chemoradioterapie, cisplatina, fluorouracil, docetaxel.

Locally advanced esophageal cancer – multidisciplinary management – personal experience

Esophageal cancer is characterized by 90% mortality. Nevertheless, the part of the patients suffering from locally advanced disease can survive for a long time thanks to the multidisciplinary treatment. This fact can be documented by this case report of 40 year old man with squamous cell carcinoma of medial oesophagus intergrowing to respiratory tract, stage T4N1M0. At the start of the treatment Dumon Y stent was introduced into airways to avoid suffocation. Then, the concurrent chemoradiotherapy was used, with the radiation dose of 66Gy/33 fractions/47 days. Chemotherapy using combination of cisplatin and fluorouracil was administered in the total length of 6 cycles, with the radiation applied during the second and third cycle. After the treatment, CT revealed the partial regression of the tumor, while endoscopic biopsies from oesophagus and bronchial tubes being negative for malignancy. During the first year after the chemoradiotherapy the tight stenosis of the oesophagus with the total aphagia was to be solved using the repeated dilatations. During the following period, the illness course was complicated by endobronchial granulations, treated by the local laser treatment and mechanical ablation, as well. Repeated biopsies shown the local endobronchial progression of the tumor, so that the palliative chemotherapy with the docetaxel was applied, lasting one-year. During this period, repeated endobronchial biopsies did not prove a malignancy, CT finding was normalized and the patient's status was improved. Finally, the Y stent was removed 25 months after insertion, and the chemotherapy was ended. Three years after the diagnosis, the patient had no signs of the tumor recurrence.

Key words: esophageal cancer, multidisciplinary management, concurrent chemoradiotherapy, cisplatin, fluorouracil, docetaxel.

Onkologie 2012; 6(6): 328–331

Úvod

Karcinom jícnu se vyskytuje v ČR ročně přibližně u 450 nových případů, s více než 90% mortalitou však představuje jednu z nejhůře léčebně zvládnutelných diagnóz, u mužů je karcinom jícnu na desátém místě v úmrtnosti na zhoubný nádor (1). Zvyšuje se zejména podíl adenokarcinomů v oblasti distálního jícnu a gastroesofageální junkce. Základní léčebnou modalitou v případě vyloučení vzdálených metastáz je operace, která umožňuje 5leté přežití v cca 20% (2), ale přidání další onkologické léčby je s výjimkou velmi časného stadia T1N0 a T1N1 dnes široce akceptovaným standardem

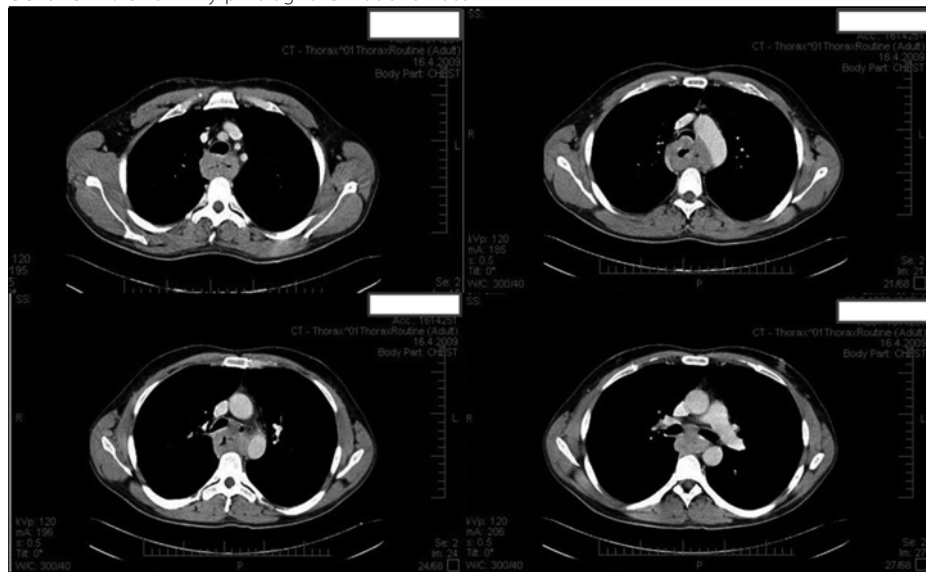
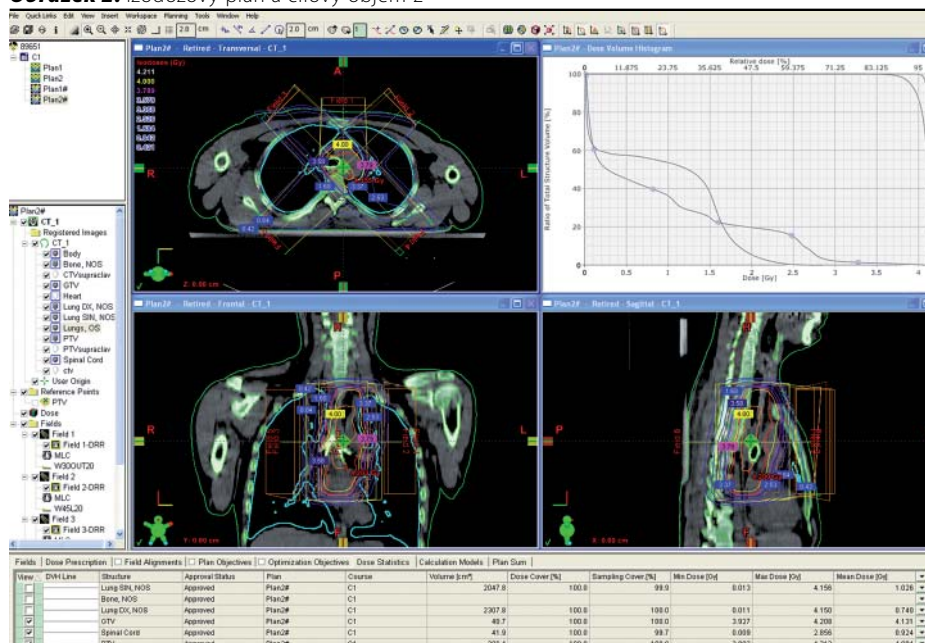
(3). Léčbu je možné aplikovat v podobě předoperační konkomitantní chemoradioterapie (4, 5), která podle multivariační analýzy z roku 2007 (6) prokazuje významné prodloužení přežití s 13% absolutním rozdílem po 2 letech. Předoperační chemoradioterapie ovšem zvyšuje operační morbiditu i mortalitu a u řady nemocných je léčbou volby definitivní chemoradioterapie (7), protože stav je inoperabilní chirurgicky nebo pro nízkou kondici a přidružené choroby. Nečetné randomizované studie dokládají podobnou účinnost samostatné chemoradioterapie jako operace s předoperační chemoradioterapií (8).

Popis případu

Jedná se o případ muže ve věku 40 let v době diagnózy v dubnu 2009.

Anamnéza

Nemocný byl od dětství léčen pro pylovou alergii, v 6 letech prodělal klíšťovou encefalitis. Jinak v dospělosti vážněji nestonal, kromě iritace slinivky břišní v 31 letech. Pacient kouřil od 17 let průměrně 20 cigaret denně až do vzniku nynějšího onemocnění, od stejného věku udával také značný abúzus alkoholu hlavně v období mezi 18–30 lety, v posledních letech připouštěl pití piva, spíše jen o víkendech, protože povoláním byl řidič.

Obrázek 1. CT snímky při diagnóze v dubnu 2009**Obrázek 2.** Izodózový plán a cílový objem 2

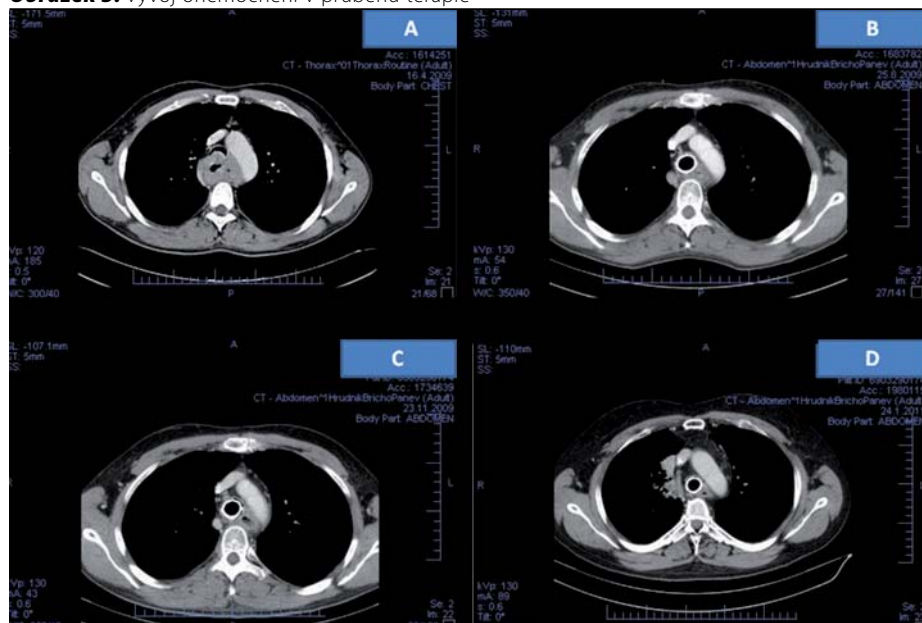
Nynější onemocnění – diagnostika

Pacient začal mít polykací obtíže v listopadu 2008, nejdříve jako typické občasně váznutí sousta, později bolestivé polykání, začal hubnout, obtíže se stupňovaly. V lednu 2009 podstoupil první endoskopii jícnu a žaludku, při které byla zjištěna hiátová hernie a bylo navrženo její operační řešení. Při přetrvávajících obtížích bylo v březnu 2009 provedeno vyšetření polykacího traktu a jícnu s nálezem pravděpodobné nádorové stenózy. Počátkem dubna 2009 při opakované gastroskopii byla v horní třetině jícnu od 25 cm tato stenóza potvrzena, nebyla prostupná pro endoskop a biopsicky byl ověřen rohovější dlaždicový karcinom. Následně bylo doporučeno CT vyšetření hrudníku a břicha pro doplnění stagingu. Po tomto vyšetření se u nemocného objevila výrazná dušnost, broncho-

skopie zjistila prorůstání tumoru do trachey a obou hlavních bronchů a byl zaveden Dumon Y-stent do dýchacích cest – podrobnosti viz odstavec „pneumologická léčba“. Po té byl nemocný předán na Onkologickou kliniku VFN k terapii. Stadium onemocnění bylo na podkladě provedených vyšetření – gastroskopie, CT hrudníku a břicha, bronchoskopie – uzavřeno jako T4N1M0 (obrázek 1). Klinický stav pacienta při převzetí na onkologii byl PS 1, hmotnost 60 kg, úbytek hmotnosti během 6 předcházejících měsíců 10 kg (14 %). Střední stupeň dysfagie umožňoval přijímat kašovitou a mixovanou kuchyňskou stravu s doplňkovou tekutou nutriční podporou. Vzhledem k dobrému celkovému stavu, nepřítomnosti vzdálených metastáz a nízkému věku byl pacient indikován k radikální konkomitantní chemoradioterapii.

Onkologická léčba

Léčba byla zahájena chemoterapií v kombinaci cisplatina 80 mg/m², v den 1, a fluorouracil 1000 mg/m²/den v 4denní kontinuální infuzi, interval 21 dní. Pacient byl odeslán k radioterapii do Ústavu radiční onkologie Nemocnice Na Bulovce. Zde podstoupil ozáření konformní 3D izocentrickou metodou na lineárním urychlovači. Cílový objem 1: tumor jícnu s lemem 5 cm, postižené mediastinální uzliny a elektivně nadklíčkové jamky byly ozářeny do celkové dávky 40Gy ve 20 frakcích, radioterapie pokračovala cílovým objemem 2 na tumor a postižené uzliny s lemem 2 cm dávkou 26Gy/13 frakcí, celkově tedy byla aplikována dávka 66Gy/33 frakcí/47 dní normofrakcionací na přístroji Clinac 2100C/D energií 18 MeV. Dávka ozáření byla limitována dosažením maximálně akceptované dávky na plíce (mean 20Gy) a na míchu 49 Gy (D-max 5%). Izodózový plán viz obrázek 2. Během radioterapie pokračovala konkomitantně chemoterapie, byl podán 2. a 3. cyklus cisplatiny ve stejné dávce jako v prvním cyklu, fluorouracil byl podáván již do venózního portu v kontinuální infuzi v dávce 200 mg/m²/den v ozařovací dny po celou dobu radioterapie. Po ukončení radioterapie pokračovala chemoterapie ve stejném režimu a dávkové intenzitě opět na Onkologické klinice VFN, s kontrolním CT po 4. cyklu, kde byla popsána mírná regrese (obrázek 3B). Léčba byla ukončena po 6. cyklu. Na kontrolním CT hrudníku v listopadu 2009 (obrázek 3C) přetrvávala stenóza jícnu nad bifurkací v délce 3–4 cm, stěna byla hraniční širší, bez známek mimojícnové patologické infiltrace, trval intimní vztah stěny jícnu k oblouku aorty, k zadní stěně trachey a ke stěně levého hlavního bronchu, bez známek ezofagotracheální píštěle. Pacient byl sledován bez známek recidivy až do srpna, resp. opakovaně října 2010, kdy došlo k progresi granulací v pravém hlavním bronchu pod zakončením stentu a biopsický nález připouštěl viabilní buňky dlaždicového karcinomu, CT hrudníku ukazovalo v této lokalizaci návalky, CT obraz nemohl rozlišit, zda jde o nádorovou infiltraci nebo granulační tkáň. Kromě lokální léčby (viz odstavec pneumologická léčba) byla v listopadu 2010 zahájena chemoterapie 2. linie monoterapií docetaxel 75mg/m² každé tři týdny, která byla podávána s kontrolou CT každé tři měsíce a nálezem stabilizace choroby až do prosince 2011 v celkovém počtu 16 cyklů. Při přezkoumání v prosinci 2011 bylo CT hrudníku a břicha bez známek mediastinální expanze v oblasti jícnu nebo bronchiálního stromu, bez vzdálených metastáz. Bronchoskopie v prosinci 2011 byla bez známek obstrukce, histologie negativní. Při

Obrázek 3. Vývoj onemocnění v průběhu terapie

endoskopii jícnu trvala hladká koncentrická stenóza 8 mm neprostupná pro endoskop od 25 cm. Onkologická léčba byla ukončena. Při kontrole počátkem dubna 2012 byl pacient nadále v dobrém stavu bez známek recidivy.

Tolerance, toxicita a symptomy během onkologické terapie

Pacient měl po zavedení tracheálního stentu dráždivý kašel, po chemoterapii cisplatinou udával mírnou nevolnost, polykací obtíže přetrvávaly v rozsahu středně těžké dysfagie, v průběhu ozařování v posledních třech týdnech se objevila odynofagie tlumená Algifenem. Hematologická tolerance byla výborná, při ukončení 6. cyklu měl pacient hladinu hemoglobinu 141 g/l. Až po 6. cyklu došlo k náhlému vzniku afagie, pacient byl hospitalizován, byla podávána parenterální výživa, rozvinul se septický stav bez neutropenie, přeléčený antibiotiky. Zamýšlené zavedení jícnového stentu bylo odloženo, protože došlo spontánně k návratu polykání.

V průběhu celého sledování a léčby byl nemocný opakovaně léčen antibiotiky pro známky bronchopneumonie. Byl u něj zjištěn deficit buněčné imunity – s dlouhodobým podáváním Mycomaxu a Biseptolu zejména během roku 2011. Další komplikací byla rozsáhlá a recidivující flebotrombóza v povodí vena jugularis, axilaris a brachialis vpravo s nutností odstranit venózní port a podávat antikoagulační terapii. Koncem roku 2010, krátce po zahájení chemoterapie 2. linie, byl léčen pro infekci herpes zoster kombinací antivirotik a opiátových analgetik. Tolerance chemoterapie 2. linie – docetaxelu – byla velmi dobrá, bez projevů hematologické nebo jiné toxicity.

Podpůrná terapie gastroenterologická a nutriční

Hmotnost pacienta v průběhu chemoradioterapie poklesla přes systematickou nutriční podporu doplňkovou tekutou výživou o 3 kg – z 60 kg na 57 kg, pak nastal rychlý pokles hmotnosti při afagii po 6. cyklu až na 53 kg, po parenterální hydrataci a obnově polykání se rychle obnovila původní hmotnost 57 kg. Přes endoskopické známky regrese v jícnu se vyvinula poradiační stenóza v délce 3,5 cm, na šířku 4 mm, která vedla k opakovaným atakám úplné afagie. Byly indikovány sériové dilatace po zavedení drátového vodiče bugiemi, první dvě dilatace za hospitalizace, dále ambulantně celkem 9 dilatací s maximální šířkou bugie 12,8 mm do března 2010. Bylo dosaženo rozšíření stenózy až na 8 mm, což umožňovalo příjem dobře rozmělněné smíšené stravy a pokračovala tekutá nutriční podpora 400–600 ml denně, takže pacient při ukončení série dilatací v březnu 2010 měl hmotnost 65 kg, do konce roku 2010 se hmotnost stabilizovala na 71 kg, později přibral až na 77 kg. Při opakovaných gastrokopiích byla vždy zjištěna hladká koncentrická stenóza od 25 cm, neprůchodná pro gastroskop, bioptické odběry opakované bez průkazu maligních elementů.

Pneumologická léčba

Několik dní před stagingovým CT v dubnu 2009 se nemocný dostavil na plicní kliniku TN pro dušnost, vzhledem k anamnéze pylové alergie bylo vyšetření zaměřeno na diferenciální diagnostiku astmatu, spirometricky byla prokázána těžká bronchiální obstrukce a nasazena inhalační, perorální a intravenózní bronchodilatacia. Po několika dnech byl však pro narůstající dušnost, dráždivý

kašel a drobnou hemoptýzu přijat akutně k hospitalizaci na plicní kliniku, kde byla bronchoskopicky zjištěna nádorová stenóza distální části trachey na štěrbinu, levý bronchiální strom nebylo možné diferencovat, vpravo byly distální bronchy volné. Několik dní předtím realizované CT hrudníku potvrdilo zesílení stěny jícnu od jugula v délce 14 cm, šíře 16–22 mm, s intimním vztahem k oblouku aorty, k zadní stěně trachey, která byla defigurovaná, a tumorózní hmoty se v úrovni oblouku aorty propagovaly intraluminálně do trachey, jejíž lumen bylo štěrbinovité s maximálním předozadním průměrem 6 mm. V oblasti kariny byl patrný intimní vztah ke stěně obou hlavních bronchů, které však nebyly zúženy, a manžetovitý vztah ke karině (obrázek 1). Druhý den hospitalizace se znalostí CT snímků byla provedena v celkové anestezii kombinovaná (rigidní a flexibilní) bronchoskopie, při které byly s pomocí laseru a mechanicky optickým štípákem sneseny granulace v průdušnici, tkáň byla odeslána na histologii, a do trachey a obou hlavních bronchů byl zaveden silikonový stent Dumon Y 18–14–14. Pacientovi byl vydán inhalátor pro usnadnění toalety stentu a doporučena antiedematózní, inhalační kortikoidní a bronchodilatační léčba. V dalším průběhu byl nemocný pravidelně sledován na pneumologické klinice, opakovaně byly prováděny bronchoskopie se snesením a laserovou evaporací zánětlivých a iritačních granulací v hlavních bronších v místě naléhání bronchiálních ramének stentu. Od srpna 2010, rok po ukončení chemoradioterapie, byla pozorována endoskopicky progresse granulací na distálním okraji stentu vpravo i vlevo, ale i podezření na infiltraci pars membranacea trachey nad horním okrajem stentu. Biopsie připouštěla možnost perzistujícího dlaždicového karcinomu, s diskrétním nálezem PAP V cytologicky z otisku při negativní histologii excidovaného materiálu v srpnu 2010 a s nálezem několika dlaždicových epitelů s nepříznivým n/p poměrem, s jednou atypickou a jednou podezřelou mitózou v biopsii z granulace na hřebeni mezi horním a spojným bronchem vpravo v říjnu 2010. Později došlo k další progresi granulací v obou hlavních bronších i v trachee nad stentem v listopadu a prosinci 2010, kdy bylo provedeno lokální ošetření granulací laserem a jejich mechanické snesení, histologicky však excize z granulací byla bez známek nádoru. Od února 2011 (obrázek 3D) pak dochází k regresi infiltrativních i granulačních změn v dýchacích cestách, pacient pouze opakovaně přeléčen antibiotiky pro hemoragickou a hnisavou tracheobronchitis. V květnu 2011 konstatována opět lokální progresse granulací v trachee a hlavních bronších, s cytologickým nálezem těžkých dysplazií a negativním histologickým

nálezem stran nádoru. Lokální nález granulací byl zhodnocen jako iritace stentem a byla proto indikována jeho extrakce, která proběhla 25 měsíců po jeho zavedení v květnu 2011. Z materiálu odebraného po extrakci stentu patolog nepotvrdil nádorovou infiltraci ani v trachee ani v hlavních bronších. Nadále byl pacient klinicky i bronchoskopicky sledován. Dařilo se mu dobře, postupně regredovaly iritační změny v tracheobronchiálním stromu. Poslední bronchoskopická kontrola proběhla v prosinci 2011, kdy již byla popisována pouze prominence v levém hlavním bronchu, kde původně naléhal stent.

Diskuze

Tato kazuistika popisuje případ nemocného s lokálně pokročilým dlaždicovým karcinomem jícnu prorůstajícím do dýchacích cest. V tomto stadiu je onemocnění inoperabilní a jeho prognóza je velmi špatná. S vysokou pravděpodobností dochází ke vzniku tracheobronchiální píštěle s fatálním koncem během několika týdnů, a i v těch případech, kdy se podaří realizovat onkologickou terapii v podobě konkomitantní chemoradioterapie, je dosažení dlouhodobého přežití vzácné, s častým vznikem vzdálených metastáz zpravidla do 2 let od stanovení diagnózy.

Publikovaný soubor pacientů v tomto stadiu udává dlouhodobé přežití 27 % (9), což se příliš neliší od 25 %–35 % dlouhodobě přežívajících pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií a následnou resekcí. Co je příčinou příznivého výsledku? U dlaždicových karcinomů jícnu pozorujeme velkou variabilitu v citlivosti na radioterapii, respektive chemoradioterapii. Je známo, že přibližně 20–30 % pacientů s nádory jícnu operovaných po konkomitantní chemoradioterapii již nemá v resekované tkáni žádné viabilní nádorové buňky – mluvíme o patologicky kompletní remisi (10). Přitom dávka záření při předoperační léčbě zpravidla kolísá mezi 40–50 Gy, což obvykle není považováno za dostatečnou tumoricidní dávku ani pro mikroskopickou nemoc. Při samostatné chemoradioterapii přistupují mnohá centra k ekvotoxické eskalaci dávky, i když plošné zvýšení pro celou léčenou populaci nepřineslo prospěch, jak ukázala randomizovaná studie s dávkou 50,4 Gy oproti 64 Gy, ve které nemocní s vyšší dávkou měli kratší přežití (11). V naší kazuistice byl pacient ozařován konformní technikou, v maximální dávce při dodržení dávkových limitů. Zvýšení dávky by mohlo být umožněno technikou IMRT nebo protonovým ozařením.

Dalším faktorem ovlivňujícím účinnost léčby je chemoterapie. V současnosti neexistuje optimální standard pro dlaždicový karcinom jícnu ani

shoda týkající se počtu cyklů, dávky cytostatik i jejich rozložení v čase. Nejvíce doporučovaný režim (12) používá 4 cykly cisplatiny v dávce 75–100 mg/m² s 4denní infuzí fluorouracilu v intervalu 3–4 týdny počínaje prvním dnem radioterapie. V našem případě byl první cyklus chemoterapie předřazen před začátek radioterapie jednak v důsledku čekací doby, ale i nejistoty ohledně léčebného záměru v době diagnózy – při tak pokročilém onemocnění se spíše uvažovalo o paliativním záměru, a proto bylo také po dobré toleranci i účinnosti indikováno 6 cyklů cisplatiny s pokračováním po ukončení radioterapie.

Podávání 2. linie chemoterapie u dlaždicových karcinomů jícnu je obecně kontroverzní záležitost, protože neexistují data prokazující jednoznačné prodloužení života, nicméně docetaxel patří mezi nejúčinnější cytostatika u této diagnózy (13), je u nádorů jícnu registrován a obecný koncept paliativní léčby – při vyčerpání ostatních modalit a s respektováním kontroly efektu a toxicity terapie i kvality života pacienta, s přijatelnou ekonomickou náročností, tuto indikaci jistě umožňuje. V našem konkrétním případě byla indikace chemoterapie podpořena endobronchiálním nálezem recidivy včetně histologického a cytologického potvrzení, i když nález na CT byl poměrně diskrétní, a přitom byla obava z endoskopicky neřešitelné progresy s hrozbou sufokace. Docetaxel byl podáván v třítydenních intervalech více než rok, s pravidelnými kontrolami endoskopickými a zobrazovacími, a v průběhu terapie docházelo k postupnému zlepšování stavu, byl odstraněn stent z dýchacích cest, došlo prakticky k úplné normalizaci polykání, zlepšil se výkonnostní stav pacienta a léčba byla ukončena při konstatování úplné remise choroby. To vše by mělo být ale spíše důvodem k určité skepsi ohledně diferenciální diagnózy lokální recidivy a je na místě položit si otázku, zda se ve skutečnosti nejednalo o kombinaci poradiačních dysplastických změn a granulační tkáně při iritaci bronchiální sliznice stentem. Pravděpodobnost kompletní remise recidivujícího karcinomu po monoterapii docetaxelem je totiž velmi malá, mnohem nižší než pravděpodobnost trvalé remise po konkomitantní chemoradioterapii 1. linie. Je také známo, že regrese a úklidové reakce apoptózy podlehnou buňk po radioterapii trvají řadu měsíců.

V multidisciplinární léčbě a pro osud tohoto pacienta měla zásadní roli lokální endoskopická terapie, která v první řadě vlastně zabránila faktickému udušení nemocného, a je také možné, že Dumonův Y-stent zabránil vzniku broncho-tracheo-esofageální píštěle. I v dalším průběhu měla endobronchiální a pneumologická terapie

značný význam, protože obstrukce s pneumonií mohly být kdykoli fatální. Dalším důležitým momentem v endoskopické léčbě pravděpodobně bylo rozhodnutí nezavádět jícnový stent při vzniku afagie v listopadu 2009, ale pokusit se o dilataci bugiemi, která byla úspěšná. Dva stenty – v dýchacích i polykacích cestách – jsou sice technicky možné, ale při silové dilataci těsné jícnové stenózy v sousedství pevného tracheálního stentu by se opět mohlo zvýšit riziko píštěle.

Závěr

V uvedené kazuistice je dokladován případ úspěšné multidisciplinární léčby lokálně pokročilého inoperabilního dlaždicového karcinomu jícnu s prorůstáním do dýchacích cest. Případ je dokladem toho, že i ve zdánlivě ztracené situaci je možné dosáhnout dlouhodobého efektu, pokud se plně využije všech možností lokální i systémové terapie a podpůrné léčby, protože zřejmě hlavním limitem účinnosti terapie je biologické chování nádoru (chemo a radiosenzitivita, přítomnost okultních metastáz), které před léčbou neznáme. Pro volbu radikální nebo paliativní léčebné strategie je pak – při vyloučení vzdálených metastáz dostupnými metodami – rozhodující výkonnostní stav nemocného, jeho ochota spolupracovat a také snášenlivost terapie.

Práce byla podpořena účelovou finanční podporou IGA MZČR NT 12331–5.

Literatura

1. UZIS ČR, NOR ČR 2008, Novotvary 2008, Cancer Incidence 2008 in the Czech Republic.
2. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(7): 665–673. Epub 2004 Jun 14.
3. Enestvedt CK, Perry KA, Kim C, et al. Trends in the management of esophageal carcinoma based on provider volume: treatment practices of 618 esophageal surgeons. *Dis Esophagus* 2010; 23(2): 136–144. Epub 2009 Jun 9.
4. Walsh TN, Noonan A, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7): 462–467.
5. Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D, et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 707–716.
6. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226–234.
7. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). *JAMA* 1999; 281: 1623–1627.
8. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced

Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus J Clin Oncol 23: 2310–2317.

9. Nishimura Y, Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Yagyu Y, Shigeoka H. Prospective trial of concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for T4 esophageal cancer with or without fistula. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 May 1; 53(1): 134–139.

10. Zemanova M, Petruzelka L, Pazdro A, et al. Prospective non-randomized study of preoperative concurrent platinum plus 5-fluorouracil-based chemoradiotherapy with or without paclitaxel in esophageal cancer patients: long-term follow-up. Dis Esophagus, 2010; 23(2): 160–167. Epub 2009 Jun 9.

11. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol 2002; 20: 1167–1174.

12. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999; 281(17): 1623–1627.

13. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol 2004; 15: 955–959.

Článek přijat redakcí: 25. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2012

MUDr. Milada Zemanová, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

milada.zemanova@vfn.cz
