

Zuzanna Guzel

Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Zaawansowany rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Możliwości i wyniki zastosowania współczesnych metod terapeutycznych

Advanced cancer of esophagus and esophago-gastric junction. Applicability and effectiveness of current treatment modalities

STRESZCZENIE

Obecnie istnieje silnie zarysowany pogląd, że rak płaskonabłonkowy i rak gruczołowy przełyku powinny być traktowane jako odrębne jednostki chorobowe, które wymagają różnych strategii leczenia. Propagowane agresywne podejście do leczenia zaawansowanego raka przełyku i raka połączenia przełykowo-żołądkowego ułatwia współcześnie szybki rozwój metod diagnostycznych oraz pojawiające się nowe możliwości terapeutyczne z zastosowaniem metod

skojarzonych. W artykule omówiono podstawowe badania diagnostyczne wykonywane przy podejrzeniu raka przełyku i raka połączenia przełykowo-żołądkowego oraz zasadnicze metody leczenia, do których należą: operacja, radioterapia i chemioterapia. Szczegółowo przedstawiono proponowane obecnie schematy leczenia skojarzonego z uwzględnieniem leczenia przedoperacyjnego.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 1, 17–35

Słowa kluczowe: rak przełyku, napromienianie, chemioterapia, leczenie skojarzone

ABSTRACT

Nowadays we are sure to distinguish in esophageal tissue two tumour entities: squamous-cell cancer and adenocarcinoma. They are differentiated not only by histopathology, but as well by treatment strategy. Aggressive approach to treatment of locally advanced cancer of esophagus and esophago-gastric junction

is enabled by new diagnostic options and treatment modalities, including combined treatment. In this paper current diagnostic procedures will be presented. Available treatment methods and their combinations will be discussed, particularly preoperative setting.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 1, 17–35

Key words: esophageal cancer, irradiation, chemotherapy, combined treatment

WSTĘP

Podejście do leczenia raka przełyku uległo w ostatnich dekadach zasadniczej zmianie. Od postawy rezygnacyjnej dominującej w latach 70. i 80. XX wieku do wdrożenia agresywnego leczenia z wykorzystaniem różnorodnych

metod terapeutycznych, przede wszystkim z udziałem chemioterapii i radioterapii skojarzonych z leczeniem chirurgicznym. Zmiana podejścia na przestrzeni ostatnich lat jest uwarunkowana zarówno rozwojem chemioterapii i udostępnieniem nowych aktywnych schematów leków, jak i zmianą epidemiologii tego

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Zuzanna Guzel
Klinika Nowotworów
Układu Pokarmowego
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 25 33
faks: 22 648 02 19
e-mail: zuza.guzel@interia.pl

nowotworu, na co ma wpływ obserwowany wzrost zachorowań na raka gruczołowego, a co za tym idzie, zmiana profilu pacjentów. Chorzy na raka płaskonabłonkowego przełyku to w polskiej populacji przeważnie osoby obciążone chorobą alkoholową, wieloletni palacze papierosów cierpiący na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, wyniszczeni, niezwracający należytej uwagi na stan własnego zdrowia. Z kolei pacjenci, u których rozpoznany jest rak gruczołowy przełyku, to w dużej części ludzie o wyższym statusie socjalnym, pozbawieni większości obciążeń ze strony układu oddechowego, choć nie sercowo-naczyniowego, w zdecydowanie lepszym stanie odżywienia. Takim chorym z dużo większą śmiałością można zaproponować nowoczesne leczenie: złożone, o długotrwałym przebiegu, obarczone istotnym ryzykiem ostrych odczynów i możliwych powikłań. Pomimo znaczącego postępu w diagnostyce i metodach leczenia onkologicznego (chirurgia, chemioterapia, radioterapia), rozpoznanie nowotworu przełyku wiąże się ze złym rokowaniem. Możliwość wykonania operacji jest szacowana na około 30–50%, jednak wyniki oceniane jako odsetek pacjentów przeżywiających 5 lat po leczeniu są niezadowolające i oscylują pomiędzy 10% a 25% [1–3]. Histologicznie mamy do czynienia z dwoma podstawowymi typami nowotworu o różnicowaniu płaskonabłonkowym lub gruczołowym. Gruczolakoraki z reguły są zlokalizowane w dystalnej części przełyku, a częstość ich występowania wzrasta w ostatnich dekadach, nie tylko w europejskiej, lecz również w polskiej populacji [1, 4, 5]. Obecnie uważa się, że rak płaskonabłonkowy i rak gruczołowy przełyku powinny być traktowane jako odrębne jednostki chorobowe o odmiennej patogenezie, epidemiologii, biologii i rokowaniu, które wymagają różnych strategii terapeutycznych [6].

WYKORZYSTANIE WSPÓŁCZESNYCH METOD DIAGNOSTYCZNYCH

Odważne podejście do leczenia zaawansowanego raka przełyku ułatwia współcześnie szybki rozwój metod diagnostycznych. Dostępne coraz szerzej, również w Polsce, procedury ultrasonografii endoskopowej (EUS, *endoscopic ultrasonography*) czy pozytronowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) sprzyjają lepszej diagnostyce i prawidłowej kwalifikacji chorych do lecze-

nia onkologicznego [7–10]. Wszystko to sprawia, że w obecnych czasach zdecydowanie bardziej optymistyczne są rokowania chorych na raka przełyku co do możliwości zrealizowania proponowanego programu terapeutycznego oraz uzyskania jego trwałych efektów.

Typowymi objawami wskazującymi na poważne zaawansowanie raka przełyku są: upośledzenie przełykania (dysfagia), ból przy przełykaniu (odynofagia), chudnięcie, ból w klatce piersiowej promieniujący do pleców czy krwiopłucie. Wczesne dolegliwości pod postacią uczucia przeszkody przy przełykaniu, pieczenia lub okresowego pobolewania są na tyle niecharakterystyczne, że przeważnie umykają uwadze zarówno chorego, jak i lekarza. Uważa się, że istotna klinicznie dysfagia w stosunku do pokarmów stałych ujawnia się dopiero, gdy dochodzi do zwężenia światła przełyku o połowę, zatem zmiany wczesne, nienaciekające całego obwodu przełyku mogą długo nie dawać niepokojących dolegliwości. Pacjenci z chorobą refluksową, obserwowani z powodu choroby Barreta są poddawani częstszym badaniom diagnostycznym i mają większą szansę na rozpoznanie nowotworu we wczesnym stadium [11].

Podstawowe badania diagnostyczne wykonywane przy podejrzeniu raka przełyku to: konwencjonalne badanie rentgenowskie z kontrastem barytowym lub uropoliną, badanie endoskopowe oraz tomografia komputerowa klatki piersiowej. Badanie rentgenowskie (RTG) pozwala ocenić pasaż przez przełyk i stopień jego upośledzenia, zaleganie kontrastu, rozmiar zwężenia w miejscu nacieku (długość zwężenia i średnica światła w najwęższym miejscu), a także zarys ściany przełyku (nierówność, obecność owrzodzeń). Jest to skuteczne i łatwe badanie, wykorzystywane również przy podejrzeniu obecności przetoki do drzewa oskrzelowego czy śródpiersia. Jednak szczegółowe opisywanie typu raka w obrazie radiologicznym i wnioskowanie na tej podstawie o rokowaniu należy zaliczyć do przeszłości [12]. Tomografia komputerowa pozwala z dużo większą precyzją ocenić zakres zmian w klatce piersiowej oraz jamie brzusznej. Umożliwia, do pewnego stopnia, ocenę stosunków topograficznych samego nacieku przełyku (naciekanie aorty, intymność z lewym przedsionkiem serca, dużymi oskrzelami, tchawicą), pozwala stwierdzić naciekanie przestrzni przedkręgowej oraz dokładnie określić lokalizację i liczbę węzłów chłonnych podejrzanych o obecność przerzutów. Badanie en-

doskopowe z kolei umożliwia precyzyjne określenie lokalizacji nacieku w przełyku (odległość od siekaczy) oraz pobranie wycinków niezbędnych do ustalenia rozpoznania mikroskopowego. Badanie bronchoskopowe jest wymagane u większości chorych w celu wykluczenia przechodzenia nacieku przez ciągłość na drogi oddechowe (w lokalizacji nowotworu w odcinku szyjnym, piersiowym górnym i środkowym) oraz innych nowotworowych ognisk pierwotnych w drogach oddechowych. Rzadziej wykonywane badania typu: jądrowy rezonans magnetyczny (NMR, *nuclear magnetic resonance*), PET-CT czy choćby EUS mają swoje zalety oraz ograniczenia dotyczące głównie dostępności aparatury, umiejętności interpretacji i wykorzystania uzyskanych wyników, a w przypadku ultrasonograficznego badania endoskopowego warunkiem powodzenia jego wykonania jest możliwość przejścia przez naciek, co w zaawansowanej chorobie przeważnie nie jest możliwe [13]. Badania dodatkowe, takie jak: spirometria, elektrokardiografia (EKG), badanie echokardiograficzne wykonywane są w celu oceny wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego przed podjęciem ostatecznej decyzji o leczeniu. Ocena narządów jamy brzusznej za pomocą tomografii komputerowej lub przynajmniej USG również jest konieczna na etapie ustalania stopnia zaawansowania nowotworu.

Coraz powszechniejsze w Polsce badanie PET-CT jest bardzo przydatną opcją diagnostyczną przy kwalifikacji chorych do radykalnego leczenia, w tym do zabiegu chirurgicznego. Umożliwia wykluczenie obecności zmian pozaregionalnych, a co za tym idzie, prawidłową selekcję chorych do leczenia radykalnego [7]. Ta metoda diagnostyczna jest wykorzystywana obecnie również do planowania leczenia napromienianiem, zapewnia bowiem dokładne zlokalizowanie zmian aktywnych metabolicznie, co umożliwia precyzyjne planowanie radioterapii [9, 14]. Przydatność badania PET-CT do oceny wczesnej odpowiedzi na leczenie zachowawcze (głównie chemioterapię) jest aktualnie w orbicie zainteresowania wiodących ośrodków onkologicznych na świecie [15–17]. Część ośrodków preferuje ocenę za pomocą EUS, którego wartość jest potwierdzona w wielu badaniach [15, 18]. Jednak w praktyce klinicznej do monitorowania odpowiedzi na leczenie standardowo wykorzystuje się: konwencjonalne badanie rentgenowskie z kontrastem barytowym oraz tomografię komputerową [19].

PODSTAWOWE METODY LECZENIA

Zasadniczymi metodami leczenia raka przełyku są: operacja, radioterapia i chemioterapia.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Leczenie chirurgiczne było i jest uważane za podstawową metodę leczenia raka przełyku. Niestety, ze względu na zaawansowanie choroby w momencie ustalenia rozpoznania i stan ogólny chorych, zaledwie 1/3 z nich kwalifikuje się do zabiegu z intencją wyleczenia, a ostateczne wyniki leczenia nadal są złe. Podstawową metodą operacyjną jest całkowite lub prawie całkowite wycięcie przełyku wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi. W zależności od lokalizacji guza i zakresu limfadenektomii operacja może być wykonana zarówno z dostępu przez torakolaparotomię lewostronną (dystalna część przełyku piersiowego), torakotomię i cerwikotomię, jak również przez prawostronną torakotomię, laparotomię i cerwikotomię (środkowa i górna część przełyku piersiowego). Zakres usuwania węzłów chłonnych przy resekcji radykalnej raka przełyku nie został rozstrzygnięty w sposób ostateczny [3, 20]. Mimo że z punktu widzenia chirurgii onkologicznej optymalnym zakresem jest limfadenektomia trójpolowa, w wielu krajach Europy i w Stanach Zjednoczonych rutynowo wykonuje się limfadenektomię dwupolową (w zakresie węzłów chłonnych śródpiersia i nadbrzusza) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań. Takie podejście jest z pewnością uzasadnione we wczesnym stopniu zaawansowania nowotworu, o ograniczonym ryzyku wystąpienia zmian przerzutowych w węzłach chłonnych, jednak w Polsce takie sytuacje kliniczne należą do rzadkości. Najczęściej wykorzystywanym narządem do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego pozostaje żołądek, można również w tym celu użyć okrężnicy lub jelita cienkiego. Do tego typu rozległych zabiegów należy radykalna ezofagektomia sposobem Akiyamy (resekcja całkowita piersiowego odcinka przełyku wraz z węzłami chłonnymi nadbrzusza, śródpiersia i szyi, przeciągnięcie żołądka w tunelu zamostkowym lub — rzadziej — w śródpiersiu tylnym, zespolenie przełykowo-żołądkowe na szyi). Pierwszym etapem operacji jest prawostronna torakotomia (lub torakoskopia), podczas której usuwa się przełyk wraz z węzłami chłonnymi śródpiersia i sąsiadującą opłucną, a niekiedy rów-

niez z przewodem piersiowym i fragmentem żyły nieparzystej. Drugim etapem jest laparotomia, czyli otwarcie jamy brzusznej w celu mobilizacji żołądka lub jelita, które po przemieszczeniu do klatki piersiowej będą służyły do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego. Jednocześnie wykonuje się limfadenektomię węzłów chłonnych nadbrzusza — okółopustowych i krzywizny mniejszej żołądka. W trzecim etapie usuwa się węzły chłonne szyjne i nadobojczykowe (limfadenektomia trójpolowa), a pozostawiony kikut przełyku jest zespalany z narządem rekonstrukcyjnym na szyi. Rzadziej stosowana w Polsce procedura operacyjna ezofagektomii przez rozwór przełykowy (tak zwana operacja Ivor-Lewis lub sposobem Orringera) przebiega nieco inaczej. W tym typie operacji dąży się do zmniejszenia powikłań płucnych, nawet kosztem radykalizmu onkologicznego (ograniczona limfadenektomia). Zabieg jest przeprowadzany z ograniczeniem resekcji tkanek śródpiersia i pominięciem limfadenektomii nadbrzusza (resekcja całkowita piersiowego odcinka przełyku bez otwierania klatki piersiowej, zespolenie przełykowo-żołądkowe na szyi) [2, 21–23]. Zabiegi w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego obarczone są wysokim odsetkiem powikłań. Są to rozległe, trudne technicznie operacje wymagające przeprowadzenia przez doświadczony zespół lekarzy. Powikłania po operacji radykalnej występują w 5–40% przypadków. Należą do nich między innymi: wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, zakażenie rany, nieszczelność zespolenia, przetoka czy zwężenie w miejscu zespolenia na szyi. Częstość powikłań pooperacyjnych wzrasta znacząco w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony (przedoperacyjna radiochemioterapia oraz chirurgia). Postuluje się, aby chorych z nowotworami przełyku i żołądka kierować wyłącznie do ośrodków o wyższym stopniu referencyjności w celu zapewnienia im właściwej kwalifikacji do zabiegu, optymalnej procedury operacyjnej wykonanej przez doświadczonych chirurgów i prawidłowej opieki pooperacyjnej [3, 21, 23].

ZASTOSOWANIE RADIOTERAPII I CHEMIOTERAPII

Radioterapia jako metoda samodzielna: teleterapia lub brachyterapia ma zastosowanie wyłącznie jako leczenie paliatywne raka przełyku [24]. Do leczenia radykalnego można zaproponować programy skojarzone: radiochemioterapię definitywną, przedopera-

cyjną lub pooperacyjną. Radiochemioterapia pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku z uwagi na porównywalny efekt odległy w stosunku do radykalnego zabiegu operacyjnego, z jednoczesnym uniknięciem ubocznych skutków okaleczającej operacji (laryngo-faryngo-ezofagektomia z rozległą limfadenektomią). Ponadto leczenie zachowawcze pozostaje dostępne dla chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację, oraz tych, którzy należą do kategorii chorych, „nieoperacyjnych” z powodu chorób współistniejących dyskwalifikujących ich z przeprowadzenia rozległego zabiegu, co, jak wspomniano na wstępie, przy rozpoznaniu tego nowotworu nie należy do rzadkości. W przypadkach gdy mamy do czynienia z nowotworem pierwotnie „nieresekcyjnym”, czyli o zaawansowaniu uniemożliwiającym skuteczne wyleczenie za pomocą operacji, można części chorym zaproponować przedoperacyjne leczenie z udziałem radioterapii i chemioterapii oraz ponowną analizę wskazań do radykalnego zabiegu po ocenie efektów zastosowanej wstępnej procedury terapeutycznej. Ta opcja, aczkolwiek złożona i długotrwała oraz wymagająca od pacjenta dyscypliny i wielotygodniowej współpracy z lekarzami, jest obecnie coraz częściej oferowana chorym, co wynika zarówno ze stopnia wyjściowego zaawansowania choroby, wspomnianego już profilu pacjentów, jak i zachęcających odległych wyników leczenia publikowanych w światowej literaturze oraz dobrych własnych doświadczeń ośrodków onkologicznych przeprowadzających to leczenie. Pomimo braku wątpliwości, że w przypadkach zaawansowanych chorzy nie będą trwale wyleczeni przy zastosowaniu tylko jednej metody terapeutycznej, obecnie nie ma ustalonego światowego czy europejskiego konsensusu w sprawie wyboru optymalnego sposobu leczenia tego nowotworu. Różne kombinacje dostępnych metod mają zastosowanie uzależnione od sytuacji klinicznej, a o wyborze leczenia decydują, poza stopniem zaawansowania choroby czy wydolnością chorego, możliwości i preferencje ośrodka onkologicznego. Rozwój nowoczesnych metod planowania i leczenia za pomocą radioterapii, jaki dokonał się w ostatnich latach między innymi poprzez: zastosowanie PET-CT, napromieniania wiązką o modulowanym natężeniu dawki (IMRT, *intensity modulated radiotherapy*), radioterapii sterowanej obrazem (IGRT, *image guided radiotherapy*) w istotny sposób zmienił podejście do radykalnego leczenia raka przełyku. Stan-

dardowo napromienianie nadal jest planowane jako leczenie konformalne (trójwymiarowe) w oparciu o obrazy z tomografii komputerowej i przy zachowaniu zgodności oznaczania obszarów zainteresowania z wytycznymi protokołu Międzynarodowej Komisji ds. Jednostek Promieniowania i Pomiarów (ICRU, *International Commission on Radiation Units and Measurements*) [25, 26]. Również przed leczeniem z udziałem chemioterapii otwierają się ciekawe perspektywy. Proponowana przez Cunninghama na bazie wyników badania *The Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy* (MAGIC) [27] chemioterapia „okołooperacyjna” z zastosowaniem schematu trójlekowego ECF (epirubicyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl) znalazła uznanie w leczeniu gruczolakoraków dolnego odcinka przełyku i wpustu, stwarzając nowe możliwości terapeutyczne.

OCENA ZAAWANSOWANIA NOWOTWORU I PLANOWANIE LECZENIA

Dokładne umiejscowienie zmian w przełyku i szczegółowe określenie lokalizacji zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych ma fundamentalne znaczenie dla zaplanowania procedur terapeutycznych, w tym prawidłowych obszarów do napromieniania oraz zakresu resekcji chirurgicznej.

Warto przypomnieć, że przełyk rozpoczyna się na wysokości dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej w odległości 15–16 cm od siekaczy i rozciąga aż do wpustu, który znajduje się w odległości 40–42 cm od siekaczy. Według klasyfikacji klinicznej nowotworów: TNM (*tumor, nodes, metastases*) oraz Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10, *International Classification of Diseases*) [28] przełyk dzieli się na następujące odcinki: szyjny (od dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej do wcięcia nadmostkowego \leq do 18 cm) i piersiowy (część górna od wcięcia mostka do rozwidlenia tchawicy, czyli C6–Th4 \leq 24 cm; część środkowa \leq 32 cm; część dolna do połączenia przełykowo-żołądkowego \leq 40–42 cm) (tab. 1). Okoliczne węzły chłonne to: dla przełyku w odcinku szyjnym węzły szyjne i nadobojczykowe, a dla przełyku w odcinku piersiowym węzły chłonne śródpiersia i okołożołądkowe, z wyłączeniem trzewnych. Obecność przerzutów do węzłów chłonnych stanowi poważny problem terapeutyczny. Wykazano, że przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych powstają wcześniej i są obecne u 70–80% chorych

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 raka przełyku w poszczególnych lokalizacjach

C15.0	Przełyk szyjny (\leq 18 cm)
C15.1	Przełyk piersiowy
C15.2	Przełyk brzuszny
C15.3	Przełyk 1/3 górna (18–24 cm)
C15.4	Przełyk 1/3 środkowa (24–32 cm)
C15.5	Przełyk 1/3 dolna (32–40 cm)
C15.8	Przekraczający granice
C15.9	Przełyk niesklasyfikowany

na zaawansowanego raka przełyku [29, 30]. Prawdopodobieństwo zajęcia węzłów chłonnych zależy zarówno od długości, jak i głębokości nacieku w ścianie przełyku. Uważa się, że przy zaawansowaniu guza pierwotnego T2 węzły zajęte są w 30% przypadków, dla T3 w 40–50%, a przy długości zmiany nowotworowej w przełyku ponad 5 cm obecne są aż w 90% przypadków [29, 31]. Ponieważ w przełyku dominuje wzdłużny, a nie okrężny drenaż chłonny, sprawia to, że w węzłach chłonnych nadbrzusza i pnia trzewnego również często występują przerzuty. Obserwuje się je u 10% chorych z guzem zlokalizowanym w odcinku szyjnym i piersiowym górnym, u ponad 40% osób z guzem w części piersiowej środkowej i u nawet 60% pacjentów z guzem w części piersiowej dolnej [29]. Obecność przerzutowych zmian w węzłach chłonnych istotnie implikuje rokowanie chorych na raka przełyku. Ich szczególne znaczenie rokownicze znalazło, po latach dysput i sporów w literaturze, odzwierciedlenie w aktualnej klasyfikacji TNM [28]. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych są w obowiązującej obecnie klasyfikacji oznaczone w następujący sposób: kategoria N1: 1–2 węzły, N2: 3–6 węzłów, N3: ponad 6 węzłów z przerzutami, co w jednoznaczny sposób pozwala zakwalifikować chorego do właściwej grupy rokowniczej i, co za tym idzie, odpowiedniej metody leczenia. U około 70% chorych w chwili postawienia rozpoznania raka przełyku jest on już w zaawansowanym stadium (T3/T4 N+). W przeważającej części osoby te nie kwalifikują się do pierwotnego zabiegu operacyjnego. Przy użyciu napromieniania z pól zewnętrznych można jednak w tych przypadkach uzyskać kontrolę miejscową guza, poprawę dysfagii, również poprawę przeżycia. W celu osiągnięcia

możliwie trwałego efektu niezbędna jest optymalizacja metody leczenia i połączenie napromieniania z chemioterapią. Którą metodę leczenia wybrać? Jak wspomniano na wstępie, nie ma niestety w obecnej dobie jasnych wytycznych. Opieranie się na danych z piśmiennictwa wnosi element niepewności. Wyniki publikowanych prac są zróżnicowane i nie pozwalają na jednoznaczne sformułowanie klarownych wytycznych postępowania w praktyce klinicznej. Opublikowane wyniki badań z randomizacją, a nawet ich metaanalizy są kontrowersyjne. Część doniesień wskazuje na skuteczność przedoperacyjnej chemioterapii, inne sugerują wyższość chemioradioterapii, kolejne dokumentują brak różnic w rokowaniu, niezależnie od wyboru metody leczenia. Znane są przyczyny tych, niewielkich w sumie, różnic w wynikach badań. Należą do nich przede wszystkim: heterogenne grupy pacjentów, mieszanie w badaniach grup chorych o różnym typie nowotworu (rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak), wspólne analizowanie chorych na raka przełyku i wpustu oraz chorych leczonych różnymi schematami radioterapii i chemioterapii. Wnikliwa analiza materiału oraz wyników leczenia w każdym z badań pozwala ustalić podgrupę tych, którzy odnoszą rzeczywistą korzyść z leczenia przeprowadzonego według danego schematu, jednak ich wyodrębnienie i szczegółowe zidentyfikowanie czynników prognostycznych, które ułatwiłyby kierowanie pacjentów do leczenia za pomocą najskuteczniejszej konfiguracji dostępnych metod, nadal nie jest możliwe. Obecnie wiadomo już, że wyniki badań dotyczące chorych na raka płaskonabłonkowego powinny być analizowane oddzielnie od wyników dotyczących pacjentów chorych na gruczolakoraka [6]. Natomiast istotną przeszkodą w ocenie wyników, niezależnie od typu nowotworu, jest trudność w obiektywnym i wiarygodnym ustaleniu stopnia odpowiedzi na leczenie zachowawcze.

LECZENIE SKOJARZONE RADIOCHEMIOTERAPIĄ Z INTENCJĄ RADYKALNĄ ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU

Wstępne wyniki badań dotyczące chorych z nieresekcyjnym rakiem przełyku wykazały, że zastosowanie napromieniania wraz z chemioterapią opartą na połączeniu cisplatyny i 5-fluorouracylu korzystnie wpływa na poprawę kontroli miejscowej i odsetka przeżycia [31–34]. Połączenie 2 typów terapii: miejscowej (radioterapia) i systemowej (chemioterapia)

ma kluczowe znaczenie w uzyskaniu pozytywnego efektu leczenia. Istotnym aspektem pozostaje tutaj efekt „radiouczulenia” komórek nowotworowych przez zastosowane substancje chemiczne. Nie jest do końca jasne, czy wypadkowy efekt terapeutyczny zaproponowanej kombinacji radiochemioterapii w raku przełyku wynika z sumowania się efektu metod częściowo skutecznych, czy też jest wynikiem synergizmu w ich oddziaływaniu. Wiadomo natomiast, że niektóre leki, jak na przykład: 5-fluorouracyl, cisplatina i mitomycyna C wykazują w połączeniu z napromienianiem efekt więcej niż tylko sumaryczny. Prawdopodobne mechanizmy takiej interakcji dotyczą zahamowania naprawy uszkodzeń subletalnych wywołanych napromienianiem lub modyfikacji efektu tlenowego [35]. Dotychczas nie udało się opracować modelowego schematu kojarzenia metod zachowawczego leczenia raka przełyku. Literatura obfituje w optymistyczne doniesienia na temat odpowiedzi miejscowej guza na leczenie skojarzone. I tak, odsetek całkowitych regresji nacieków po leczeniu cytowanym w piśmiennictwie wynosi przykładowo: 74% [36], 68% [32], 60% [37], 47% [34]. Niestety, pomimo zastosowania na szerszą skalę skojarzonego leczenia raka przełyku z użyciem radiochemioterapii, odsetek miejscowych niepowodzeń nadal sięga 50%. Przetrwiał guz lub miejscowy nawrót stwierdza się u 45–85% leczonych, odległe przerzuty u 36–50%, nawrót w węzłach chłonnych szyi lub śródpiersia w 10–43% przypadków [38–41]. Sugeruje to konieczność prowadzenia agresywnej terapii mającej na celu rzeczywistą poprawę odległych efektów leczenia. W celu uzyskania lepszej miejscowej kontroli guza poszukuje się skutecznych metod podwyższenia dawki napromieniania lub zwiększenia jej biologicznej efektywności. Dotychczas najczęstszym dążeniem była eskalacja dawki napromieniania przy utrzymaniu akceptowalnego poziomu uszkodzenia zdrowych tkanek. Można ją osiągnąć poprzez brachyterapię doprzelykową [36, 37, 42, 43] lub precyzyjne napromienianie konformalne z pól zewnętrznych, ze szczególnym uwzględnieniem tolerancji otaczających narządów krytycznych [44–47]. Brachyterapia w leczeniu raka przełyku była stosowana już w latach 50. XX wieku. Wraz z rozwojem endoskopii i technik typu *afterloading* procedura leczenia jest obecnie prostsza i mniej ryzykowna zarówno dla chorego, jak i dla personelu. Te osiągnięcia spowodowały ponowny wzrost zainteresowania brachyterapią stosowaną w le-

czeniu raka przełyku. Podstawową zaletą tej metody leczenia jest szybki spadek dawki wraz ze wzrostem odległości od źródła, co umożliwia podanie wysokiej dawki na ścianę przełyku przy minimalnym ryzyku toksyczności dla otaczających tkanek zdrowych, a w szczególności rdzenia kręgowego [48, 49]. Brachyterapia stosowana samodzielnie nie może być jednak leczeniem radykalnym sama w sobie, gdyż zasięg choroby rzadko jest ograniczony wyłącznie do ściany narządu. W leczeniu radykalnym zastosowanie brachyterapii ma na celu podwyższenie dawki skierowanej na guz pozostały po uprzedniej teleterapii. Częstym problemem klinicznym w tych przypadkach okazuje się niedostateczne objęcie dawką z brachyterapii resztkowego guza i związany z tym utrzymujący się niekorzystny odsetek niepowodzeń miejscowych [42, 50, 51]. Jak wspomniano, badania z randomizacją prowadzone na początku lat 90. XX wieku dały wyniki, które przekonały świat medyczny o skuteczności skojarzonego leczenia zachowawczego zaawansowanego raka przełyku. Kanon postępowania terapeutycznego ustalił Herscovica [33], publikując w 1992 roku wyniki badania z randomizacją, w którym porównywał efekt leczenia samym napromienianiem z napromienianiem skojarzonym z chemioterapią. Po leczeniu skojarzonym, przeżycie pięcioletnie zaobserwował u 27% chorych w stosunku do 0% po samodzielnym napromienianiu; przetrwały zmianę w przełyku natomiast odpowiednio u 25% i 40% chorych. Wyniki pracy wskazywały niezbicie, że dzięki leczeniu skojarzonemu uzyskano poprawę kontroli miejscowej i wydłużenie przeżycia chorych w stosunku do efektów samodzielnej radioterapii. Jednak nie udało się zmniejszyć częstości odległych przerzutów w całym okresie obserwacji. Po tym doniesieniu radiochemioterapia została przyjęta za standard leczenia nieresekcyjnego raka przełyku. Zastosowany przez Herscovica schemat obejmował napromienianie do dawki całkowitej 50 Gy we frakcjach po 2 Gy (30 Gy na obszar przełyku i węzłów chłonnych od okolic nadobojczyków do wpustu, następnie podwyższenie dawki na guz przełyku 20 Gy z marginesem wzdłużnym 5 cm i bocznym 2 cm) i chemioterapię złożoną z 5-fluorouracylu w dawce 1000 mg/m²/dobę we wlewie ciągłym przez 4 pierwsze doby leczenia, cisplatynę w dawce 75 mg/m² w pierwszej dobie. Następne kursy chemioterapii podawane były w 5., 8. i 11. tygodniu leczenia. W kolejnych raportach z 1997 i 1999

roku, analizujących losy chorych poddanych tej terapii [38, 52], autor podsumował ostateczne wyniki (choroba przetrwała po leczeniu skojarzonym u 25% v. 37% po samej radioterapii, wznova miejscowa jako pierwsze niepowodzenie u 15%, wznova miejscowa i odległe przerzuty u 5%). W sumie u 45% chorych po leczeniu skojarzonym wystąpiło niepowodzenie, przeżycie pięcioletnie oszacowano na 27%. Należy przyznać, że pomimo wielu lat, jakie upłynęły od publikacji wyników tego badania i licznych prób uzyskania lepszych odległych efektów zachowawczego leczenia zaawansowanego raka przełyku, nie udało się w znaczący sposób poprawić prezentowanych przez Herscovica wyników. Wypada wspomnieć o kilku znaczących próbach, jakie zostały podjęte pod koniec lat 90. XX wieku, a mianowicie o publikacji Gaspara [43], który podawał wyniki badania II fazy *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 92-07), w którym dążono do zmniejszenia odsetka miejscowych niepowodzeń leczenia chemioradioterapią przez eskalację dawki napromieniania metodą brachyterapii (3 frakcje po 5 Gy w 8., 9., 10. tyg. leczenia, w 8. tyg. podane razem z chemioterapią). W 73% przypadków uzyskano remisję całkowitą zmiany w przełyku. Po 2 latach u 63% leczonych utrzymywała się zadowolająca kontrola miejscowa. Jednak pomimo spektakularnej kontroli miejscowej, nie uzyskano dalszej poprawy przeżycia, a nasilona toksyczność (odczyn III stopnia u 58%, IV stopnia u 26% chorych, w tym przetoki w 12% przypadków) sprawiła, że ostatecznie leczenie tym schematem nie było rekomendowane. Kolejne próby, tym razem intensyfikacji chemioterapii, prezentowane w badaniu II fazy RTOG 90-12 — INT 0122 [34] polegały na wydłużeniu wlewu 5-fluorouracylu z 4 do 5 dni i podaniu 3 kursów chemioterapii przed skojarzoną radiochemioterapią. Spowodowało to wzrost śmiertelności związanej z leczeniem (9% v. 2%). Aż 31% chorych nie ukończyło chemioterapii neoadjuwantowej, niepowodzenia miejscowe obserwowano u 39%, odległe u 24% pacjentów. W badaniu III fazy RTOG 94-05 — INT 0123 [40] proponowano zwiększenie dawki całkowitej napromieniania z 50,4 Gy do 64,8 Gy (we frakcjach po 1,8 Gy). W tym przypadku niepowodzenia miejscowe po leczeniu były obecne u 52% chorych (w tym przetrwała zmiana u 33%), a obserwowane przeżycia dwuletnie nie wzrosły znacząco (40% w tej pracy, 36% w pracy Herscovica). Podsumowano, że eska-

lacja dawki radioterapii w tym schemacie leczenia skojarzonego nie daje poprawy przeżycia i poprawy kontroli miejscowej. Proponowana przez autorów dawka 50 Gy frakcjonowana po 1,8 Gy nie została jednak powszechnie przyjęta do leczenia radykalnego chemioradioterapią, natomiast znalazła zastosowanie w napromienianiu przedoperacyjnym, gdyż powoduje późne odczyny popromienne o mniejszym natężeniu i jest związana z niższym ryzykiem operacyjnym, przy podobnym odsetku odpowiedzi patologicznych ze strony guza [53, 54]. W 2003 roku Wong [55] opublikował analizę wielowariantową 13 badań z randomizacją, z której wynikało, że jednoczasowa, a nie sekwencyjna chemioradioterapia daje lepsze wyniki kontroli miejscowej (redukcja ryzyka nawrotu o 12%) i poprawę przeżycia (o 8% w ciągu 2 lat), powinna zatem być leczeniem z wyboru u chorych leczonych zachowawczo. Takie postępowanie należy więc uważać za rekomendowane. Jednak próby zwiększenia miejscowej kontroli za pomocą radioterapii wiązkami zewnętrznymi (w odróżnieniu od brachyterapii) nie zostały zakończone. Testowane w różnych ośrodkach alternatywne schematy frakcjonowania napromieniania — hiperfrakcjonowanie i frakcjonowanie przyspieszone [47, 56–58] nie wykazały dodatniego wpływu na przeżycie odległe i kontrolę miejscową, natomiast wyraźnie nasilały ostre odczyny popromienne. Wprowadzenie nowych technik radioterapii, jak IMRT, odznaczające się szczególnie wysoką skutecznością w leczeniu nowotworów głowy i szyi, nie wykazało jak dotąd ewidentnego zysku terapeutycznego dla raka przełyku w odcinku piersiowym [46], natomiast celowe jest zastosowanie tej techniki w lokalizacji nacieku w odcinku szyjnym [44, 45, 59] prawdopodobnie z uwagi na pewne podobieństwo choroby do raka gardła dolnego.

Może się to wydawać nieprawdopodobne, ale nadal nierozwiązanym problemem pozostaje określenie zakresu obszaru wymagającego objęcia napromienianiem. Dotyczy to w szczególności napromieniania elektywnego węzłów chłonnych, z uwagi na częste zajęcie węzłów pod przeponą. Powiększanie objętości napromienianej zdecydowanie pogarsza tolerancję leczenia, często uniemożliwiając przeprowadzenie chorego przez całość zaplanowanej terapii. Opublikowane w ostatnim czasie wyniki badania Kuai-Le Zaho [60] sugerują brak uzasadnienia napromieniania elektywnego węzłów chłonnych raka przełyku. U chorych w tym ba-

daniu, w którym obszar napromieniania ograniczono wyłącznie do zmian patologicznych, nawrót choroby, głównie loko-regionalny, stwierdzono u 74%, z czego u 44% w obrębie obszaru napromieniania (*in-field*), u 46% pacjentów wystąpiły odległe przerzuty, a tylko u 8% izolowany nawrót poza obszarem napromienianym. Podobnie Park i Stushke [61, 62] wskazują na konieczność dalszego poszukiwania metod zwiększenia skuteczności leczenia samego guza pierwotnego z uwagi na niezmiennie wysokie ryzyko nawrotu miejscowego.

Reasumując, leczenie skojarzone chemioradioterapią zaawansowanego raka przełyku daje poprawę połykania u około 90% leczonych. Efekt ten znika u prawie połowy z nich wskutek wznowy miejscowej lub popromiennego zwężenia przełyku. Problemy z kontrolą miejscową po radioterapii są spowodowane łatwym przechodzeniem nacieku przez całą grubość ściany przełyku (brak surowicówki), poważnym ryzykiem wystąpienia perforacji po wysokich dawkach radioterapii (eskalacja dawki za pomocą tele- lub brachyterapii), rozległością nacieku wzdłuż przełyku (duża objętość przełyku w obszarze wysokiej dawki), a także obecnością przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia u większości chorych (dalsze powiększenie objętości napromieniania wysoką dawką) oraz ogólnie złym stanem odżywienia i wydolności chorych, co jest spowodowane współistniejącymi chorobami, pogarszającymi tolerancję leczenia. Brachyterapia, choć teoretycznie zasadna, nie okazała się poprawiać wyników leczenia w porównaniu z teleterapią skojarzoną z leczeniem chemicznym, zwiększając ryzyko powikłania przetoką. Obecnie odchodzi się od tej metody w leczeniu radykalnym. Podobnie napromienianie przyspieszone nie dało poprawy wyleczeń miejscowych ani przeżycia chorych, natomiast skutkowało wzrostem ostrych odczynów popromiennych w przełyku. Stosowanie IMRT okazało się przydatne tylko dla wąskiej grupy chorych; rozkład dawki w płucach oraz ruchomość narządów w obrębie klatki piersiowej nie sprzyja rutynowemu stosowaniu tej metody leczenia.

KOJARZENIE CHEMIOTERAPII I RADIOTERAPII Z ZABIEGIEM CHIRURGICZNYM

Leczenie neoadjuwantowe

Niesatysfakcjonujący efekt zabiegu chirurgicznego oraz wysoki odsetek niepowodzeń miejscowych po leczeniu skojarzonym chemio-

radioterapią skłoniły do poszukiwania nowych rozwiązań, połączenia leczenia zachowawczego z następującą po nim planową operacją. W badaniu Forastiere [63] wykazano istotną poprawę przeżycia u chorych leczonych w ten sposób (2 lata — 55%, 5 lat — 34%). Spośród chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie przedoperacyjne, 5 lat przeżyło aż 60%. Radiochemioterapia stała się przedmiotem aktywnego zainteresowania jako leczenie przedoperacyjne mające na celu osiągnięcie maksymalnej kontroli miejscowej i poprawę przeżycia, pomimo kosztu w postaci podwyższonej toksyczności ogólnej i zwiększonej śmiertelności okołoperacyjnej.

Istnieją liczne przesłanki do stosowania leczenia poprzedzającego zabieg z udziałem chemioterapii lub jednoczesnej radio- i chemioterapii. Należą do nich między innymi: oddziaływanie leczenia na tkanki dobrze utlenowane, co zwiększa jego skuteczność terapeutyczną, potencjalna poprawa resekcyjności poprzez zmniejszenie masy guza po leczeniu przedoperacyjnym — może to wpłynąć na większą skuteczność operacji poprzez umożliwienie usunięcia całej tkanki nowotworu (resekcja mikroskopowo radykalna R0) [64, 65]. Kolejną zaletą jest eliminacja potencjalnego opóźnienia w leczeniu systemowym spowodowanego zabiegiem oraz możliwość uzyskania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne badaniem histopatologicznym, co określa celowość jego kontynuacji po zabiegu. Sugeruje się również wpływ leczenia neoadjuwantowego na poprawę odsetka przeżycia całkowitego i wolnego od nawrotu nowotworu, przede wszystkim poprzez zwiększenie możliwości wykonania radykalnych resekcji oraz zniszczenie mikroskopowych ognisk nowotworu poza polem operacyjnym. Pierwsze istotne badanie z randomizacją z zastosowaniem leczenia przedoperacyjnego przeprowadził w 1996 roku Walsh [66] na materiale chorych z rakiem gruczołowym wprstu i przełyku. W badanej grupie leczonej przedoperacyjnie zastosował radioterapię w podwyższonych dawkach frakcyjnych z chemioterapią 5-fluorouracylem i cisplatyną. Odpowiedź całkowitą, potwierdzoną badaniem histopatologicznym po resekcji przełyku, uzyskano u 25% chorych z ramienia eksperymentalnego, a przeżycie 3 lat u 37% w stosunku do 7% u chorych poddanych wyłącznie operacji. Pomimo krytyki badania, głównie za gorsze od przeciętnych wyniki przeżycia chorych w grupie z samodzielną operacją, praca ta stała się

punktem wyjścia dla wielu kolejnych badań z użyciem leczenia przedoperacyjnego. Kluczowe znaczenie dla powodzenia terapii ma stopień regresji guza uzyskany poprzez leczenie przedoperacyjne. Dane zawarte w piśmiennictwie wskazują na odsetek całkowitych remisji potwierdzonych w badaniu patologicznym w 13–40% przypadków, co zdecydowanie zwiększa szanse na wykonanie zabiegu radykalnego (resekcja R0). Mediana przeżycia po tak skojarzonym wieloetapowym leczeniu wynosi 12–31 miesięcy [63, 64, 67]. Niestety, towarzyszy temu zwiększona toksyczność leczenia, w szczególności podwyższona śmiertelność okołoperacyjna (5–10%) [68, 69]. Aby ostatecznie potwierdzić pozytywny efekt tak obciążającego leczenia i wykazać celowość kojarzenia poszczególnych metod terapeutycznych, na przestrzeni lat opublikowano wiele podsumowujących wyniki metaanaliz. Analiza 9 badań z randomizacją [70] wykazała poprawę trzyletniego przeżycia i obniżenie ryzyka nawrotu miejscowego po leczeniu skojarzonym (całkowitą regresję patologiczną zdefiniowano u 21% chorych). Podobne wyniki przedstawili Fiorica [71] i Hejna [72]. Jednak kolejna metaanaliza badań z randomizacją z zastosowaniem chemioradioterapii przedoperacyjnej [73] nie wykazała znamiennej różnicy przeżycia na korzyść leczenia skojarzonego, jedynie zaznaczoną tendencję poprawy przeżycia. Potwierdzono natomiast podwyższoną do 10–20% śmiertelność okołoperacyjną. Z analizy 42 badań z randomizacją i 2 metaanaliz przeprowadzonej w 2003 roku [74] wynikało, że istnieją umiarkowanie mocne dowody, że przedoperacyjna chemioradioterapia wpływa na poprawę przeżycia chorych z resekcyjnym rakiem przełyku. W 2004 roku ukazała się kolejna metaanaliza badań z randomizacją [75]. Podsumowano w niej wpływ leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego u chorych z resekcyjnym rakiem przełyku piersiowego o utkaniu mikroskopowym raka płaskonabłonkowego lub gruczolakoraka. Analizie poddano 34 badania z randomizacją i 6 metaanaliz. Jedynie przedoperacyjna chemioradioterapia miała wpływ na poprawę przeżycia chorych, ale u chorych z resekcyjnym rakiem piersiowego odcinka przełyku postępowaniem standardowym pozostał sam zabieg chirurgiczny. Tymczasem w innych doniesieniach [41, 76] wskazywano, iż przedoperacyjna chemioradioterapia i operacja dają najlepsze wyniki przeżycia całkowitego chorych, obniżając odsetek nawrotów lokoregionalnych

i zmiennie poprawiając przeżycie w porównaniu z samą operacją, mimo braku wpływu na odsetek odległych przerzutów. W 2010 roku autorzy publikacji z 2004 roku dokonali uaktualnienia wniosków [77] w związku z pojawieniem się nowych wyników badań (8 nowych badań klinicznych, 7 metaanaliz). Celem powtórnej analizy było stwierdzenie, czy chorzy z resekcyjnym rakiem przełyku powinni otrzymywać przed- lub pooperacyjne leczenie. Wnioski sformułowano następująco: przedoperacyjna chemioradioterapia oparta na cisplatinie jest leczeniem rekomendowanym dla chorych z pierwotnie resekcyjnym rakiem przełyku. Alternatywą możliwą do rozważenia, według autorów, jest zastosowanie samej przedoperacyjnej chemioterapii, koniecznie z udziałem programów z cisplatiną. Takie postępowanie jest obecnie również proponowane chorym w wyspecjalizowanych polskich ośrodkach. Dotyczy to zarówno chorych na raka płaskonabłonkowego, jak i gruczolowego, choć istnieją dane [78], że poprawa rokowania dotyczy w zasadzie wyłącznie chorych z rozpoznaniem gruczolaka, podczas gdy pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym nie odnoszą spodziewanej korzyści z leczenia przedoperacyjnego.

Przedoperacyjne zastosowanie chemioterapii w raku gruczolowym zyskało ostatnio wiele zainteresowania dzięki publikacji Cunnighama [27]. Przeprowadzone przez niego badanie *National Cancer Research Institute MAGIC* obejmowało chorych z pierwotnie resekcyjnym rakiem żołądka, połączenia przełykowo-żołądkowego i dolnego odcinka przełyku. Wśród pacjentów włączonych do badania 14% miało rozpoznanie gruczolaka przełyku. Chorzy odnieśli istotną korzyść z leczenia przedoperacyjnego w postaci zmniejszenia masy nacieku nowotworowego. Uzyskane wyniki wskazywały na znaczącą poprawę odsetka przeżycia pięcioletniego z 23% dla chorych wyłącznie operowanych do 36,3% w grupie poddanej chemioterapii okołoperacyjnej. Z kolei Stahl [79] po przeprowadzeniu badania z randomizacją wśród 119 chorych na zaawansowanego (cT3 i cT4) gruczolaka przełyku i wpustu, u których przedoperacyjnie stosowano chemioterapię lub chemioradioterapię, doszedł do wniosków, że przedoperacyjna chemioradioterapia w porównaniu z chemioterapią istotnie poprawia wyniki leczenia (odsetek patologicznych remisji całkowitych 2% v. 15,6%, przeżycie całkowite 3 lata: 27,7% v. 47,7%). Niestety, badanie zakończono

przedwcześnie, nie uzyskując zakładanej wyjściowo liczby chorych, co umożliwiłoby wykazanie istotności statystycznej. W metaanalizie Gebkiego [80] porównano wyniki leczenia przedoperacyjnego z zastosowaniem samej chemioterapii (8 badań, 1724 chorych) i chemioradioterapii (10 badań z randomizacją, 1209 chorych). Wykazano poprawę absolutną przeżycia pięcioletniego w stosunku do samodzielnej operacji wynoszącą 13% po leczeniu skojarzonym chemio- i radioterapią (dla obu typów utkania mikroskopowego) i 7% po chemioterapii (szczególnie dla gruczolaka).

Choć dotychczasowa wiedza na temat pozytywnej roli leczenia przedoperacyjnego zasadniczo opiera się na wynikach metaanaliz, nie wykazano w nich jednoznacznej przewagi poszczególnych schematów kojarzenia metod terapeutycznych. W efekcie nadal nie dysponujemy klarownymi wytycznymi, co do postępowania terapeutycznego [81]. W wielu badaniach dowiedziono natomiast, że tak naprawdę beneficjentami leczenia skojarzonego z zabiegiem chirurgicznym są chorzy na raka gruczolowego, podczas gdy pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym nie odnoszą ewidentnej korzyści [76]. Wskazują na to między innymi wyniki 2 badań z randomizacją [67, 82], w których analizowano, czy po zastosowaniu chemioradioterapii na pierwotnie resekcyjny guz przełyku (utkanie raka płaskonabłonkowego) operacja jest nadal potrzebna. Badanie *Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive (FFCD 9102)* [67] przeprowadzone wśród 445 chorych, którzy otrzymywali wyjściowo skojarzoną chemioradioterapię, a następnie ci z nich, którzy odpowiedzieli na leczenie, byli randomizowani do operacji lub kontynuacji leczenia zachowawczego. Analiza wyników wykazała, że chorzy, którzy wyjściowo otrzymywali leczenie zachowawcze, powinni je kontynuować i nie być poddawani operacji. W badaniu Stahla [82], w którym porównano efektywność chemioradioterapii w stosunku do połączenia tej metody z zabiegiem chirurgicznym, nie wykazano wyższości w łączeniu metod (przeżycie 3 lat 31% v. 24%). Jedynym czynnikiem prognostycznym w analizie wielowariantowej Coxa okazała się odpowiedź na leczenie przedoperacyjne. Chorzy z częściową i całkowitą regresją osiągnęli odsetek przeżycia 3 lat wynoszący ponad 50% niezależnie od typu dalszego leczenia, natomiast pacjenci bez odpowiedzi na leczenie rokowali znacząco gorzej — przeżycie 3 lat nie przekraczało 10%, ale jeżeli zostali poddani operacji radykalnej (resekcja R0), obserwowano

no wyraźny wzrost odsetka przeżywających 3 lata do 32%. Aktualne stanowisko w sprawie skojarzonego leczenia raka płaskonabłonkowego przełyku jest ostrożne co do roli zabiegu w sytuacjach, gdy uzyskano znaczącą odpowiedź na leczenie przedoperacyjne. Biorąc zatem pod uwagę wyniki leczenia dotyczące wyłącznie raka płaskonabłonkowego przełyku [67, 82], jeżeli uzyskamy całkowitą odpowiedź kliniczną na chemioradioterapię, nie ma obecnie mocnych wskazań do zastosowania operacji, gdyż z obu tych publikacji wynika, że zmniejsza ona jedynie odsetek niepowodzeń miejscowych, nie wpływając na przeżycie odległe. Natomiast zabieg chirurgiczny może mieć zastosowanie jako postępowanie ratunkowe dla chorych bez satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie zachowawcze (ocena w biopsji). Nie ma jednak zgodności co do takiego algorytmu postępowania. Część autorów nadal podkreśla niezbędność wykonania operacji, wskazując na wysoki odsetek nawrotów w obrębie przełyku, nawet u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję zmian patologicznych po leczeniu zachowawczym [61, 83]. Zasadniczym problemem, podkreślanym przez wszystkich autorów badających to zagadnienie, jest wybór metod diagnostycznych umożliwiających prawidłową identyfikację chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie zachowawcze. Stopień regresji oceniony za pomocą badania endoskopowego lub PET-CT jest bowiem istotnym czynnikiem rokowania co do dalszego życia [35, 84–86]. Niestety żadna z proponowanych metod diagnostycznych nie okazała się dotychczas idealna. Badanie EUS nie jest doskonałym narzędziem do oceny odpowiedzi na leczenie. W pracy Kalha [87] wykazano, że prawidłowa ocena stopnia zaawansowania guza pierwotnego dotyczy zaledwie 30% przypadków, a zmian węzłowych — 50%. Lepszą skuteczność wykazuje PET-CT. Istnieje wiele współczesnych badań wskazujących, że odpowiedź metaboliczna FDG-PET, oceniana według względnego obniżenia wskaźnika wychwyty znacznika, koreluje częściowo z odpowiedzią histopatologiczną zarówno dla raka płaskonabłonkowego, jak i gruczołowego przełyku [15, 16, 84, 88, 89]. Podobnie w raku połączenia przełykowo-żołądkowego odpowiedź metaboliczna guza uważana jest za dobry wskaźnik rokowniczy co do przeżycia (czas przeżycia 3 lat 70% v. 35% bez odpowiedzi metabolicznej) [85]. W ocenie odpowiedzi na leczenie zachowawcze przewiduje się dalszy rozwój tych metod,

co ma umożliwić podejmowanie bardziej trafnych decyzji terapeutycznych.

Niestety, pomimo wieloetapowego leczenia, nadal nie wykazano jego wyraźnego korzystnego wpływu na częstość występowania odległych przerzutów nowotworu, niezależnie od typu utkania mikroskopowego. U chorych z guzem pierwotnie resekcyjnym nie udowodniono jednoznacznej przewagi leczenia skojarzonego nad samym zabiegiem chirurgicznym. Natomiast w znaczącym odsetku przypadków przeprowadzenie leczenia przedoperacyjnego u chorych z guzem pierwotnie nieresekcyjnym umożliwia potem wykonanie zabiegu z intencją radykalną, co bez leczenia przedoperacyjnego nie byłoby możliwe. Ostatnio pojawiły się prace mówiące o tym, że rokowanie chorych po intensywnym leczeniu skojarzonym w rzeczywistości jest determinowane wyjściowym stopniem zaawansowania nowotworu [83, 90]. Taki pogląd może odwrócić obecną tendencję łączenia agresywnych metod leczenia.

Wskazania do leczenia pooperacyjnego

Przede wszystkim należy zastanowić się, czy w ogóle istnieją wskazania do leczenia pooperacyjnego.

Dane historyczne dotyczące wyłącznie raka płaskonabłonkowego [91] wyraźnie sugerowały korzyść z pooperacyjnego napromieniania do wysokiej dawki 60 Gy pod postacią zmniejszenia odsetka nawrotów lokoregionalnych, ale tylko w grupie chorych bez zajętych węzłów chłonnych. W 2 badaniach prospektywnych prowadzonych w latach 90. XX wieku [92, 93] potwierdzono istotną statystycznie różnicę w odsetku nawrotów miejscowych po radioterapii pooperacyjnej u chorych bez zmian w węzłach chłonnych, jednak bez wpływu na pięcioletnie przeżycie. Podkreślano jednocześnie wysoki odsetek powikłań po napromienianiu (37%). W kolejnych badaniach [94, 95] wykazano istotną statystycznie poprawę kontroli miejscowej po leczeniu pooperacyjnym, w żadnym z nich jednak nie obserwowano poprawy przeżycia po leczeniu skojarzonym w stosunku do wyników samej operacji. Porównanie, w badaniu z randomizacją, efektów radioterapii pooperacyjnej z chemioterapią [96] nie wykazało różnicy w odsetkach chorych przeżywających 3 lata po leczeniu (52% v. 51%, mediana w obu grupach 38 mies.), wskazując na niewydolność obu metod w uzyskaniu wydłużenia przeżycia po radykalnym zabiegu chirurgicznym. Po 2000 roku w ośrodkach chiń-

skich opublikowano wiele prac negujących wyniki poprzednich doniesień, a mianowicie, że pooperacyjne napromienianie przy rozpoznaniu raka płaskonabłonkowego nie tylko znamienne obniża liczbę niepowodzeń w łożu guza i węzłach chłonnych, ale że wynik ten jednoznacznie przekłada się na wydłużenie przeżycia chorych, szczególnie tych, u których więcej niż 3 węzły zajęte były przerzutami [97, 98]. Jednak, jeżeli opierać się na okresowo publikowanych opracowaniach naukowych analizujących całość piśmiennictwa z danego zakresu, w pracy Ask z 2003 roku [74] poddającej analizie wyniki leczenia 5 772 chorych, wskazywano wyraźnie, że nie ma dowodów wpływu pooperacyjnej radioterapii na poprawę przeżycia chorych z resekcyjnym rakiem przełyku. Natomiast w pracy Schreiber z 2010 roku [99] będącej populacyjnym badaniem retrospektywnym, którym objęto 1046 chorych (65% poddanych operacji, 35% operacji i radioterapii), wykazano, że dla chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego (T3N1, T4N0-N1) pooperacyjna radioterapia znamienne poprawia trzyletnie przeżycie (HR = 0,70). Wydaje się, że w celu wydania ostatecznego werdyktu dotyczącego przydatności lub nie pooperacyjnego napromieniania, należy poczekać na dalsze analizy, w których zastosowane będą jasne kryteria doboru chorych, uwzględniające zarówno stopień zaawansowania choroby, rozpoznanie mikroskopowe, jak i metodę leczenia (dawki i obszar napromieniania, udział chemioterapii). Obecny stan wiedzy na temat pooperacyjnej radioterapii pozwala jedynie stwierdzić, że ma ona ograniczone wskazania, a zastosowanie znajduje w przypadkach braku radykalizmu chirurgicznego. Dodatkowo jest toksyczna dla narządów odtwórczych przemieszczonych w obręb klatki piersiowej. Może być zaproponowana przy rozpoznaniu raka płaskonabłonkowego, gdy marginesy chirurgiczne w obrębie resektowanego odcinka przełyku są ocenione mikroskopowo, jako zawierające komórki nowotworowe. Wówczas jednak powinna być łączona z chemioterapią. Natomiast chemioradioterapia jako metoda leczenia pooperacyjnego ma zastosowanie w raku gruczołowym.

Wnioski dotyczące leczenia pooperacyjnego chorych na raka płaskonabłonkowego: radioterapia zastosowana po operacji radykalnej zmniejsza prawdopodobieństwo wznowy miejscowej, nie poprawia przeżycia chorych (wymaga dalszych badań); chemioterapia zastosowana po operacji nie poprawia przeżycia.

Wnioski dotyczące leczenia pooperacyjnego chorych na raka gruczołowego: po leczeniu skojarzonym chemioradioterapią obserwuje się poprawę odsetka przeżyć pięcioletnich i zmniejszenie odsetka niepowodzeń miejscowych w porównaniu z grupą chorych leczonych wyłącznie operacyjnie.

Chemioterapia w raku przełyku

Chemioterapia w raku przełyku ma zastosowanie głównie w schematach leczenia skojarzonego z napromienianiem. Aktywne leki wykorzystywane w terapii tego nowotworu to: 5-fluorouracyl, platyna (cisplatyna, oksaliplatyna, karboplatyna), taksany (docetaksel, paklitaksel), irinotekan, antracykliny. Konwencjonalna chemioterapia składa się z 5-fluorouracylu i cisplatyny. Schematy alternatywne dopuszczają włączanie taksanów czy irinotekanu. W ostatnich latach pojawiły się obiecujące doniesienia o zastosowaniu w leczeniu raka przełyku schematu Folfox 4 wykorzystywanego w leczeniu raka jelita grubego [100]. Pooperacyjna chemioterapia przy rozpoznaniu raka płaskonabłonkowego nie jest rutynowo stosowana. W dotychczas opublikowanych analizach [101, 102] nie wykazano znamiennej poprawy przeżycia chorych po tym leczeniu, a jedynie tendencję wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby. Natomiast jeżeli do analizy włączono chorych z rakiem gruczołowym [103], wyniki wskazywały na zdecydowaną poprawę przeżycia po leczeniu skojarzonym. Chemioterapia budzi obecnie coraz większe zainteresowanie jako metoda leczenia przed- i pooperacyjnego gruczolaka przełyku (oraz wpustu i żołądka). Wyniki badania Cunninghama [27], które zrewolucjonizowały podejście do leczenia tych nowotworów z udziałem chemioterapii, wykazały znamienne poprawę przeżycia 5 lat (36% z chemioterapią v. 23% bez chemioterapii) u chorych z resekcyjnym rakiem w każdej z tych lokalizacji. Również inni autorzy podkreślają efektywność przedoperacyjnego leczenia chemicznego gruczolaka przełyku [20, 78, 104, 105]. Gebski w publikacji z 2007 roku [80], w której poddał metaanalizie 8 badań z randomizacją z udziałem chemioterapii przedoperacyjnej wykazał zysk w odsetku przeżycia dwuletniego rzędu 7% (HR = 0,90; 0,81–1,00; p = 0,05) przy zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej, istotny statystycznie wyłącznie dla rozpoznania gruczolaka. W metaanalizie Kaklamana [106] wykazano tylko

nieznaczną poprawę przeżycia u chorych poddanych przedoperacyjnej chemioterapii (różnica absolutna 4,4%), natomiast wyniki analizy Malthaner z 2006 roku [107] ujawniły różnicę przeżycia 12% po leczeniu na korzyść zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej. W pracy Stahla [79] dotyczącej wyników leczenia skojarzonego chorych wyłącznie z rozpoznaniem gruczolakoraka przełyku i wpustu, wykazano z kolei wyższość skojarzonej przedoperacyjnej chemioradioterapii nad przedoperacyjną chemioterapią w odniesieniu do poprawy przeżycia chorych. Wnioski z pracy dowodzą, że przedoperacyjna chemioradioterapia daje istotną odpowiedź patologiczną, poprawia odsetek radykalnych resekcji, zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego i wydłuża zmiennie przeżycie. Mimo że badanie zostało zakończone przedwcześnie, przedoperacyjna chemioradioterapia stała się preferowaną w klinice strategią postępowania terapeutycznego w miejscowo zaawansowanym gruczolakoraku przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Operacja jest nadal bezwzględnie konieczna [108, 109]. Przedstawione doniesienia są bardzo obiecujące i można przypuszczać, że wskazania do zastosowania chemioterapii w leczeniu raka przełyku, a szczególnie raka gruczołowego, będą w najbliższych latach rozszerzane.

PODSUMOWANIE RADYKALNEGO LECZENIA ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU

Stanowisko chirurgów zarówno w Polsce, jak i w innych krajach Unii Europejskiej, nie jest zgodne co do sposobu optymalnego postępowania. Przede wszystkim sama technika zabiegu chirurgicznego raka przełyku nie jest wystandaryzowana, dlatego w różnych ośrodkach uzyskuje się odmienne rezultaty wynikające głównie z różnic w procedurze chirurgicznej. Najlepsze publikowane wyniki leczenia chorych na raka przełyku, przy zastosowaniu samej operacji, wynoszą 30% przeżycia pięcioletniego, jednakże średnie wyniki przeżycia 5 lat po leczeniu zarówno samodzielną chirurgią, jak i samodzielną chemioradioterapią są podobne i dotyczą 20–25% chorych. W wielu ośrodkach dominuje pogląd, że jedynym radykalnym leczeniem pozostaje zabieg operacyjny. Do takiego poglądu skłania wysoki odsetek (45%) niepowodzeń miejscowych po leczeniu zachowawczym. Jednak większość chirurgów zgadza się z opinią, że podejrzenie zajęcia ponad 3–6 węzłów chłonnych, powinno skłaniać do rozważe-

nia leczenia neoadjuwantowego. Dlatego w sytuacji, gdy mamy do czynienia z resekcyjnym rakiem przełyku o zaawansowaniu T1-T4 N0-N1, do wyboru pozostaje albo sama procedura operacyjna, albo wyłączone leczenie zachowawcze chemioradioterapią lub też leczenie skojarzone: przedoperacyjna chemioradioterapia i operacja. Wybór zależy od stopnia zaawansowania choroby, możliwości ośrodka, ale również od stanu klinicznego samego chorego i jego osobistych preferencji. Natomiast w sytuacji, gdy pierwotnie wykonano zabieg operacyjny, istnieje kilka możliwości postępowania, w zależności od typu utkania nowotworowego i radykalizmu przeprowadzonej operacji. Po resekcji z radykalnym marginesem potwierdzonym w badaniu mikroskopowym (resekcja R0) i przy braku zmian nowotworowych w usuniętych węzłach chłonnych, w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego, na obecnym etapie wiedzy pozostaje jedynie obserwacja, natomiast w przypadku rozpoznania utkania gruczolakoraka, o zaawansowaniu pT2 lub większym, do rozważenia pozostaje leczenie uzupełniające z zastosowaniem chemioradioterapii. W sytuacji gdy w węzłach chłonnych opisano zmiany przerzutowe, w raku płaskonabłonkowym nadal proponuje się obserwację kliniczną, choć są doniesienia mówiące o poprawie rokowania u chorych, u których zastosowano leczenie uzupełniające, natomiast w przypadku gruczolakoraka jest proponowane dalsze leczenie chemioradioterapią. Jeżeli marginesy resekcji chirurgicznej zostaną określone jako mikroskopowo nieradykalne (margines wzdłużny i/lub radialny R1), niezależnie od typu nowotworu, dalsze leczenie chemioradioterapią powinno być prowadzone, natomiast jeżeli resekcja okaże się zabiegiem makroskopowo nieradykalnym (resekcja R2) pozostaje jedynie terapia paliatywna.

Aktualne rekomendacje w leczeniu radykalnym

Standardem postępowania terapeutycznego w raku zaawansowanym jest leczenie zachowawcze chemioradioterapią lub operacja (wyniki: 20–25% chorych przeżywa 5 lat). Przedoperacyjna chemioradioterapia i operacja umożliwiają osiągnięcie u części chorych dalszej poprawy przeżycia (dotyczy 5–10%). Zatem w przypadkach zaawansowania guza pierwotnego cT2-T4 N(+) proponuje się chemioradioterapię i ponowną ocenę zaawansowania klinicznego za pomocą PET-CT, CT,

EUS i następnie: w przypadku utkania raka płaskonabłonkowego, jeżeli uzyskano całkowitą odpowiedź we wszystkich kryteriach jest proponowana obserwacja, jeżeli nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lub odpowiedź ma charakter częściowy, wskazane jest wykonanie operacji. W przypadku gruczolakoraka zdecydowanie rekomenduje się wykonanie zabiegu chirurgicznego.

Rak połączenia przełykowo-żołądkowego

Siewert [110] wprowadził w 1998 roku usystematyzowanie pojęcia raka połączenia przełykowo-żołądkowego, stosując podział na 3 typy. W aktualnej klasyfikacji TNM [28] uproszczono to zagadnienie, wyróżniając 2 typy, odmienne zarówno pod względem rokowania, jak i leczenia. I tak guz, którego epicentrum znajduje się w obrębie 5 cm od anatomicznego połączenia przełykowo-żołądkowego i który również nacieka w głąb przełyku jest klasyfikowany i leczony jak rak przełyku. Pozostałe guzy, które są zlokalizowane w żołądku w odległości ponad 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego lub umiejscowione w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego, ale nie naciekają przełyku, są klasyfikowane i leczone jak rak żołądka. Mając to na uwadze, należy przyjąć, że wytyczne dotyczące leczenia gruczolowego raka przełyku są prawdziwe również dla raka połączenia przełykowo-żołądkowego naciekającego przełyk. Nowotwory w tej lokalizacji były rutynowo włączane do badań nad rakiem przełyku, a mimo że w świetle uprzedniej klasyfikacji, wyniki dla raka połączenia przełykowo-żołądkowego powinny być analizowane oddzielnie, we wnioskach nie zawsze było to raportowane. I tak nowotwory połączenia przełykowo-żołądkowego stanowiły przedmiot analiz Walsh, Cunninghama, MacDonalda, Stahla [27, 66, 79, 111, 112] oraz badań Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) [113]. Wyniki wskazują na korzyści z zastosowania leczenia skojarzonego zarówno przedoperacyjną, jak i pooperacyjną chemioterapią lub chemioradioterapią w tym rozpoznaniu. W porównaniu z samodzielnym zabiegiem operacyjnym, leczenie przedoperacyjne daje istotną odpowiedź patologiczną, poprawia odsetek radykalnych resekcji, zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego, wydłuża znamienne przeżycie chorych. Zastosowanie nowych metod diagnostycznych, w tym

szczególnie PET-CT, jest w raku połączenia przełykowo-żołądkowego szczegółowo badane, a wyniki są bardzo zachęcające zarówno przy diagnostyce pierwotnej, jak i w ocenie regresji zmian po leczeniu. Odpowiedź metaboliczna guza uważana jest za dobry wskaźnik odpowiedzi histopatologicznej, wyznacznik rokowania i ryzyka nawrotu choroby [16, 84–86, 88, 89]. Dobra odpowiedź na leczenie przedoperacyjne skłania do łączenia chemioterapii i radioterapii z zabiegiem [114]. Również zastosowanie leczenia pooperacyjnego z udziałem chemioterapii i radioterapii jest obecnie rekomendowaną opcją terapeutyczną [108, 112].

Leczenie paliatywne

Radioterapia zastosowana jako samodzielna metoda daje niesatysfakcjonujące wyniki leczenia, dlatego może być stosowana wyłącznie jako procedura paliatywna. Leczenie paliatywne ma przede wszystkim na celu zmniejszenie uciążliwych dolegliwości. U ponad połowy chorych można uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności. Leczenie to nie ma istotnego wpływu na poprawę długości przeżycia. Co prawda, odpowiedź kliniczna uzyskiwana jest aż w 45–80% przypadków, efekt ten zanika jednak w ciągu 5–12 miesięcy z powodu progresji nowotworu. Za niepowodzenia leczenia odpowiedzialne są głównie niepowodzenia miejscowe, czyli przetrwały guz lub nawrót (60–85%) oraz przerzuty odległe (36–50%). Obserwowane przeżycia całkowite jednoroczne tak leczonych chorych nie przekraczają 18–20%, pięcioletnie wynoszą 5–6%, mediana przeżycia 6–12 miesięcy [30, 31, 115]. Wskazaniami do radioterapii paliatywnej są: zaawansowany miejscowo rak przełyku lub choroba rozsiana, nieresekcyjna wznowa po operacji, dysfagia różnego stopnia lub odynofagia, ból w klatce piersiowej. Przeciwwskazania do radioterapii paliatywnej to przede wszystkim: zły stan ogólny chorego (WHO — 4), obecność przetoki do tchawicy, oskrzela, poważne zagrożenie wystąpieniem przetoki lub krwotoku, brak współpracy z chorym. Z praktyki klinicznej wiadomo, że u większości chorych rak przełyku jest diagnozowany już w zaawansowanym okresie choroby, co uniemożliwia radykalne podejście do leczenia. Niektórzy pacjenci zgłaszają się w terminalnym stadium choroby, ale przeważająca część prezentuje objawy kliniczne możliwe do leczenia paliatywnego. Optymalna forma leczenia paliatywnego raka przełyku pozostaje nieokreślona.

Dostępne są różne opcje postępowania: operacyjna (wyłonienie gastrostomii odżywczej, zespolenia omijające), techniki endoskopowe (rozszerzanie mechaniczne, protezowanie, czyli endoskopowe wprowadzenie protezy samorozprężalnej, laseroterapia, terapia fotodynamiczna, czyli podanie substancji fotouczulającej kumulującej się w tkance nowotworowej, a następnie poprzez aplikację wiązki zimnego światła, doprowadzenie do jej destrukcji, terapia beamerem argonowym, ostrzykiwanie alkoholem, elektrokoagulacja plazmowa skuteczna w zatrzymaniu krwawienia, radioterapia). Radioterapia znajduje zastosowanie jako leczenie samodzielne lub skojarzone z leczeniem udrażniającym z użyciem lasera, beamera argonowego, mechanicznego rozszerzania. Leczenie można prowadzić zarówno u chorych, u których zmiana ma zasięg lokoregionalny, jak i w przypadkach z przerzutami odległymi. Dysfagia jest podstawowym wskazaniem do takiego leczenia paliatywnego, a poprawa funkcji przełykania staje się, obok uśmierzenia dolegliwości bólowych, jednym z podstawowych celów tej terapii. Napromienianie paliatywne można przeprowadzić z użyciem zarówno radioterapii z pól zewnętrznych (teleterapia), jak i brachyterapii wewnątrzprzełykowej lub obu tych metod kolejno [30, 51, 116]. Przewagą radioterapii nad innymi metodami leczenia paliatywnego jest to, że może doprowadzić do częściowej regresji guza. Chociaż dłuższy jest w tym przypadku czas oczekiwania na ustąpienie dolegliwości, to uzyskany efekt również może trwać dłużej. Brachyterapią z reguły szybciej osiąga się efekt paliatywny, ale zasięg tej metody leczenia uniemożliwia kontrolę całej zmiany, a efekt przeciwbólowy jest mniejszy. Dodatkową zaletą teleterapii jest jej większa dostępność w Polsce, wadą — dłuższy czas leczenia w stosunku do brachyterapii. Z kolei głównymi zaletami brachyterapii są: szybka poprawa przełykania, krótki czas leczenia, względnie małe ryzyko zmian popromiennych; wadami: mała dostępność aparatury i trudność aplikacji przy obturacji przełyku. Technika brachyte-

rapii z wykorzystaniem źródła promieniowania o wysokiej aktywności, na przykład Iryd 192 (HDR, *high dose rate*) jest tu szczególnie preferowana ze względu na stosunkowo małe ryzyko wystąpienia późnych powikłań oraz wygodny dla pacjenta, krótki czas napromieniania. Sposób frakcjonowania brachyterapii zależy od ogólnej strategii leczenia. W leczeniu paliatywnym można podawać od 1 frakcji 10 Gy do 2–3 frakcji po 6–7 Gy w odstępach, tygodniowych [48, 49, 116–118]. Skutecznym postępowaniem paliatywnym w raku przełyku jest protezowanie. Co prawda nie uśmierza ono bólu, ale szybko i w istotny sposób poprawia komfort przełykania na dłuższy czas. Zabieg jest obciążony nieco większym ryzykiem powikłań krwotocznych w stosunku do brachyterapii [119].

Leczenie nawrotów po operacji

Skojarzona chemioradioterapia jest uważana za bezpieczną i skuteczną metodę leczenia nawrotów po operacji raka przełyku. Daje istotne zmniejszenie dolegliwości (dysfagia, chrypa) i zadowalający efekt odległy [120, 121]. Rozpoznanie gruczolakoraka niesie ze sobą zarówno podwyższone ryzyko nawrotu miejscowego po operacji radykalnej, jak i wysoki odsetek przerzutów, głównie do węzłów chłonnych i wątroby. Zalecanym postępowaniem w przypadku rozsiewu nowotworu jest chemioterapia (wyniki badań z randomizacją dowiodły wyższej skuteczności paliatywnej chemioterapii w stosunku do leczenia objawowego: mediana przeżycia 10–12 mies. v. 3–4 mies., znacząca poprawa jakości życia chorych). Radiochemioterapia ma zastosowanie w przypadku wznów lokoregionalnych (zmniejszenie dysfagii, regresja guza), lecz optymalny schemat terapii skojarzonej nie został dotychczas określony [122].

Jak widać z powyższego przeglądu, istnieje bogaty arsenał środków umożliwiających leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Niestety, wyniki leczenia nadal są złe, co zmusza do dalszego poszukiwania lepszych rozwiązań.

1. Bosetti C., Levi F., Ferlay J i wsp. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 1118–1129.
2. Chu K.M., Law S.Y., Fok M. i wsp. A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *Am. J. Surg.* 1997; 174: 320–324.
3. Orłowski T.M., Dziedzic D. Postępy w chirurgii przełyku w 2004 roku. *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2005; 1.
4. Holmes R.S., Vaughan T.L. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2007; 17 (1): 2–9.
5. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. *Biuletyn Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa* 2008.

6. Siewert J.R., Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin. Radiat. Oncol.* 2007; 17 (1): 38–44.
7. Choi J.Y., Lee K.H., Shim Y.M. i wsp. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2000; 41: 808–815.
8. Flamen P., Lerut A., Van Cutsem E. i wsp. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3202–3210.
9. Konski A., Doss M., Milestone B. i wsp. The integration of 18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment-planning process for esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 1123–1128.
10. Lerut T., Flamen P., Ectors N. i wsp. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann. Surg.* 2000; 232: 743–752.
11. Weber W.A., Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin. Oncol.* 2004; 31 (4): 530–541.
12. Morita K., Takagi I., Watanabe M. Relationship between the radiologic features of esophageal cancer and the local control by radiation therapy. *Cancer* 1985; 55 (11): 2668–2676.
13. Rice T.W. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest. Surg. Clin. N. Am.* 2000; 10 (3): 471–485.
14. MacManus M., Nestle U., Rosenzweig K.E. i wsp. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006–2007. *Radiother. Oncol.* 2009; 91: 85–94.
15. Cerfolio R.J., Bryant A.S., Ohja B. i wsp. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (6): 1232–1241.
16. Swisher S.G., Maish M., Erasmus J.J. i wsp. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (4): 1152–1160.
17. Sloof G.W. Response monitoring of neoadjuvant therapy using CT, EUS, and FDG-PET. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006; 20 (5): 941–957.
18. Ngamruengphong S., Sharma V.K., Nguyen B., Das A. Assessment of response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer: an updated systematic review of diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis. Esophagus.* 2010; 23 (3): 216–231.
19. Krupski W., Pastawski M., Ziomaniec J. i wsp. Role of CT examination in assessing the response of oesophageal carcinoma to neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska [Med.]* 2003; 58 (1): 333–337.
20. Isono K., Ochiai T., Okuyama K. i wsp. The treatment of lymph node metastasis from esophageal cancer by extensive lymphadenectomy. *Jpn. J. Surg.* 1990; 20: 151–157.
21. Brenner B., Ilson D.H., Minsky B.D. Treatment of localized esophageal cancer. *Seminars in Oncol.* 2004; 31 (4): 554–565.
22. Hulscher J.B., Tijssen J.G., Obertop H. i wsp. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 306–313.
23. Ott K., Bader F.G., Lordick F. i wsp. Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16 (4): 1017–1025.
24. Wong R., Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (2): CD002092. Aktualizowane w: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (1): CD002092. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (1): CD002092.
25. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). ICRU Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: ICRU Publications, 1993.
26. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). ICRU Report 62: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU Publications, 1999.
27. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. i wsp. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 11–20.
28. TNM Classification of Malignant Tumours (UICC — International Union Against Cancer) edycja 7. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (red.). Blackwell Publishing Ltd. 2010.
29. Akiyama H., Tsurumaru M., Kawamura T., Ono Y. Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus: analysis of lymph node involvement. *Ann. Surg.* 1981; 194 (4): 438–446.
30. Smalley S.R., Gunderson L.L., Reddy E.K., Williamson S. Radiotherapy alone in esophageal carcinoma: current management and future directions of adjuvant, curative and palliative approaches. *Semin. Oncol.* 1994; 21 (4): 467–473.
31. Philip P.A., Ajani J.A. Has combined modality therapy improved the outlook in carcinoma of the esophagus? *Oncology* 1994; 8 (9): 37–42.
32. Chan A., Wong A. Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45 (2): 265–270.
33. Herskovic A., Martz K., Ar-Sarraf M. i wsp. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1593–1598.
34. Minsky B.D., Neuberger D., Kelsen D.P. i wsp. Final report of intergroup trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 517–523.
35. Geh J.I., Bond S.J., Bentzen S.M., Glynne-Jones R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother. Oncol.* 2006; 78 (3): 236–244.
36. Calais G., Dorval E., Louisot P. i wsp. Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stages IIB and III esophageal carcinoma: results of a pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38 (4): 769–775.
37. Yorozu A., Dokiya T., Oki Y. High-dose-rate brachytherapy boost following concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45: 271–275.
38. Al-Sarraf M., Martz K., Herskovic A. i wsp. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 277–284.

39. Araujo C., Souhami L., Gil R. i wsp. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67: 2258–2261.
40. Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J. i wsp. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1167–1174.
41. Graham A.J., Shrive F.M., Ghali W.A. i wsp. Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: a systematic review and decision analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83 (4): 1257–1264.
42. Fietkau R., Grabenbauer G.G., Sauer R. Radiotherapy of esophageal cancer. Results following radiotherapy alone and simultaneous radiochemotherapy and intracavitary irradiation. *Strahlenther. Onkol.* 1994; 170: 69–78.
43. Gaspar L.E., Winter K., Kocha W.I. i wsp. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy for patients with localised carcinoma of the esophagus (RTOG study 9207) final report. *Cancer* 2000; 88: 988–995.
44. Fenkell L., Kaminsky I., Breen S. i wsp. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus. *Radiother. Oncol.* 2008; 89: 287–291.
45. Fu W.H., Wang L.H., Zhou Z.M. i wsp. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 1098–1102.
46. Nutting C.M., Bedford J.L., Cosgrove V.P. i wsp. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2001; 61: 157–163.
47. Zhao K.L., Shi X.H., Jiang G.L., Wang Y. Late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for localized esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60 (1): 123–129.
48. Feldmann H.J., Grosu A., Molls M. Palliation of esophageal cancer: endoluminal brachytherapy. *Diseases of the Esophagus* 1996; 9: 90–97.
49. Weigel T.L., Frumiento C., Gaumintz E. Endoluminal palliation for dysphagia secondary to esophageal carcinoma. *Surg. Clin. North. Am.* 2002; 82 (4): 747–761.
50. Hishikawa Y., Kurisu K., Taniguchi M. i wsp. High-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRIBT) for esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 21 (5): 1133–1135.
51. Sur R., Donde B., Falkson C. i wsp. Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy* 2004; 3 (4): 191–195.
52. Cooper J.S., Guo M.D., Herskovic A. i wsp. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 1999; 281: 1623–1627.
53. Donahue J.M., Nichols F.C., Li Z. i wsp. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 392–399.
54. Tepper J., Krasna M.J., Niedzwiecki D. i wsp. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1086–1092.
55. Wong R.K.S., Malthaner R.A., Zuraw L. i wsp. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: A practice guideline. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55: 930–942.
56. Girinsky T., Auperin A., Marsiglia H. i wsp. Accelerated fractionation in esophageal cancers: a multivariate analysis on 88 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38 (5): 1013–1018.
57. Lee J.L., Park S.I., Kim S.B. i wsp. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (6): 947–954.
58. Wang Y., Shi X.H., He S.Q. i wsp. Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (1): 131–136.
59. Wang S.L., Liao Z., Liu H. i wsp. Ajani J. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally advanced cervical and upper thoracic esophageal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 5501–5508.
60. Zhao K.L., Ma J.B., Liu G. i wsp. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is selective nodal irradiation necessary? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (2): 446–451.
61. Park J.W., Kim J.H., Choi E.K. i wsp. Prognosis of Esophageal Cancer Patients with Pathologic Complete Response After Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 [epub ahead of print].
62. Stuschke M., Stahl M., Wilke H. i wsp. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the upper-thoracic and midthoracic esophagus. *Am. J. Clin. Oncol.* 2000; 23 (3): 233–238.
63. Forastiere A.A., Orringer M.B., Perez-Tamayo C. i wsp. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11 (6): 1118–1123.
64. Berger A.C., Farma J., Scott W.J. i wsp. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (19): 4330–4337.
65. Mariette C., Plessen G., Lamblin A. i wsp. Impact of preoperative radiochemotherapy on postoperative course and survival in patients with locally advanced squamous cell oesophageal carcinoma. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (9): 1077–1083.
66. Walsh T.N., Noonan N., Hollywood D. i wsp. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (7): 462–467.
67. Bedenne L., Michel P., Bouché O. i wsp. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFOCD 9102. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (10): 1160–1168.
68. Courrech Staal E.F., Aleman B.M., Boot H. i wsp. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *Br. J. Surg.* 2010; 97 (10): 1482–1496.
69. Steyerberg E.W., Neville B.A., Koppert L.B. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (26): 4277–4284.

70. Urschel J.D., Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am. J. Surg.* 2003; 185 (6): 538–543.
71. Fiorica F., Di Bona D., Schepis F. i wsp. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53 (7): 925–930.
72. Hejna M., Raderer M. Neoadjuvant therapy for resectable esophageal cancer. *Z. Gastroenterol.* 2005; 43 (10): 1141–1147.
73. Greer S.E., Goodney P.P., Sutton J.E., Birkmeyer J.D. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Surgery* 2005; 137 (2): 172–177.
74. Ask A., Albertsson M., Järhult J., Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in oesophageal cancer. *Acta Oncol.* 2003; 42 (5–6): 462–475.
75. Malthaner R.A., Wong R.K., Rumble R.B., Zuraw L. Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2004; 2: 35.
76. Jin H.L., Zhu H., Ling T.S. i wsp. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (47): 5983–5991.
77. Malthaner R., Wong R.K.S., Spithoff K. On behalf of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Preoperative or Postoperative Therapy for Resectable Oesophageal Cancer: an Updated Practice Guideline. *Clinical Oncology* 2010; 22: 250–256.
78. Jin H.L., Zhu H., Ling T.S., Zhang H.J., Shi R.H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (47): 5983–5991.
79. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M. i wsp. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (6): 851–856.
80. GebSKI V., Burmeister B., Smithers B.M. i wsp. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 226–234.
81. Wijnhoven B.P., van Lanschot J.J., Tilanus H.W. i wsp. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a review of meta-analyses. *World J. Surg.* 2009; 33 (12): 2606–2614.
82. Stahl M., Stuschke M., Lehmann N. i wsp. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (10): 2310–2317.
83. Kim M.K., Cho K.J., Park S.I. i wsp. Initial stage affects survival even after complete pathologic remission is achieved in locally advanced esophageal cancer: analysis of 70 patients with pathologic major response after preoperative chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75 (1): 115–121.
84. Kim M.K., Ryu J.S., Kim S.B. i wsp. Value of complete metabolic response by (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur. J. Cancer.* 2007; 43 (9): 1385–1391.
85. Ott K., Weber W., Siewert J.R. The importance of PET in the diagnosis and response evaluation of esophageal cancer. *Dis. Esophagus.* 2006; 19 (6): 433–442.
86. Westterp M., van Westreenen H.L., Reitsma J.B. i wsp. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy-systematic review. *Radiology* 2005; 236 (3): 841–851.
87. Kalha I., Kaw M., Fukami N. i wsp. The accuracy of endoscopic ultrasound for restaging esophageal carcinoma after chemoradiation therapy. *Cancer* 2004; 101 (5): 940–947.
88. Westterp M., van Westreenen H.L., Sloof G.W. i wsp. Role of positron emission tomography in the (re-)staging of oesophageal cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 243 (supl.): 116–122.
89. Lordick F., Ott K., Krause B.J. i wsp. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (9): 797–805.
90. Chao Y.K., Chan S.C., Liu Y.H. i wsp. Pretreatment T3-4 stage is an adverse prognostic factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma who achieve pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy. *Ann. Surg.* 2009; 249 (3): 392–396.
91. Kasai M., Mori S., Watanabe T. Follow-up results after resection of thoracic esophageal carcinoma. *World J. Surg.* 1978; 2 (4): 543–551.
92. Fok M., Sham J.S., Choy D. i wsp. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993; 113 (2): 138–147.
93. Ténrière P., Hay J.M., Fingerhut A., Fagniez P.L. 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.
94. Zieren H.U., Müller J.M., Jacobi C.A. i wsp. 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.
95. Xiao Z.F., Yang Z.Y., Liang J. i wsp. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (2): 331–336.
96. Iizuka T. Surgical adjuvant treatment of esophageal carcinoma: a Japanese Esophageal Oncology Group experience. *Semin Oncol.* 1994; 21 (4): 462–466.
97. Chen J., Pan J., Zheng X. i wsp. Number and Location of Positive Nodes, Postoperative Radiotherapy, and Survival after Esophagectomy with Three-Field Lymph Node Dissection for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010 Oct. 7.
98. Xiao Z.F., Yang Z.Y., Miao Y.J. i wsp. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62 (1): 82–90.
99. Schreiber D., Rineer J., Vongtama D., Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (2): 244–250.
100. Conroy T., Yataghène Y., Etienne P.L. i wsp. A Phase II randomised trial of chemoradiotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer. *Br. J. Cancer.* 2010; 103 (9): 1349–1355.
101. Msika S., Hay J.M. Value of radiotherapy and chemotherapy in treatment of operable cancers of the esophagus. *J. Chir. (Paris)* 2002; 139 (1): 17–24.

102. Terashima M., Kogure M., Gotoh M. Progress of postoperative adjuvant therapies for esophageal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29 (13): 2475–2480.
103. Huang W.Z., Fu J.H., Hu Y. i wsp. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy for localized esophageal carcinoma. *Ai Zheng* 2006; 25 (10): 1303–1306.
104. Raja S.G., Salhiyyah K., Nagarajan K. Does neoadjuvant chemotherapy improve survival in patients with resectable thoracic oesophageal cancer? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2007; 6 (5): 661–664.
105. Chau I., Norman A.R., Cunningham D. i wsp. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma—individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (5): 885–891.
106. Kaklamanos I.G., Walker G.R., Ferry K. i wsp. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Surg. Oncol* 2003; 10: 754–761.
107. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001556. DOI: 10.1002/14651858. CD001556.pub2.
108. Ilson D.H. Cancer of the gastroesophageal junction: Current therapy options. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7 (5): 410–423.
109. Ku G.Y., Ilson D.H. Esophageal cancer: adjuvant therapy. *Cancer J.* 2007; 13 (3): 162–167.
110. Siewert J.R., Stein H.J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 1457–1459.
111. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. i wsp. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (10): 725–730.
112. Macdonald J.S. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2005; 90 (3): 166–170.
113. Schuhmacher C., Gretschel S., Lordick F. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (35): 5210–5218.
114. Matzinger O., Gerber E., Bernstein Z. EORTC-ROG expert opinion: Radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother. Oncol.* 2009; 92 (2): 164–175.
115. Fang F.M., Tsai W.L., Chiu H.C. i wsp. Quality of life as a survival predictor for esophageal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58 (5): 1394–1404.
116. Sharma V., Mahantshetty U., Dinshaw K.A. i wsp. Palliation of advanced/recurrent esophageal carcinoma with high-dose-rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52 (2): 310–315.
117. Kubba A.K., Krasner N. An update in the palliative management of malignant dysphagia. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2000; 26 (2): 116–129.
118. Spencer G.M., Thorpe S.M., Blackman G.M. i wsp. Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study. *Gut* 2002; 50 (2): 224–227.
119. Homs M.Y., Steyerberg E.W., Eijkenboom W.M. i wsp. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364 (9444): 1497–1504.
120. Jingu K., Nemoto K., Matsushita H. i wsp. Results of radiation therapy combined with nedaplatin (cis-diamine-glycopolatinum) and 5-fluorouracil for postoperative locoregional recurrent esophageal cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 50–53.
121. Yamashita H., Nakagawa K., Tago M. i wsp. Salvage radiotherapy for postoperative loco-regional recurrence of esophageal cancer. *Dis. Esophagus.* 2005; 18 (4): 215–220.
122. Seitz J.F., Duffaud F., Dahan L. i wsp. Adenocarcinomas of the distal esophagus and gastric cardia: what chemotherapy or chemoradiotherapy for recurrent or metastatic disease? *Cancer Radiother.* 2001; 1 (supl.): 107–112.