

Celem pracy było określenie wpływu terapii neoadjuwantowej na radykalność leczenia operacyjnego u chorych z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku. Porównano odsetek operacji mikroskopowo radykalnych – R0 w różnych metodach leczenia: leczenia wyłącznie operacyjnego oraz wycięcia przełyku, poprzedzonego chemioterapią bądź chemio- i radioterapią.

W latach 1992-97, z powodu płaskonabłonkowego raka przełyku leczono operacyjnie 101 chorych. Wyłącznie operacyjnie leczono 34 chorych, u 42 wycięcie przełyku poprzedzone było chemioterapią: Cisplatyna (20 mg/m²/dobę; 1.-5. i 17.-21. dzień) oraz 5-FU (300 mg/m²/dobę; przez 21 dni). W 25 przypadkach jednocześnie podawano radioterapię w dawce frakcyjnej (przez 15 dni) do dawki całkowitej 3000 cGy. Po operacji zmarło 15 (14,9 proc.) chorych, powikłania pooperacyjne wystąpiły u 50 (49,5 proc.) leczonych. W grupie chemioterapii całkowitą odpowiedź (CR) uzyskano w 4,8 proc. przypadków, odpowiedź częściową (PR) w 80,9 proc., zaś brak odpowiedzi (SD) w 14,3 proc. U chorych poddanych chemio- i radioterapii odsetek tych odpowiedzi wynosił: CR – 8 proc., PR – 80 proc. i SD – 12 proc. Odsetek operacji mikroskopowo radykalnych (R0) w grupach chorych wyłącznie operowanych, poddanych uprzednio chemioterapii oraz chemio- i radioterapii wynosił odpowiednio: 3 proc., 26 proc. i 40 proc.

Wniosek: zastosowanie leczenia skojarzonego u chorych z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku zwiększa możliwość wykonania resekcji mikroskopowo radykalnych w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy przełyku, terapia neoadjuwantowa, chemioterapia, radioterapia, chirurgia

Rola terapii neoadjuwantowej w leczeniu zaawansowanego raka przełyku

Role of the neoadjuvant therapy in the treatment of advanced carcinoma of the esophagus

Paweł Misiuna, Andrzej Dąbrowski, Wojciech Polkowski, Grzegorz Wallner

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie

WSTĘP

Rak płaskonabłonkowy jest najczęstszym nowotworem przełyku [1]. Postępy w anestezji, ocenie ryzyka leczenia, technikach operacyjnych doprowadziły tylko do niewielkiego polepszenia wyników leczenia raka przełyku w ostatnich 20 latach [2-5]. U większości chorych rak przełyku znajduje się w zaawansowanym stadium w momencie rozpoznania [4, 6-8]. Przyjmuje się, iż 90 proc. chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu ma zajęte przez nowotwór węzły chłonne [9]. Według Daly'ego i wsp. [10] mniej niż połowa chorych przeżywa rok po rozpoznaniu, a odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 10 proc. [9]. W świetle aktualnego stanu wiedzy na temat biologii tego typu nowotworu, za podstawową metodę leczenia, tak w przypadkach wczesnych, jak i zaawansowanych, uznaje się całkowite lub prawie całkowite usunięcie przełyku wraz z mniej lub bardziej rozległym usunięciem układu chłonnego [10-13].

Upowszechnia się przekonanie, że postępowaniem rokującym większą skuteczność jest leczenie skojarzone z użyciem chemioterapii bądź chemio- i radioterapii, poprzedzających leczenie operacyjne [2, 5, 9, 15, 17-19]. Uważa się, iż leczenie skojarzone niszczy mikroprzerzuty, powoduje zmniejszenie guza, a tym samym wpływa na poprawę przeżycia chorych [9, 13]. Wynika to z faktu, że u części chorych, poddanych leczeniu skojarzonemu, dochodzi do całkowitej lub częściowej regresji nowotworu – nawet w stopniu zaawansowania, w którym głębokość nacieku określana jest cechą T4 [20].

Na podstawie wieloletnich badań wykazano, iż niezależnie od stopnia zaawansowania raka, chory tylko wtedy odniesie korzyści z leczenia operacyjnego, jeśli dokonane zostanie całkowite usunięcie nowotworu bez pozostawienia makroskopowych i mikroskopowych ognisk raka, czyli wykonana zo-

stanie operacja potencjalnie lecznicza (R0) zgodnie z klasyfikacją AJCC z 1992 r. [7, 12, 14, 21-25]. Wykonanie operacji R0 okazało się, niezależnie od stopnia zaawansowania p. TNM, jednym z najważniejszych rokowniczych czynników w leczeniu chirurgicznym raka przełyku [7, 14, 23]. Tak więc wycięcie mikroskopowo radykalne nowotworu i jego limfatycznego drenażu powinno być celem leczenia chirurgicznego.

Celem pracy jest porównanie odsetka operacji R0 w różnych metodach leczenia, tj. leczenia wyłącznie operacyjnego oraz wycięcia przełyku, poprzedzonego chemioterapią bądź chemio- i radioterapią.

MATERIAŁ I METODA

W latach 1992-1997 w II Klinice Chirurgii Ogólnej (Kierownik Kliniki do 30.09.1998 r. prof. dr hab. P. Misiuna) dokonano wycięcia przełyku u 101 chorych (jest to grupa chorych leczonych w II Klinice Chirurgii Ogólnej w ramach programów badawczych KBN nr 4 401491 02 oraz 4P05C01611) z powodu zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku. Wśród leczonych było 93 (92,1 proc.) mężczyzn i 8 (7,9 proc.) kobiet (stosunek mężczyzn do kobiet 11:1). Wiek chorych wahał się od 43 do 73 lat; średnio 58,8±8,0 lat. W 11 (10,8 proc.) przypadkach zmiana umiejscowiona była w górnej trzeciej części odcinka piersiowego przełyku, w 65 (64,3 proc.) w części środkowej, u 25 (24,7 proc.) w części dolnej. Przed operacją rak płaskonabłonkowy wysoko zróżnicowany rozpoznano u 16 (15,8 proc.), rak średnio zróżnicowany u 56 (55,4 proc.) i nisko zróżnicowany u kolejnych 29 (28,7 proc.) chorych. Z wyjątkiem 20 chorych pozostali nadużywali alkoholu i palili papierosy.

Kliniczny stopień zaawansowania nowotworu ustalono na podstawie następujących badań: prześwietlenia kontrastowego przełyku, endoskopii, bronchoskopii, ultrasonografii (w wybranych przypadkach ultrasono-

The aim of this study was to compare microscopically radical resection (R0) rate after surgery alone, preoperative chemotherapy, and preoperative chemo-/radiotherapy.

Between 1992-1997, 101 patients were operated for squamous cell carcinoma of the esophagus. Thirty four patients were treated by surgery alone, in 42 patients surgery followed preoperative chemotherapy with cisplatin (20 mg/m²/dobe; days: 1-5 i 17-21 days) and 5-FU (300 mg/m²/dobe; for 21 days). In 25 patients concurrently with chemotherapy, radiotherapy was applied in fractions (for 15 days) up to total dose of 3000 cGy. Postoperative mortality and morbidity was 15% and 50%, respectively. In the chemotherapy group, complete response (CR) rate was 4,8%, partial response (PR) was 80,9%, and stable disease (SD) was observed in 14,3% of patients. In the chemo-/radiotherapy group the CR, PR, and SD rate were 8%, 80%, and 12%, respectively. The R0 resection rates after surgery alone, preoperative chemotherapy and chemo-/radiotherapy were 3%, 26%, and 40%, respectively.

Conclusion: in patients with advanced squamous cell carcinoma of the esophagus, preoperative chemo- and/or radiotherapy improves microscopically radical resection rate, as compared to surgery alone.

Key words: squamous cell carcinoma of the esophagus, neoadjuvant treatment, chemotherapy, radiotherapy, surgery

grafii wewnątrzprzełykowej) oraz tomografii komputerowej. Na podstawie tych badań przyjęto, iż 36 (35,6 proc.) pacjentów było w stopniu IIa, zaś pozostałych 65 (64,3 proc.) w III stopniu zaawansowania.

U 42 (39,6 proc.) chorych leczenie skojarzone polegało na podaniu Cisplatin, w dawce 20 mg/m²/24h (1-5 i 17-21 dnia) oraz 5-Fluorouracylu w dawce 300 mg/m²/24h (przez 21 dni) w ciągłym wlewie dożylnym. W 25 przypadkach (24,8 proc.) jednocześnie prowadzono radioterapię dawką frakcyjną 200 cGy (x15), do dawki całkowitej 3000 cGy. Trzydziestu czterech chorych (33,6 proc.) poddano wyłącznie leczeniu operacyjnemu. Stosowano dwie drogi dostępu: u 89 (88,1 proc.) chorych przez prawą jamę opłucnej, jamę brzuszną oraz szyję, u 12 (11,9 proc.) operowanych przez prawą jamę opłucnej i jamę brzuszną. Z wyboru dróg dostępu do przełyku wynikało miejsce wykonania zespolenia, które w 89 (88,1 proc.) przypadkach wykonano w obrębie szyi po stronie lewej, zaś u pozostałych 12 (11,9 proc.) w obrębie klatki piersiowej. Wszystkie zabiegi usunięcia przełyku wykonywano jednocześnie. Ciągłość przewodu pokarmowego odtwarzano, wykorzystując żołądek u 97 (96 proc.) operowanych, a tylko w 1 (0,9 proc.) przypadku jelito cienkie i w 4 (3,9 proc.) jelito grube. Najczęściej wykorzystywaną drogą, przez którą przemieszczano narząd zastępujący przełyk, była droga śródpiersia tylnego. W nim umieszczono przeszczep u 59 (58,4 proc.) operowanych, zaś w tunelu zamostkowym u 42 (41,6 proc.) pozostałych. Istotnym elementem leczenia operacyjnego było usuwanie układu chłonnego. Za standard przyjęto wykonywanie limfadenektomii dwupolowej rozszerzonej [3]. Usuwano przy tym 8-73 węzłów chłonnych. Średnia liczba usuwanych węzłów chłonnych wynosiła 22.

Na podstawie klasyfikacji AJCC określano stopień doszczętności wykonanych resekcji, a także stopień odpowiedzi na leczenie wstępne [22, 26]. Usunięcie guza

bez stwierdzenia w badaniu histopatologicznym ognisk nowotworu, w linii zespolenia oraz marginesie bocznym guza było podstawą do uznania, iż wykonano resekcję mikroskopowo radykalną – R0. Stwierdzenie ognisk nowotworowych w wymienionych miejscach dawało podstawę do określenia resekcji jako mikroskopowo nieradykalnej – R1. Pozostawienie makroskopowego ogniska guza było określane jako resekcja makroskopowo nieradykalna – R2.

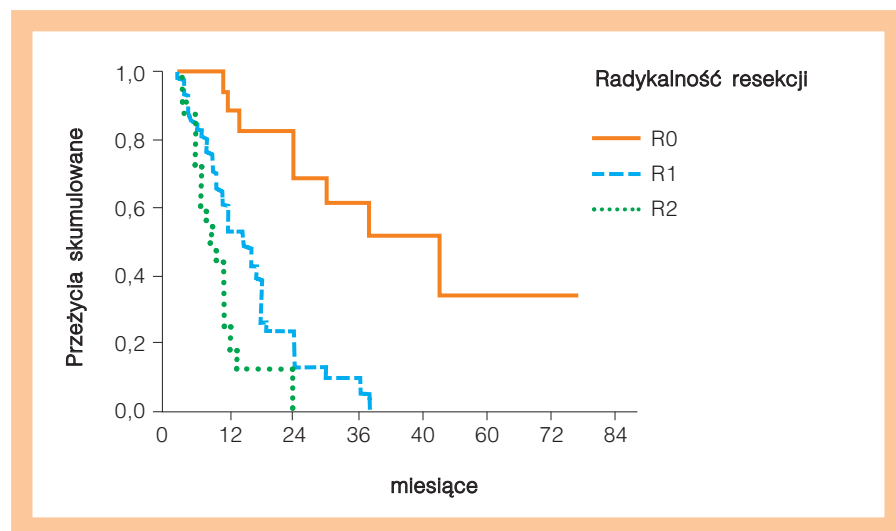
Odpowiedź na leczenie wstępne określano według następujących kryteriów:

- odpowiedź całkowita (CR) – brak komórek nowotworowych w ścianie przełyku oraz węzłach chłonnych, widoczne włóknienie ściany przełyku oraz ziarniaki obrzymiokomórkowe (resorbcyjne),
- odpowiedź częściowa 1 (PR1) – włóknienie z obecnością pojedynczych nieuszkodzonych, rozproszonych komórek nowotworowych,
- odpowiedź częściowa 2 (PR2) – obecność rozlanego nacieku z komórek nowotworowych z widocznymi cechami zmian zwyrodnieniowych i martwicą,
- choroba stabilna (SD) – obecność rozlanego nacieku z komórek nowotworowych bez zmian zwyrodnieniowych (ewentualnie obecne pola martwicy).

Krzywe przeżycia skonstruowano przy pomocy metody Kaplan-Meiera. Z analizy przeżycia wyłączono przypadki zgonów pooperacyjnych (n=15) oraz przeżycia 4 chorych, którzy nie zgłosili się na obserwację. Rozkład przeżycia w badanych grupach porównywano przy pomocy metody *log-rank*. Wpływ badanych parametrów na przeżycie oceniano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Za graniczny poziom istotności przyjęto p=0.05.

WYNIKI

W okresie pooperacyjnym (do 30 dni) zmarło 15 (14,9 proc.) chorych. U chorych poddanych wyłącznie leczeniu operacyjnemu zgony były następstwem:



Ryc. 1.

Tab. 1. Analiza przeżycia jednoczynnikowa

Czynnik	Grupa	N	Średnia czasu przeżycia (w miesiącach)	P (test <i>log rank</i>)
PTNM	0	4	44	0,0001
	I	4	24	
	II	25	33	
	III	54	14	
	IV	14	9	
Doszczętność operacji	R0	22	46	0,0001
	R1	47	16	
	R2	32	10	
Metoda leczenia	Chirurgia	34	15	0,26
	Chemio-/radioterapia	25	25	
	Chirurgia			
	Chemioterapia	42	19	

Tab. 2. Doszczętność operacji w zależności od metody leczenia. Wartości w nawiasach wyrażone są w procentach

	R0 N=22	R1 n=47	R2 n=32
Chirurgia n=34	1/34 (3) ^a	20/34 (59)	13/34 (38)
Radio-/chemioterapia+ Chirurgia n=25	10/25 (40) ^b	7/25 (28)	8/25 (32)
Chemioterapia+ Chirurgia	11/42 (26) ^c	20/42 (48)	11/42 (26)

- niewydolności oddechowej – w 3 przypadkach,
- nieszczelności zespolenia na szyi – w 1 przypadku,
- nieszczelności zespolenia – w śródpiersiu w 1 przypadku,
- ostrego zapalenia trzustki – w 1 przypadku.

Zgony u chorych poddanych chemioterapii wystąpiły w 5 przypadkach. U 3 operowanych przyczyną zgonu była niewydolność oddechowa, u 1 martwica przeszczepu i u 1 przetoka w zespoleniu szyjnym. Cztery zgony zarejestrowano w grupie chorych poddanych chemio- i radioterapii. W 2 przypadkach powodem była niewydolność oddechowa, w 1 nieszczelność zespolenia w śródpiersiu i w 1 uszkodzenie przewodu piersiowego.

Powikłania pooperacyjne obserwowano u 50 (49,5 proc.) operowanych. W 30 (29,7 proc.) przypadkach były to powikłania oddechowe, takie jak:

- zapalenie płuc,
- ARDS,
- niewydolność oddechowa wymagająca przedłużenia powyżej 2 dob oddechu wspomaganego,
- odma opłucnowa.

W 8 (26,6 proc.) przypadkach na 30 były one przyczyną zgonów. Zaburzenia

rytmu serca obserwowano u 10 (9,9 proc.) chorych. Leczeniem zachowawczym uzyskano wygojenie u 10 (9,9 proc.) chorych przetok na szyi. Ponadto stwierdzono u 15 (14,9 proc.) operowanych porażenie lewego nerwu kraniowego wstecznego.

Z oceny patomorfologicznej wynika, iż zastosowanie chemioterapii u 2/42 (4,8 proc.) pacjentów doprowadziło do całkowitej odpowiedzi na leczenie wstępne – CR, u 11/42 (26,1 proc.) uzyskano PR1, u 23/42 (54,8 proc.) – PR2, zaś u 6/42 (14,3 proc.) chorych stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie wstępne (SD). W grupie, w której stosowano chemio- i radioterapię zaobserwowano:

- CR u 2/25 (8 proc.) chorych,
- PR1 u 12/25 (48 proc.),
- PR2 w 8/25 (32 proc.) przypadkach,
- u 3/25 (12 proc.) chorych nie obserwowano odpowiedzi na leczenie (SD).

Analizę przeżycia w zależności od jednego z badanych czynników – pTNM, radykalności resekcji oraz metody leczenia przedstawia tabela 1. Ze względu na małą liczbę chorych, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie wstępne, nie przeprowadzono analizy przeżycia zależnego od stopnia odpowiedzi na leczenie. Krzywe przeżycia w zależności od doszczętności resekcji przedstawia rycina 1.

Odsetek operacji R0, R1, i R2 w poszczególnych grupach chorych w zależności od metody leczenia przedstawia tabela 2.

Odsetek operacji R0 w obydwu grupach chorych poddanych leczeniu skojarzonemu jest znacznie wyższy niż w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie. Natomiast odsetek operacji R0 nie różnił się istotnie pomiędzy obydwoma grupami chorych leczonych w sposób skojarzony.

Analiza dwuczynnikowa przeżycia wskazała, iż zarówno stopień zaawansowania nowotworu ($p=0.0065$), jak również doszczętność resekcji ($p=0.0014$), są wzajemnie niezależnymi czynnikami rokowniczymi.

OMÓWIENIE

Leczenie chirurgiczne raka przełyku w dalszym ciągu stwarza najlepszą szansę wyleczenia, jak również uzyskania poprawy w przyjmowaniu pokarmów [17]. Na podstawie wieloletnich doświadczeń klinicznych uważa się, iż pierwotna, potencjalnie lecznicza operacja, powinna być planowana u pacjentów niskiego ryzyka, u których istnieje możliwość wykonania wycięcia nowotworu o stopniu doszczętności R0 [7, 14, 23, 24]. Retrospektywne i wielowariantowe analizy wykazały, iż operacja R0 jest jednym z najważniejszych prognostycznych czynników w leczeniu chirurgicznym raka przełyku [23, 27]. Wynika stąd, iż wycięcie nowotworu przełyku o stopniu doszczętności R0 i jego obszaru drenowania limfatycznego powinno być celem każdego chirurgicznego postępowania.

Jest wiele przyczyn, które uniemożliwiają u większości chorych z rakiem przełyku wykonanie operacji mikroskopowo radykalnej. Według doświadczeń Finka i wsp. [24] resekcję R0 można wykonać u mniej niż 40 proc. chorych z rakiem przełyku, którego głębokość nacieku oceniana jest jako T3 lub T4. Należy przy tym zaznaczyć, że ok. 75 proc. chorych wykazuje lokalnie zaawansowany nowotwór, który nacieka całą grubość ściany przełyku z inwazją przydanki (cecha T3) lub przyległych struktur (cecha T4) [23]. Lokalizacja guza przełyku powyżej lub na poziomie rozwidlenia tchawicy uniemożliwia wycięcie *en-block*, jak również uzyskanie dostatecznie szerokiego bocznego i bliższego marginesu tkankowego w naciekach określanych cechą T3 lub T4 [23].

Operacja o stopniu doszczętności R0 przy guzach o takim umiejscowieniu ma szansę powodzenia w przypadku nacieku nowotworowego nie przekraczającego warstwy mięśniowej (cecha T2).

Inną przyczyną, która uniemożliwia wykonanie mikroskopowo doszczętnego zabiegu jest fakt, iż w nowotworach nie przekraczających błony podśluzowej (cecha T1), mogą występować przerzuty do węzłów chłonnych w ok. 40 proc. przypadków [14, 28]. Endo i wsp. [wg 28] donieśli również o wykryciu u 4 proc. chorych przerzutów w przypadku nacieku nowotworowego, blaszki mięśniowej błony śluzowej. Ponadto skomplikowana struktura układu chłonnego prze-

tyku powoduje, że odpływ chłonki z tego narządu może odbywać się do rozległych obszarów węzłów chłonnych szyi, śródpiersia i górnego piętra jamy brzusznej [10].

Pozostaje wciąż pytanie: czy u chorych z zaawansowanym rakiem przełyku, przez zastosowanie przedoperacyjną chemioterapii lub chemio- i radioterapii, zwiększy się odsetek wykonywanych operacji R0, w porównaniu z operacjami nie poprzedzonymi tego typu leczeniem? Leczenie z użyciem chemioterapii lub chemio- i radioterapii przed operacją, stosowane u chorych z potencjalnie operacyjnymi nowotworami, jak wykazały dotychczas randomizowane, prospektywne badania, nie wpłynęły na zwiększenie ilości wykonywanych operacji o stopniu doszczętności R0 [29, 30]. Pozostaje jednak najlicniejsza grupa chorych z zaawansowanym rakiem przełyku, u których samo leczenie operacyjne łagodzi trudności w polykaniu. W świetle dotychczasowych doświadczeń ta grupa chorych jest najbardziej odpowiednia do stosowania leczenia skojarzonego [14, 28, 30]. Oczekiwany efektem działania leczenia wstępnego u wspomnianych chorych jest zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie (w tym całkowitych), tj. indukcja remisji nowotworu, a tym samym zwiększenie odsetka operacji potencjalnie leczniczych [31].

W przeprowadzonych przez nas badaniach operację R0 wykonano u 3 proc. chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie, u 26 proc. chorych poddanych chemioterapii i operacji oraz u 40 proc. poddanych chemio- i radioterapii przed operacją. Porównując te odsetki w poszczególnych grupach leczniczych stwierdzono, iż zastosowanie leczenia skojarzonego częściej umożliwia wykonanie operacji mikroskopowo radykalnych. Nie ulega też wątpliwości, że możliwość wykonania operacji R0 u chorych poddanych leczeniu skojarzonemu była logicznym następstwem zmniejszenia głębokości nacieku nowotworowego.

Zaobserwowano również statystycznie istotny związek pomiędzy stopniem radykalności wykonanej operacji, a czasem przeżycia chorych. Doszczętność wykonanej operacji okazała się niezależnym, obok stopnia zaawansowania nowotworu, czynnikiem rokowniczym dotyczącym długości przeżycia. Natomiast metoda leczenia nie miała istotnego wpływu na długość przeżycia. Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki 5-letnich przeżyć są gorsze od wyników przytaczanych przez innych autorów [18, 24]. Niewątpliwie wiąże się to z faktem, iż porównano wyniki leczenia, opierając się na niejednorodnym materiale. Należy przez to rozumieć stosowanie różnych kryteriów doboru chorych do grup terapeutycznych pod względem stanu ogólnego, wieku, rasy oraz innych dodatkowych czynników. Być może jest to związane z niezakończoną jeszcze obserwacją całej grupy chorych. Innym wytłumaczeniem może być nierandomizowany charakter badania, który mógł warunkować niejednorodny dobór chorych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Niniejsze badanie wykazało, że zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii lub chemio- i radioterapii u chorych z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym przełyku zwiększa możliwość wykonania operacji mikroskopowo radykalnych, co w istotny sposób wpływa na długość przeżycia chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Baba M, Aikou T, Natsugoe S, Kusana Ch, Shimada M, Kimura S, Fukumoto T. *World J Surg* 1997; 21: 282-6.
2. Gore RM. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 243-63.
3. Bumm R, Wong J. *Dis Esoph* 1994; 7: 151-5.
4. Hermanek P. *World J Surg* 1995; 19: 184-90.
5. Lam KY, Law S, Ma LT, Ong SK, Wong J. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1221-5.
6. Bumm R and Panel of Experts. *Dis Esoph* 1996; 9 (Suppl. 1): 20-9.
7. Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. *Dis Esoph* 1994; 7: 2-13.
8. Lee RB, Miller JL. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 1169-96.
9. Jonker D, Mehran R, Maroun J, Crepeau A. *Dis Esoph* 1999; 12: 144-8.
10. Daly JM, Karnell IH, Menek HR. *Cancer* 1996; 78: 1820-8.
11. Junginer T, Dutkowski P. *Br J Surg* 1996; 83: 1473-7.
12. Siewert JR, Sendler A, Dittler HJ, Fink U, Hofer H. *World J Surg* 1995; 19: 168-77.
13. Jeziorski K, Szawłowski AW. *Pol Przegl Chir* 1998; 70: 873-8.
14. Lerut TE, Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Cuypers P, Van Cleynenbreughel B. *World J Surg* 1994; 18: 379-87.
15. Fumagalli U and Panel of Experts. *Dis Esoph* 1996; 9 (suppl. 1): 30-8.
16. Stein HJ, Fink U, Bartls H, Siewert JR. *Dis Esoph* 1994; 9: 156-61.
17. Fink U, Stein HJ, Wilke H, Roder JD, Siewert JR. *World J Surg* 1995; 19: 198-204.
18. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1118-23.
19. Siewert JR, Butcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-8.
20. Kelsen DP, Minsky B, Smith M, et al. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1352-61.
21. Elis HF, Heatley GJ, Krasna MJ, Williamsson WA, Balogh K. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 836-48.
22. Adachi W, Kaike S, Nimura Y, et al. *World J Surg* 1996; 20: 332-6.
23. Tamin WZ, Davidson RS, Quinlan RM, O'Shea MA, Orr RK, Swanson RS. *Arch Surg* 1998; 133: 722-6.
24. Fink U, Stein HJ, Bochtler H, Roder JD, Wilke HJ, Siewert JR. *Ann Oncol* 1994; 5: 17-26.
25. Kelson DP. *Dis Esoph* 1994; 7: 162-8.
26. Nasierowska-Guttmejer A, Szawłowski A, Falkowski S, Morysiński T, Jastrzębska M, Frączek M, Dziewięska A, Piotrowski P. *Dis Esoph* 1995; 8: 136-41.
27. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. *N Engl J Med* 1997; 337: 161-7.
28. Roul A. and Panel of Experts. *Dis Esoph* 1996; 9 (suppl. 1): 39-55.
29. Imdahl A, Ruckauer KD, Slanina J, Schulte-Monting J, Farthmann EH. *Dig Surg* 1996; 13: 29-33.
30. Roth JA, Pass HL, Flanagan MM, Graeber MM, Rosenberg JC, Steinberg S. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 242-8.
31. Ilson DH, Kelson DP. *Semin Oncol* 1994; 21: 493-507.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. **Andrzej Dąbrowski**
II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej
Akademia Medyczna w Lublinie
ul. Staszica 16
20-081 Lublin