

MACIEJ ŚWIERBLEWSKI

**OCENA WYNIKÓW SKOJARZONEGO LECZENIA
RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO
PIERSIOWEGO ODCINKA PRZEŁYKU**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**z Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. med. Andrzej Kopacz**

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Kopacz

Gdańsk 2005

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	1
1.1 Wprowadzenie	1
1.2 Historia operacyjnego leczenia raka przełyku	5
1.3 Strategia leczenia raka przełyku	7
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	10
3. MATERIAŁ I METODY	11
3.1 Materiał	11
3.2 Charakterystyka kliniczna chorych	11
3.3 Lokalizacja zmiany nowotworowej	17
3.4 Ocena stopnia zaawansowania	21
3.5 Metody leczenia	24
3.5.1. Chemio-radioterapia przedoperacyjna	24
3.5.2. Chemioterapia przedoperacyjna	26
3.5.3. Zabiegi operacyjne	27
3.6 Metody statystyczne	32
4. WYNIKI	33
4.1. Całkowity czas przeżycia	33
4.2. Wyniki leczenia z uwzględnieniem zastosowanej terapii	34
4.3. Wyniki odległe w zależności od wybranych czynników patomorfologicznych	35
4.3.1. Stopień regresji patologicznej	35
4.3.2. Stopień złośliwości histologicznej	37
4.3.3. Nacieki naczyń chłonnych, krwionośnych, nerwów	39
4.3.4. Doszczętność resekcji	41
4.3.5. Stopień zaawansowania klinicznego	43
4.4. Wyniki odległe w zależności od wybranych czynników klinicznych	47
4.4.1. Długość nacieku nowotworowego	47
4.4.2. Lokalizacja guza	48
4.4.3. Typ radiologiczny nacieku	49
4.5. Powikłania pooperacyjne	50
4.6. Śmiertelność okołoperacyjna	56

4.7. Analiza wybranych czynników rokowniczych	57
4.7.1 Analiza jednoczynnikowa	57
4.7.2. Analiza wieloczynnikowa	60
5. DYSKUSJA	62
5.1. Wyniki odległe w zależności od sposobu leczenia	62
5.2. Stopień regresji patologicznej	64
5.3. Stopień złośliwości histologicznej nowotworu, naciekanie naczyni chłonnych, krwionośnych, nerwów	65
5.4. Doszczętność resekcji	66
5.5. Lokalizacja, długość nacieku nowotworowego, typ radiologiczny nacieku	68
5.6. Analiza wybranych czynników rokowniczych	68
5.7. Powikłania pooperacyjne	71
5.8. Wpływ splenektomii na powikłania pooperacyjne	73
5.9. Chirurg, jako czynnik rokowniczy	73
5.10. Pozostałe czynniki	74
6. WNIOSKI	76
7. STRESZCZENIE	77
8. PIŚMIENNICTWO	79

1.Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Rak przełyku (RP) jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu. W większości doniesień dotyczących tego nowotworu wyrażane są zgodne opinie, że dotychczasowe wyniki leczenia są bardzo złe, a szanse wyleczenia nawet we wczesnych stadiach nowotworu są znikome (1;2). Brak objawów wczesnych choroby powoduje, że w USA oraz większości krajów europejskich w chwili rozpoznania przeważają zaawansowane postaci kliniczne tego nowotworu. Jedynie w Japonii i Chinach, dzięki wprowadzeniu badań przesiewowych odnotowano znaczące sukcesy w leczeniu raka płaskonabłonkowego przełyku (1;2).

W ciągu ostatnich dziesięcioleci na całym świecie obserwuje się stałą tendencję do wzrostu zachorowalności na raka przełyku o utkaniu płaskonabłonkowym jak i gruczołowym i będzie on stanowił szóstą przyczynę śmiertelności spośród chorób nowotworowych (3). W Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej obserwuje się znaczący wzrost zachorowalności na raka gruczołowego przełyku i wpustu, wykazującego ścisłą korelację z chorobą refluksową, przełykiem Barreta oraz wysokotłuszczową dietą (4-6). W ciągu ostatnich 20 lat w USA zaobserwowano blisko 5-krotny wzrost zachorowania na raka gruczołowego wśród białych Amerykanów oraz do 50 procentowy wzrost u Afroamerykanów (7-9). Prawdopodobnie w chwili obecnej w USA zachorowalność na raka gruczołowego przełyku przewyższa zapadalność na raka płaskonabłonkowego.

W Polsce oraz Europie Wschodniej nadal obserwujemy dominację utkania płaskonabłonkowego (10-12).

Zachorowalność na raka płaskonabłonkowego przełyku wykazuje znaczne zróżnicowanie w zależności od strefy geograficznej, grupy etnicznej i płci (13). Największym współczynnikiem zapadalności charakteryzują się kraje azjatyckie, począwszy od północnego Iranu poprzez Turkmenię, Kazachstan, Północne Indie, Mongolię, Chiny i Japonię, gdzie średni współczynnik zapadalności wynosi około 35, osiągając maksymalne wartości 436 dla mężczyzn i 22,5 dla kobiet w prowincji Henan w północnych Chinach (1).

Obszar występowania raka płaskonabłonkowego przełyku (*esophageal cancer belt*), rozciągający się pomiędzy 35° a 50° szerokości geograficznej północnej, wykazuje znaczne zróżnicowanie w zakresie czynników etiologicznych i współczynników zapadalności. Powyższe spostrzeżenia zwracają uwagę na znaczenie czynników środowiskowych, sposobów odżywiania, poziomu higieny sanitarnej, specyficznych nałogów oraz związku ze stanem materialnym ludności (2;14).

Zachorowalność w krajach wysoko rozwiniętych waha się około 5 przypadków na 100 000 mieszkańców, przy czym obserwuje się niską, ale stałą tendencję wzrostową. Jedynym krajem o wyraźnym spadku zachorowalności i śmiertelności jest Finlandia, gdzie zaobserwowano 10% zmniejszenie śmiertelności w ciągu 5 lat (15). Natomiast krajem europejskim o najwyższym wzroście zapadalności, obserwowanym u obu płci są Węgry (16).

Rak przełyku w Polsce występuje stosunkowo rzadko (13). Szczyt zachorowalności przypada pomiędzy 65-tym a 70-tym rokiem życia. Najnowsze dane epidemiologiczne opublikowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów w 2004 roku dotyczą danych z roku 2002 (17). Zachorowalność w naszym kraju kształtowała się na poziomie 4,5 /100 000 wśród mężczyzn oraz 0,7/100.000 u kobiet. Nowotwór ten stanowi odpowiednio 13 –tą u mężczyzn i 33 u kobiet kolejną przyczynę zapadalności na chorobę nowotworową. W liczbach bezwzględnych, w Polsce, rocznie na raka przełyku zapada 977 mężczyzn i 248 kobiet, co stanowi łącznie 1225 „nowych” zachorowań u obu płci.

Współczynniki umieralności wynosiły odpowiednio 5,3/100 000 pośród mężczyzn oraz 0,7/100 000 u kobiet. W liczbach bezwzględnych zmarło 1246 mężczyzn oraz 267 kobiet (17).

Na terenie województwa pomorskiego w roku 2002 zanotowano 78 „nowych” przypadków zachorowania na raka przełyku u mężczyzn oraz 22 u kobiet, przy czym liczba zgonów wynosiła 66 u mężczyzn oraz 17 u kobiet (17).

Przyczyny powstawania raka przełyku nie są jasne. Rozwój choroby poprzedzony jest przewlekłym stanem zapalnym błony śluzowej, narażonej na ekspozycję kancerogenów pochodzących głównie z wdychania i żucia.

Podstawowym czynnikiem etiologicznym raka płaskonabłonkowego jest palenie tytoniu. Ryzyko rozwoju raka u palaczy w stosunku do osób niepalących zwiększa się 5-krotnie. Nadużywanie alkoholu, w szczególności

wysokoprocentowego, zwiększa ryzyko zachorowania 10-krotnie, natomiast współistnienie obydwu nałogów powoduje zwielokrotnienie efektu, zwiększając ryzyko rozwoju raka przełyku aż 155 razy (18;19).

Oparzenia przełyku chemiczne i termiczne blisko 30-krotnie zwiększają ryzyko powstania raka w obrębie zmian bliznowatych, szczególnie wywołanych ługiem. Ryzyko to szacuje się od 0,5-6,6%, a szczyt wystąpienia nowotworu wynosi 30-40 lat od oparzenia (20;21).

Achalazja, czyli kurcz wpustu, predysponuje chorych do powstania raka po okresie około 10-35 lat trwania choroby. Nowotwór ten pojawia się zwykle o 10-15 lat wcześniej, niż u pacjentów z RP bez kurczu wpustu. Częstość rozwoju RP w tej jednostce chorobowej szacuje się od 12-29% (22-25).

Zespół Patterson-Kelly (Plummer-Vilsona) charakteryzuje się zanikiem błony śluzowej części ustnej gardła i przełyku, wtórnym do niedoboru żelaza i ryboflawiny. Choroba rozpoznawana jest głównie u kobiet w wieku 15-50 lat. Ryzyko rozwoju raka jest szacowane na około 16% (26;27).

Rak przełyku stosunkowo często rozwija się jako drugi nowotwór u osób uprzednio leczonych z powodu nowotworów głowy i szyi (w szczególności rak migdałka). Roczne ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu wynosi 4% (28).

Również chorzy poddani napromienianiom na śródpiersie (ziarnica złośliwa, rak piersi) stanowią dodatkową grupę ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku (29).

Infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego jest szczególnie często obserwowana u pacjentów z RP w Azji. Zakażenie tym wirusem pogarsza rokowanie w porównaniu z pacjentami wolnymi od infekcji. W Chinach i Japonii u ponad połowy pacjentów z RP identyfikuje się zakażenie wirusem HPV (30;31).

Zwiększona aktywność proliferacyjna komórek w przebiegu przewlekłych procesów zapalnych wywołanych grzybami z rodziny *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* oraz działanie produktów azotowych będących kancerogenami potwierdzono w badaniach laboratoryjnych na zwierzętach (32).

Olbrzymie znaczenie mają inne czynniki, powodujące osłabienie mechanizmów obronnych i regeneracyjnych błony śluzowej przełyku. Niski status socjo-ekonomiczny, niedożywienie, niedobór witamin C, A, B, E, ryboflawiny oraz pierwiastków śladowych takich jak molibden, cynk dodatkowo sprzyjają rozwojowi tej choroby (33).

Dotychczas nie zidentyfikowano ewidentnych czynników genetycznych wpływających na rozwój raka przełyku. Wyjątek stanowi zespół Tylosis Palmaris. Ten dziedziczący się autosomalnie dominujący zespół charakteryzuje się nadmiernym rogowaceniem dłoni i stóp oraz współistnieniem brodawczaków przełyku. Ryzyko rozwoju RP wśród pacjentów z tym zespołem wynosi 95 % (34;35).

Najczęstszym i głównym objawem klinicznym jest dysphagia. Występuje ona w przypadku zajęcia przez nowotwór około 2/3 obwodu przełyku, objawia się aż u 78% pacjentów (7;29;36). Odynofagia, czyli bolesne przełykanie, zgłasza około 17% chorych. Ubytek masy ciała dotyczy 54% pacjentów. Ubytek masy ciała powyżej 10% masy należnej jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym (37). Bóle zamostkowe występują u około 34% chorych. Pozostałe objawy, takie jak chrypka, osłabienie, napadowy kaszel, krwiste wymioty występują zaledwie u 4-5% chorych z rakiem przełyku i dotyczą głównie pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową (13).

Głównym sposobem leczenia chorych na raka przełyku pozostaje zabieg operacyjny. Wnikliwa ocena ryzyka operacyjnego, standaryzacja procedur operacyjnych, wprowadzenie znieczulenia zewnątrzoponowego oraz postępy w terapii pooperacyjnej, przyczyniły się do znaczącego zmniejszenia liczby zgonów i powikłań pooperacyjnych (38).

W chwili rozpoznania choroby 40-60 % chorych nie kwalifikuje się do zabiegu resekcyjnego ze względu na rozległe zaawansowanie miejscowe, obecność przerzutów odległych lub zbyt duże ryzyko operacyjne (39-42). U 55-80% spośród chorych leczonych operacyjnie zabieg ma w założeniu charakter radykalny (43). Śmiertelność pooperacyjna według większości doniesień waha się w granicach 10-15% (13), jednak w dużych ośrodkach i zespołach specjalizujących się w chirurgii przełyku wartości te zbliżają się do 5% (44;45).

Odsetek 5-letnich przeżyć chorych po radykalnej resekcji jest ciągle niezadowolający – średnio 20% (45;45-52;52). W większości doniesień pozostaje on w granicach 10-35% (45;53-57). Mimo postępu chirurgii onkologicznej, rozwoju technik operacyjnych i intensywnej terapii, leczenia wspomagającego nie osiągnięto znaczącej poprawy całkowitych przeżyć. Dalsza poprawa wyników odległych przy zastosowaniu i doskonaleniu jednej metody leczenia wydaje się mało prawdopodobna (45).

Próbując poprawić wyniki odległe leczenia chorych poddanych leczeniu operacyjnemu wprowadzono przed (neoadjuwantową) i pooperacyjną (adjuwantową) chemioterapię, radioterapię, bądź połączenie obu metod. W założeniu neoadjuwantowa chemio-radioterapia miała zwiększyć odsetek radykalnych resekcji poprzez zmniejszenie masy guza, zniszczenie mikroprzerzutów, osiągnięcie zmniejszenia zaawansowania nowotworu (down staging). Przeprowadzenie terapii indukcyjnej miało zwiększyć szansę na przeprowadzenie radykalnej resekcji typu R0, która jest niezależnym czynnikiem rokowniczym (45;51).

Również wdrożenie leczenia przedoperacyjnego skracало okres oczekiwania na rozpoczęcie leczenia uzupełniającego spowodowanego długim okresem zdrowienia i leczenia ewentualnych powikłań po rozległym zabiegu operacyjnym. Pomimo prowadzonych od lat 80-tych badań nad zagadnieniem leczenia skojarzonego raka płaskonabłonkowego przełyku, nadal nie osiągnięto jednoznacznych wyników (45;51).

1.2 Historia operacyjnego leczenia raka przełyku

Przez stulecia chirurgiczne leczenie chorób przełyku było niemożliwe. *"Przeszkodami w dostępie do przełyku jest jego ukryte położenie, sąsiedztwo ważnych dla życia narządów i obfitość nerwów, z których mogą wyjść śmiertelne dla życia odruchy"* – w ten sposób XIX-sto wieczni chirurdzy tłumaczyli niemożność interwencji chirurgicznej w przypadku raka przełyku (13;58). Zabiegi operacyjne ograniczały się do wytworzenia przetoki odżywczej lub próby wykonania by-passu omijającego.

Postęp medycyny na początku XX wieku, rozwój torakochirurgii skłonił pionierów tej dziedziny do podjęcia prób resekcji raka przełyku. W 1913 Thorek jako pierwszy dokonał próby resekcji piersiowego odcinka przełyku bez odtwarzania ciągłości przewodu pokarmowego. W roku 1931 Grey Turner w wielkiej Brytani oraz Denk w 1929 w Niemczech jako pierwsi dokonali przezrozworowej resekcji przełyku.

Pierwszymi chirurgami, którzy dokonali jednoczasowej resekcji przełyku z zespoleniem przełykowo-żołądkowym byli Oshawa w Japoni w 1933 oraz Adams i Phemister w 1938 w USA. W latach 40-tych Richard Sweet przeprowadził badania

eksperymentalne i kliniczne nad możliwością mobilizacji żołądka w oparciu o prawą tętnicę żołądkowo-sieciową i zastąpienia nim resekowanego przełyku.

II wojna światowa przyczyniła się do dynamicznego rozwoju torakochirurgii i intensywnej terapii, a co za tym idzie do zmniejszenia liczby powikłań i zgonów pooperacyjnych. Doskonalenie warsztatu chirurgicznego w tym okresie doprowadziło do przełamania wielu niekorzystnych stereotypów dotyczących chirurgii przełyku.

Krokiem milowym w rozwoju chirurgii przełyku był rok 1946, kiedy to Ivor Lewis po raz pierwszy dokonał resekcji przełyku z dostępu przez prawostronną torakotomię oraz wykonał zespolenie przełykowo-żołądkowe w klatce piersiowej. Zabieg ten jest w wielu ośrodkach nadal preferowanym sposobem leczenia.

W 1978 roku, w USA Orringer, Marshall i Stirling rozpropagowali dostęp i technikę przezrozworowej resekcji przełyku. Zespół Skinnera natomiast opracował blokową resekcję przełyku wraz z układem chłonnym śródpiersia.

W roku 1976 roku zespół Hiroshi Akiyamy opublikował metodę resekcji przełyku z wykonaniem zespolenia przełykowo-żołądkowego na szyi, doprowadzając do znacznego zmniejszenia liczby zgonów z powodu nieszczelności zespolenia wewnątrzkiłkowego i następowych ropniaków opłucnej.

Wkład polskich chirurgów w leczenie raka przełyku nie pozostawał w cieniu klinik europejskich. 18 kwietnia 1908 roku Ludwik Rydygier jako drugi w świecie wykonał operację sposobem Roux, umieszczając pętlę jelitową w tunelu podskórnym przedkiłkowo i wykonując zespolenie przełykowo-jelitowe (59;60).

Maksymilian Rutkowski wykorzystał doświadczenia Jianu, który w 1912 roku użył krzywizny większej żołądka oraz w oparciu o lewą tętnicę żołądkowo-sieciową wykonał rurę z żołądka, którą przedmostkowo zespolił z przełykiem. Własną modyfikację operacji sposobem Jianu ogłosił w 1923 roku.

Zygmunt Radliński z Saidman'em w 1925 roku dokonali przeprowadzenia całego żołądka przedkiłkowo z zespolenia na szyi.

Po okrzepnięciu z wojennej pożogi w ośrodkach akademickich kontynuowano nadal prace nad chirurgią przełyku. Józef Gasiński w styczniu 1952 roku wykonał operację resekcji przełyku wraz z guzem oraz dokonał przemieszczenia żołądka drogą śródpiersia przedniego. Jezioro i Bernat opracowali własne modyfikacje rekonstrukcji przełyku przy użyciu jelita krętego i grubego.

Zespoły profesorów Szyszko, Górki, Dębickiego, Misiuny kontynuowały prace nad doskonaleniem techniki operacyjnej, z efektów której do dnia dzisiejszego czerpią ich uczniowie.

1.3 Strategia leczenia raka przełyku

Kamieniem milowym, który spowodował wzrost zainteresowania problematyką leczenia raka przełyku był krytyczny raport Richard'a Erlama i J. Cunha-Melo opublikowany w 1980 roku (61;62). Od tego czasu zaobserwowano wzrastającą liczbę badań poszukujących nowych strategii leczenia mających na celu poprawę wyników odległych leczenia.

Rak przełyku jest jednostką chorobową, w której dotychczas nie udało się zaproponować jednolitych, jasnych i obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego. W chwili rozpoznania choroby 40-75 % chorych nie kwalifikuje się do zabiegu resekcyjnego ze względu na zbyt duże zaawansowanie miejscowe nowotworu, obecność przerzutów odległych, zbyt duże ryzyko operacyjne lub stosunkowo częstą odmowę leczenia operacyjnego (53;63). Dodatkowym czynnikiem niekorzystnym jest występowanie raka przełyku w populacji ludzi starszych, u których szczyt zachorowania przypada na 65-70 rok życia (64).

Leczenie operacyjne pozostaje ciągle „złotym standardem” w leczeniu raka przełyku. Odsetek przypadków resekcyjnych waha się w piśmiennictwie od 54% do 69 % (53;61;65). Postępy techniki operacyjnej i intensywnej terapii doprowadziły do zmniejszenia śmiertelności okołoperacyjnej z 30 % w latach 70-tych do 4-10 % w chwili obecnej (44;55;66;67). Nadal jednak odsetek powikłań pooperacyjnych wynoszący od 26% do 41% jest stosunkowo wysoki i świadczy o złożoności czynników wpływających na wynik leczenia operacyjnego.

Alternatywną metodą leczniczą jest tzw. „radioterapia radykalna”. Kwalifikuje się do niej chorych, którzy nie wyrazili zgody na leczenie operacyjne lub ryzyko operacyjne jest zbyt duże; natomiast stan ogólny chorych oraz zaawansowanie miejscowe nowotworu pozwala na przeprowadzenie radioterapii radykalnej.

Rak przełyku należy do nowotworów o średniej promieniowrażliwości. Około 71% chorych poddanych napromienianiem, u których występowały objawy dysphagi będzie podawało obiektywną poprawę w przełykaniu. Średni okres wolny od zaburzeń połykania po przeprowadzonej radioterapii wynosi 7,5 miesiąca,

natomiast 20% pacjentów przeżyje okres 3 lat bez nawrotu dysphagii (68;69). Dawka terapeutyczna rekomendowana wynosi 65 Gy. Głównym powikłaniem w trakcie i po przeprowadzonej radioterapii jest zapalenie przełyku oraz powstanie przetoki do dróg oddechowych. Perforację guza nowotworowego z zapaleniem śródpiersia obserwuje się stosunkowo rzadko (70).

Pierwsze próby poprawy wyników leczenia przy zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii u chorych pierwotnie operacyjnych rozpoczął w latach 60-tych Fok i wsp. W dwóch randomizowanych badaniach przeprowadzonych w latach 1968-81 i 1986-89 dowiedli krótsze przeżycie chorych otrzymujących radioterapię pooperacyjną w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie operacyjnie. Pozostałe randomizowane badania Japanese Oncology Group oraz Innych autorów (71-75) nie potwierdziły znamiennej poprawy przeżycia przy zastosowaniu w/w terapii.

Fakty te skłoniły badaczy do zastosowania radioterapii przedoperacyjnej. W latach 1968–1988 przeprowadzono 6 randomizowanych badań, w których nie wykazano wydłużenia przeżyć po zastosowanym leczeniu indukcyjnym (76-80). Zaobserwowano wzrost odsetka resekcyjności u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie (76;78;79). Stwierdzono również statystycznie znamiennej wzrost śmiertelności okołoperacyjnej u chorych leczonych z udziałem przedoperacyjnej radioterapii (81).

Chemioterapia dotychczas nie znalazła zastosowania jako samodzielna metoda leczenia w raku płaskonabłonkowym przełyku. Leczeniem przy zastosowaniu jednego chemioterapeutyka uzyskano jedynie od 15 % do 25 % obiektywnych odpowiedzi (82). Wprowadzenie chemioterapii wielolekowej (schematy bazujące na cis-platynie, 5-Fu, bleomycynie, vindezynie) pozwoliło na uzyskanie według niektórych autorów od 14 do 64% odpowiedzi klinicznych, jednak odsetek całkowitych remisji jest niewielki, a czas trwania uzyskanych odpowiedzi jest stosunkowo krótki i wynosi około 3 miesiące (69;82).

Wartość chemioterapii jako leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny zostało zbadane w trzech randomizowanych badaniach Ando, Poliquen oraz Japanese Esophageal Oncology Group (75;83;84). Nie wykazano poprawy przeżyć odległych w grupie chorych otrzymujących leczenie uzupełniające.

Od początku lat 80-tych przeprowadzono 9 randomizowanych badań porównujących przedoperacyjną chemioterapię z leczeniem operacyjnym (70;85-91).

W siedmiu badaniach nie stwierdzono poprawy przeżyć w poszczególnych grupach, jedynie w badaniu Kok i wsp.(91) stwierdzono poprawę przeżyć w grupie z przedoperacyjną chemioterapią. W badaniu prowadzonym przez Szlag'a i wsp stwierdzono natomiast spadek odsetka resekcyjności oraz wzrost śmiertelności okołoperacyjnej w grupie z chemioterapią w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie przy udziale zabiegu operacyjnego (87).

2. Założenia i cel pracy

W niniejszej pracy podjęto próbę analizy wyników leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego piersiowego odcinka przełyku ze szczególnym uwzględnieniem wartości leczenia indukcyjnego: chemio-radioterapii i chemioterapii.

Wyniki leczenia uzyskane u chorych leczonych w sposób skojarzony porównano z grupą chorych leczonych wyłącznie operacyjnie.

Równocześnie przedmiotem analizy była ocena rokowniczego znaczenia wybranych czynników demograficznych i klinicznych.

Analizując poszczególne aspekty leczenia raka płaskonabłonkowego piersiowego odcinka przełyku sformułowano następujące cele pracy:

1. Ocena wyników odległych leczenia skojarzonego w porównaniu z grupą chorych leczonych wyłącznie operacyjnie.
2. Analiza wybranych czynników rokowniczych.
3. Analiza powikłań pooperacyjnych.

3. Materiał i Metody

3.1 Materiał

Niniejsza praca stanowi retrospektywną analizę porównawczą dwóch grup chorych na raka płaskonabłonkowego piersiowego odcinka przełyku – jednej leczonej w sposób skojarzony z udziałem chemio- lub chemio-radioterapii przedoperacyjnej z następowym zabiegiem operacyjnym, drugiej leczonej wyłącznie metodą operacyjną.

Chorych poddano leczeniu w latach 1991-2004. Zabiegi operacyjne wykonano w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku (Kierownik Kliniki Prof. dr hab. med. Andrzej Kopacz). Radio-chemioterapię bądź chemioterapię przeprowadzono w Zakładzie Teleterapii Katedry i Kliniki Radioterapii AMG (Kierownik Prof. dr hab. med. Jacek Jassem) lub w Oddziale Radioterapii Szpitala Morskiego im PCK w Gdyni (Ordynator Dr hab. med. Alicja Dziewulska-Bokiniec).

Terenowa Komisja Etyczna d/s.Badań Biomedycznych przy Akademii Medycznej w Gdańsku wyraziła zgodę na prowadzenia badań Nr TKEB/ 132/92.

Wszyscy chorzy poddani leczeniu skojarzonemu wyrazili zgodę na w/w leczenie.

3.2 Charakterystyka kliniczna chorych

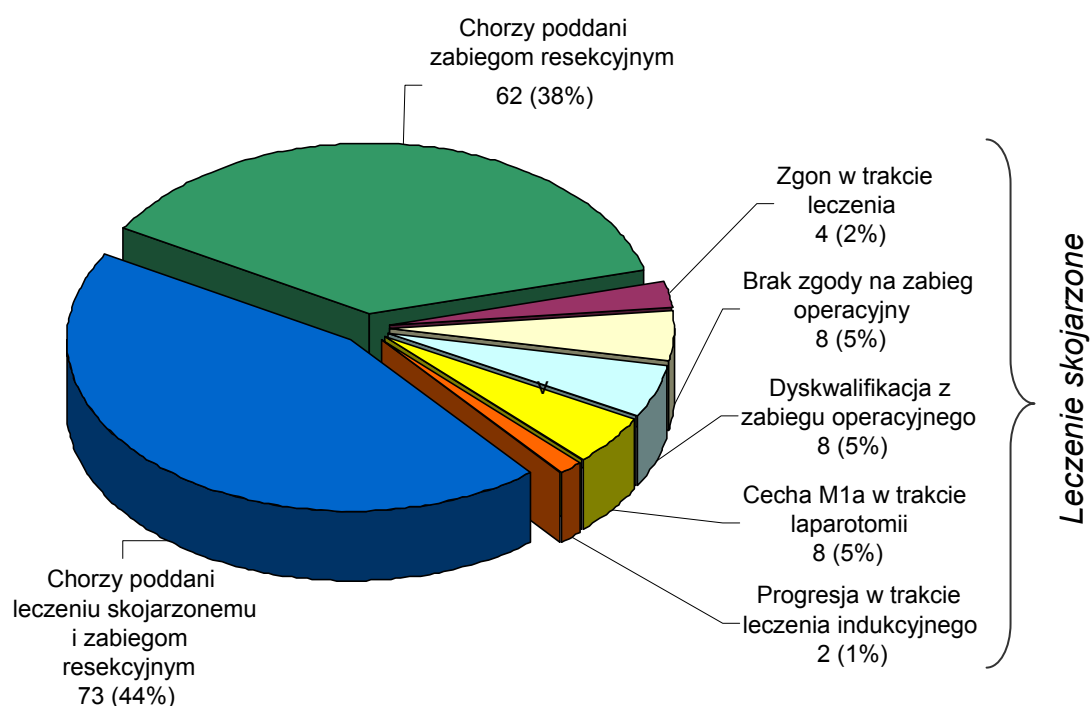
Analizą porównawczą objęto grupę 165 chorych leczonych w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej AMG w okresie od 1.01.1991r. do 30.06.2004r.

Do leczenia skojarzonego zakwalifikowano 103 chorych, z czego 73 chorych poddano zabiegom resekcyjnym. U 30-tu chorych nie przeprowadzono zabiegów resekcyjnych z następujących przyczyn: 4 zmarło w trakcie leczenia indukcyjnego, 8 nie wyraziło zgody na proponowany zabieg operacyjny, 8 chorych zdyskwalifikowano z leczenia operacyjnego z powodu zaostrzenia schorzeń internistycznych oraz pogorszenia stanu ogólnego po przebyciu leczenia indukcyjnego. U 8 chorych w trakcie laparotomii zwiadowczej stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych pnia trzewnego (M1a), gdzie w konsekwencji odstąpiono od dalszych etapów operacji. U 2 pacjentów mimo przeprowadzonej terapii

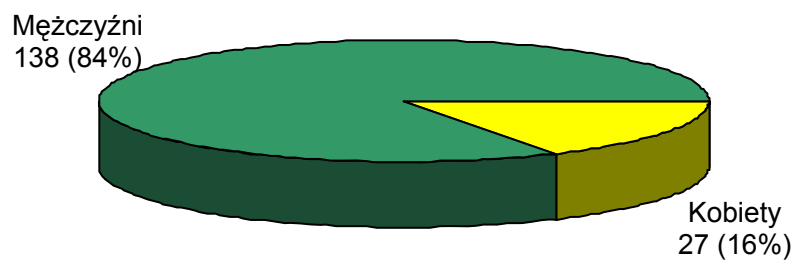
indukcyjnej stwierdzono znaczną progresję miejscową choroby. 62 chorych poddano resekcji przełyku bez leczenia wstępnego. (Ryc. 1)

W omawianej grupie było 27 kobiet i 138 mężczyzn. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1:5,03. (Ryc. 2)

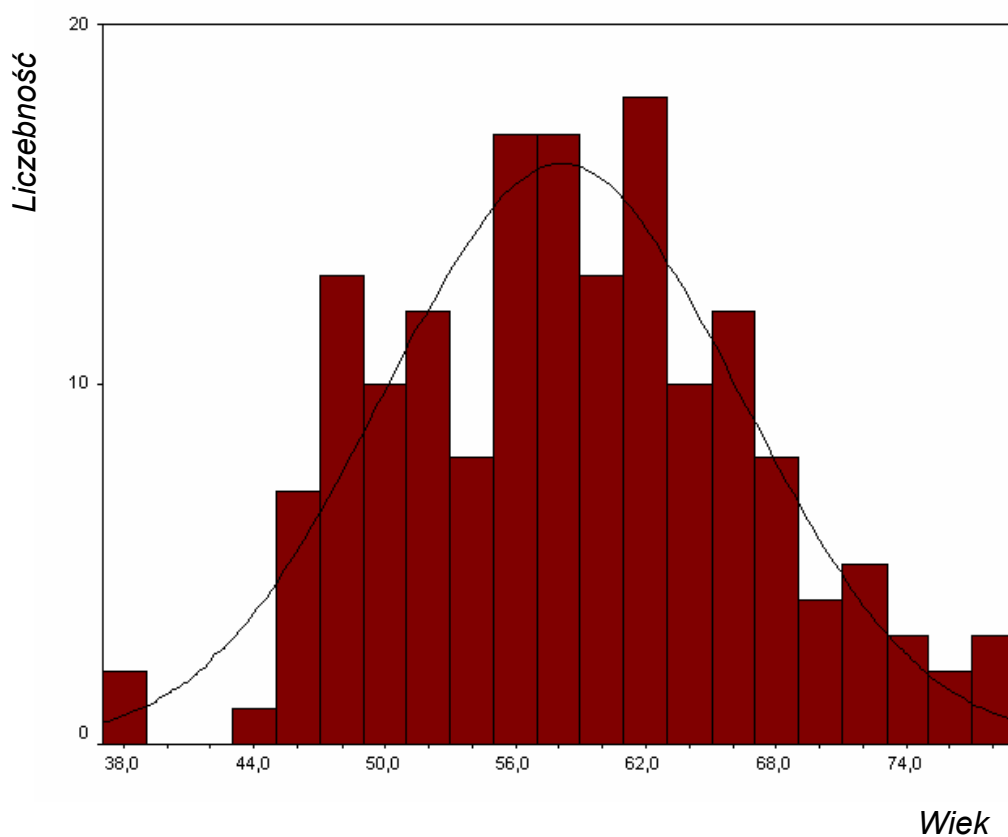
Średni wiek chorych wynosił 58 lat, wiek najstarszego chorego wynosił 79 lat, najmłodszego 39. W zależności od wieku dokonano podziału na grupy wiekowe przedstawione na Ryc. 3.



Ryc. 1. Rozkład liczebności chorych w zależności od sposobu leczenia z uwzględnieniem przyczyn odstąpienia od leczenia operacyjnego



Ryc. 2. Rozkład płci



Ryc. 3. Histogram zmiennej wieku

Dominującym objawem zgłaszanym przez chorych była dysphagia. Do oceny stopnia zaburzeń połykania wykorzystano 4-ro stopniową skalę:

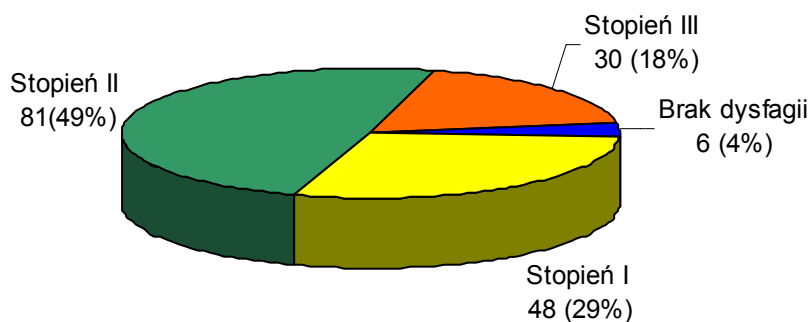
I st - możliwość połykania pokarmów stałych z niewielkimi trudnościami

II st - możliwość połykania jedynie pokarmów półpłynnych

III st - możliwość przełykania jedynie płynów

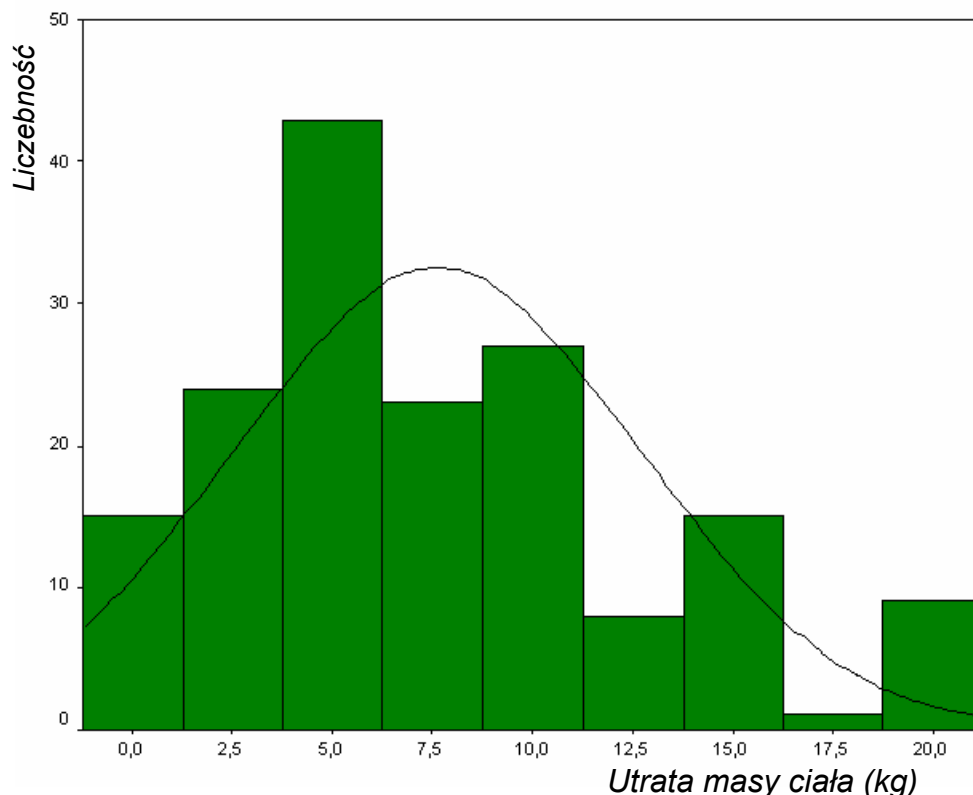
IV st - całkowita niemożność połykania płynów i śliny

Objaw dysphagii zgłaszało 159 chorych (96%). Czas trwania dysphagii wynosił od 1 do 14 –tu miesięcy, średnio 5,3 m-ca. Wolnych od objawów dysphagii było jedynie 6 chorych (4%). Średni czas trwania dysphagii w stopniu I wynosił 3,81 m-ca, w II –5.37 m-ca, w III –6,36 m-ca. Stopień dysphagii oraz liczebność chorych przedstawiono na Ryc. 4.



Ryc. 4. Diagram stopnia dysphagii

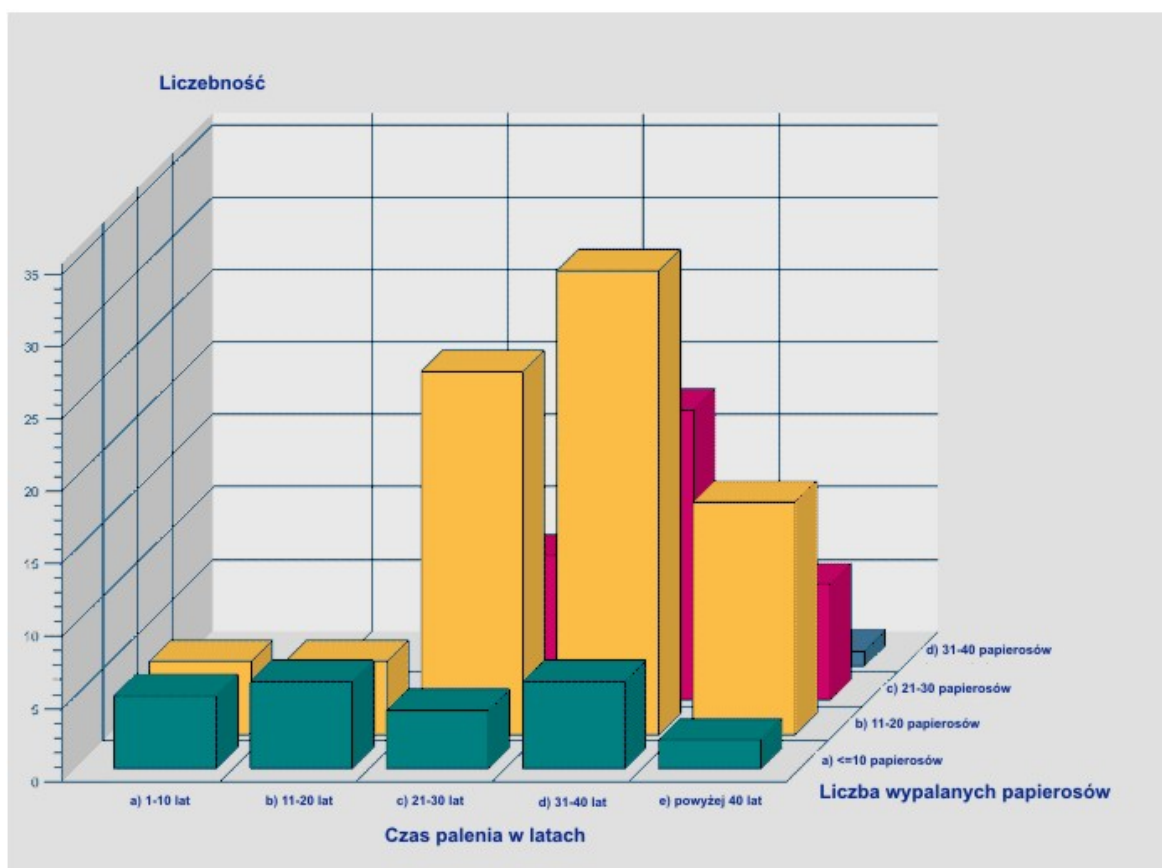
Kolejnym objawem zgłaszanym przez chorych była utrata masy ciała, która dotyczyła 151 pacjentów (91%). Jedynie 14 chorych nie zgłaszało utraty wagi. Utrata masy ciała wynosiła od 1 do 20 kg, średnio 6,84 kg. (Ryc. 5.)



Ryc 5. Histogram utraty masy ciała

Kolejnym objawem zgłaszanymi przez chorych było: „ogólne osłabienie”; dotyczyło 72 chorych (43%). Uczucie dyskomfortu i dolegliwości bólowe w klatce piersiowej zgłaszało 64 chorych (39,%). Utrata apetytu wystąpiła u 29 (17%) chorych, uczucie nudności, odbijania podawało 13 chorych (8%), natomiast dolegliwości bólowe z jamy brzusznej zgłaszało 9 (5%) chorych.

Obiektywny wywiad dotyczący palenia tytoniu zebrano od 157 pacjentów (95%). Okres palenia wynosił od 10 do 55 lat, średnio 22 lata. Nigdy nie paliło 9 chorych (5%). Liczba wypalanych papierosów wynosiła od 5 do 40, średnio 17,8 papierosa dziennie. (Ryc. 6.)



Ryc 6. Histogram liczby wypalanych papierosów i czasu trwania palenia

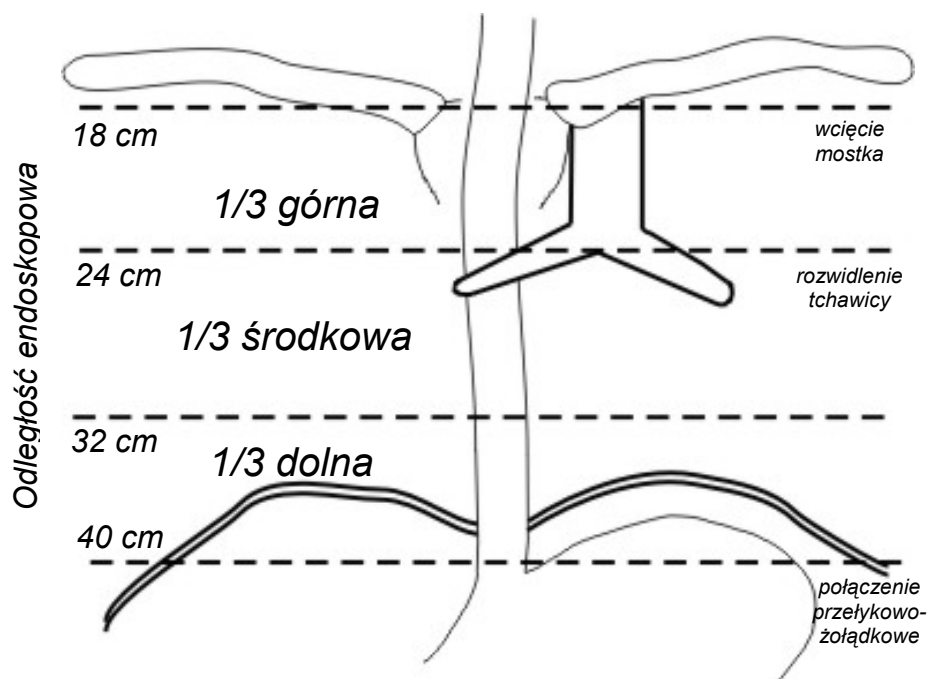
Do spożywania alkoholu przyznało się 104 chorych (63%), w tym do nadmiernego 71 chorych (43%). Jednak prawdopodobnie odsetek chorych nadużywających alkoholu jest znacznie większy, natomiast zebrane dane z wywiadu są mało obiektywne.

Poza nadmiernym paleniem papierosów oraz nadużywaniem alkoholu z czynników ryzyka sprzyjających powstaniu raka płaskonabłonkowego przełyku w badanej grupie stwierdzono w 4 przypadkach oparzenie chemiczne przełyku w młodości.

U jednej pacjentki rak przełyku był prawdopodobnie wtórnym, indukowanym napromienianiem nowotworem, którego objawy wystąpiły około 14 lat po napromienianiu śródpiersia z powodu ziarnicy złośliwej.

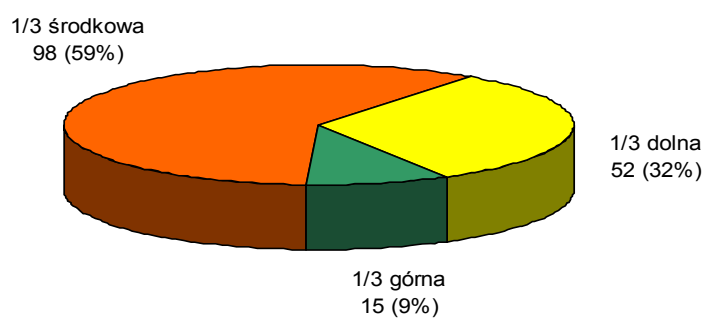
3.3 Lokalizacja zmiany nowotworowej

Lokalizacja zmiany nowotworowej w przełyku została określona w oparciu o badanie endoskopowe, uzupełnione badaniem rentgenowskim przełyku. Podział dokonano według AJCC (American Joint Committee of Cancer) piersiowego odcinka przełyku na poszczególne części został przedstawiony na Ryc. 7.

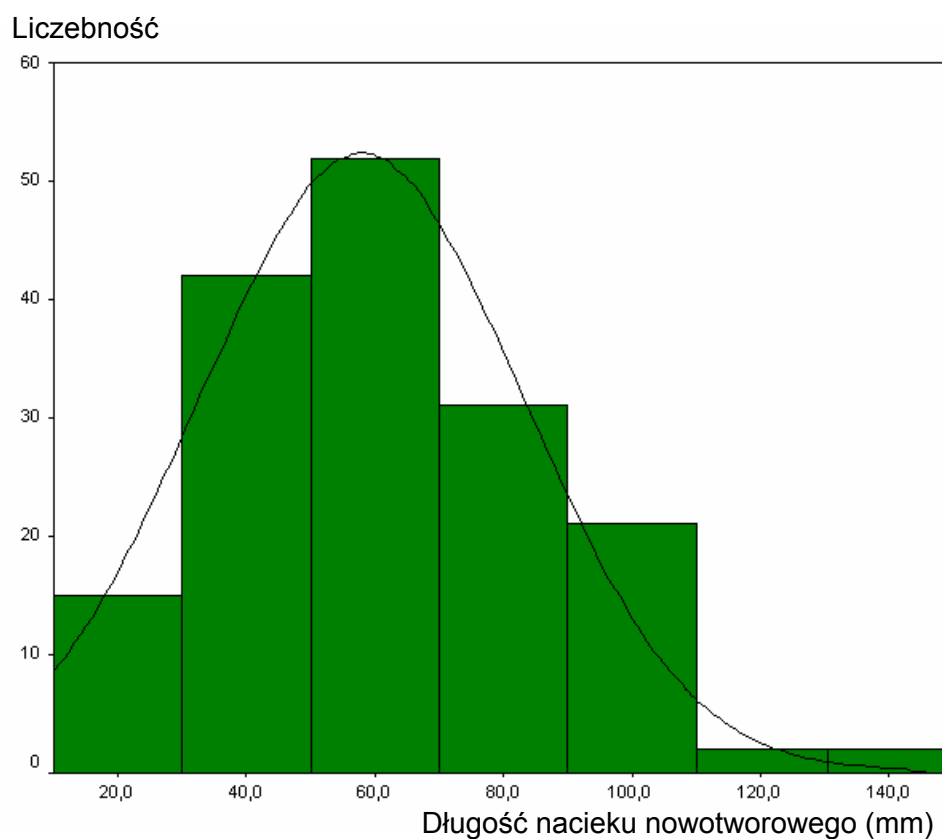


Ryc. 7. Podział anatomiczny piersiowego odcinka przełyku wg UICC

Guz nowotworowy zlokalizowany był u 15 chorych (9%) w górnej, u 98 (59%) w środkowej i u 52 (31%) w dolnej części piersiowego odcinka przetyku. (Ryc. 8.)
Długość nacieku nowotworowego wynosiła od 1 do 14 cm, średnio 5,79 cm. (Ryc. 9.)

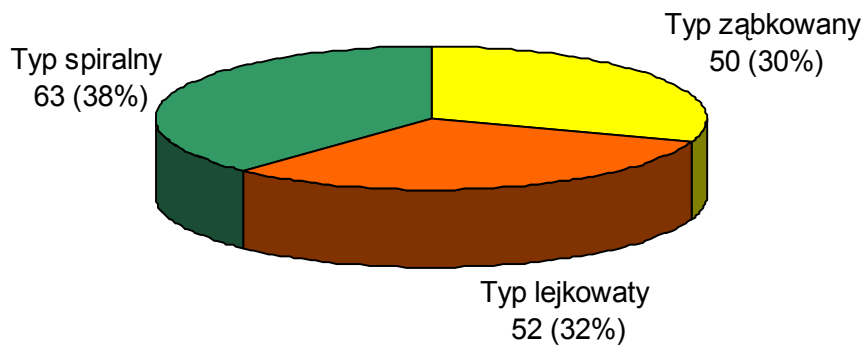


Ryc. 8. Diagram lokalizacji guza nowotworowego



Ryc. 9. Histogram długości nacieku nowotworowego

Standardowo wykonano u wszystkich chorych badanie rentgenowskie przetyku z kontrastem w celu określenia radiologicznego typu nacieku nowotworowego oraz określenie jego długości. Ze względu na typ radiologiczny stwierdzono u 50 pacjentów (30%) typ ząbkowany, u 52 (32%) typ lejkowy i u 63 (38%) typ spiralny nowotworu. (Ryc. 10.)



Ryc. 10. Rozkład typu radiologicznego nowotworu

Analizowane poszczególne grupy leczonych chorych porównano pod względem istotnych czynników klinicznych i rokowniczych. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w porównywanych grupach za wyjątkiem płci. (Tab. 1.)

Tab. 1. Porównanie istotnych cech klinicznych z zależności od sposobu leczenia

Cecha	Radiochemioterapia + zabieg operacyjny	Chemioterapia + zabieg operacyjny	Zabieg operacyjny	Wszyscy chorzy	Wartość <i>p</i>
<i>Płeć</i> K M	67 (89%) 8(11%)	25(89%) 3(11%)	46(74%) 16(26%)	138(84%) 27(16%)	0,039
<i>Wiek</i>	57(55-59)	58(54-61)	59(57-61)		0,34
<i>KPS*</i> 80 90 100	44(59%) 27(36%) 4(5%)	17(61%) 9(31%) 2(7%)	33(53%) 23(37%) 12(7%)	94(57%) 59(36%) 12(7%)	0,86
<i>Długość nacieku</i>	59 (53-65) mm	61(55-67) mm	54(48-61)mm		0,15
<i>Typ radiologiczny</i> Ząbkowaty Lejkowaty Spiralny	23(31%) 22(29%) 30(40%)	9(32%) 8(29%) 11(39%)	18(29%) 22(35%) 22(35%)	50(30%) 52(31%) 63(38%)	0,94
<i>Czas trwania dysphagii</i>	4,8 (4,2-5,4) m-cy	4,6 (3,8-5,4)m-cy	5,1 (4,2-5,9)m-cy		0,80
<i>Stopień dysphagii</i> 0 I II III	2(2,7%) 25(33%) 34(45%) 14(19%)	6 (21,%) 19(68 %) 3(11%)	4(6%) 17(27%) 28(45%) 13(21%)	6(4%) 48(29%) 81(49%) 30(18%)	0,30
<i>Utrata masy ciała</i>	8,3 (7,1-9,4) kg	7,6 (5,5-9,7) kg	6,7(5,4-7,9)kg		0,14
<i>cT</i> T1 T2 T3	30 (40%) 45 (60%)	6 (21%) 22(79%)	3 (5%) 26(42%) 33(53%)	3(2%) 62(38%) 100(61%)	0,06
<i>cN</i> N0 N1	39(52%) 36(48%)	14(50%) 14(50%)	36(58%) 26(42%)	89(54%) 76 (46%)	0,70

* - Karnofsky Performance Status

3.4 Ocena stopnia zaawansowania

W celu oceny stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia wykonywano następujące badania:

1. zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej
2. RTG przewodu pokarmowego
3. endoskopia przewodu pokarmowego
4. USG jamy brzusznej
5. tomografia komputerowa klatki piersiowej i/lub jamy brzusznej
6. bronchoskopia
7. badanie fizykalne

Przedoperacyjne zaawansowanie nowotworu oceniano na podstawie klinicznej skali TNM (cTNM) z roku 2002, wydanie 5-te, opracowane przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) (92). (Tab. 2a, 2b, 2c)

Tab. 2a. Cecha T klasyfikacji TNM

T – GUZ PIERWOTNY	
Tx	nie można określić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	przedinwazyjny (carcinoma in situ)
T1	rak nacieka blaszkę właściwą błony mięśniowej lub podśluzową
T2	rak nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	rak nacieka przydanekę
T4	rak nacieka okoliczne tkanki i narządy

Tab. 2b. Cecha N klasyfikacji TNM

N – OKOLICZNE WĘZŁY CHŁONNE	
Nx	nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	stwierdza się przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych

Tab. 2c. Cecha M klasyfikacji TNM

M – PRZERZUTY ODLEGŁE	
Mx	nie można ocenić przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	stwierdza się obecność przerzutów odległych
<i>Przy raku 1/3 dolnej piersiowego odcinka przełyku:</i>	
M1a	stwierdza się przerzuty w węzłach pnia trzewnego
M1b	stwierdza się przerzuty odległe o innej lokalizacji
<i>Przy raku 1/3 środkowej piersiowego odcinka przełyku:</i>	
M1a	cecha nieokreślona
M1b	pozaregionalne przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe o innej lokalizacji
<i>Przy raku 1/3 górnej piersiowego odcinka przełyku</i>	
M1a	stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych
M1b	przerzuty odległe o innej lokalizacji

Badania patomorfologiczne preparatów operacyjnych wykonano w Zakładzie Anatomii Patologicznej AMG, kierownik zakładu: Prof dr hab. med. Andrzej Roszkiewicz, od roku 2002 Prof. dr hab. med. Kazimierz Jaśkiewicz. Preparaty histopatologiczne były oceniane niezależnie przez dwóch patologów. Badanie patomorfologiczne preparatu operacyjnego obejmowało ocenę stopnia zróżnicowania histologicznego (G), głębokość nacieku nowotworowego w ścianie przełyku, ocenę marginesu odcięcia przełyku podłużną i radialną. Poddano ocenie ilość i obecność przerzutów do węzłów chłonnych, obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych i krwionośnych oraz nacieki nerwów. W przypadku chorych poddanych leczeniu indukcyjnemu oceniano stopień regresji nowotworu według skali Tumor Regression Grade zaproponowanej przez Mandard (93). (Tab. 3.)

Tab. 3. Skala regresji patologicznej nowotworu po zastosowaniu leczenia indukcyjnego

SKALA REGRESJI PATOLOGICZNEJ NOWOTWORU	
TRG 1	całkowita remisja patologiczna, brak komórek nowotworowych, dominuje włóknienie w ścianie przełyku z, lub bez tworzenia ziarniaków
TRG 2	obecność pojedynczych komórek nowotworowych rozproszonych pomiędzy obszarami włóknienia
TRG 3	zwiększona ilość komórek nowotworowych, włóknienie dominuje w obrazie mikroskopowym
TRG 4	ilość komórek nowotworowych dominuje nad włóknieniem
TRG 5	brak jakichkolwiek zmian świadczących o regresji nowotworu

Na podstawie zaawansowania patologicznego pTNM (94) oceniano stopień zaawansowania klinicznego według następujących kategorii: Tab. 4.

Tab. 4. Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji TNM

Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stopień III	T3	N1	M0
	T4	każde N	M0
Stopień IVA	każde T	każde N	M1a
Stopień IVB	każde T	każde N	M1b

3.5 Metody leczenia

Po przeprowadzeniu badania przedmiotowego i podmiotowego, badań laboratoryjnych, wspólnej ocenie z internistą i anesteziologiem ewentualnych przeciwwskazań do leczenia operacyjnego oraz uzyskaniu zgody pacjenta na proponowane leczenie; wspólnie z onkologiem-radioterapeutą kwalifikowano chorych do leczenia skojarzonego. Kryteria doboru chorych do leczenia były następujące:

1. Wiek poniżej 75 lat
2. Stan ogólny chorego według WHO < 2, Karnofski > 70
3. Brak medycznych przeciwwskazań do leczenia operacyjnego, chemioterapii, radioterapii
4. Zmiana w przełyku na podstawie badań dodatkowych oceniona jako resekcyjne
5. Prawidłowa czynność szpiku kostnego: Erytrocyty > 3,5 T/l, płytki krwi > 100 G/l, leukocyty > 3500
6. Prawidłowa czynność nerek: klirens kreatyniny > 50 mikrolitrów /minutę
7. Histopatologicznie potwierdzony rak płaskonabłonkowy przełyku
8. Chorzy nie leczeni uprzednio z powodu choroby nowotworowej

Chorych odmawiających udziału w leczeniu indukcyjnym kwalifikowano do standardowego leczenia operacyjnego, a w przypadku odmowy poddania się zabiegowi operacyjnemu do radykalnej radioterapii, brachyterapii, laseroterapii endoskopowej lub leczenia objawowego.

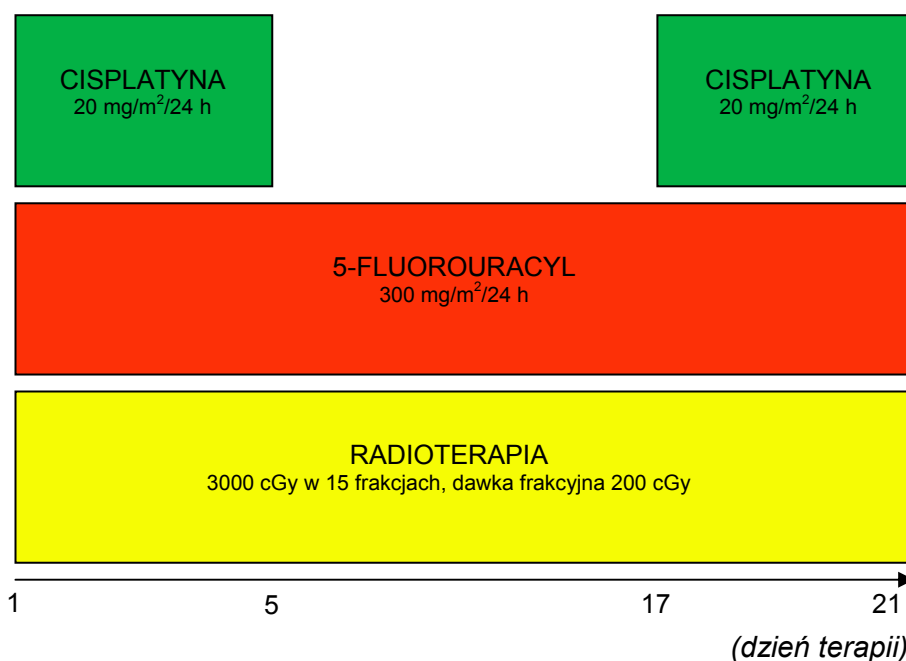
Chorych zakwalifikowanych do leczenia skojarzonego (indukcyjnego) leczono według następujących schematów:

3.5.1. Chemio-radioterapia przedoperacyjna

Leczeniem objęto 63 pacjentów. Zastosowano schemat dwu lekowy („Lublin”) obejmujący podanie cisplatyny z 5-Fluorouracylem. 21-dniowe leczenie prowadzono w ramach pełnej hospitalizacji. Przed rozpoczęciem leczenia wprowadzano wielokanałową kaniulę do żyły podobojczykowej, nawadniano chorych, podawano

leki przeciw-wymiotne. Chemioterapię podawano w formie 24-godzinnego, ciągłego wlewu dożylnego. Dawka cis-platyny wynosiła 20 mg/m²/ 24 h, podawana od dnia 1 do 5, oraz 17-21. Podawanie 5- fluorouracylu rozpoczynano od dnia 1 do 21. Dawka 5-Fu wynosiła 300 mg/m²/24 h.

Równocześnie z przeprowadzaną chemioterapią pacjentów napromieniano wiązką zewnętrzną na obszar śródpiersia techniką izocentrum z trzech pól. Planowanie napromieniań przeprowadzono przy pomocy systemu planowania Cadplan. Do napromieniań wykorzystano przyśpieszacz liniowy generujący wiązkę promieniowania X o energii 9 MeV. Objętość napromieniania (target volume) obejmowała guz nowotworowy wraz z obszarem powiększonych, okolicznych węzłów chłonnych. Marginesy napromieniań dogłowy i obwodowy wynosił 5 cm, oraz 2 cm margines boczny. Dawka całkowita w punkcie referencyjnym wynosiła 3000 cGy. Okres napromieniań obejmował 15 frakcji, 5-razy w tygodniu, dawka frakcyjna wynosiła 200 cGy. (Ryc. 11.)



Ryc. 11. Schemat leczenia indukcyjnego przy zastosowaniu chemioradioterapii

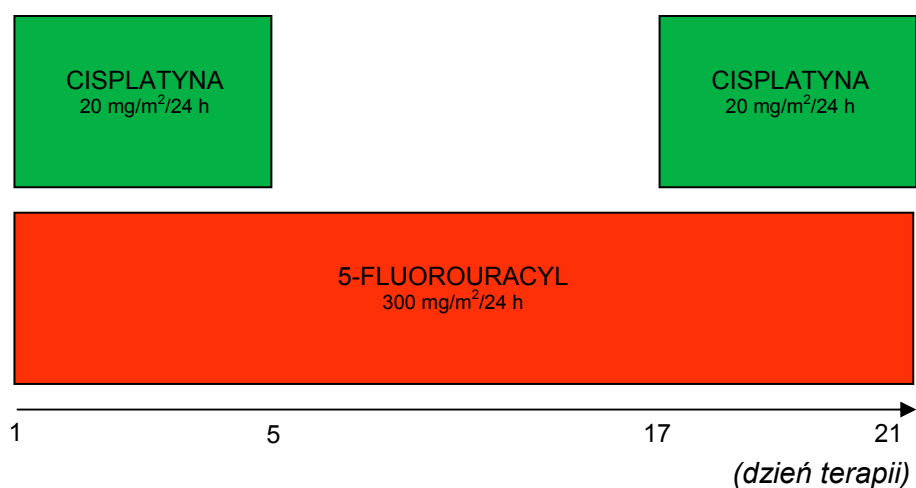
W trakcie leczenia chemicznego, w dniach podawania cis-platyny, stosowano dodatkowe nawodnienie chorego w ilości około 1000 ml 0,9% NaCl. W trakcie leczenia monitorowano czynność układu krwiotwórczego, czynność nerek

oraz przewodu pokarmowego. W przypadku objawów toksycznych modyfikowano leczenie.

W okresie około 21 dni od zakończenia leczenia indukcyjnego chorych poddawano ocenie skuteczności leczenia wstępnego i ponownie kwalifikowano do zabiegu operacyjnego.

3.5.2. Chemioterapia przedoperacyjna

Chemioterapię przedoperacyjną stosowano zgodnie ze schematem stosowanym w leczeniu połączonym z radioterapią („Lublin”): dawka 5-FU wynosiła 300mg/m²/24h podawana we wlewie ciągłym dnia 1-21, dawka cisplatyny 20mg/m²/dnia 1-5 oraz 17-21. Przedstawionemu schematowi leczenia poddano 26 chorych. (Ryc. 12.)



Ryc. 12. Schemat leczenia indukcyjnego przy zastosowaniu chemioterapii

Po okresie trzech tygodni od zakończenia leczenia indukcyjnego, chorych ponownie poddawano ocenie klinicznej i w przypadku braku przeciwwskazań poddawano zabiegowi operacyjnemu.

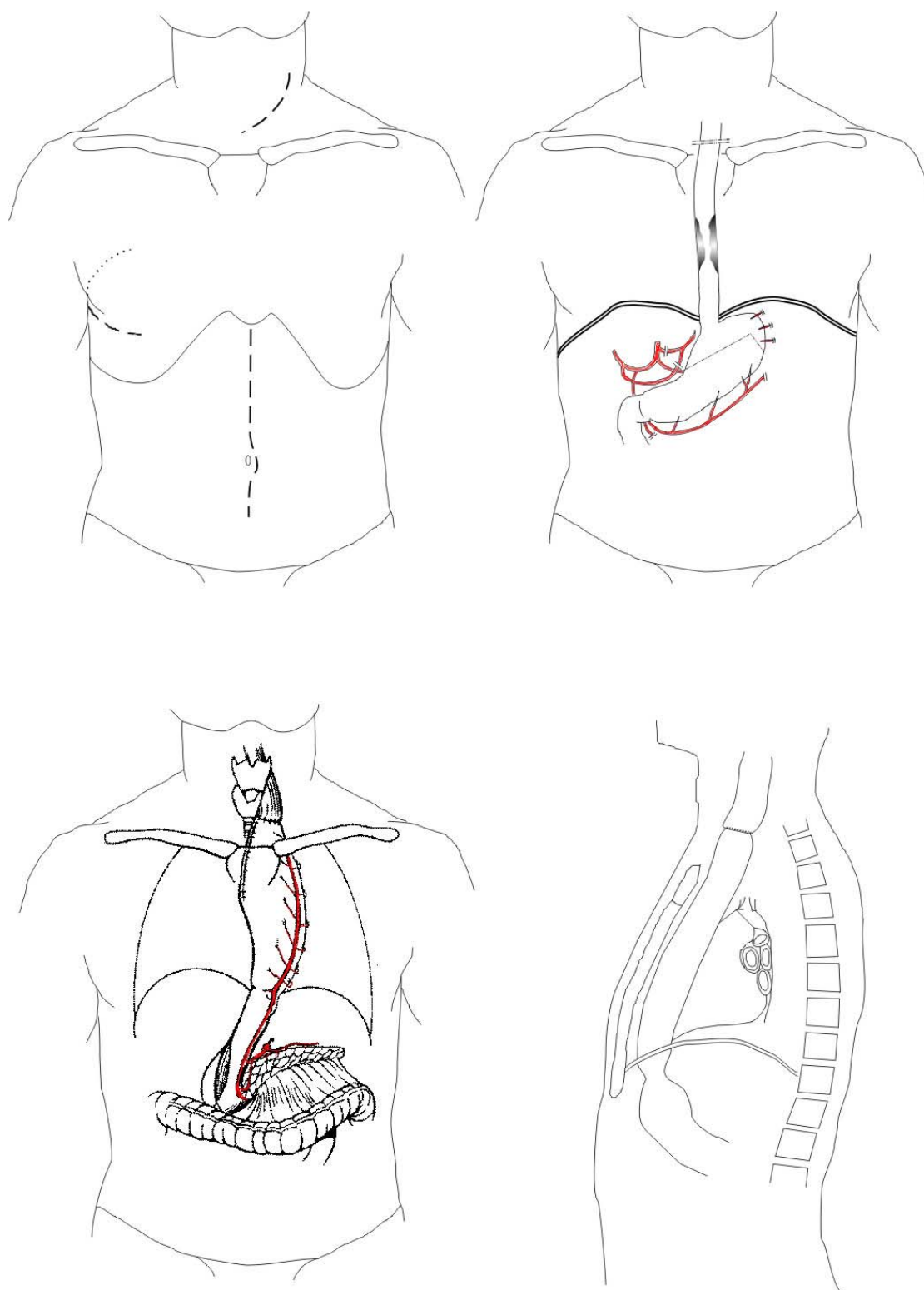
3.5.3. Zabiegi operacyjne

U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego wykonano jeden z trzech rodzajów zabiegów operacyjnych stosowanych w Klinice Chirurgii Onkologicznej AMG.

1. Resekcja przełyku sposobem Akiyamy.

Zabieg ten został opisany w 1976 roku przez Hiroshi Akiyamę, został wprowadzony w Klinice Chirurgii Onkologicznej w roku 1980 jako standardowy zabieg operacyjny przeprowadzany u chorych z rakiem piersiowego odcinka przełyku. Operację tą przeprowadza się z dostępu przez jamę brzuszną z cięcia pośrodkowego górnego. Po wykluczeniu obecności przerzutów w otrzewnej i narządach jamy brzusznej, dokonuje się otwarcia torby sieciowej. W oparciu o prawą tętnicę żołądkowo-sieciową, po przecięciu naczyń żołądkowych krótkich dokonuje się wyszkieletowania żołądka do rozworu przełykowego przepony. Po przecięciu sieci mniejszej dokonuje się podwiązania naczyń żołądkowych lewych przy odejściu od pnia trzewnego. Jednocześnie usuwa się układ chłonny okolicy pnia trzewnego, t. wątrobowej wspólnej. Na wysokości wpustu żołądka zamyka się i odcina przełyk. Następnie formuje się „rure” z żołądka, odcinając część dna i krzywizny mniejszej. W celu mobilizacji okolicy przedodzwernikowej wykonuje się manewr Kochera. Tak wytworzony „substytut” (oesophageal substitution) poddaje się ocenie ukrwienia i żywotności, w tym czasie przechodząc do etapu szyjnego. Cięciem wzdłuż brzegu mięśnia mostkowo-sutkowo-obończykowego dokonuje się wypreparowania szyjnego odcinka przełyku z zaoszczędzeniem nerwów krtaniowych wstecznych. Przełyk przecina się we wlocie klatki piersiowej, przecinając najpierw mięśniówkę, następnie dłuższy cylinder błony śluzowej, zapobiegając nadmiernemu obkurczeniu kikuta. Od strony jamy brzusznej i szyi, w przestrzeni zamostkowej wytwarza się tunel tkankowy, w którym przeprowadza się żołądek na szyję. Zespoleń dokonuje się koniec przełyku do tylnej ściany kikuta żołądka, dwuwarstwowo, szwami pojedynczymi. Po zamknięciu jamy brzusznej i szyi układa się pacjenta do prawostronnej torakotomii. Klatkę piersiową otwiera się przez 5 międzyżebrze. Nacięcia opłucnej wykonuje się wzdłuż żyły nieparzystej do osklepka, którą następnie przecina się, eksponując tylne śródpiersie. Dokonuje

się usunięcia przełyku wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi, dbając o zachowanie nerwów krtaniowych wstecznych. Drenaż i zamknięcie klatki piersiowej kończą zabieg. (Ryc. 13.)



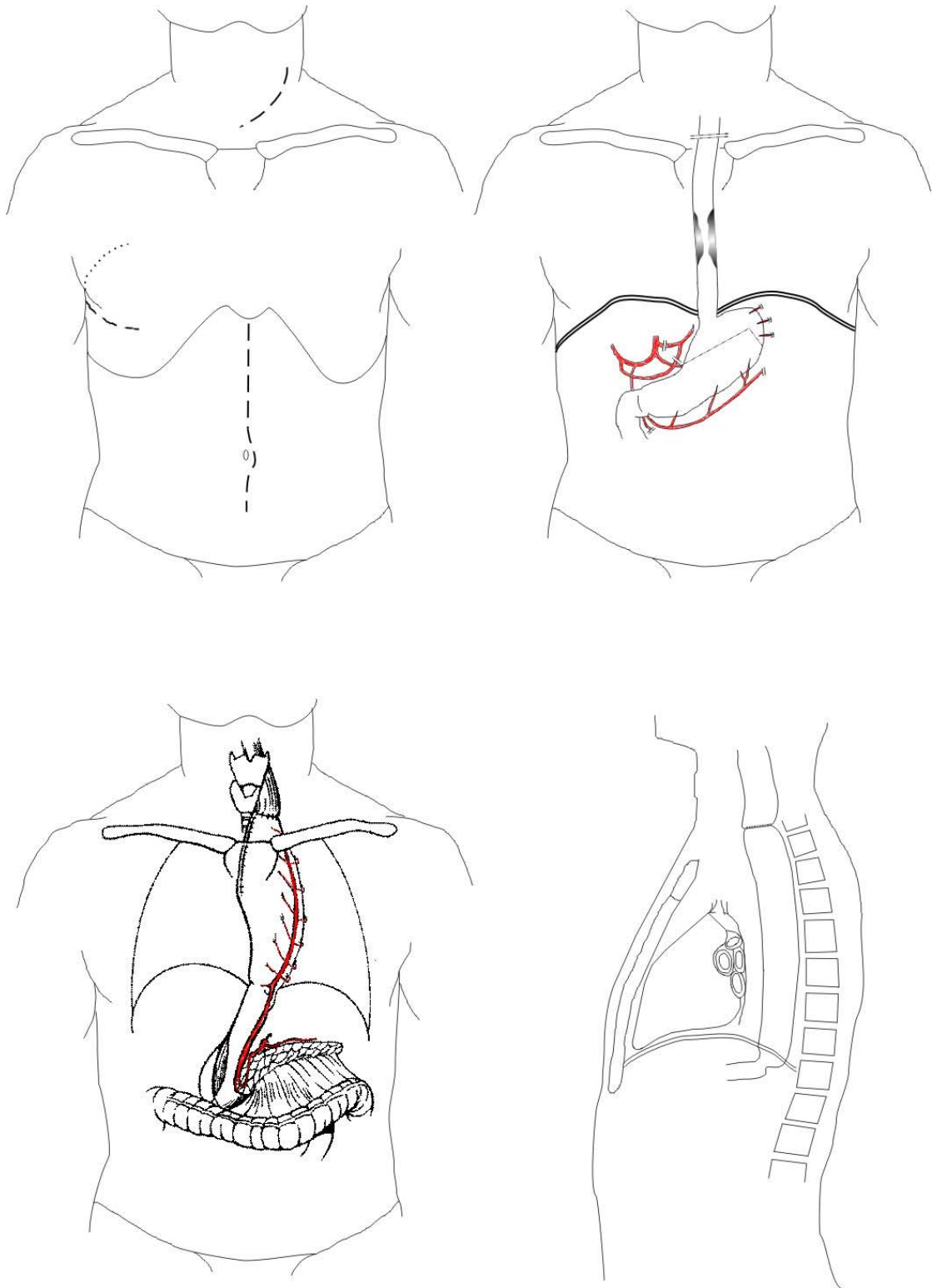
Ryc. 13. Schemat operacji sposobem Akiyamy (ryciny zmodyfikowane, na podstawie Chirurgie des Ösophagus, Cernousov 2003)

2. Resekcja przełyku sposobem McKeowna.

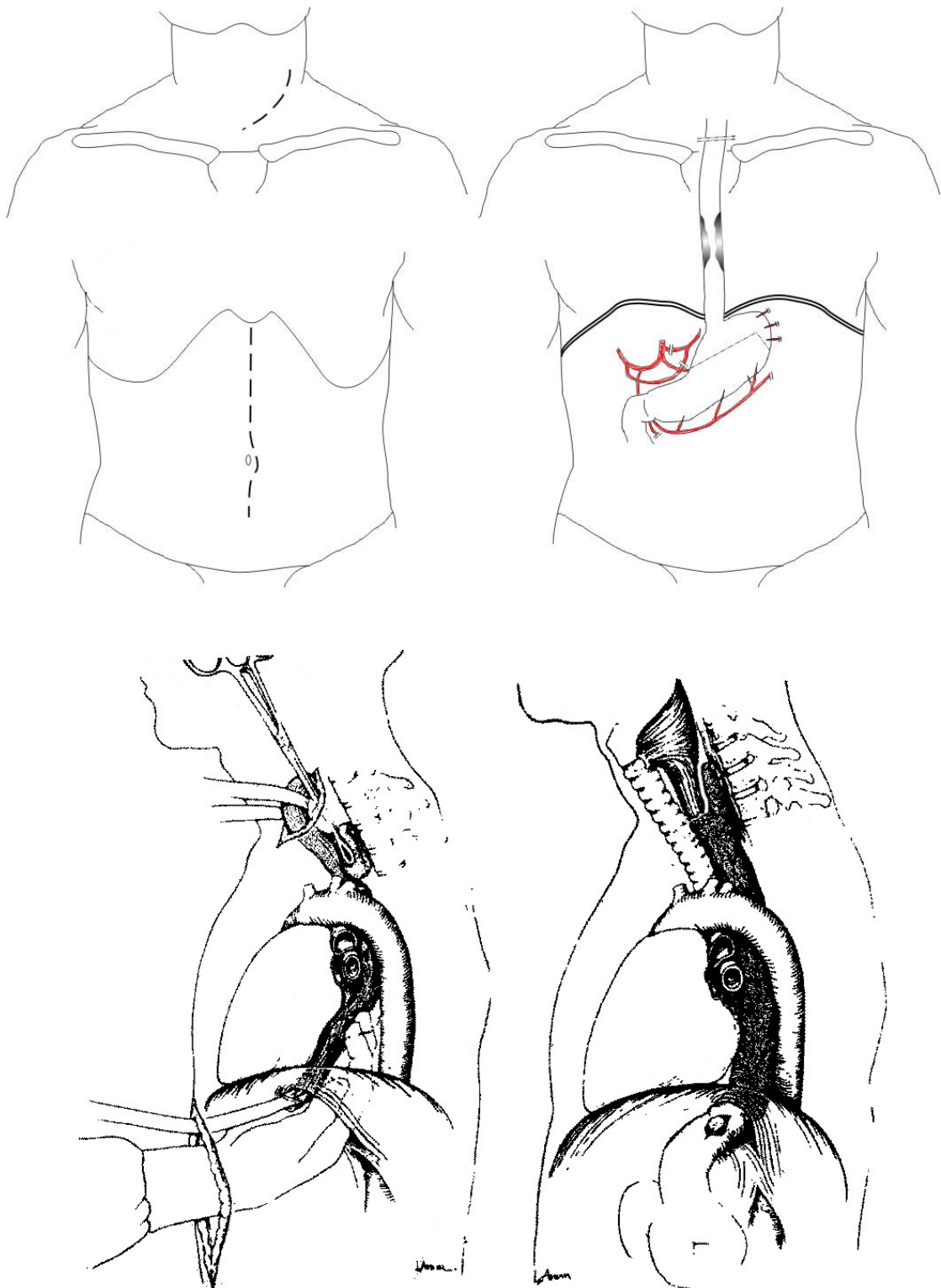
Opisana w 1976 roku różni się od resekcji przełyku sposobem Akijamy jedynie drogą przeprowadzenia żołądka na szyję. W metodzie McKeowna żołądek zostaje przeprowadzony w śródpiersiu tylnym, w łoży po usuniętym przełyku. Krytycy tej metody uważają, że pozostawienie żołądka w śródpiersiu tylnym, w przypadku pojawienia się wznowy miejscowej i konieczności napromieniania tylnego śródpiersia, może wywołać nasilone dolegliwości związane z popromiennym uszkodzeniem żołądka. (Ryc. 14.)

2. Resekcja przełyku sposobem Orringera.

Resekcja przełyku bez otwarcia klatki piersiowej (THE – transhiatal esophagectomy) została szeroko rozpropagowana przez Orringer i Sloan w 1978 roku. Zabieg wykonuje się z dostępu przez jamę brzuszną i szyję, bez otwierania klatki piersiowej. Od strony jamy brzusznej dokonuje się wypreparowania przełyku poprzez nacięcie przepony i poszerzenie rozworu przełykowego. Od strony szyi, od wlotu klatki piersiowej preparuje się przełyk palcami bez kontroli wzroku. Usunięcia przełyku dokonuje się poprzez „stripping” przełyku, żołądek przemieszcza się w śródpiersiu tylnym w łoży po usuniętym przełyku, a zespolenie przełykowo-żołądkowe wykonuje na szyi. Zaletą tego postępowania jest skrócenie czasu operacji, zmniejszenie urazu operacyjnego poprzez uniknięcie otwierania klatki piersiowej, powodując znaczące zmniejszenie liczby powikłań płucnych. Największym zarzutem przeciwników tej operacji jest brak możliwości usunięcia węzłów chłonnych śródpiersia, czyli niespełnienie kryterium operacji onkologicznie radykalnej. Również przy guzach zlokalizowanych w 1/3 środkowej wzrasta częstość uszkodzeń drzewa oskrzelowego i krwotoków śródoperacyjnych. (Ryc. 15.)



Ryc. 14. Schemat operacji sposobem McKeon'a (ryciny zmodyfikowane, na podstawie Chirurgie des Ösophagus, Cernousov 2003)



Ryc. 15. Schemat zabiegu sposobem Orringer'a (ryciny zmodyfikowane, na podstawie Schwartz's Principles of Surgery 2005)

3.6 Metody statystyczne

Większość analizowanych zmiennych nie miała cech rozkładu normalnego, co zweryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa. Dla zmiennych ciągłych podano średnią, medianę i zakres; zmienne kategoryzowane opisano za pomocą liczebności i odsetka w podgrupach. Ponieważ analizowane zmienne nie miały cech rozkładu normalnego, w pracy zastosowano testy nieparametryczne.

Porównań zmiennych kategoryzowanych dokonano za pomocą testu chi-kwadrat wg Pearsona, w przypadku niskich liczebności oczekiwanych zastosowano poprawkę Yatesa lub test dokładny Fishera. Grupy zmiennych ciągłych porównano za pomocą testu U Manna-Whitneya. Proporcje zaokrąglano do 1%, przez co ich suma w tabelach wynosiła $100\pm 1\%$.

Do obliczenia mediany czasu obserwacji chorych wykorzystano metodę „odwrotnego cenzurowania”, zaproponowaną przez Schempera i wsp (95).

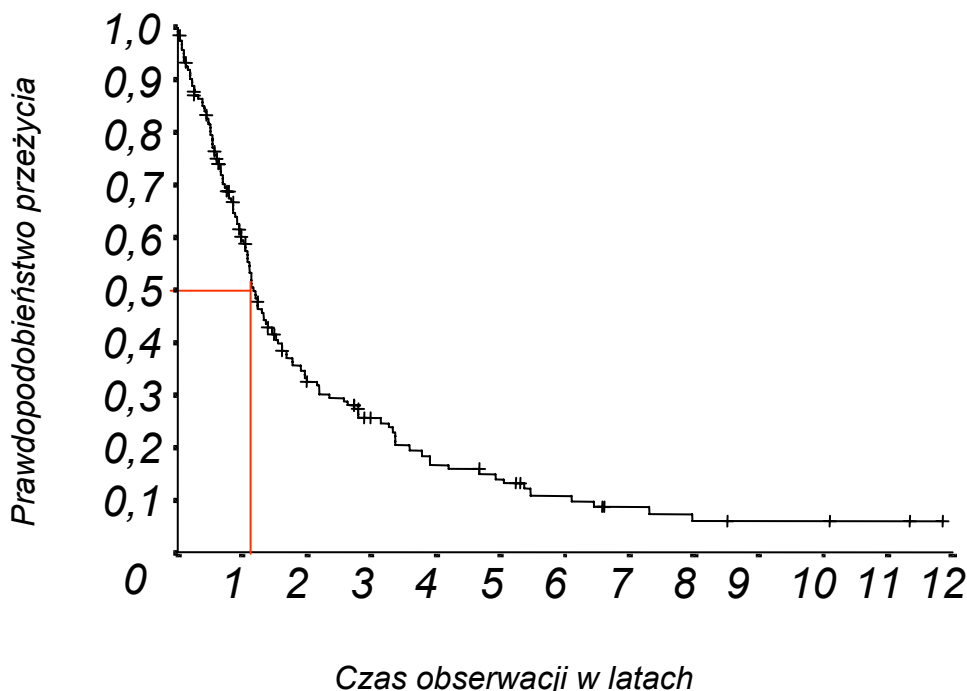
Analizę przeżycia przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera. Wybrane wskaźniki opisujące krzywą przeżycia (mediana czasu przeżycia, prawdopodobieństwo przeżycia pięcioletniego) przedstawiono z 95% zakresem ufności (95% ZU). Krzywe przeżycia porównano ze sobą za pomocą testu log-rank. Analizę jednoczynnikową uzupełniono o nieskorygowane współczynniki ryzyka obliczone na podstawie modelu Cox'a. Analizę wieloczynnikową przeprowadzono w oparciu o model wieloczynnikowy Cox'a, eliminując w regresji wstecznej zmienne na podstawie testu Walda.

We wnioskowaniu statystycznym przyjęto poziom istotności statystycznej przeprowadzonych testów $\alpha=0,05$. Do obliczeń statystycznych wykorzystano programy komputerowe, SPSS 13.0 oraz S-PLUS 2000 Professional w wersjach dla *Windows*.

4. Wyniki

4.1. Całkowity czas przeżycia

Dane dotyczące przeżyć odległych uzyskano dla całej grupy 165 chorych. Ustalono je na podstawie danych z Wojewódzkiego Rejestru Nowotworów, Miejskich i Gminnych Biur Ewidencji Ludności, danych z historii choroby z Poradni Onkologicznych. Weryfikacji długości czasu przeżycia ustalono na dzień 01.09.2004r. Spośród 165 chorych żyje 34 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 78 m-cy (95 % ZU 1- 144 m-cy). W przebiegu pooperacyjnym zmarło 10-ciu (7,4%) pacjentów oraz 4 (3,9 %) w trakcie leczenia indukcyjnego. Zgony te uwzględniono w analizie przeżycia. Mediana czasu przeżycia wszystkich chorych wynosiła 14 miesięcy (95% ZU 12-14 m-cy). (Ryc. 16.)



Ryc. 16. Całkowity czas przeżycia wszystkich chorych

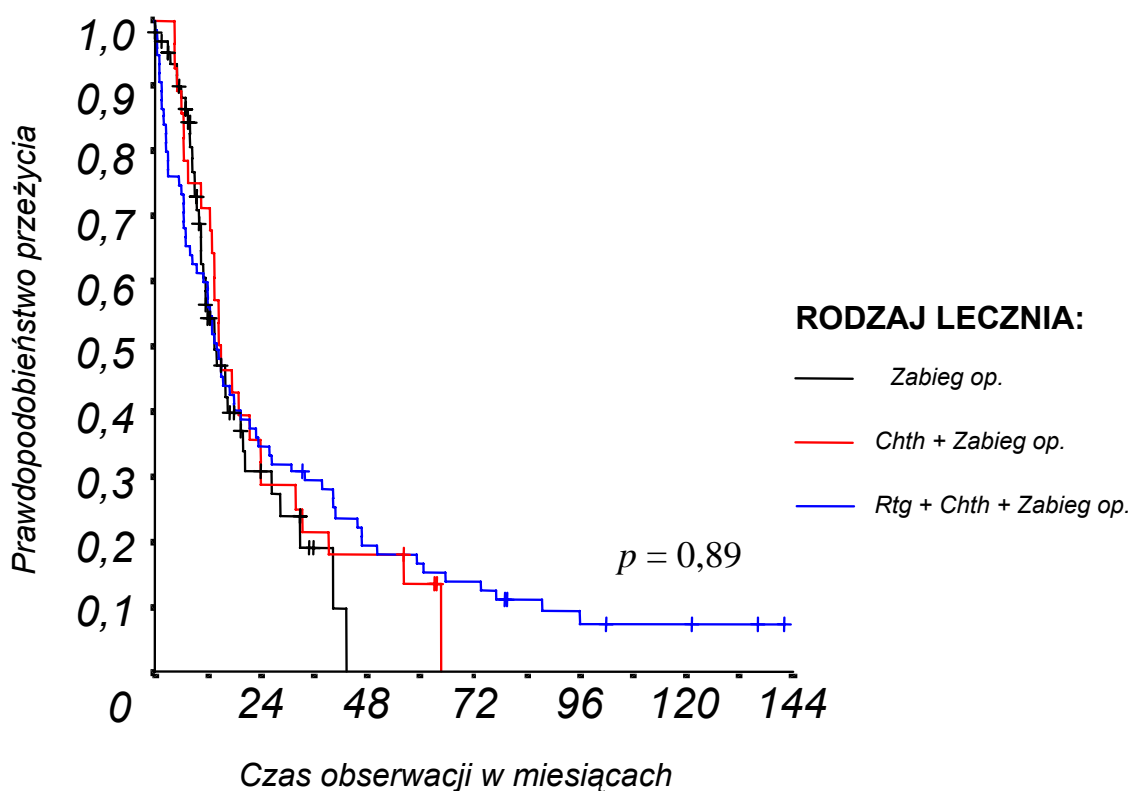
Ze względu na brak pełnych danych dotyczących czasu do nawrotu choroby oraz lokalizacji wznowy (u wielu chorych badania kontrolne prowadzono poza Akademią Medyczną w Gdańsku), w pracy zrezygnowano z analizy tego parametru.

4.2. Wyniki leczenia z uwzględnieniem zastosowanej terapii

Leczeniu indukcyjnemu poddano 103 pacjentów. 63 leczono z udziałem chemo-radioterapii, 26 z udziałem chemioterapii. Grupę chorych operowanych bez leczenia wstępnego stanowiło 62 pacjentów. W analizie przeżyć odległych uwzględniono zgony okołoperacyjne, oraz zgony związane z leczeniem indukcyjnym. Mediana czasu przeżycia wynosiła 14 miesięcy w każdej z grup, a różnice w czasie przeżycia były wysoce nieznamienne ($p=0.89$). Wyniki przedstawiono w Tab. 5. i Ryc. 17.

Tab. 5. Czas przeżycia w zależności od zastosowanego leczenia

PRZEŻYCIE	CHTH+RTH+ZABIEG OPERACYJNY	CHTH+ ZABIEG OPERACYJNY	ZABIEG OPERACYJNY
roczne	57% (46-69)	71% (55-88)	54% (41-68)
2-letnie	34% (24-45)	28% (12-45)	30% (17-45)
3-letnie	29% (19-40)	21% (5-37)	19% (5-33)
5-letnie	16% (8-25)	13% (0-26)	
10-letnie	3% (1-14)		



Ryc. 17. Czas przeżycia w zależności od zastosowanego leczenia

4.3. Wyniki odległe w zależności od wybranych czynników patomorfologicznych

4.3.1. Stopień regresji patologicznej

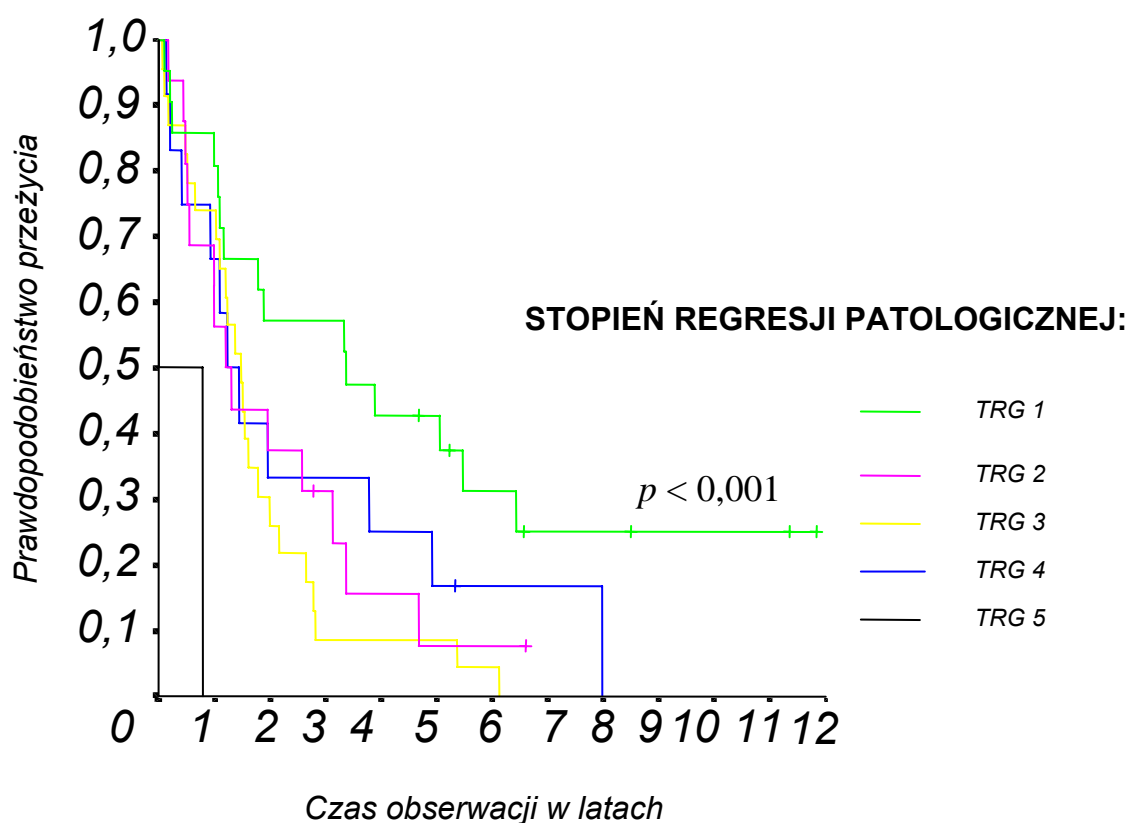
Ocenę stopnia patologicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie indukcyjne dokonano w oparciu o 5-o stopniową skalę zaproponowaną przez Mandarda A. (patrz rozdział 3.4, strona 26).

Analizę przeprowadzono u 73 chorych poddanych chemioterapii i chemioradioterapii oraz zabiegowi operacyjnemu. Grupę tę analizowano łącznie. Liczebności w podgrupach w zależności od stopnia regresji patologicznej nowotworu (TRG), medianę czasu przeżycia, zakres ufności przedstawiono w Tab. 6.

Krzywe przeżycia w zależności od stopnia regresji patologicznej przedstawia Ryc. 18.

Tab. 6. Mediana czasu przeżycia w zależności od stopnia regresji patologicznej nowotworu

STOPIEŃ REGRESJI PATOLOGICZNEJ	LICZEBNOŚĆ	MEDIANA	ZAKRES	p
TRG1	20	40 m-cy	4-76 m-cy	p < 0,001
TRG2	16	14 m-cy	8-21 m-cy	
TRG3	23	18 m-cy	12-23 m-cy	
TRG4	12	14 m-cy	7-22 m-cy	
TRG5	2	1 m-c	----	



Ryc. 18. Czas przeżycia w zależności od stopnia regresji patologicznej

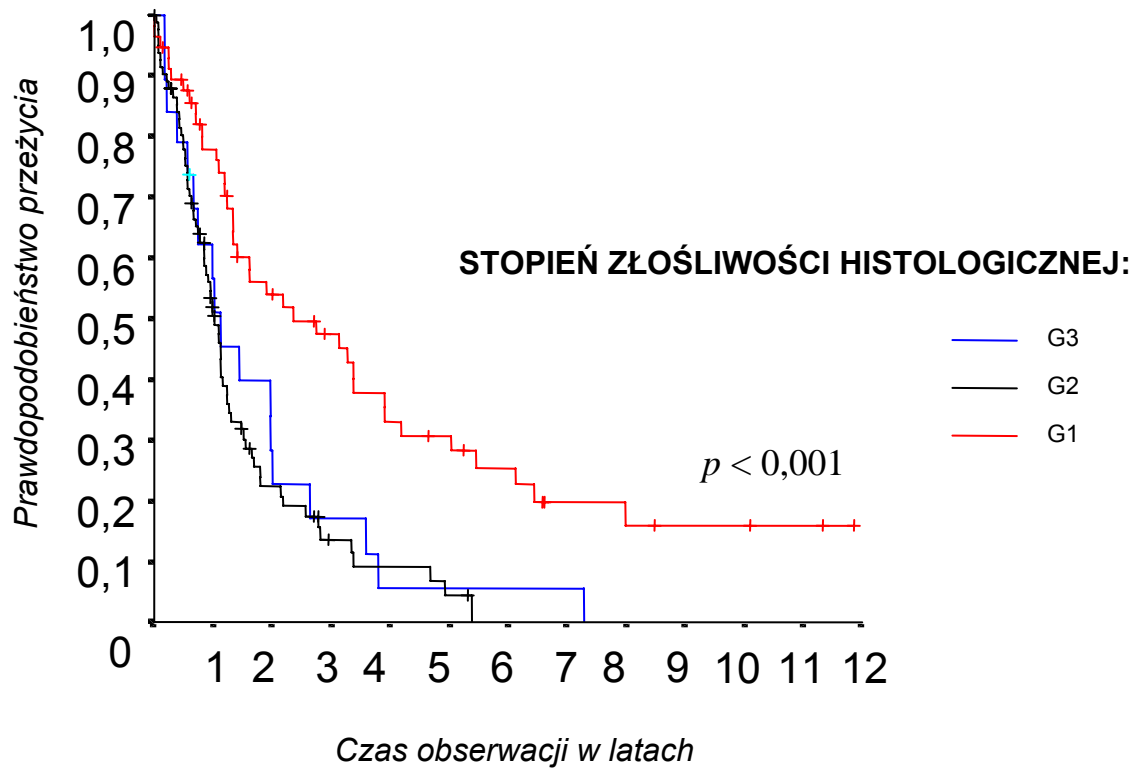
W przeprowadzonej analizie statystycznej stwierdzono wyraźną różnicę w czasie przeżycia na korzyść pacjentów z całkowitą regresją patologiczną. Mediana przeżycia w stopniu TRG1 wynosiła 40 m-cy w porównaniu ze stopniami TRG2-5, gdzie mediana wynosiła od 1-18 m-cy. Stwierdzono wysoce znamiennej różnicę statystyczną pomiędzy stopniem odpowiedzi TRG1, a pozostałymi stopniami TRG2-TRG5 ($p < 0,001$).

4.3.2. Stopień złośliwości histologicznej

Przeprowadzono analizę pomiędzy stopniem złośliwości histologicznej, a czasem przeżycia chorych. Wyniki przedstawiono w Tab. 7. i na Ryc. 19. Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę w przeżyciach pomiędzy stopniem G1, a G2 i G3 ($p < 0,001$).

Tab. 7. Mediana czasu przeżycia w zależności od stopnia złośliwości histologicznej

STOPIEŃ ZŁOŚLIWOŚCI HISTOLOGICZNEJ	MEDIANA	ZAKRES	<i>p</i>
G 1	28 m-cy	5-51 m-cy	$p < 0,001$
G 2	12 m-cy	10-15 m-cy	
G 3	14 m-cy	6-21 m-cy	



Ryc. 19. Krzywa przeżycia w zależności od stopnia złośliwości histologicznej

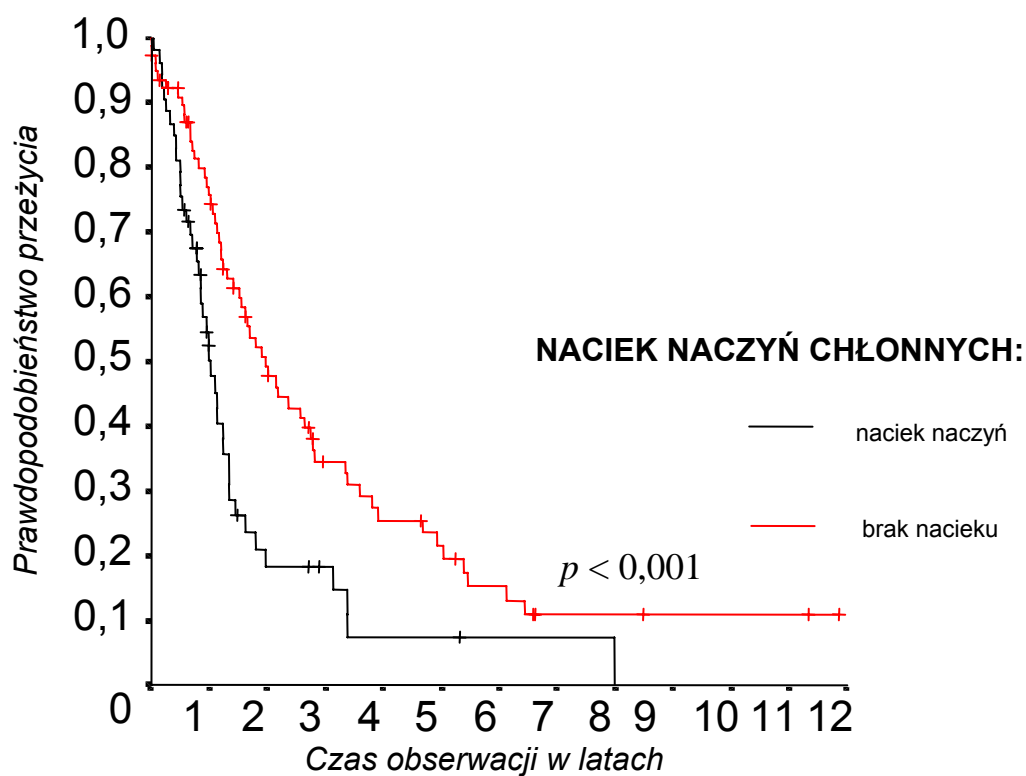
4.3.3. Naciek naczyń chłonnych, krwionośnych, nerwów

Przeprowadzono analizę czasu przeżycia chorych w zależności od obecności nacieku naczyń krwionośnych, chłonnych oraz nerwów. Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

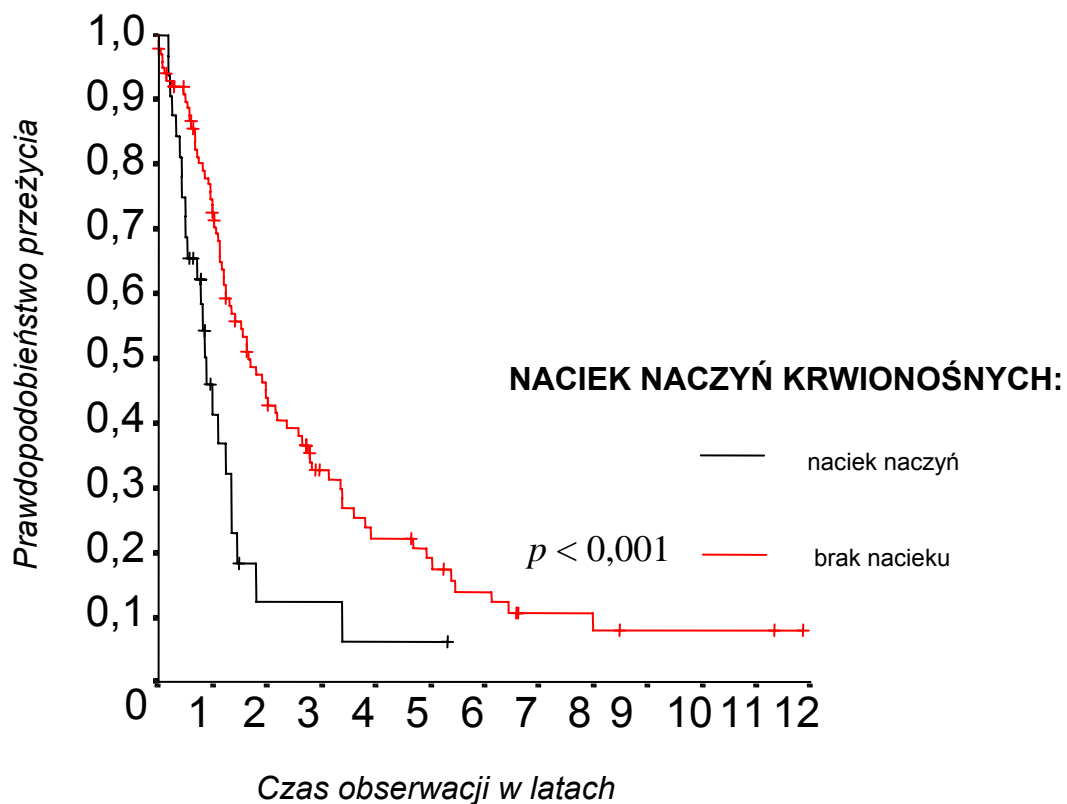
Tab. 8. Mediana czasu przeżycia w zależności od inwazji naczyń chłonnych, krwionośnych i nerwów

	MEDIANA PRZEŻYCIA	ZAKRES	<i>p</i>
<i>Naczynia chłonne</i>			
Inwazja	12 m-cy	10-15 m-cy	<i>p</i> <0,001
Bez inwazji	24 m-ce	17-30 m-cy	
<i>Naczynia krwionośne</i>			
Inwazja	11 m-cy	8-13 m-cy	<i>p</i> <0,001
Bez inwazji	20 m-cy	14-26 m-cy	
<i>Nerwy obwodowe</i>			
Inwazja	10 m-cy	4-17 m-cy	<i>p</i> =0,045
Bez inwazji	18 m-cy	12-24 m-cy	

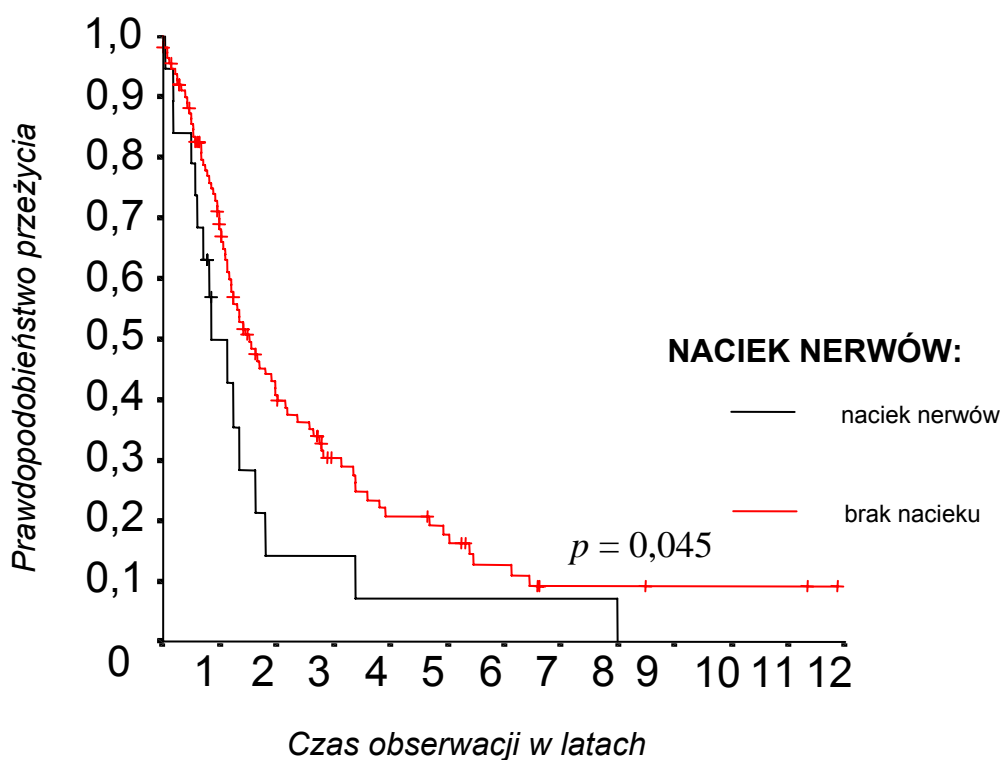
Zaobserwowano znamienne statystycznie ($p < 0,001$) skrócenie czasu przeżycia u chorych, u których stwierdzono naciek naczyń chłonnych i krwionośnych, oraz mniej wyrażony ($p = 0,045$) związek z naciekaniem nerwów. Krzywe przeżycia w zależności od powyższych cech przedstawiają kolejno Ryc. 20, Ryc. 21 i Ryc. 22.



Ryc. 20 Czas przeżycia w zależności od nacieku naczyń chłonnych



Ryc. 21 Czas przeżycia w zależności od nacieku naczyń krwionośnych



Ryc. 22. Czas przeżycia w zależności od nacieku nerwów

4.3.4. Doszczętność resekcji

Analizy dokonano u 135 chorych poddanych zabiegom resekcyjnym. Doszczętność przeprowadzonej operacji określono w oparciu o kryteria określone przez UICC, rok 2002 (92). Dane przedstawiono w Tab. 9.

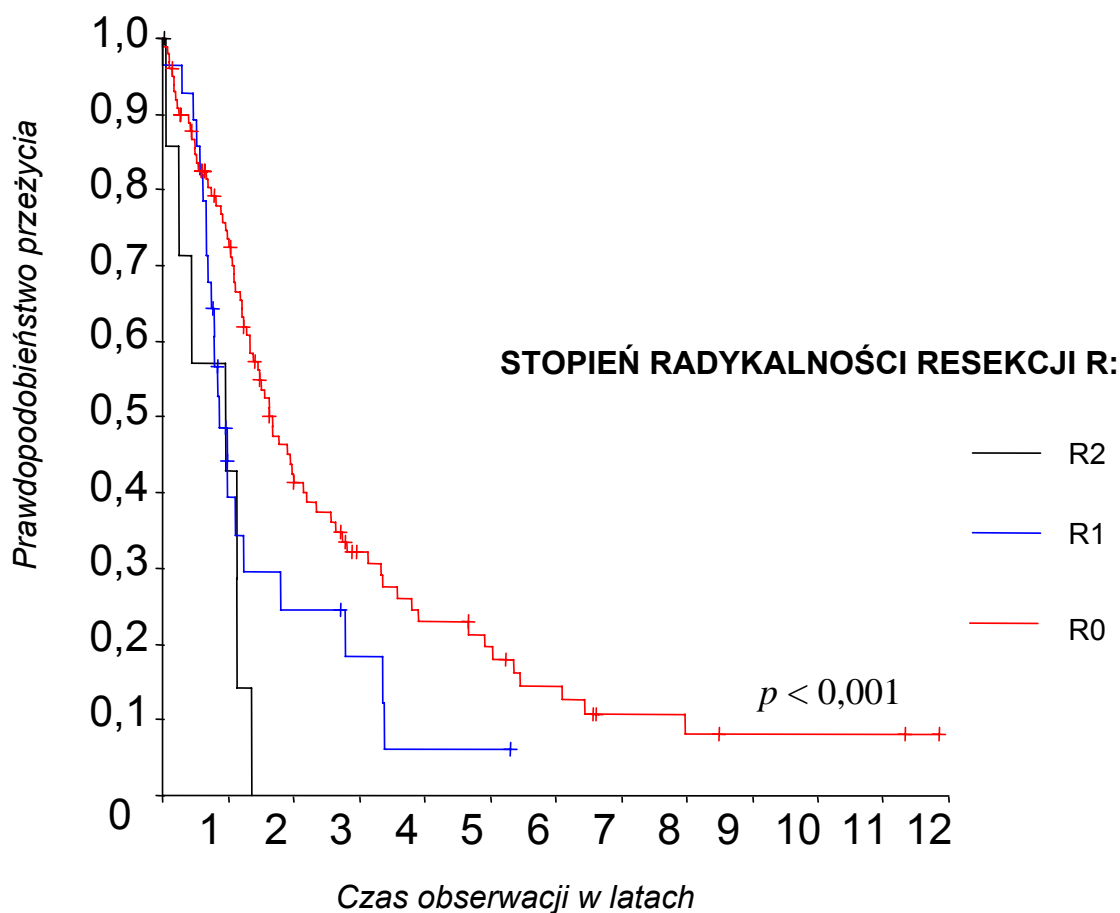
Tab. 9. Stopień doszczętności operacyjnej w zależności od rodzaju przeprowadzonego leczenia

DOSZCZĘTNOŚĆ RESEKCJI	CHTH+RTH+ + ZABIEG OPERACYJNY	CHTH+ + ZABIEG OPERACYJNY	ZABIEG OPERACYJNY	SUMA
R 0	47 (89%)	16 (80%)	36 (58%)	99 (73%)
R 1	6 (11%)	4 (20%)	18 (29%)	28 (21%)
R 2			8 (13 %)	8 (6 %)

W oparciu o badanie histopatologiczne oraz raport operatora cechę R2 stwierdzono podczas operacji u 8 pacjentów (6%). Stwierdzono znamienne statystycznie ($p < 0,002$) częstość występowania cechy R2 w grupie chorych poddanych wyłącznie leczeniu operacyjnemu. Nie stwierdzono tej cechy u chorych poddanych leczeniu skojarzonemu. Mikroskopowy naciek w horyzontalnej linii cięcia preparatu: R1 - stwierdzono u 28 pacjentów (21%), natomiast wolne marginesy: R0 - określono u 99 chorych (73%).

Przeprowadzono analizę długości przeżycia w zależności od doszczętności resekcji. Mediana przeżycia w przypadku resekcji typu R0 wynosiła 20 m-cy (95% ZU 15-25 m-cy), w przypadku resekcji R1 wynosiła 12 m-cy ((95% ZU 0-28 m-cy) natomiast w przypadku resekcji typu R2 wynosiła 10 m-cy (95% ZU 6-14 m-cy).

Stwierdzono znamienne statystycznie ($p < 0,001$) różnicę przeżycia pomiędzy chorymi, u których dokonano radykalnej onkologicznie resekcji R0 w porównaniu z resekcją typu R1-R2. (Ryc. 23.)



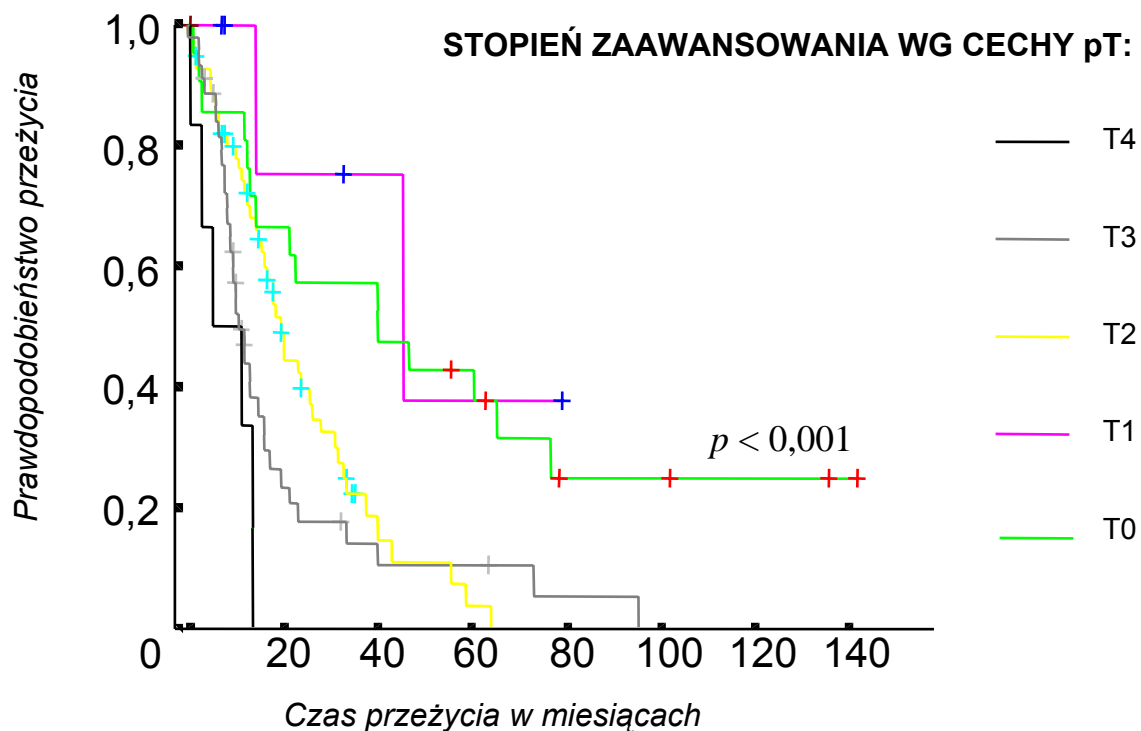
Ryc. 23. Czas przeżycia w zależności od doszczętności resekcji R

4.3.5. Stopień zaawansowania klinicznego

Stopień zaawansowania klinicznego określono na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego według kryteriów AJCC z roku 2002 (92). Dokonano analizy czasu przeżycia w zależności od głębokości nacieku nowotworu w ścianie przełyku (cecha T), obecności przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N); rozpatrując każdą z wymienionych cech z osobna oraz łącznie jako stopień zaawansowania klinicznego pTNM. Rozkład cechy T, liczebność, medianę przeżycia przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Mediana czasu przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania pT

CECHA T	LICZEBNOŚĆ	MEDIANA PRZEŻYCIA	ZAKRES	WARTOŚĆ <i>p</i>
pT0	21	40 m-cy	4 - 76	<i>p</i> <0,001
pT1	6	46 m-cy	0 - 92	
pT2	56	20 m-cy	16- 23	
pT3	45	11 m-cy	8- 14	
pT4	7	5 m-cy	0-15	



Ryc. 24. Czas przeżycia w zależności od cechy pT

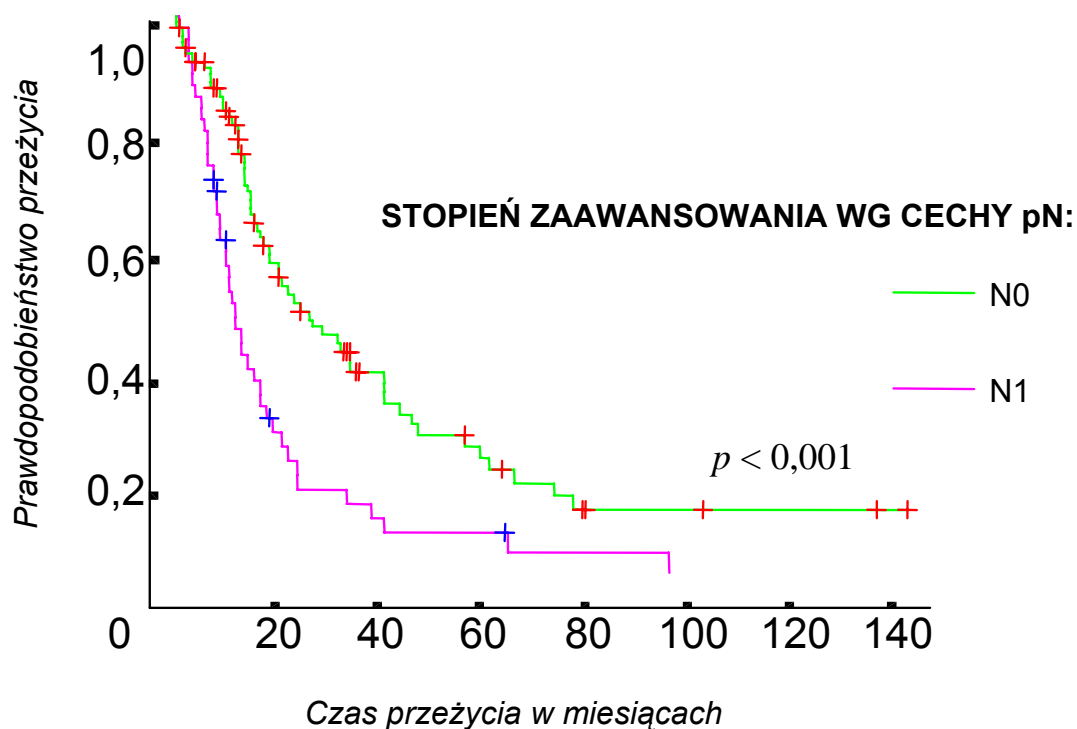
W analizowanej grupie chorych stwierdzono wyraźną zależność pomiędzy stopniem zaawansowania pT, a czasem przeżycia chorych ($p < 0,001$).

Analizie poddano wpływ obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych na czas przeżycia. W grupie chorych z obecnością przerzutowych węzłów chłonnych mediana czasu przeżycia wynosiła 11 m-cy (95% ZU: 8-13), natomiast w grupie bez przerzutów mediana wynosiła 23 m-ce (95% ZU: 15- 31). Wartości te były znamienne statystycznie ($p < 0,001$). (Ryc. 25.)

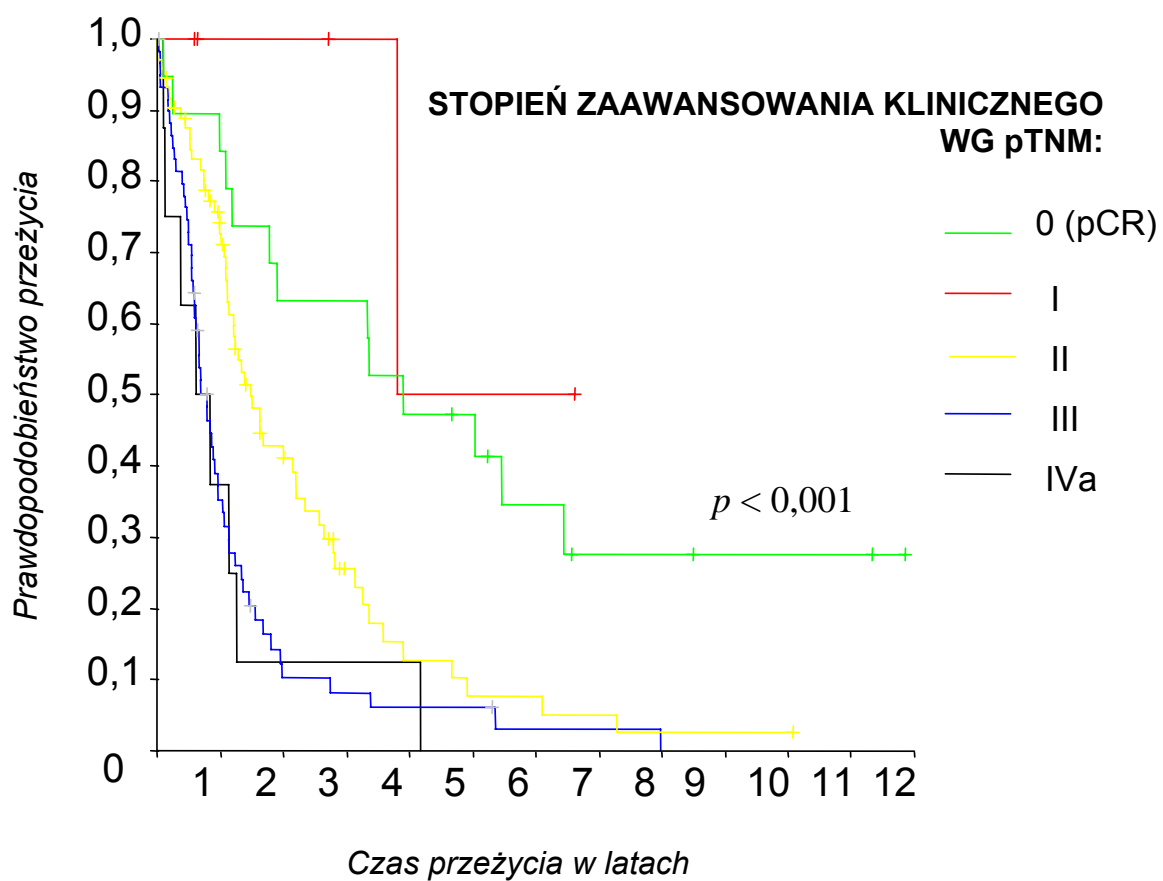
Zaawansowanie kliniczne określone wg klasyfikacji pTNM dotyczyło grupy 135 operowanych chorych. Przeprowadzono analizę czasu przeżycia względem stopnia zaawansowania klinicznego, stwierdzone różnice były znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Wyniki przedstawiono w Tab. 11. i na Ryc. 26.

Tab. 11. Stopień zaawansowania klinicznego wg pTNM

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA KLINICZNEGO	LICZEBNOŚĆ	MEDIANA PRZEŻYCIA	95% ZU	WARTOŚĆ p
0 (pCR)	19	47 m-cy	19-75	$p < 0,001$
I	6	46	-----	
II	75	18	13-23	
III	28	9	7-12	
IVa	7	7	0-15	



Ryc. 25. Czas przeżycia w zależności od cechy pN

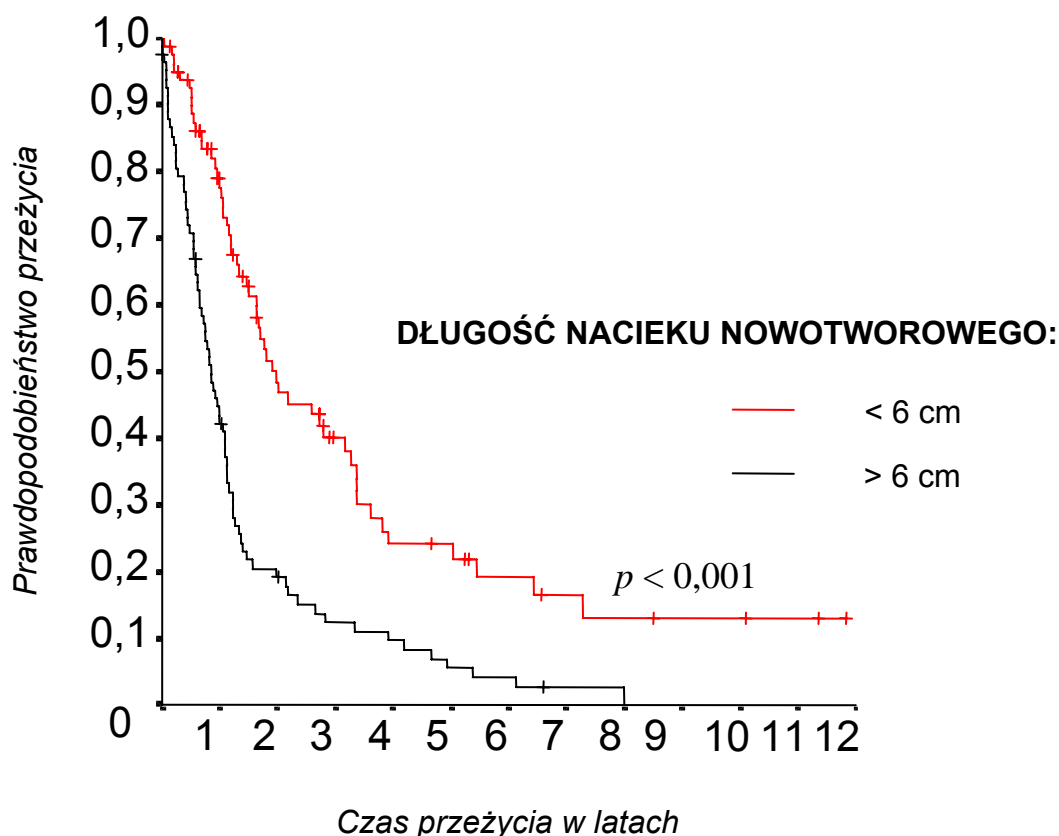


Ryc. 26. Czas przeżycia w zależności od zaawansowania klinicznego pTNM

4.4. Wyniki odległe w zależności od wybranych czynników klinicznych

4.4.1. Długość nacieku nowotworowego

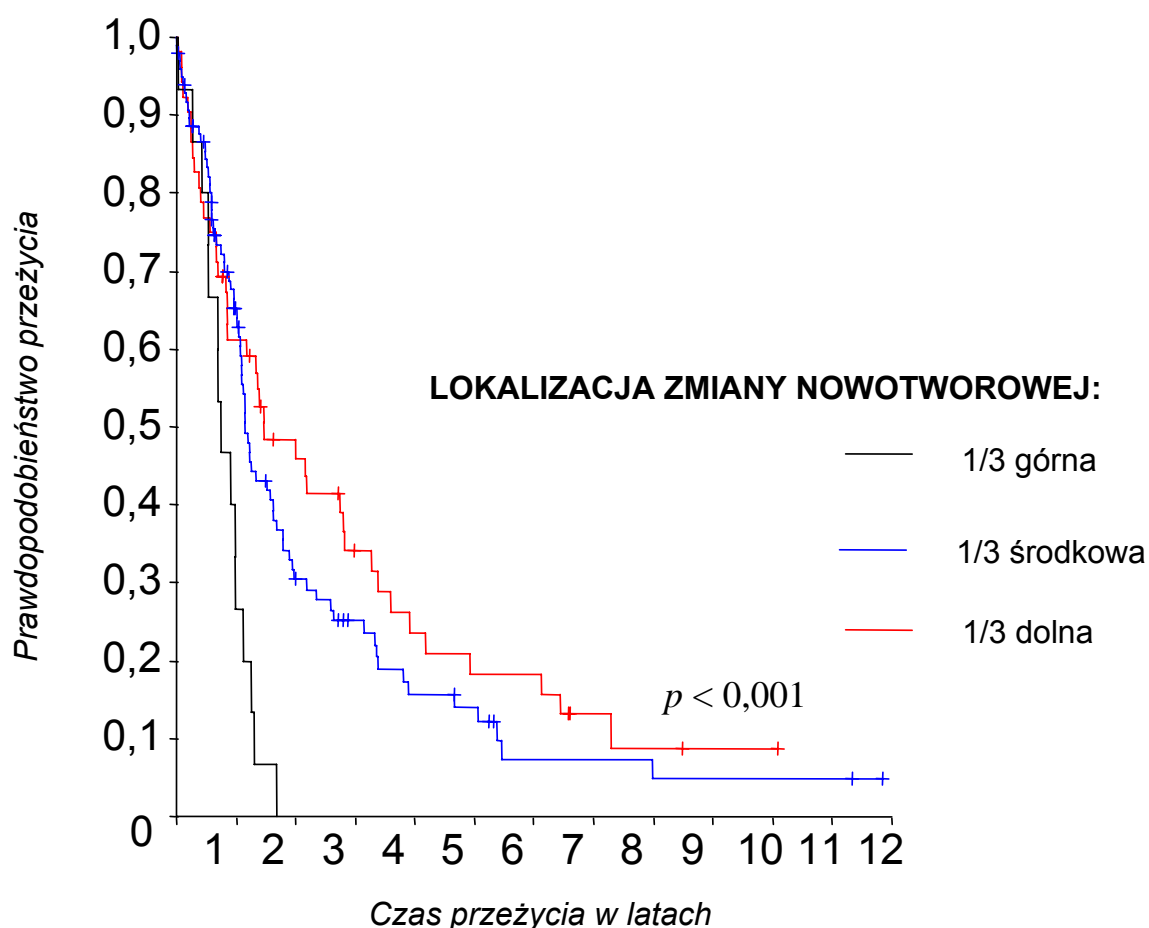
Długość nacieku nowotworowego oceniano w oparciu o badanie rentgenowskie przełyku uzupełnione badaniem TK klatki piersiowej. Długość nacieku nowotworowego w grupie 165 chorych wynosiła od 1cm do 14 cm, średnio 5,8 cm, (SD=25,09), mediana długości wynosiła 5,9 cm. Dokonano analizy czasu przeżycia w zależności od długości nacieku. Chorych podzielono na dwie grupy pod względem mediany długości nacieku: 1-5,9 cm oraz 6-14 cm. W grupie chorych z długością nacieku do 6 cm mediana przeżycia wynosiła 23 m-ce (95% ZU 13-34), natomiast w grupie chorych z naciekiem od 6 do 14 cm mediana przeżycia wynosiła 10 m-cy. Stwierdzono wysoce znamiennej statystycznie ($p < 0,001$) zależność pomiędzy długością nacieku nowotworowego, a czasem przeżycia chorych. (Ryc. 27.)



Ryc. 27 Czas przeżycia w zależności od długości nacieku nowotworowego

4.4.2. Lokalizacja guza

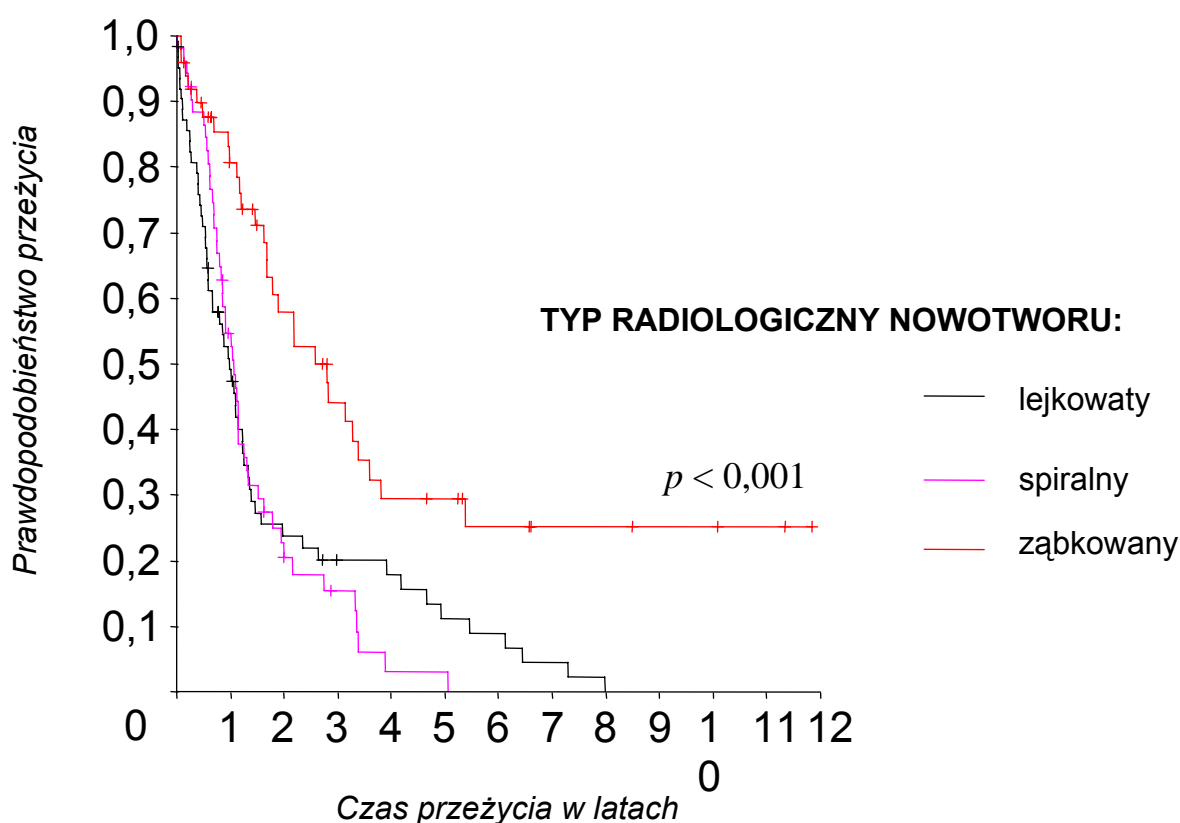
Piersiowy odcinek przełyku podzielono według klasyfikacji UICC 1988 na trzy części. Lokalizację określono na podstawie badania rentgenowskiego przełyku oraz tomografii komputerowej śródpiersia. Dokonano analizy czasu przeżycia w zależności od lokalizacji nacieku nowotworowego. Mediana czasu przeżycia u chorych z lokalizacją w górnej 1/3 piersiowego odcinka przełyku wynosiła 9 m-cy (95% ZU 5-12 m-cy), w 1/3 środkowej wynosiła 14 m-cy (95% ZU 12-15 m-cy), natomiast w 1/3 dolnej 18 m-cy (95% ZU 7-28 m-cy). Zaobserwowano wysoce znamienne statystycznie związki ($p < 0,001$) pomiędzy czasem przeżycia, a lokalizacją guza nowotworowego. Krzywe przeżycia w zależności od lokalizacji przedstawiono na Ryc. 28.



Ryc. 28. Czas przeżycia w zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej

4.4.3. Typ radiologiczny nacieku

Na podstawie badania rentgenowskiego obraz radiologiczny nacieku nowotworowego kwalifikowano do jednej z trzech kategorii określonych według klasyfikacji wprowadzonej przez Międzynarodowe Towarzystwo Chorób Przełyku ISED. W przypadku typu ząbkowanego nowotworu mediana czasu przeżycia wynosiła 33 m-ce (95% ZU 21-46 m-cy), typu lejkowego 13 m-cy (95% ZU 10-16 m-cy), natomiast w przypadku typu spiralnego 12 m-cy (95% ZU 8-15 m-cy). Stwierdzono znamiennej statystycznie ($p < 0,001$) różnicę w czasie przeżycia pomiędzy chorymi z typem radiologicznym ząbkowanym, a pozostałymi typami radiologicznymi nacieku. Analizę czasu przeżycia w zależności od typu radiologicznego nacieku nowotworowego przedstawiono na Ryc. 29.



Ryc. 29. Czas przeżycia w zależności od typu radiologicznego nowotworu

4.5. Powikłania pooperacyjne

Powikłania pooperacyjne, które wystąpiły u chorych poddanych zabiegom resekcji przelyku przedstawiono w Tab. 12. szeregując według częstości występowania.

Tab. 12. Częstość występowania powikłań i zgonów pooperacyjnych

RODZAJ POWIKŁANIA	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA	ZGON POOPERACYJNY
Zapalenie płuc	40 (30 %)	
Nieszczelność zespolenia	28 (21 %)	
Zwężenie zespolenia	21 (16 %)	
Porażenie n. krtaniowego wstecznego	13 (10 %)	
Infekcja rany	12 (9 %)	
ARDS	7 (5 %)	4
Zaburzenia rytmu	5 (4 %)	
Zapalenie śródpiersia	4 (3 %)	1
Ropień podprzeponowy	3 (2 %)	
Ropniak opłucnej	3 (2 %)	
Ewenteracja	3 (2 %)	
Niedrożność mechaniczna	2 (1,5 %)	
Martwica przemieszczonego żołądka	2 (1,5 %)	1
Martwica trzustki w przebiegu OZT	1 (0,7 %)	1
Perforacja poprzecznicy jatrogena	1 (0,7 %)	1
Chylothorax i Chyloperitoneum	1 (0,7 %)	1
Niewydolność nerek	1 (0,7 %)	1
Zawał płuca	1 (0,7 %)	
Zakrzepica żył kończyn dolnych	1 (0,7 %)	

Analizowano częstość występowania poszczególnych powikłań pooperacyjnych wyszczególnionych w Tab. 12. oraz ich związek z rodzajem przeprowadzonego leczenia indukcyjnego. Stwierdzono znamienne częstsze ($p < 0,001$) występowanie zapalenia płuc w grupie chorych podanych chemio-radioterapii przedoperacyjnej. (Tab. 13.)

Tab. 13. Częstość występowania zapalenia płuc w zależności od rodzaju przeprowadzonego leczenia

	CHTH+RTH+ZABIEG OPERACYJNY	CHTH+ZABIEG OPERACYJNY	ZABIEG OPERACYJNY	SUMA
Zapalenie płuc	28 (53 %)	3 (15 %)	9 (14 %)	40 (30 %)
Bez powikłań	25 (47 %)	17 (85 %)	53 (86 %)	95 (70 %)

W przypadku pozostałych powikłań wymienionych w Tab. 12. nie stwierdzono znamienne statystycznego związku pomiędzy częstością występowania powikłania, a rodzajem przeprowadzonego leczenia.

Przeprowadzono analizę związku pomiędzy występowaniem poszczególnych powikłań (kategorie powikłań wymienione w Tab. 12.), a poszczególnym operatorem. Zabiegi wykonywało w latach 1991-2004 dziesięciu chirurgów. Liczba zabiegów przypadających na poszczególnego operatora wynosiła od 1 do 28, średnio 13,5. Do analizy włączono 6 operatorów z liczbą przeprowadzonych zabiegów powyżej 10-ciu. Zespół ten wykonał 128 resekcji przełyku, co stanowiło 95% wszystkich przeprowadzonych operacji. Do przeprowadzonej analizy dane personalne poszczególnych chirurgów zostały zakodowane. Stwierdzono znamienne statystyczny związek pomiędzy operatorem, a częstością występowania powikłań płucnych ($p < 0,001$) oraz zwężeniem zespolenia ($p = 0,025$). (Tab. 14.) W pozostałych kategoriach powikłań pooperacyjnych nie stwierdzono znamienności statystycznej.

Tab. 14. Zależności występowania powikłań płucnych i zwężenia zespolenia od chirurga operującego

POWIKŁANIE	OPERATOR						SUMA
	1	2	3	4	5	6	
POWIKŁANIA PŁUCNE	16 70 %	6 29%	5 18%	2 9%	7 41%	0	36 28 %
BEZ POWIKŁAŃ	7 30%	15 71 %	23 82%	21 91%	10 58%	16 100%	92 72%
ZWĘŻENIE ZESPOLENIA	8 35%	5 24%	2 7%	2 9%	3 18%	0	20 16%
BRAK ZWĘŻENIA	15 65%	16 76%	26 93%	21 91%	14 82%	16 100%	108 84%

Poddano analizie wpływ resekcji śledziony na częstość występowania powikłań pooperacyjnych. Śledzionę usunięto 51 pacjentom (38%) spośród 135 poddanych zabiegom resekcyjnym. Stwierdzono istotnie wyższą częstość występowania powikłań płucnych oraz nieszczelności zespolenia w grupie chorych, u których w trakcie operacji wykonano splenektomię. Wyniki przedstawiono w Tab. 15. W pozostałych kategoriach powikłań splenektomia nie miała istotnego wpływu na występowanie powikłań.

Tab. 15. Wpływ splenektomii na wystąpienie powikłań płucnych i nieszczelności zespolenia

POWIKŁANIE	BEZ SPLENEKTOMII	SPLENEKTOMIA	SUMA	<i>p</i>
Powikłania płucne	16 (19%)	24 (47 %)	40 (30 %)	<i>p</i> =0,001
Bez powikłań płucnych	68 (81%)	27 (53%)	95 (70%)	
Suma	84	51	135	
Nieszczelność zespolenia	12 (14 %)	16 (31 %)	28 (21%)	<i>p</i> =0,016
Bez nieszczelności	72 (86%)	35 (69%)	107 (79%)	
Suma	84	51	135	

Kolejne czynniki, mogące mieć wpływ na występowanie powikłań pooperacyjnych, przedstawiono w Tab. 16.

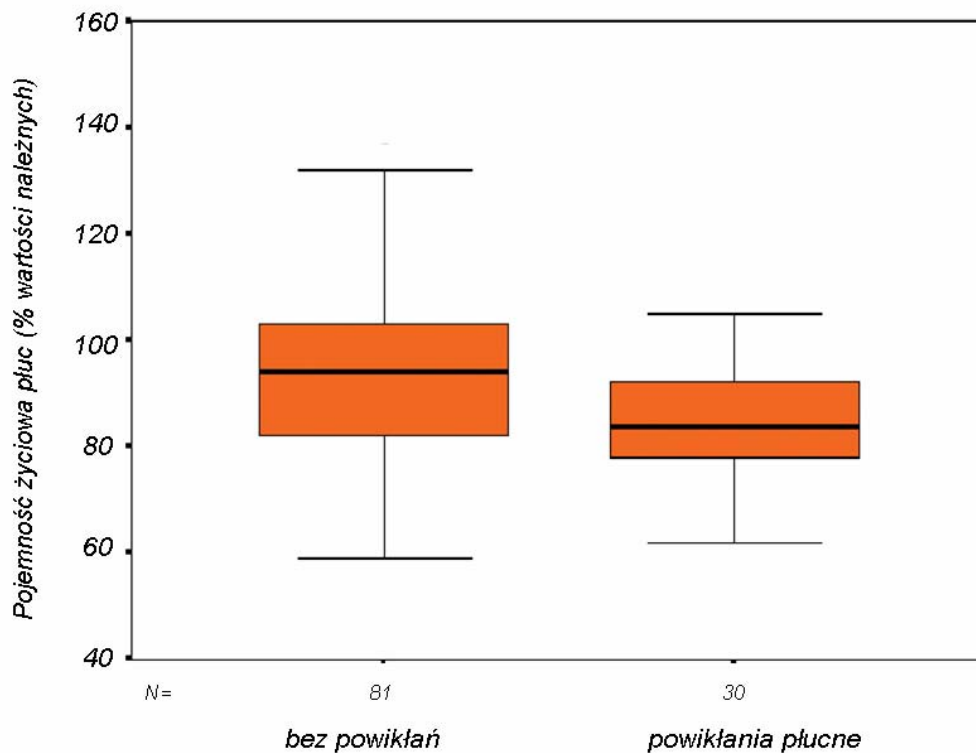
Tab. 16 Czynniki o potencjalnym wpływie na powikłania pooperacyjne.

ZMIENNA	MINIMUM	MAXIMUM	ŚREDNIA	ODCHYLENIE STANDARDOWE
FEV 1 (%)	45	155	86	17,3
VC (%)	55	138	90	15,8
Poziom białka całkowitego (g/l)	4,3	8,4	6.7	0,75
Poziom albumin (mg%)	25	69	40	7,0
Liczba jednostek przetoczonych krwi	0	7	2,5	1,5
Czas trwania zabiegu (min)	180	725	396	104
Wiek (lata)	37	79	58	8,1

W celu uzyskania wiarygodnej oceny statystycznej, powikłania pogrupowano w czterech kategoriach:

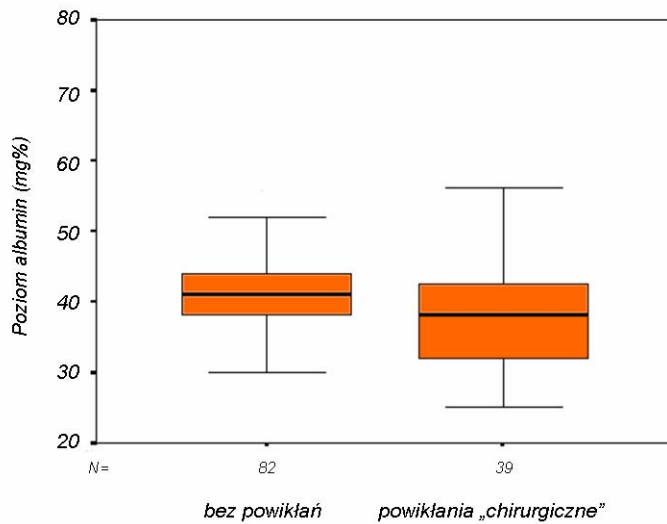
1. Grupa powikłań płucnych, na które składały się zapalenia tkanki płucnej, ARDS, zawał płuca
2. Grupa powikłań septycznych: ropnie podprzeponowe, ropniak opłucnej, zapalenie śródpiersia, martwica trzustki, perforacja przewodu pokarmowego, posocznica, infekcja rany operacyjnej
3. Grupa powikłań „chirurgicznych”, mających związek z techniką operacyjną: martwica przemieszczonego żołądka, porażenie nerwu krtaniowego wstecznego, zwężenie zespolenia, niedrożność mechaniczna, ewenteracja, nieszczelność zespolenia
4. Grupa „pozostałych” powikłań

W grupie chorych, u których wystąpiły powikłania płucne stwierdzono znamienne statystycznie ($p=0,006$) obniżone wartości pojemności życiowej płuc. Ryc. 30.

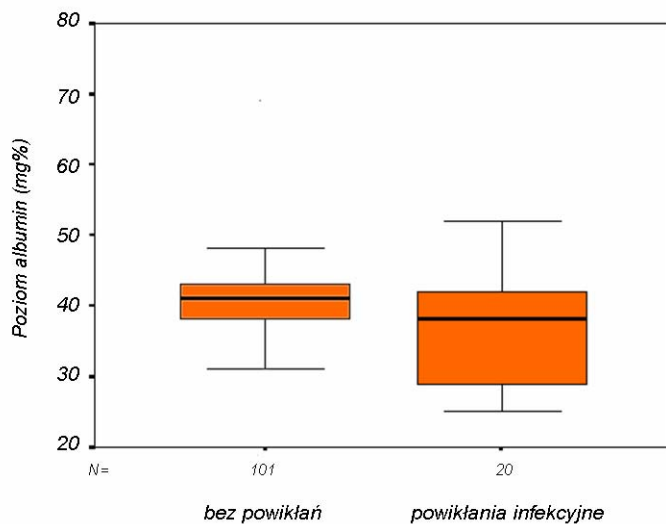


Ryc. 30. Wartości pojemności życiowej płuc w zależności od występowania powikłań płucnych

W grupie chorych, u której obserwowano powikłania septyczne stwierdzono istotny statystycznie ($p=0,044$) niższy poziom stężenia albumin w surowicy krwi. (Rys) Również obniżone wartości stężenia albuminy w surowicy krwi dotyczyły grupy chorych z powikłaniami chirurgicznymi ($p=0,041$). (Ryc. 31.)



Ryc. 31. Wartości stężenia albumin w surowicy krwi w zależności od występowania powikłań „chirurgicznych”



Ryc. 32. Wartości stężenia albumin w surowicy krwi w zależności od występowania powikłań infekcyjnych

Pozostałe badane czynniki nie miały wpływu na występowanie powikłań w badanym materiale klinicznym.

4.6. Śmiertelność okołoperacyjna

Za śmiertelność okołoperacyjną uznano zgon do 30 dni od zabiegu operacyjnego lub w trakcie tej samej hospitalizacji. W analizowanym materiale obserwowano 10 zgonów pooperacyjnych, co stanowi 7,4% wszystkich operowanych chorych. Przyczyny zgonu, częstość występowania w zależności od rodzaju przeprowadzonego leczenia przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Przyczyny zgonu występujące w analizowanych schematach leczenia

PRZYCZYNA ZGONU	CHTH+RTH+ZABIEG OPERACYJNY	CHTH+ZABIEG OPERACYJNY	ZABIEG OPERACYJNY
ARDS	2		2
Zapalenie śródpiersia	1		
Martwica przemieszczonego żołądka	1		
Zakażona martwica trzustki w przebiegu OZT	1		
Perforacja poprzecznicy jatrogena	1		
Chylotorax i chyloperitoneum	1		
Niewydolność nerek	1		
Suma	8	0	2

W grupie chorych poddanych przedoperacyjnej chemio-radioterapii stwierdzono znamienne statystycznie zwiększony odsetek występowania zgonów pooperacyjnych ($p=0,021$).

4.7. Analiza wybranych czynników rokowniczych

4.7.1 Analiza jednoczynnikowa

W analizie jednoczynnikowej czasu przeżycia rozpatrywane były następujące czynniki kliniczno-demograficzne i rokownicze: płeć, wiek, stopień sprawności, liczba wypalonych papierosów, czas trwania oraz stopień dysfagii, utrata masy ciała, lokalizacja oraz długość nacieku nowotworowego, typ radiologiczny nowotworu, stopień radykalności resekcji (cecha R) oraz usunięcie śledziony.

Spośród czynników patologicznych rozpatrywano stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu, obecność nacieku naczyń krwionośnych, chłonnych, nerwów, stopień patologicznej regresji nowotworu po leczeniu indukcyjnym (TRG), stopień zaawansowania klinicznego oraz rodzaj przeprowadzonego leczenia. Uzyskane wyniki przedstawia Tab. 18.

Istotny wpływ na ryzyko zgonu miały długość i lokalizacja nacieku nowotworowego, typ radiologiczny nowotworu, stopień radykalności resekcji, stopień zróżnicowania histopatologicznego, nacieki naczyń limfatycznych i krwionośnych, naciekanie nerwów, stopień regresji miejscowej (TRG) oraz stopień zaawansowania klinicznego. Pozostałe analizowane czynniki nie miały znamiennego wpływu na czas przeżycia.

Tab. 18. Wpływ wybranych cech klinicznych na całkowity czas przeżycia
(analiza jednoczynnikowa)

Część1

CECHA	N	WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA	95% PRZEDZIAŁ UFNOŚCI	WARTOŚĆ <i>p</i>
Płeć				
K	27	1,00	-----	-----
M	138	0,90	(0,57 - 1,43)	0,67
Wiek	165	0,99	(0,97 - 1,01)	0,20
Stopień	0	1,00	-----	
Sprawności	1	1,73	(0,85-3,65)	0,13
WHO	2	2,82	(0,75-10,65)	0,12
Palenie tytoniu	165	1,00	(0,99-1,01)	0,93
Czas trwania dysfagii (m-ce)	165	1,06	(1,00-1,13)	0,06
Stopień dysfagii	I	1,00	-----	-----
	II	1,20	(0,80-1,80)	0,37
	III	1,62	(0,98-2,67)	0,06
Utrata masy ciała	165	1,02	(0,99-1,05)	0,29
Lokalizacja nacieku				
Część górna	15	1,00	-----	-----
Część środkowa	98	0,41	(0,23-0,73)	0,002
Część dolna	52	0,33	(0,18-0,61)	0,004
Długość nacieku	165	1,02	(1,01-1,03)	<0,001
Typ radiologiczny				
Ząbkowany	50	1,00	-----	-----
Lejkowaty	52	2,69	(1,67-4,34)	0,001
Spiralny	63	2,50	(1,59-3,93)	0,001
Bez splenektomii	51	1,00	-----	-----
Splenektomia	84	1,02	(0,69-1,53)	0,91
Typ resekcji: R0	99	1,00	-----	
R1	28	1,78	(1,09-2,90)	0,02
R2	8	3,51	(1,57-7,81)	0,002

Część 2

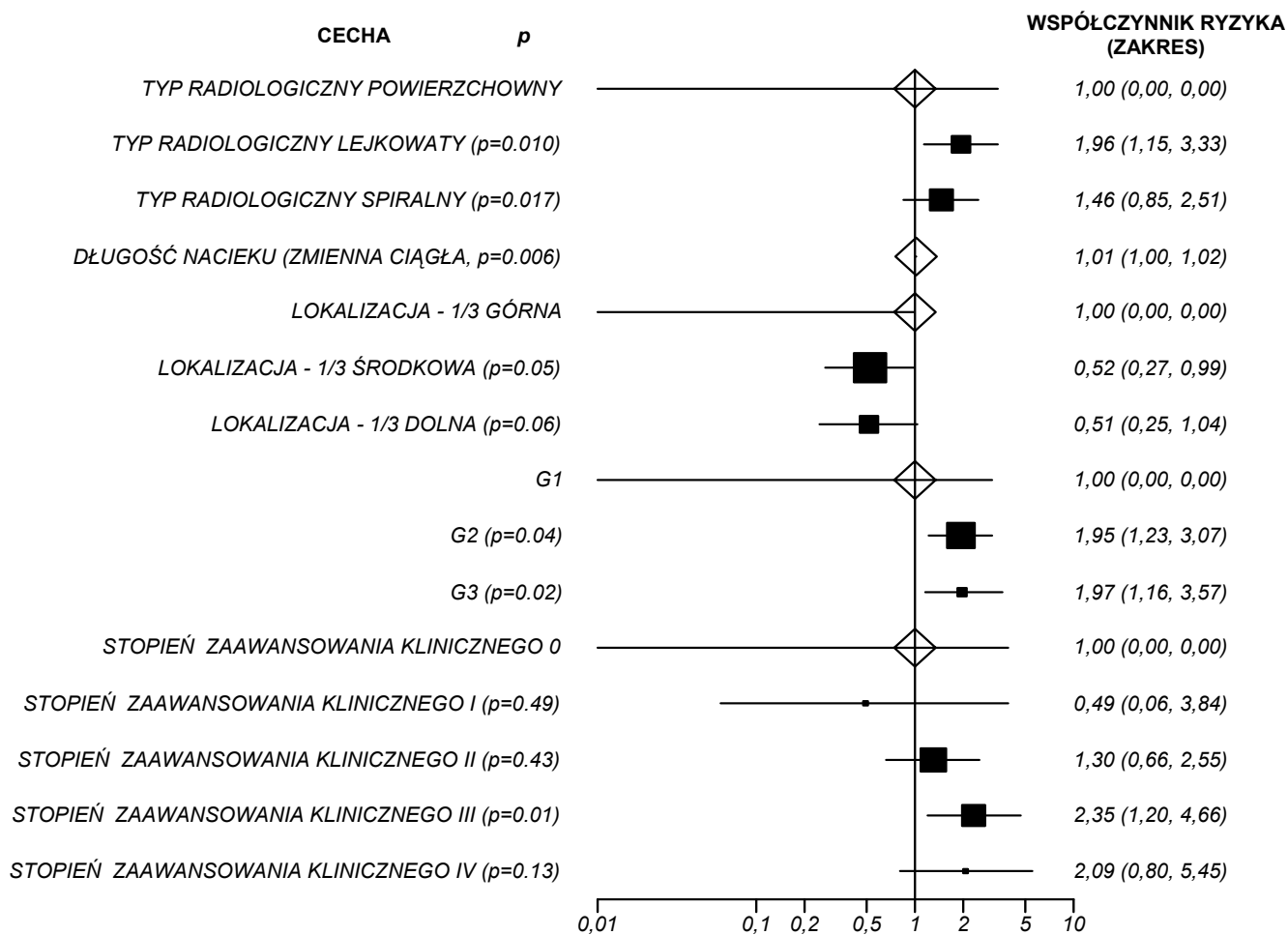
CECHA	N	WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA	95% PRZEDZIAŁ UFNOŚCI	WARTOŚĆ p
Stopień zróżnicowania histologicznego				
G1	57	1,00	-----	-----
G2	83	2,50	(1,65-3,80)	<0,001
G3	19	2,16	(1,23-3,82)	0,007
Naciek naczyń limfatycznych	53	1,00	-----	-----
Brak nacieku	79	1,97	(1,31-2,97)	0,001
Naciek naczyń krwionośnych	32	1,00	-----	-----
Brak nacieku	100	2,22	(1,37-3,58)	0,001
Naciek nerwów	19	1,00	-----	-----
Brak nacieku	113	1,72	(1,00-2,96)	0,05
Stopień regresji miejscowej				
TRG I	20	1,00	-----	-----
II	16	2,12	(1,01-4,47)	0,05
III	23	2,63	(1,33-5,17)	0,005
IV/V	14	2,17	(0,03- 4,58)	0,04
Rodzaj leczenia				
Chirurgiczne	62	1,00	-----	-----
Chth+RT+chir.	75	0,90	(0,59-1,37)	0,63
Chth+chir.	28	0,93	(0,56-1,54)	0,77
Stopień zaawansowania Klinicznego				R
0 (p CR)	19	1,00	-----	-----
I	5	0,40	(0,05-3,06)	0,38
II	73	2,34	(1,26-4,34)	0,007
III	60	4,50	(2,41-8,42)	<0,001
IV	8	4,91	(2,00-12,00)	0,005

4.7.2. Analiza wieloczynnikowa

W analizie wieloczynnikowej przy użyciu modeli Coxa wyłoniono pięć wzajemnie niezależnych i znamiennych czynników rokowniczych: długość nacieku nowotworowego, lokalizacja nacieku, stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu oraz stopień zaawansowania klinicznego. (Tab.19. i Ryc. 33.)

Tab. 19. Wpływ wybranych cech klinicznych na całkowity czas przeżycia (analiza wieloczynnikowa)

CECHA	N	WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA	95% PRZEDZIAŁ UFNOŚCI	WARTOŚĆ <i>p</i>
Długość nacieku		1,01	(1,00-1,02)	0,006
Lokalizacja nacieku				
1/3 górna	15	1,00	-----	-----
1/3 środkowa	98	0,52	(0,27-0,99)	0,05
1/3 dolna	52	0,51	(0,25-1,04)	0,06
Typ radiologiczny				
Ząbkowany	50	1,00	-----	-----
Lejkowaty	52	1,96	(1,15-3,33)	0,01
spiralny	63	1,46	(0,85-2,51)	0,17
Stopień zróżnicowania Histologicznego nowotworu				
G1	57	1,00	-----	-----
G2	83	1,95	(1,23-3,07)	0,004
G3	19	1,97	(1,96-3,57)	0,002
Stopień zaawansowania Klinicznego				
0	19	1,00	-----	-----
I	5	0,49	(0,06-3,84)	0,49
II	73	1,30	(0,66-2,55)	0,43
III	60	2,35	(1,20-4,66)	0,01
IV	8	2,09	(0,80-5,45)	0,13



Ryc. 33. Analiza wieloczynnikowa wybranych cech klinicznych

5. Dyskusja

5.1. Wyniki odległe w zależności od sposobu leczenia

Sposoby leczenia raka przełyku zmieniły się znacząco w ciągu ostatnich dwudziestu lat. W przeszłości metody operacyjne były jedynym dostępnym sposobem leczenia w przypadku raka przełyku i w większości dotyczyły przypadków o znacznym stopniu zaawansowania. Złagodzenie skutków dysfagii było głównym celem leczenia, a uzyskanie długotrwałego przeżycia u poszczególnych chorych poddanych leczeniu operacyjnemu rozpatrywano w kategorii fenomenu medycznego (61).

Śmiertelność pooperacyjna była bardzo wysoka, ale akceptowana, gdyż nie znano alternatywnych metod leczenia. Po wprowadzeniu skutecznych metod paliatywnego leczenia dysfagii przy użyciu wewnątrzprzełykowych protez, laseroterapii, brachyterapii endoskopowej, czy teleterapii dla przypadków o znacznym stopniu zaawansowania, punkt widzenia chirurga przeniósł się z zabiegów paliatywnych w kierunku metod pozwalających na uzyskanie długoletnich przeżyć (96;97).

Znamienny wpływ na wzrost zainteresowania problemem wyników odległych leczenia chorych na raka przełyku miał opublikowany w roku 1980 krytyczny raport Erlama & Cucha-Melo (61;62). W przeprowadzonej metaanalizie obejmującej wyniki leczenia operacyjnego 83 783 chorych, ustalono prawdopodobieństwo przeżycia 5-u lat na 4% przy śmiertelności okołoperacyjnej na poziomie 29%.

Wynik badania obejmował lata 1953-1978, a wyniki badania były zaskakująco złe. Kolejna metaanaliza opublikowana przez Millera w 1990 roku obejmowała lata 1980-1988. W badaniu dotyczącym 46 692 chorych stwierdzono nieznaczny wzrost odsetka przeżyć 5-letnich do 10% przy zmniejszeniu śmiertelności okołoperacyjnej do 13% (53). Zmniejszenie śmiertelności okołoperacyjnej w tym okresie spowodowane było wprowadzeniem profilaktycznej antybiotykoterapii, żywienia poza- i dojelitowego, postępowaniem w intensywnej terapii oraz udoskonaleniem techniki operacyjnej (53).

Próbując poprawić wyniki leczenia operacyjnego oraz zwiększyć odsetek resekcji typu R0, na początku lat 80-ych rozpoczęto badania nad chemioterapią, radioterapią przedoperacyjną lub połączeniem obu metod.

W przeprowadzonych pięciu randomizowanych badaniach porównujących radioterapię przedoperacyjną uzupełnioną zabiegiem operacyjnym z samym zabiegiem operacyjnym nie stwierdzono istotnej poprawy w zakresie całkowitych przeżyć. W badaniach tych nie stwierdzono również wzrostu wskaźnika resekcyjności (76-79;86). Również zapoczątkowane przez Fink i Stein badania nad przedoperacyjną chemioterapią, opartą na schemacie terapeutycznym zawierającym cisplatynę z 5-Fu, wykazały odsetek odpowiedzi 45-70%, lecz nie przyniosły poprawy wyników w zakresie długoletnich przeżyć (98-102).

Połączenie chemioterapii z radioterapią ma na celu zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na radioterapię poprzez osłabienie ich zdolności do naprawy uszkodzonego w wyniku napromieniania DNA. Przeprowadzone przez Steigner, Franklin, Leichman w latach 80-tych badania wykazały znaczący odsetek całkowitych remisji patologicznych (pCR) po przeprowadzonym leczeniu indukcyjnym (103-105). W 6-ciu przeprowadzonych, randomizowanych badaniach porównujących leczenie operacyjne poprzedzone chemio-radioterapią z leczeniem operacyjnym nie osiągnięto jednoznacznych wyników (86;106-108;108-110).

W badaniu opublikowanym przez Welsh i wsp. osiągnięto przeżycia 3-letnie 32% vs 6% na korzyść chorych poddanych chemioradioterapii (108). Badanie to dotyczyło jednak grupy chorych wyłącznie z gruczolakorakiem. Pozostałe badania Nygaard, Le Preis, Urba, Apinop i Bosset nie wykazały znamiennej statystycznie korzyści w przeżyciach odległych u chorych poddanych chemioradioterapii (86;106-110).

Badania te różniły się jednak między sobą sposobem frakcjonowania, dawką całkowitą radioterapii oraz drugim składnikiem chemioterapii (bleomycyna, 5-fu, vinblastyna) (45;107).

W niniejszej pracy, która ma charakter retrospektywny, porównano grupy terapeutyczne pod względem podstawowych cech klinicznych i rokowniczych.

W efekcie trzy porównywane grupy nie różniły się znamiennej statystycznie w zakresie rozpatrywanych cech klinicznych z wyjątkiem płci. Przeprowadzono analizę długości przeżycia chorych poddanych leczeniu indukcyjnemu przy udziale chemioterapii (26 chorych) lub chemioradioterapii (63 chorych). Grupę kontrolną stanowiło 62 chorych poddanych wyłącznie leczeniu operacyjnemu. Mediana przeżycia w poszczególnych grupach była identyczna i wynosiła 14 m-cy.

Przeżycia 2,3,5-letnie przedstawiono w Tab. 5. str. 34.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciach chorych poddanych chemio-radioterapii przedoperacyjnej, chemioterapii przedoperacyjnej, czy grupie chorych leczonych wyłącznie przy udziale zabiegu operacyjnego.

Uzyskane wyniki są porównywalne z wynikami osiągniętymi w większości badań bez randomizacji, opublikowanymi w metaanalizie Geh (45).

Również w cytowanych uprzednio badaniach randomizowanych Nygard, Le Preis, Apinop, Urba i Bosset mediany przeżycia wynosiły odpowiednio 7 vs 6, 10 vs 11, 10 vs 7, 19 vs 18, 17 vs 18 (leczenie skojarzone vs wyłącznie operacja) i były nieznamienne statystycznie (45;86;106;107;110). Powyższe badania dowiodły braku skuteczności przedoperacyjnej chemioradioterapii.

Pomimo braku poprawy wyników odległych leczenia przy udziale przedoperacyjnej radiochemioterapii czy chemioterapii nadal prowadzi się badania nad tym zagadnieniem. Wprowadzenie hyperfrakcjonowania radioterapii oraz nowych chemioterapeutyków (taxany) powoduje wzrost odsetka pCR do ponad 50% (45;111-113). W randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Kitamura Nozoe uzyskano podwyższenie miejscowego efektu działania chemio-radioterapii poprzez zastosowanie lokalnej hipertermii. Nie zanotowano zgonów okołoperacyjnych, przeżycia 5-letnie wynosiły 50% (114).

5.2. Stopień regresji patologicznej

Zastosowanie przedoperacyjnego leczenia indukcyjnego ma na celu zmniejszenie masy guza, zniszczenie komórek nowotworowych w okolicznych węzłach chłonnych oraz ułatwienie dokonania resekcji w założeniu radykalnej-R0. Oceny skuteczności leczenia indukcyjnego dokonuje się na podstawie badania anatomopatologicznego preparatu operacyjnego. Pierwsze doniesienia dotyczące prób oceny stopnia uszkodzenia nacieku nowotworowego wprowadził Akakura i wsp. (115), jednak ocena dotyczyła głównie stopnia uszkodzenia komórek i wyniki jego badań były mało powtarzalne. Najczęściej stosowaną skalą regresji patologicznej nowotworu jest zaproponowana przez Mandard pięciostopniowa skala (Tumor Regression Grade) opublikowana w 1992 roku (93). Szczegóły tej klasyfikacji przedstawiono w Tab. 3. str. 23. W celu obiektywizacji oceny stopnia uszkodzenia tkanki nowotworowej po przebytej terapii indukcyjnej, badania patomorfologicznego

dokonywało dwóch niezależnych patologów. Stopień TGR1, czyli całkowitą remisję patologiczną uzyskano u 20 pacjentów (27%). Porównano krzywe przeżycia w zależności od stopnia odpowiedzi patologicznej TRG, stwierdzając znamienne statystycznie ($p < 0,001$) wydłużenie czasu przeżycia u chorych z całkowitą regresją patologiczną w porównaniu ze stopniami TRG2-5 (mediana przeżycia 40-m-cy vs 1-18 m-cy).

Wydłużenie czasu przeżycia chorych ze stwierdzoną całkowitą remisją patologiczną jest stałym trendem opisywanym w publikacjach (109;110;116-122), jednak odsetek uzyskanych pCR waha się od 8-56%, średnio 24% i jest nadal stosunkowo mały. W przeciwieństwie do powyższych wyników stoją opublikowane prace Malhaire i Thomas. Zaobserwowali oni brak wpływu pCR na przeżycie chorych (123;124).

Pomimo znacznego zróżnicowania grup chorych poddanych terapii indukcyjnej wydaje się, że grupą mogącą odnieść najwięcej korzyści z leczenia wstępnego, są pacjenci z całkowitą remisją patologiczną. Dotychczas nie udało się wyodrębnić jednoznacznych czynników klinicznych, czy patologicznych determinujących odpowiedź na leczenie przy udziale chemio-radioterapii (45;51;108). Pewne nadzieje budzą prace Sarbia, Shimada, Sauter, Kitamury, Moreira, Duhaylongsod, badających wpływ ekspresji markerów tkankowych (c-erb2, p53, TGF, PCNA, EGFR, Bax, VEGF, Ki67, cyklina D, MB 1 Mab, Bcl-2 oznaczanych z tkanki nowotworowej przed rozpoczęciem leczenia wstępnego na stopień odpowiedzi patologicznej, jednak wyniki dotyczą bardzo małych grup chorych (125-130).

Rozwój biologii molekularnej, zastosowanie testu mikromacierzy DNA najprawdopodobniej pozwoli w niedalekiej przyszłości ściśle zidentyfikować grupę chorych, którzy będą mogli osiągnąć całkowitą remisję po leczeniu wstępnym (ang. responders) i w efekcie mogących uzyskać najwięcej korzyści z leczenia indukcyjnego (131).

5.3. Stopień złośliwości histologicznej nowotworu, naciekanie naczyń chłonnych, krwionośnych, nerwów

Rozwój biologii molekularnej pozwala na coraz dokładniejszą analizę i identyfikację poszczególnych mutacji występujących w tkance nowotworowej.

Stwierdzenie mutacji p-53, mutacji w obrębie genu DCC, nadekspresji naskórkowego czynnika wzrostu czy produktów genu c-erb2 związane jest z gorszym rokowaniem u chorych z rakiem przełyku (2;132;133).

Nowe koncepcje i postęp biologii molekularnej nie umniejszyły wagi klasycznej ocenie mikroskopowej raka przełyku. Pozostaje ona nadal podstawowym źródłem informacji dotyczącym rokowania i wpływającym na sposób leczenia.

W niniejszej pracy analizowano jednorodną grupę chorych na raka płaskonabłonkowego. W większości badań przeprowadzonych w Europie Zachodniej i USA analizowano grupy chorych na raka o utkaniu płaskonabłonkowym i gruczołowym łącznie, różniących się między sobą odmienną biologią i rokowaniem (10;11;134). W przeprowadzonej analizie pomiędzy stopniem złośliwości histologicznej, a czasem przeżycia stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia u chorych z wysokim stopniem zróżnicowania G1 w porównaniu ze stopniami G2-G3 (mediana przeżycia 28 m-cy vs 12-14 m-cy, Tab. 7. str. 40). Wyniki te są zgodne z badaniami innych autorów (135-138).

Kolejnymi, klasycznymi parametrami patomorfologicznymi poddanymi analizie były inwazja naczyń chłonnych, krwionośnych i nerwów. Naciek naczyń chłonnych stwierdzono u 40 % operowanych chorych, naczyń krwionośnych i nerwów odpowiednio u 24% i 14%. Porównując krzywe przeżycia stwierdzono znamienne skrócenie czasu przeżycia chorych, u których stwierdzono inwazję.

Wyniki te są zgodne z publikowanymi w piśmiennictwie, ich wartość rokowniczą przedstawiono w dalszej części dyskusji (135-137;139).

5.4. Doszczętność resekcji

Resekcja w założeniu radykalna, potwierdzona badaniem patomorfologicznym jako resekcja typu R0 jest podstawowym celem skutecznego leczenia onkologicznego. W większości przypadków chorych z rakiem przełyku w momencie rozpoznania stwierdza się przejście nowotworu poza ścianę przełyku oraz obecność przerzutów do węzłów chłonnych. Bliskość drzewa oskrzelowego i pozostałych struktur śródpiersia częstokroć ogranicza możliwość uzyskania odpowiednich marginesów onkologicznych. Równie niekorzystnym czynnikiem jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych mimo wczesnego stopnia inwazji ściany przełyku (140;141).

Przeprowadzenie kompletnej makroskopowo i mikroskopowo resekcji jest w konsekwencji niemożliwe u większości pacjentów i zabieg operacyjny w efekcie okazuje się procedurą paliatywną.

W przedstawionej pracy resekcję typu R0 przeprowadzono u 73% pacjentów, tej grupie chorych mediana przeżycia wynosiła 20 m-cy, natomiast szansa przeżycia 5-lat wynosiła 20%. W przypadku resekcji typu R1 i R2 mediany przeżycia wynosiły odpowiednio 12 i 10 m-cy. Nie odnotowano przeżyć 5-letnich. Różnice w czasie przeżycia były znamienne statystycznie.

W badaniach przeprowadzonych przez Roeder i wsp. obejmujących serie 204 resekcji różnice w przeżyciach 5-letnich pomiędzy resekcjami R0 a R1-R2 wynosiły odpowiednio 35% vs 10 % (47). W pracy Lerut i wsp. odsetki te wynosiły w przypadku resekcji R0: 20%, natomiast nie obserwowano przeżyć 5-letnich w przypadkach resekcji R1-R2 (142). Wyniki te były zbliżone do prezentowanych w niniejszej pracy, dotyczyły jednak okresu lat 90-tych.

Najnowsze poniesienia publikowane przez Law i wsp. z Hong-Kongu w 2003 roku wskazują na wzrost mediany czasu przeżycia z 15.8 m-ca w latach 1990-1995 do 25.6 w latach 1995-2000 przy redukcji śmiertelności okołoperacyjnej do 0% w ostatnim okresie (143;144). Również dane pochodzące z USA, dotyczące chorych poddanych resekcji przełyku wskazują wzrost mediany czasu przeżycia z 17 do 34 m-cy oraz redukcję śmiertelności z 12% do 6% w okresie ostatnich 30 lat (145).

W niniejszej pracy nie wykazano stopnia doszczętności resekcji R0 jako niezależnego czynnika rokowniczego. We współczesnym piśmiennictwie czynnik ten jest podawany jako jeden z najistotniejszych, niezależnych determinant powodzenia leczenia (142;146-149). Przyczyny tego faktu należy upatrywać w być może w zbyt małym radykalizmie dotyczącym liczby usuniętych węzłów chłonnych, powodujących niedoszacowanie rzeczywistego stopnia zaawansowania klinicznego oraz stopnia radykalności przeprowadzonej resekcji R.

5.5. Lokalizacja, długość nacieku nowotworowego, typ radiologiczny nacieku

Klasyfikacja topograficzna raka przełyku wzbudzała wiele kontrowersji. Brak morfologicznych kryteriów podziału występujących w przełyku skłoniło do szukania punktów odniesienia poza tym narządem. Wprowadzona przez AJCC (Ryc. 7. str. 17) klasyfikacja ujednoliciła topografię przełyku, którą wykorzystano w niniejszej pracy. W przeprowadzonej analizie zależności długości czasu przeżycia od lokalizacji nacieku nowotworowego, stwierdzono skrócenie czasu przeżycia w przypadkach chorych z lokalizacją w 1/3 górnej przełyku w stosunku do lokalizacji w środkowej i dolnej części. Uzyskano mediany czasu przeżycia dla 1/3 górnej 9 m-cy, środkowej 14 m-cy i 1/3 dolnej 18 m-cy, różnice czasu przeżycia pomiędzy lokalizacjami górną, a środkową i dolną były wysoce znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Większość badań dotyczących lokalizacji raka przełyku jednoznacznie wskazuje na niekorzystne rokowanie w przypadku zmian położonych dogłowowo (150-152).

Odmienny drenaż limfatyczny związany z rozwojem embrionalnym (153) sugerują „szybszy” drenaż chłonki z części przełyku położonej powyżej rozwidlenia tchawicy do przewodu piersiowego oraz węzłów podobojczykowych, co potwierdzają obserwacje kliniczne. Drenaż chłonki z części poniżej rozwidlenia tchawicy przebiega do zbiornika mleczu poprzez węzły tylnego śródpiersia, wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej i węzły pnia trzewnego. Nie bez znaczenia pozostaje fakt bliskości drzewa oskrzelowego w lokalizacji środkowej i górnej, częstokroć uniemożliwiający uzyskanie odpowiedniego marginesu resekcji onkologicznej (154). W celu uproszczenia podziału Siewert postuluje podział przełyku na część nad i podostrogową i stworzenie 2 kryteriów podziału, jednak w swojej pracy uwzględnił raki gruczołowe, które prawie nie występują w odcinku nadostrogowym (155). W odniesieniu do raka płaskonabłonkowego podział przełyku na trzy odcinki wydaje się być bardziej adekwatny.

5.6. Analiza wybranych czynników rokowniczych

Analiza czynników rokowniczych pozwala wyodrębnić poszczególne cechy demograficzne i kliniczne (związane z samą chorobą), które mogą mieć wpływ na skuteczność stosowanego leczenia. Znajomość czynników rokowniczych w danej jednostce chorobowej, oprócz możliwości oszacowania czasu przeżycia, pozwala

wybrać najkorzystniejszą metodę terapii w poszczególnych grupach chorych. Wprowadzanie nowych metod leczenia oraz lepsze poznanie cech biologicznych nowotworu stanowi uzasadnienie dla kontynuowania tych analiz. Analiza czynników wpływających na rokowanie chorych na operacyjnego raka przełyku była przedmiotem wielu doniesień. Wartość poszczególnych czynników wzbudza ciągle wiele kontrowersji (138).

Czynnikiem o podstawowym i powszechnie uznanym znaczeniu rokowniczym jest ocena głębokości naciekania w ścianie przełyku (cecha T w klasyfikacji TNM) oraz obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (cecha N). Zaawansowanie patomorfologiczne pTNM łączy te obydwie cechy i pozostaje najsilniejszym czynnikiem rokowniczym. Analizując własne wyniki badań wyodrębniono stopień zaawansowania patologicznego jako niezależny czynnik rokowniczy. Dotyczyło to szczególnie stopnia III (p T3 N1, T4, każde N).

Długość nacieku nowotworowego koreluje z głębokością nacieku raka w ścianie przełyku, jest również często podawanym czynnikiem w analizach jednoczynnikowych. Wartość tego czynnika w analizie wielowymiarowej jest dyskusyjna, niemniej w niniejszej pracy jest niezależnym czynnikiem rokowniczym.

Istotnym czynnikiem wpływającym na rokowanie jest lokalizacja guza określona wg kryteriów UICC (154;156). Lokalizacja guza w 1/3 górnej sprzyja szerzeniu się nacieku na struktury drzewa oskrzelowego, powoduje znaczne trudności techniczne w polu operacyjnym, częstokroć uniemożliwia osiągnięcia bezpiecznych marginesów resekcji związanym z szerzeniem się mikronacieku w naczyniach chłonnych błony podśluzowej (153;157). Możliwość uszkodzenia części błoniastej tchawicy, uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych czyni tę okolicę „mało przyjazną dla chirurga”. W materiale przedstawionym w niniejszej pracy rokowanie i wyniki odległe leczenia były znacząco niekorzystne przy zmianach położonych w 1/3 górnej przełyku; lokalizacja nowotworu była niezależnym czynnikiem rokowniczym.

Badania dotyczące rokowniczego znaczenia stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworu są niejednoznaczne (45;139;154;158). W większości badań europejskich i przeprowadzonych w USA ocena dotyczy zarówno raków gruczołowych i płaskonabłonkowych analizowanych łącznie, natomiast jednorodne grupy dotyczące raka płaskonabłonkowego analizowane są głównie przez badaczy japońskich. W materiale własnym, poddanym dwukrotnie ocenie przez niezależnych

patologów, stopień zróżnicowania histologicznego był niezależnym czynnikiem rokowniczym. Wyniki te są zgodne z opublikowanymi w 2005 badaniem randomizowanym Burmeister i wsp., faworyzującym wysoki stopień zróżnicowania histologicznego nowotwory oraz utkanie płaskonabłonkowe jako lepiej rokujące (138).

Klasyczne badanie radiologiczne przełyku pozwala na określenie długości nacieku nowotworowego i jego lokalizacji. Ocena załamania osi świadczy o znacznym zaawansowaniu miejscowym nowotworu i jak dotąd była głównym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym „poszukiwanym” w ocenie rentgenogramu. Podział radiologiczny na typ ząbkowany, spiralny, lejkowaty powstał na podstawie analizy radiologicznej i przebiegu klinicznego raka przełyku; rekomendowany przez Międzynarodowe Towarzystwo Chorób Przełyku (ISED), nie znalazł jak dotąd szerszego zastosowania (159;160). Typ ząbkowany odpowiada naciekowi powierzchniowemu, szerzącemu się jednak na znacznej długości, nie powodując istotnego zwężenia światła. Typ spiralny odpowiada naciekowi szerzącemu się spiralnie w ścianie przełyku, powodując usztywnienie ściany oraz często rozległe owrzodzenie, typ ten jest obarczony większym odsetkiem perforacji. Typ lejkowaty charakteryzuje się okrężnym naciekiem na krótkim odcinku, powodujący znaczne zwężenie światła przełyku, szybciej niż w pozostałych typach radiologicznych doprowadza do upośledzenia pasażu i niedożywienia chorego (161).

W niniejszej pracy typ radiologiczny lejkowaty był niekorzystnym, niezależnym czynnikiem rokowniczym w porównaniu z typem ząbkowanym i spiralnym.

Innymi czynnikami patologicznymi, które zostały poddane analizie pod kątem ich znaczenia rokowniczego, były nacieki naczyń limfatycznych, krwionośnych, nerwów obwodowych, stopień regresji patologicznej TRG oraz doszczętność resekcji R. Miały one istotny wpływ na czas przeżycia w analizie jednoczynnikowej, jednak niepotwierdzony w analizie wieloczynnikowej. Według Theunissen, Zafirellis i Sarbia inwazja naczyń chłonnych i krwionośnych jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, aczkolwiek wiele publikacji nie podziela tego poglądu (45;146;158;162).

5.7. Powikłania pooperacyjne

Leczenie operacyjne raka przełyku jest obarczone znacznym odsetkiem powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej. W opublikowanej przez Bartels i Siewert pracy ryzyko śmiertelności oceniano na 13%, przy czym śmiertelność w wyspecjalizowanych centrach obniża się do 0-5% (44;163). Po nabyciu przez ośrodek leczący doświadczenia i standaryzacji procedur operacyjnych głównym czynnikiem wpływającym na ryzyko wystąpienia powikłań i zgonu pooperacyjnego uważa się doświadczenie operatora oraz stanu fizjologicznego pacjenta (56;163-166).

Obniżenie wskaźnika śmiertelności okołoperacyjnej i częstości powikłań zależy w znacznej mierze od dokładnej selekcji pacjentów poddawanych resekcji przełyku. Żadna z dotychczas stosowanych skal oceny ryzyka operacyjnego nie znalazła specyficznego zastosowania w chirurgii przełyku (166). Większość chirurgów opiera ocenę ryzyka powikłań i śmiertelności na „wrażeniu” wywołanym przez pacjenta i „własnym doświadczeniu” (163;166) niż na obiektywnych parametrach.

Powikłania płucne są najczęstszymi powikłaniami obserwowanymi u chorych poddanych resekcji przełyku, ustępując częstością występowania jedynie zabiegom torakochirurgicznym. Częstość występowania tego powikłania waha się od 20 do 87%, większość autorów podaje około 30%. Powikłanie to jest również odpowiedzialne za największy odsetek śmiertelności okołoperacyjnej (164;167-171). Tak znaczny odsetek wynika z rozpatrywania w tej kategorii wspólnie zapalenia tkanki płucnej, wysięku opłucnowego, niedodmy, chylothorax, ARDS oraz zatorowości płucnej.

Przyczyny występowania tak dużego odsetka powikłań płucnych upatruje się w wielu przyczynach. Uszkodzenie gałązek splotu współczulnego okołotchawiczego w trakcie zabiegu operacyjnego powoduje osłabienie odruchu kaszlowego (172), otwarcie dwóch jam ciała, pooperacyjna dysfunkcja mięśni oddechowych, przemieszczenie żołądka do klatki piersiowej są istotnymi czynnikami sprzyjającymi powikłaniom oddechowym (173). Wyniszczenie nowotworowe, alkoholizm, zły stan ogólny są kolejnymi czynnikami wpływającymi na ryzyko wystąpienia powikłań.

Nagawa i wsp. opisywał znaczący wzrost powikłań płucnych u chorych z obniżonymi wartościami pojemności życiowej płuc (VC) w stosunku do grupy chorych z prawidłowymi wartościami VC. W niniejszej pracy potwierdzono ten

związek, poziom istotności statystycznej wynosił $p=0,006$. Wyniki te są również zgodne z opublikowanymi przez Bartelsa i wsp., potwierdzonymi w analizie wieloczynnikowej.

Kolejnym badanym parametrem, będącym wykładnikiem funkcji układu oddechowego jest wskaźnik natężonej objętości wydechowej sekundowej FEV1. W niniejszej pracy nie potwierdzono związku pomiędzy obniżonymi wartościami FEV1, a częstszym występowaniem powikłań płucnych. Związku tego nie potwierdzają również badania Cui (174), natomiast stoi to w sprzeczności z badaniem Avendano i wsp., według których obniżone wartości FEV1, wiek, oraz przedoperacyjna chemioradioterapia są istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań płucnych (168).

Cui sugeruje, że najistotniejszym czynnikiem wpływającym na występowanie powikłań płucnych jest mikroaspiracja treści żołądkowej z przemieszczonego zamostkowo żołądka do dróg oddechowych, występująca tuż po extubacji pacjenta, związana z osłabieniem odruchu kaszlowego, siły mięśniowej oraz przedłużonym okresem wentylacji (174).

W analizowanym materiale stwierdzono znamienne częstsze występowanie powikłań płucnych w grupie chorych poddanych chemioradioterapii przedoperacyjnej w porównaniu z grupą chorych leczonych wyłącznie przy udziale zabiegu operacyjnego (53% vs 14 %, $p<0,001$). W większości publikacji wpływ terapii indukcyjnej na częstość występowania powikłań płucnych jest niejednoznaczny (109;131;175-177). Według Heidecke i wsp. leczenie indukcyjne przy udziale chemioradioterapii wywołuje u pacjenta dysfunkcję limfocytów T, co doprowadza do immunosupresji układu odpornościowego, która jest odpowiedzialna za większość powikłań infekcyjnych występujących w przebiegu pooperacyjnym (176).

W badaniu randomizowanym Bosset stwierdził zwiększony odsetek powikłań i zgonów pooperacyjnych (16.7 % vs 5%, $p=0,012$) w grupie chorych poddanych chemioradioterapii przedoperacyjnej w porównaniu z grupą chorych leczonych wyłącznie przy udziale zabiegu operacyjnego (109). Wyniki te potwierdzają również randomizowane badania Walsh (108).

5.8. Wpływ splenektomii na powikłania pooperacyjne

Funkcja śledziony i jej rola w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej jest powszechnie znana. Usunięcie śledziony powoduje immunosupresję, zwiększając ryzyko wystąpienia powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej. W trakcie rozwoju chirurgii przełyku splenektomia była wykonywana jako standardowa procedura, mająca na celu usunięcie grupy 10, potencjalnie przerzutowych węzłów chłonnych. Badania Akiyamy, Fujita, Bartelsa dowiodły braku konieczności usuwania śledziony dla uzyskania większego radykalizmu onkologicznego (178-180), sugerując, że jedynie makroskopowo zmienione węzły chłonne wzdłuż tętnicy śledzionowej i we wnęce śledziony wymagają usunięcia (181). Kyriazanos i wsp. dokonali analizy powikłań pooperacyjnych w grupie 135 pacjentów poddanych esophagectomii z powodu raka płaskonabłonkowego przełyku. W przedstawionej przez w/w autorów analizie stwierdzono znamienne częstsze ($p < 0,01$) występowanie nieszczelności zespolenia, powikłań płucnych, ropni wewnątrzbrzusznych oraz posocznicy w grupie chorych poddanych splenektomii (181).

Niniejsza praca potwierdza niekorzystny wpływ usunięcia śledziony na wystąpienie powikłań pooperacyjnych. W grupie chorych poddanych splenektomii powikłania płucne wystąpiły u 47% chorych w porównaniu z 19% u chorych z zaoszczędzoną śledzioną. Również odsetek nieszczelności zespolenia wynosił odpowiednio 31% versus 14%. Wartości te były znamienne statystycznie (odpowiednio $p = 0,001$, $p = 0,016$).

5.9. Chirurg, jako czynnik rokowniczy

Pierwszymi publikacjami badającymi wpływ chirurga na wynik odległy leczenia chorych poddanych esophagectomii z powodu raka przełyku był Matthews i wsp. Analiza dotyczyła lat 1957-1976, a opublikowane wyniki wskazywały wyraźną redukcję śmiertelności i powikłań pooperacyjnych na korzyść chirurgów wykonujących więcej niż 6 resekcji przełyku rocznie (śmiertelność 34% vs 21,6%, $p < 0,01$) (165). Kolejne badania Millera, Andersena, przeprowadzone w latach 90-tych, potwierdzały powyższe zależności, przy znaczącej redukcji śmiertelności

(22% vs 0%) na korzyść chirurgów operujących powyżej 6-ciu esophagectomii rocznie (182;182;183).

Liczba wykonywanych rocznie operacji, specjalizacja w dziedzinie zabiegów onkologicznych, wielkość szpitala (volumen hospital) są kolejnymi czynnikami wpływającymi na powikłania i śmiertelność okołoperacyjną (184).

W niniejszej pracy poddano analizie częstość występowania poszczególnych kategorii powikłań w zależności od indywidualnego operatora, stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi operatorami, a częstością występowania powikłań płucnych ($p < 0,001$) i zwężenia zespolenia ($p < 0,025$).

Powyższe dane wskazują na fakt konieczności stałego doskonalenia warsztatu zawodowego (185).

5.10. Pozostałe czynniki

Utrata masy ciała, przedłużony czas trwania dysfagii przed rozpoczęciem leczenia, niski status socjo-ekonomiczny pacjentów powoduje rozpoczęcie leczenia u pacjentów w fazie niedożywienia białkowo-kalorycznego (13). Z pośród wielu parametrów biochemicznych oznaczanych w celu obiektywnej oceny stanu odżywienia pacjenta najprostszy i najbardziej przydatny okazał się poziom albumin w surowicy (186;186).

W badaniu National Veterans Affairs Surgical Risk Study obejmującym 54 000 "poważnych" zabiegów operacyjnych zaobserwowano, że obniżony poziom albuminy w surowicy od 46g/L do 21 g/L koreluje ze śmiertelnością okołoperacyjną od 1%-29% oraz odpowiednio częstością powikłań pooperacyjnych w zakresie 10%-65% (187). W analizie wielowymiarowej hypoalbuminemia była silnym czynnikiem predykcyjnym związanym z występowaniem poważnych powikłań infekcyjnych, w szczególności posocznicy (187).

W niniejszej pracy stwierdzono wzrost częstości występowania powikłań infekcyjnych i chirurgicznych (str. 57) w grupie pacjentów z obniżonymi wartościami poziomu albumin w surowicy (wartość p odpowiednio 0,044 i 0,049). Wyniki te odpowiadają podanym w powyżej cytowanej pracy Gibbs i wsp. (187).

Immunosupresyjny efekt przetoczenia alogenicznej krwi w okresie okołoperacyjnym oraz jego wpływ na powikłania pooperacyjne i przeżycia odległe

jest najczęściej badany w leczeniu raka jelita grubego oraz gruczołu piersiowego (188-190). W badaniu Tachibany i wsp (191) stwierdzono w analizie wieloczynnikowej zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów, u których dokonano okołooperacyjnego przetoczenia krwi, natomiast w badaniu Swishera nie potwierdzono tej zależności, natomiast zaobserwowano zwiększony odsetek powikłań pooperacyjnych jedynie u pacjentów z ilością przetoczonych jednostek krwi >8j. (192).

Liczba opublikowanych analiz dotyczących w/w zagadnienia w chirurgii raka przełyku jest niewielka, również ilość parametrów mających wpływ na przeżycie i powikłania pooperacyjne jest znaczna (184;191-193). W niniejszej pracy nie potwierdzono związku pomiędzy ilością przetoczonej okołooperacyjnie krwi, a powikłaniami pooperacyjnymi i jej wpływem na przeżycia odległe.

6. WNIOSKI

1. Leczenie skojarzone z zastosowaniem chemio-radioterapii lub chemioterapii przedoperacyjnej nie poprawiło wyników odległych leczenia.
2. Najwięcej korzyści z leczenia indukcyjnego odniosła grupa chorych, u której stwierdzono całkowitą remisję patologiczną nowotworu.
3. Czynniki klinicznymi o znamienym i niezależnym wpływie na czas przeżycia u chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku jest długość nacieku nowotworowego, lokalizacja guza, typ radiologiczny nowotworu, stopień złośliwości histologicznej oraz stopień zaawansowania klinicznego nowotworu.
4. Przedoperacyjne leczenie indukcyjne z zastosowaniem chemio-radioterapii obarczone było częstszym występowaniem powikłań płucnych i zgonów okołooperacyjnych.
5. Czynniki mającymi wpływ na występowanie powikłań pooperacyjnych są obniżone poziomy albumin w surowicy krwi oraz obniżone wartości pojemności życiowej płuc.
6. Wykonanie splenektomii niekorzystnie wpływało na występowanie powikłań płucnych oraz nieszczelności zespolenia przełykowo-żołądkowego.
7. Doświadczenie chirurga miało wpływ na częstość występowania powikłań płucnych oraz zwężenia zespolenia przełykowo-żołądkowego.

7. STRESZCZENIE

Praca oparta jest na retrospektywnej analizie wyników leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego piersiowego odcinka przełyku. Celem badania była ocena wyników odległych leczenia skojarzonego oraz ocena rokowniczego wpływu wybranych czynników klinicznych. Dokonano również analizy częstości występowania zgonów i powikłań pooperacyjnych.

W okresie od stycznia 1999 roku do czerwca 2004 roku w Klinice Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku leczono 165 chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku. 103 chorych leczono w sposób skojarzony, z zastosowaniem chemio-radioterapii, lub chemioterapii przedoperacyjnej. W tej grupie resekcję przełyku wykonano u 73 chorych. Grupę kontrolną stanowiło 62 chorych poddanych resekcji przełyku bez leczenia wstępnego. Porównywane grupy nie różniły się istotnie w zakresie rozpatrywanych cech klinicznych. Mediana czasu obserwacji dla całej grupy wynosiła 78 m-cy. Nie stwierdzono znamienych różnic w czasie przeżycia, mediana czasu przeżycia wynosiła 14 m-cy w każdej z analizowanych grup chorych.

Dokonano analizy wybranych czynników patologicznych i ich wpływu na czas przeżycia. W grupie chorych poddanych leczeniu indukcyjnemu, u których stwierdzono całkowitą remisję patologiczną nowotworu (TRG1) stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z pozostałą grupą chorych (mediana przeżycia 40 m-cy vs 1-18 m-cy, $p < 0,001$). Stopień złośliwości histologicznej G1, brak nacieku naczyń chłonnych, krwionośnych, nerwów, stopień doszczętności resekcji R0, cecha pT1, pN0, stopień zaawansowania klinicznego 0, I; długość nacieku nowotworowego poniżej 6 cm, radiologiczny typ ząbkowany nowotworu oraz lokalizacja obwodowa guza nowotworowego, wykazały znamieny wpływ na wydłużenie czasu przeżycia.

W analizie wieloczynnikowej znamienymi czynnikami rokowniczymi dla czasu przeżycia były: długość nacieku nowotworowego, lokalizacja guza, typ radiologiczny nowotworu, stopień złośliwości histologicznej oraz stopień zaawansowania klinicznego.

W przeprowadzonej analizie powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej stwierdzono częstsze występowanie zapalenia płuc w grupie chorych poddanych chemio-radioterapii przedoperacyjnej w porównaniu z grupą chorych bez leczenia

wstępnego. Usunięcie w czasie operacji śledziona wiązało się z częstszym występowaniem powikłań płucnych i nieszczelności zespolenia w porównaniu z grupą chorych, u których nie wykonano splenektomii. Analizowano wpływ doświadczenia operatora na częstość występowania powikłań, stwierdzając zwiększony odsetek powikłań płucnych i zwężeń zespolenia zależnych od chirurga operującego. Z pośród innych czynników poddanych analizie powikłania płucne obserwowano częściej w grupie chorych z obniżonymi wartościami pojemności życiowej płuc, natomiast w grupie chorych z obniżonymi wartościami stężenia albumin w surowicy zanotowano częstsze występowanie powikłań „chirurgicznych” i infekcyjnych. W analizowanym materiale zanotowano 10 zgonów pooperacyjnych, co stanowi 7,4 % operowanych chorych. Zaobserwowano wyższy odsetek zgonów pooperacyjnych w grupie chorych poddanych chemio-radioterapii przedoperacyjnej.

Na podstawie niniejszej pracy stwierdzono, że zastosowanie chemio-radioterapii lub chemioterapii przedoperacyjnej nie poprawia wyników odległych leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego piersiowego odcinka przełyku.

8. PIŚMIENNICTWO

- (1) Stathopoulos GP, Tsiaras N. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer: management and its controversial results (review). *Oncol Rep* 2003; 10(2):449-454.
- (2) Flood WA, Forastiere AA. Esophageal cancer. *Cancer Treat Res* 1998; 98:1-40.
- (3) Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, Van Raemdonck D, Deneffe G, Decker G. Treatment of esophageal carcinoma. *Chest* 1999; 116(6 Suppl):463S-465S.
- (4) Mayer RJ. Overview: the changing nature of esophageal cancer. *Chest* 1993; 103(4 Suppl):404S-405S.
- (5) Brown LM, Silverman DT, Pottern LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Swanson GM et al. Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in white men in the United States: alcohol, tobacco, and socioeconomic factors. *Cancer Causes Control* 1994; 5(4):333-340.
- (6) Brown LM, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(2):104-109.
- (7) Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(23):2241-2252.
- (8) Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996; 78(8):1820-1828.
- (9) Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51(1):15-36.

- (10) Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83(10):2049-2053.
- (11) Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumeni JF, Jr. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(3):175-182.
- (12) Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265(10):1287-1289.
- (13) Jaśkiewicz J. Wyniki leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego piersiowego odcinka przełyku. Rozprawa habilitacyjna Gdańsk 1995. 1995.
- (14) Jaśkiewicz J. Wyniki leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego piersiowego odcinka przełyku. Rozprawa habilitacyjna Gdańsk 1995.
- (15) Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Tonnesen H, Jensen G, Sorensen TI. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *BMJ* 1998; 317(7162):844-847.
- (16) Lerut T, De Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonk D. [Surgery of esophageal cancer]. *Chirurg* 1992; 63(9):722-729.
- (17) Didkowska J., Wojciechowska U. Tarkowski W. Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów 2004; Warszawa 2005.
- (18) Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 153(2):114-122.
- (19) De Stefani E, Barrios E, Fierro L. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk. III: Oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(5):763-766.

- (20) Hopkins RA, Postlethwait RW. Caustic burns and carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1981; 194(2):146-148.
- (21) Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer* 1980; 45(10):2655-2658.
- (22) Peracchia A, Segalin A, Bardini R, Ruol A, Bonavina L, Baessato M. Esophageal carcinoma and achalasia: prevalence, incidence and results of treatment. *Hepatogastroenterology* 1991; 38(6):514-516.
- (23) Sandler RS, Nyren O, Ekbohm A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA* 1995; 274(17):1359-1362.
- (24) Streitz JM, Jr., Ellis FH, Jr., Gibb SP, Heatley GM. Achalasia and squamous cell carcinoma of the esophagus: analysis of 241 patients. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(6):1604-1609.
- (25) Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(4):327-337.
- (26) Wynder EL, FRYER JH. Etiologic considerations of Plummer-Vinson (Patterson-Kelly) syndrome. *Ann Intern Med* 1958; 49(5):1106-1128.
- (27) Larsson LG, Sandstrom A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 1975; 35(11 Pt. 2):3308-3316.
- (28) Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(3):467-476.
- (29) Ahsan H, Neugut AI. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; 128(2):114-117.
- (30) Craddock VM. Aetiology of oesophageal cancer: some operative factors. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1(2):89-103.

- (31) Furihata M, Ohtsuki Y, Ogoshi S, Takahashi A, Tamiya T, Ogata T. Prognostic significance of human papillomavirus genomes (type-16, -18) and aberrant expression of p53 protein in human esophageal cancer. *Int J Cancer* 1993; 54(2):226-230.
- (32) Marasas WF, van Rensburg SJ, Mirocha CJ. Incidence of *Fusarium* species and the mycotoxins, deoxynivalenol and zearalenone, in corn produced in esophageal cancer areas in Transkei. *J Agric Food Chem* 1979; 27(5):1108-1112.
- (33) Jaskiewicz K, Marasas WF, Lazarus C, Beyers AD, van Helden PD. Association of esophageal cytological abnormalities with vitamin and lipotrope deficiencies in populations at risk for esophageal cancer. *Anticancer Res* 1988; 8(4):711-715.
- (34) Marger RS, Marger D. Carcinoma of the esophagus and tylosis. A lethal genetic combination. *Cancer* 1993; 72(1):17-19.
- (35) Ashworth MT, Nash JR, Ellis A, Day DW. Abnormalities of differentiation and maturation in the oesophageal squamous epithelium of patients with tylosis: morphological features. *Histopathology* 1991; 19(4):303-310.
- (36) Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000; 88(10):2398-2424.
- (37) Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P, Brennan MF. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Prognostic factors and results of therapy. *Cancer* 1985; 56(10):2512-2518.
- (38) Siewert JR, Fink U. [Principles of multi-modality therapy in tumors of the gastrointestinal tract]. *Chirurg* 1992; 63(4):242-250.
- (39) Sagar PM, Gauperaa T, Sue-Ling H, McMahon MJ, Johnston D. An audit of the treatment of cancer of the oesophagus. *Gut* 1994; 35(7):941-945.

- (40) Macfarlane SD, Hill LD, Jolly PC, Kozarek RA, Anderson RP. Improved results of surgical treatment for esophageal and gastroesophageal junction carcinomas after preoperative combined chemotherapy and radiation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95(3):415-422.
- (41) Muller JM, Jacobi C, Zieren U, Adili F, Kaspers A. [Surgical treatment of esophageal cancer: Part I. European results 1980-1991]. *Zentralbl Chir* 1992; 117(6):311-324.
- (42) Macfarlane SD, Hill LD, Jolly PC, Kozarek RA, Anderson RP. Improved results of surgical treatment for esophageal and gastroesophageal junction carcinomas after preoperative combined chemotherapy and radiation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95(3):415-422.
- (43) Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77(8):845-857.
- (44) Law S, Wong KH, Kwok KF, Chu KM, Wong J. Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Ann Surg* 2004; 240(5):791-800.
- (45) Geh JI, Crellin AM, Glynn-Jones R. Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2001; 88(3):338-356.
- (46) Jauch KW, Bacha EA, Denecke H, Anthuber M, Schildberg FW. Esophageal carcinoma: prognostic features and comparison between blunt transhiatal dissection and transthoracic resection. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18(6):553-562.
- (47) Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1994; 81(3):410-413.
- (48) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994; 220(3):364-372.

- (49) Ancona E, Ruol A, Castoro C, Chiarion-Sileni V, Merigliano S, Santi S et al. First-line chemotherapy improves the resection rate and long-term survival of locally advanced (T4, any N, M0) squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: final report on 163 consecutive patients with 5-year follow-up. *Ann Surg* 1997; 226(6):714-723.
- (50) Altorki NK, Skinner DB. En bloc esophagectomy: the first 100 patients. *Hepatogastroenterology* 1990; 37(4):360-363.
- (51) Lehnert T. Multimodal therapy for squamous carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1999; 86(6):727-739.
- (52) Katlic MR, Wilkins EW, Jr., Grillo HC. Three decades of treatment of esophageal squamous carcinoma at the Massachusetts General Hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99(5):929-938.
- (53) Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77(8):845-857.
- (54) Sagar PM, Gauperaa T, Sue-Ling H, McMahon MJ, Johnston D. An audit of the treatment of cancer of the oesophagus. *Gut* 1994; 35(7):941-945.
- (55) Lozac'h P, Topart P, Perramant M. Ivor Lewis procedure for epidermoid carcinoma of the esophagus. A series of 264 patients. *Semin Surg Oncol* 1997; 13(4):238-244.
- (56) Lund O, Kimose HH, Aagaard MT, Hasenkam JM, Erlandsen M. Risk stratification and long-term results after surgical treatment of carcinomas of the thoracic esophagus and cardia. A 25-year retrospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99(2):200-209.
- (57) Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996; 78(8):1820-1828.
- (58) Kopacz A. Wkład Polskich Chirurgów w Rozwój Metod Operacyjnego Leczenia Raka Przełyku. *Ann Acad Med Gedan* 1994; 24:183-193.

- (59) Bernat M, Błaszczuk J. Ludwik Rydygier pionier operacji wytwórczych przełyku. *Pol Przegl Chir* 1990; 62(12):1044.
- (60) Jaśkiewicz J. Wyniki leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego piersiowego odcinka przełyku. Rozprawa habilitacyjna Gdańsk 1995.
- (61) Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980; 67(6):381-390.
- (62) Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinomas: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67(7):457-461.
- (63) Macfarlane SD, Hill LD, Jolly PC, Kozarek RA, Anderson RP. Improved results of surgical treatment for esophageal and gastroesophageal junction carcinomas after preoperative combined chemotherapy and radiation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95(3):415-422.
- (64) Poon RT, Law SY, Chu KM, Branicki FJ, Wong J. Esophagectomy for carcinoma of the esophagus in the elderly: results of current surgical management. *Ann Surg* 1998; 227(3):357-364.
- (65) Badwe RA, Sharma V, Bhansali MS, Dinshaw KA, Patil PK, Dalvi N et al. The quality of swallowing for patients with operable esophageal carcinoma: a randomized trial comparing surgery with radiotherapy. *Cancer* 1999; 85(4):763-768.
- (66) Alexiou C, Beggs D, Salama FD, Brackenbury ET, Morgan WE. Surgery for esophageal cancer in elderly patients: the view from Nottingham. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116(4):545-553.
- (67) Dresner SM, Wayman J, Shenfine J, Harris A, Hayes N, Griffin SM. Pattern of recurrence following subtotal oesophagectomy with two field lymphadenectomy. *Br J Surg* 2000; 87(3):362-373.
- (68) Morita K, Takagi I, Watanabe M, Niwa K, Kanazawa H. Relationship between the radiologic features of esophageal cancer and the local control by radiation therapy. *Cancer* 1985; 55(11):2668-2676.

- (69) Caspers RJ, Welvaart K, Verkes RJ, Hermans J, Leer JW. The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1988; 12(1):15-23.
- (70) Kelsen DP, Minsky B, Smith M, Beitler J, Niedzwiecki D, Chapman D et al. Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8(8):1352-1361.
- (71) Kunath U, Fischer P. [Radical nature and life expectancy in the surgical treatment of esophageal and cardiac carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109(12):450-453.
- (72) Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173(2):123-130.
- (73) Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113(2):138-147.
- (74) Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg* 1995; 19(3):444-449.
- (75) A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. Japanese Esophageal Oncology Group. *Chest* 1993; 104(1):203-207.
- (76) Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153(5):690-692.
- (77) Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Favre JP et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg* 1987; 11(4):426-432.

- (78) Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(2):325-327.
- (79) Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992; 24(2):108-113.
- (80) Earlam R. An MRC prospective randomised trial of radiotherapy versus surgery for operable squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Ann R Coll Surg Engl* 1991; 73(1):8-12.
- (81) Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004; 2(1):35.
- (82) Ajani JA. Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary. *Semin Oncol* 1994; 21(4):474-482.
- (83) Pouliquen X, Levard H, Hay JM, McGee K, Fingerhut A, Langlois-Zantin O. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 1996; 223(2):127-133.
- (84) Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(2):205-209.
- (85) Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96(2):242-248.

- (86) Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992; 16(6):1104-1109.
- (87) Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992; 127(12):1446-1450.
- (88) Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, Chamroonkul S, Geater A, Chansawwaang S et al. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1994; 56(3):191-197.
- (89) Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(2):210-217.
- (90) Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(27):1979-1984.
- (91) Kok TC, Tilanus HW. Neoadjuvant treatment in oesophageal cancer: the needs for future trials. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(4):323-325.
- (92) Greene L., Page D. Balch, Fleming I. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Springer-Verlag New York, LCC, 2002.
- (93) Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73(11):2680-2686.

- (94) Sobin L.H, Wittekind. TNM clasification of malignant tumor. 6 ed. UICC, 2005.
- (95) Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996; 17(4):343-346.
- (96) Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4(8):481-488.
- (97) Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Surgical approach to invasive adenocarcinoma of the distal esophagus (Barrett's cancer). *World J Surg* 2003; 27(9):1058-1061.
- (98) Fink U, Stein HJ, Bochtler H, Roder JD, Wilke HJ, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 3:17-26.
- (99) Ilson DH, Bains M, Ginsberg RJ, Kelsen DP. Neoadjuvant therapy of esophageal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1997; 6(4):723-740.
- (100) Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Padhani AR, Hill AS, Ross PJ et al. Squamous oesophageal cancer can be downstaged using protracted venous infusion of 5-fluorouracil with epirubicin and cisplatin (ECF). *Eur J Cancer* 1995; 31A(13-14):2209-2214.
- (101) Bamias A, Hill ME, Cunningham D, Norman AR, Ahmed FY, Webb A et al. Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival. *Cancer* 1996; 77(10):1978-1985.
- (102) Melcher AA, Mort D, Maughan TS. Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) as neoadjuvant chemotherapy in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1996; 74(10):1651-1654.

- (103) Steiger Z, Franklin R, Wilson RF, Leichman L, Seydel H, Loh JJ et al. Eradication and palliation of squamous cell carcinoma of the esophagus with chemotherapy, radiotherapy, and surgical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82(5):713-719.
- (104) Franklin R, Steiger Z, Vaishampayan G, Asfaw I, Rosenberg J, Loh J et al. Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983; 51(6):1062-1071.
- (105) Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, Vaitkevicius VK. Combined preoperative chemotherapy and radiation therapy for cancer of the esophagus: the Wayne State University, Southwest Oncology group and Radiation Therapy Oncology Group experience. *Semin Oncol* 1984; 11(2):178-185.
- (106) Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7):1779-1784.
- (107) Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994; 41(4):391-393.
- (108) Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7):462-467.
- (109) Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337(3):161-167.
- (110) Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):305-313.

- (111) Adelstein DJ, Rice TW, Becker M, Larto MA, Kirby TJ, Koka A et al. Use of concurrent chemotherapy, accelerated fractionation radiation, and surgery for patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1997; 80(6):1011-1020.
- (112) Meluch AA, Hainsworth JD, Gray JR, Thomas M, Whitworth PL, Davis JL et al. Preoperative combined modality therapy with paclitaxel, carboplatin, prolonged infusion 5-fluorouracil, and radiation therapy in localized esophageal cancer: preliminary results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J Sci Am* 1999; 5(2):84-91.
- (113) Launois B, Raoul JL, Leprise E, Meunier B. [Neoadjuvant treatment in surgery of esophageal cancer]. *Bull Acad Natl Med* 2000; 184(8):1703-1713.
- (114) Nozoe T, Kuwano H, Watanabe M, Yasuda M, Sadanaga N, Mimori K et al. The long-term results of pre-operative hyperthermo-chemo-radiotherapy for oesophageal carcinoma--a comparison with preoperative radiation therapy alone. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(4):374-378.
- (115) Akakura I, Nakamura Y, Kakegawa T, Nakayama R, Watanabe H, Yamashita H. Surgery of carcinoma of the esophagus with preoperative radiation. *Chest* 1970; 57(1):47-57.
- (116) Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993; 11(6):1118-1123.
- (117) Girvin GW, Matsumoto GH, Bates DM, Garcia JM, Clyde JC, Lin PH. Treating esophageal cancer with a combination of chemotherapy, radiation, and excision. *Am J Surg* 1995; 169(5):557-559.
- (118) Vogel SB, Mendenhall WM, Sombeck MD, Marsh R, Woodward ER. Downstaging of esophageal cancer after preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221(6):685-693.

- (119) Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tepper JE. Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):156-163.
- (120) Bessell JR, Devitt PG, Gill PG, Goyal S, Jamieson GG. Prolonged survival follows resection of oesophageal SCC downstaged by prior chemoradiotherapy. *Aust N Z J Surg* 1996; 66(4):214-217.
- (121) Stahl M, Wilke H, Fink U, Stuschke M, Walz MK, Siewert JR et al. Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):829-837.
- (122) Jones DR, Detterbeck FC, Egan TM, Parker LA, Jr., Bernard SA, Tepper JE. Induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(1):185-191.
- (123) Thomas P, Doddoli C, Giacoia A, Garbe L, Perrier H, Giovannini M et al. [Induction treatment of locally advanced operable cancers of the esophagus. Prognostic significance of the histologic response]. *Ann Chir* 1997; 51(3):222-231.
- (124) Malhaire JP, Labat JP, Lozac'h P, Simon H, Lucas B, Topart P et al. Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a study of 56 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(2):429-437.
- (125) Kitamura K, Saeki H, Kawaguchi H, Araki K, Ohno S, Kuwano H et al. Immunohistochemical status of the p53 protein and Ki-67 antigen using biopsied specimens can predict a sensitivity to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(32):419-423.
- (126) Shimada Y, Watanabe G, Yamasaki S, Maeda M, Kawabe A, Kaganoi JI et al. Histological response of cisplatin predicts patients' survival in oesophageal cancer and p53 protein accumulation in pretreatment biopsy is associated with cisplatin sensitivity. *Eur J Cancer* 2000; 36(8):987-993.

- (127) Sarbia M, Stahl M, Fink U, Heep H, Dutkowski P, Willers R et al. Prognostic significance of cyclin D1 in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with surgery alone or combined therapy modalities. *Int J Cancer* 1999; 84(1):86-91.
- (128) Moreira LF, Naomoto Y, Hamada M, Kamikawa Y, Orita K. Assessment of apoptosis in oesophageal carcinoma preoperatively treated by chemotherapy and radiotherapy. *Anticancer Res* 1995; 15(2):639-644.
- (129) Duhaylongsod FG, Gottfried MR, Iglehart JD, Vaughn AL, Wolfe WG. The significance of c-erb B-2 and p53 immunoreactivity in patients with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1995; 221(6):677-683.
- (130) Sauter ER, Coia LR, Eisenberg BL, Hanks GE. Transforming growth factor alpha expression as a potential survival prognosticator in patients with esophageal adenocarcinoma receiving high-dose radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(3):567-569.
- (131) Walsh TN, Grannell M, Mansoor S. Predictive factors for success of neo-adjuvant therapy in upper gastrointestinal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl:S172-S175.
- (132) Flood WA, Forastiere AA. Esophageal cancer. *Curr Opin Oncol* 1995; 7(4):381-386.
- (133) Hickey K, Grehan D, Reid IM, O'Briain S, Walsh TN, Hennessy TP. Expression of epidermal growth factor receptor and proliferating cell nuclear antigen predicts response of esophageal squamous cell carcinoma to chemoradiotherapy. *Cancer* 1994; 74(6):1693-1698.
- (134) Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001; 234(3):360-367.

- (135) Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S, Burt M. Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1):130-138.
- (136) Wang LS, Chow KC, Chi KH, Liu CC, Li WY, Chiu JH et al. Prognosis of esophageal squamous cell carcinoma: analysis of clinicopathological and biological factors. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(7):1933-1940.
- (137) Ide H, Nakamura T, Hayashi K, Endo T, Kobayashi A, Eguchi R et al. Esophageal squamous cell carcinoma: pathology and prognosis. *World J Surg* 1994; 18(3):321-330.
- (138) Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(9):659-668.
- (139) Osugi H, Takemura M, Takada N, Hirohashi K, Kinoshita H, Higashino M. Prognostic factors after oesophagectomy and extended lymphadenectomy for squamous oesophageal cancer. *Br J Surg* 2002; 89(7):909-913.
- (140) Siewert JR, Stein HJ, Fink U. Multimodality Therapy for Esophageal Cancer. *Oncologist* 1996; 1(4):210-218.
- (141) Holscher AH, Bollschweiler E, Roder JD, Siewert JR. [Current status of surgical therapy concepts with curative intent in esophageal cancer]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 1990;99-106.
- (142) Lerut T, De Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Scheys I, LeSaffre E. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg* 1992; 216(5):583-590.
- (143) Law S, Wong J. Esophageal cancer surgery: lessons from 1,200 resections. *Hawaii Med J* 2004; 63(7):203-205.

- (144) Law S, Kwong DL, Kwok KF, Wong KH, Chu KM, Sham JS et al. Improvement in treatment results and long-term survival of patients with esophageal cancer: impact of chemoradiation and change in treatment strategy. *Ann Surg* 2003; 238(3):339-347.
- (145) Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, Hess K, Putnam JB, Jr., Ajani JA et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg* 2002; 236(3):376-384.
- (146) Zafirellis K, Dolan K, Fountoulakis A, Dexter SP, Martin IG, Sue-Ling HM. Multivariate analysis of clinical, operative and pathologic features of esophageal cancer: who needs adjuvant therapy? *Dis Esophagus* 2002; 15(2):155-159.
- (147) Altorki NK. The rationale for radical resection. *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8(2):295-305.
- (148) Holscher AH, Siewert JR, Fink U. Staging concepts for gastrointestinal malignancies: the importance of preoperative locoregional T- and N-staging. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5(3):529-536.
- (149) Mariette C, Taillier G, Van S, I, Triboulet JP. Factors affecting postoperative course and survival after en bloc resection for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(4):1177-1183.
- (150) Denham JW, Burmeister BH, Lamb DS, Spry NA, Joseph DJ, Hamilton CS et al. Factors influencing outcome following radio-chemotherapy for oesophageal cancer. The Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG). *Radiother Oncol* 1996; 40(1):31-43.
- (151) Altorki NK, Girardi L, Skinner DB. En bloc esophagectomy improves survival for stage III esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(6):948-955.
- (152) Isono K, Sato H, Nakayama K. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991; 48(5):411-420.

- (153) Liebermann-Meffert D. Anatomical basis for the approach and extent of surgical treatment of esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2001; 14(2):81-84.
- (154) Tachibana M, Kinugasa S, Dhar DK, Kotoh T, Shibakita M, Ohno S et al. Prognostic factors after extended esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Surg Oncol* 1999; 72(2):88-93.
- (155) Siewert JR, Fink U, Beckurts KT, Roder JD. Surgery of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 3:1-7.
- (156) Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br J Cancer* 1999; 80(5-6):834-842.
- (157) Orringer MB, Orringer JS. Esophagectomy without thoracotomy: a dangerous operation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85(1):72-80.
- (158) Sarbia M, Porschen R, Borchard F, Horstmann O, Willers R, Gabbert HE. Incidence and prognostic significance of vascular and neural invasion in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Int J Cancer* 1995; 61(3):333-336.
- (159) Hacklander T, Ziegenhahn E, Katoh E, Jungblut RM, Modder U. [Value of the esophagogram in preoperative assessment of esophageal carcinoma]. *Aktuelle Radiol* 1997; 7(1):35-40.
- (160) Endo M, Kawano T, Yano K. Clinical evaluation of mucosal cancer of the esophagus. Fifth World Congress of the International Society of the Esophagus, Kyoto 1992 . 1992.
- (161) Jastrzębska M, Szawłowski A. Typy radiologiczne zaawansowanego raka przełyku-propozycja nowego podziału. *Pol Przegl Radiol* 1994; 58:136-137.
- (162) Theunissen PH, Borchard F, Poortvliet DC. Histopathological evaluation of oesophageal carcinoma: the significance of venous invasion. *Br J Surg* 1991; 78(8):930-932.

- (163) Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 1998; 85(6):840-844.
- (164) Law SY, Fok M, Wong J. Risk analysis in resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. *World J Surg* 1994; 18(3):339-346.
- (165) Matthews HR, Powell DJ, McConkey CC. Effect of surgical experience on the results of resection for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73(8):621-623.
- (166) Bumm R. Staging and risk-analysis in esophageal carcinoma. Results of consensus conference. *Disease of the Esophagus* 9(Suppl):20-9. 1996.
- (167) Ferguson MK, Martin TR, Reeder LB, Olak J. Mortality after esophagectomy: risk factor analysis. *World J Surg* 1997; 21(6):599-603.
- (168) Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(3):922-926.
- (169) Sugimachi K, Matsuoka H, Ohno S, Mori M, Kuwano H. Multivariate approach for assessing the prognosis of clinical oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75(11):1115-1118.
- (170) Zhang DW, Cheng GY, Huang GJ, Zhang RG, Liu XY, Mao YS et al. Operable squamous esophageal cancer: current results from the East. *World J Surg* 1994; 18(3):347-354.
- (171) Fok M, Law SY, Wong J. Operable esophageal carcinoma: current results from Hong Kong. *World J Surg* 1994; 18(3):355-360.
- (172) Sugimachi K, Ueo H, Natsuda Y, Kai H, Inokuchi K, Zaitzu A. Cough dynamics in oesophageal cancer: prevention of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 1982; 69(12):734-736.
- (173) Ferguson MK, Durkin AE. Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(4):661-669.

- (174) Cui Y. Pulmonary complication after esophagectomy results from multiple factors. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(5):1747.
- (175) Fink U, Stein HJ, Wilke H, Roder JD, Siewert JR. Multimodal treatment for squamous cell esophageal cancer. *World J Surg* 1995; 19(2):198-204.
- (176) Heidecke CD, Weighardt H, Feith M, Fink U, Zimmermann F, Stein HJ et al. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer: Immunosuppression following combined radiochemotherapy. *Surgery* 2002; 132(3):495-501.
- (177) Lin FC, Durkin AE, Ferguson MK. Induction therapy does not increase surgical morbidity after esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5):1783-1789.
- (178) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994; 220(3):364-372.
- (179) Fujita H, Kakegawa T, Yamana H, Shima I, Tanaka H, Ikeda S et al. Lymph node metastasis and recurrence in patients with a carcinoma of the thoracic esophagus who underwent three-field dissection. *World J Surg* 1994; 18(2):266-272.
- (180) Sharma S, Fujita H, Yamana H, Kakegawa T. Patterns of lymph node metastasis in 3-field dissection for carcinoma in the thoracic esophagus. *Surg Today* 1994; 24(5):410-414.
- (181) Kyriazanos ID, Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, Dhar DK, Nagasue N. Impact of splenectomy on the early outcome after oesophagectomy for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(2):113-119.
- (182) Miller JD, Jain MK, de Gara CJ, Morgan D, Urschel JD. Effect of surgical experience on results of esophagectomy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 65(1):20-21.

- (183) Andersen KB, Olsen JB, Pedersen JJ. [Esophageal resections in Denmark 1985-1988. A retrospective study of complications and early mortality]. *Ugeskr Laeger* 1994; 156(4):473-476.
- (184) Swisher SG, Deford L, Merriman KW, Walsh GL, Smythe R, Vaporicyan A et al. Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(6):1126-1132.
- (185) Lerut T. The surgeon as a prognostic factor. *Ann Surg* 2000; 232(6):729-732.
- (186) Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S et al. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27(1):1-9.
- (187) Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999; 134(1):36-42.
- (188) Busch OR, Hop WC, Hoyneck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(19):1372-1376.
- (189) Voogt PJ, van de Velde CJ, Brand A, Hermans J, Stijnen T, Bloem R et al. Perioperative blood transfusion and cancer prognosis. Different effects of blood transfusion on prognosis of colon and breast cancer patients. *Cancer* 1987; 59(4):836-843.
- (190) Moriguchi S, Maehara Y, Akazawa K, Sugimachi K, Nose Y. Lack of relationship between perioperative blood transfusion and survival time after curative resection for gastric cancer. *Cancer* 1990; 66(11):2331-2335.
- (191) Tachibana M, Tabara H, Kotoh T, Kinugasa S, Dhar DK, Hishikawa Y et al. Prognostic significance of perioperative blood transfusions in resectable thoracic esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3):757-765.

- (192) Swisher SG, Holmes EC, Hunt KK, Gornbein JA, Zinner MJ, McFadden DW. Perioperative blood transfusions and decreased long-term survival in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(2):341-348.
- (193) Craig SR, Adam DJ, Yap PL, Leaver HA, Elton RA, Cameron EW et al. Effect of blood transfusion on survival after esophagogastrectomy for carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(2):356-361.