UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej

i Chirurgii Onkologicznej

PRACA DOKTORSKA

Lek. Bartłomiej Strzelec

„Aktualne podejście do leczenia raka przełyku w materiale własnym”

Promotor pracy: Dr hab. Renata Taboła, prof. nadzw.

Wrocław 2023

Składam podziękowania dla Pani Dr hab.

Renaty Taboły prof. nadzw. i Pana Prof. Dr hab.

Krzysztofa Grabowskiego za nieocenioną pomoc

i wsparcie przy pisaniu rozprawy doktorskiej.

SPIS TREŚCI

1. WYKAZ SKRÓTÓW
2. WSTĘP
   - 2.1. Epidemiologia raka przełyku
   - 2.2. Klasyfikacja raka przełyku
   - 2.3. Leczenie operacyjne raka przełyku
   - 2.3.1. Metody odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego
   - 2.4. Leczenie dodatkowe
   - 2.4.1. Radiochemioterapia indukcyjna
   - 2.4.2. Chemioterapia okołooperacyjna
   - 2.4.3. Radiochemioterapia pooperacyjna
   - 2.4.4. Definitywna radiochemioterapia
   - 2.5. Powikłania leczenia operacyjnego
   - 2.5.1. Nieszczelność zespolenia
   - 2.5.2. Powikłania oddechowe
   - 2.5.3. Majaczenie
   - 2.5.4. Pozostałe powikłania
3. CELE PRACY
4. MATERIAŁ I METODY
   - 4.1. Charakterystyka grupy badanej
   - 4.2. Analiza statystyczna
5. WYNIKI
   - 5.1. Zmiana stopnia zaawansowania choroby po zastosowaniu indukcyjnej radiochemioterapii
   - 5.2. Rodzaj i częstość obserwowanych powikłań pooperacyjnych
   - 5.3. Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w zależności od badanej cechy wraz z wynikami analizy statystycznej
   - 5.4. Rodzaje wykonywanych zabiegów rekonstrukcyjnych i częstość oraz miejsce wystąpienia nieszczelności
   - 5.5. Dane pacjentów leczonych wyłącznie radiochemioterapią
6. DYSKUSJA
7. WNIOSKI
8. STRESZCZENIE

9. SUMMARY
10. PIŚMIENNICTWO

1. WYKAZ SKRÓTÓW

AC – *adenocarcinoma,* rak gruczołowy

AJCC – *American Joint Committee on Cancer,* Amerykański komitet do spraw raka

ALAT – *alanine aminotransferase,* aminotrasferaza alaninowa

ALP – *alkaline phosphatase*, fosfataza alkaliczna

APTT – *activated partial thromboplastin time*, czas kaolinowo - kefalinowowy

ARDS – *acute respiratory distress syndrome,* zaspół ostrej niewydolności oddechowej

AspAT – *asparagin aminotransferase*, aminotrasferaza asparaginowa

ASA – *American Society of Anesthesiologists scale,* skala Amerykańskiego Stowarzyszenia Anestezjologów

CROSS – RTH – radiochemioterapia CROSS

CRP – *c - reactive protein,* białko C reaktywne

dCRT – definitywna radiochemioterapia

DFS – *disease free survival,* przeżycie wolne od choroby

DSS – *disease – specific survival,* przeżycie zależne od choroby

EC – *esophageal cancer,* rak przełyku

EKG – elektrokardiogram

FEV 1%, - *forced expiratory volume in 1 second,* natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

GGTP – *gamma – glutamyl transpeptidase*, gamma-glutamylotranspeptydaza

INR – *international normalized ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany

MIE – *minimally invasive esophagectomy,* minimalnie inwazyjna esofagektomia

OS – *overall survival,* przeżycie całkowite

pCR – *pathologic complete response,* całkowita odpowiedź na leczenie

PEF – *peak expiratory flow,* szczytowy przepływ wydechowy

PET – pozytonowa tomografia emisyjna

PFS – *progression free survival,* przeżycie wolne od progresji

pTNM – *pathologic TNM*, patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów

RTH – radiochemioterapia

SCC – *squamous cell carcinoma,* rak płaskonabłonkowy

TK – tomografia komputerowa

TLR4 – *toll – like receptor 4*

TNM – *tumor, node, metastasis,* klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów

VAC – *vaccum assisted closure,* urządzenie wytwarzające próżnie

USA – *United States of America,* stany zjednoczone Ameryki

2. WSTĘP

2.1. Epidemiologia raka przełyku

Rak przełyku (EC) pozostaje główną przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi na świecie, a w ostatnich latach zachorowalność wzrosła sześciokrotnie (1). W 2018 roku odnotowano niemal 600 000 nowych przypadków EC na całym świecie, z czego ponad 250 000 odnotowano w Chinach, co spowodowało, że EC jest siódmym najczęstszym nowotworem złośliwym (2). Ponadto, ze względu na agresywny przebieg choroby, zły stan zdrowia i starszy wiek pacjentów, EC znajduje się na szóstym miejscu zgonów związanych z nowotworami złośliwymi na świecie, a średnie pięcioletnie przeżycie wynosi 15 – 25% (3,4). Zachorowalność i rodzaj histologiczny EC znacząco różni się w zależności od rasy populacji i miejsca występowania. Ponadto, istotną rolę w patogenezie pełnią czynniki genetyczne i styl życia. Rak płaskonabłonkowy (SCC) najczęściej występuje we wschodniej Azji, wschodniej i południowej Afryce i południowej Europie, podczas gdy występowanie raka gruczołowego (AC) głównie obserwuje się w Ameryce północnej i pozostałych częściach Europy. W związku z szybkim występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych i narządów odległych, a także z powodu dużego stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania i agresywnego przebiegu choroby, EC cechuje się złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością (5). Jest on uważany za jeden z najbardziej agresywnych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego (6). Czynnikami ryzyka zachorowania na EC są; palenie tytoniu, spożywanie alkoholi wysokoprocentowych, choroba refluksowa przełyku, otyłość i dieta bogata w tłuszcze zwierzęce, uboga w błonnik (1). Złożoność choroby wymaga wielodyscyplinarnego podejścia w leczeniu, które zazwyczaj obejmuję chemioterapię, radioterapię i leczenie operacyjne. Poza tym w wybranych przypadkach, w guzach o stopniu zaawansowania T1aN0M0 zastosowanie znajduje także leczenie endoskopowe (7).

2.2. Klasyfikacja raka przełyku

Obecnie obowiązującą klasyfikację raka przełyku według AJCC/TNM 2010 (American Joint Committee on Cancer) przedstawiono w Tabelach I – III.

Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień histologiczny (G)
0	Tis	N0	M0	1, X
IA	T1	N0	M0	1 – 2, X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1 – 2, X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Jakikolwiek
	T1 – 2	N1	M0	Jakikolwiek
IIIA	T1 – 2	N2	M0	Jakikolwiek
	T3	N1	M0	Jakikolwiek
	T4a	N0	M0	Jakikolwiek
IIIB	T3	N2	M0	Jakikolwiek
IIIC	T4a	N1 – 2	M0	Jakikolwiek
	T4b	Każdy N	M0	Jakikolwiek
	Każdy T	N3	M0	Jakikolwiek
IV	Każdy T	Każdy N	M1	Jakikolwiek

Tabela I. Rak gruczołowy (AC) - EC i EJC - stadia choroby wg. AJCC/TNM 2010 (aktualizacja 01/2018).

Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień histologiczny (G)	Położenie guza w przełyku
0	Tis	N0	M0	1, X	Jakiekolwiek
IA	T1	N0	M0	1, X	Jakiekolwiek
IB	T1	N0	M0	2 – 3	Jakiekolwiek
	T2 – 3	N0	M0	1, X	Dolne, X
IIA	T2 – 3	N0	M0	1, X	Górne, środkowe
IIB	T2 – 3	N0	M0	2 – 3	Dolne, X
	T2 – 3	N0	M0	2 – 3	Górne, środkowe
	T1 – 2	N1	M0	Jakikolwiek	Jakiekolwiek
IIIA	T1 – 2	N2	M0	Jakikolwiek	Jakiekolwiek
	T3	N1	M0	Jakikolwiek	Jakiekolwiek
	T4a	N0	M0	Jakikolwiek	Jakiekolwiek
IIIB	T3	N2	M0	Jakikolwiek	Jakiekolwiek
IIIC	T4a	N1 – 2	M0	Jakikolwiek	Jakiekolwiek
	T4b	Każdy N	M0	Jakikolwiek	Jakiekolwiek
	Każdy T	N3	M0	Jakikolwiek	Jakiekolwiek
IV	Każdy T	Każdy N	M1	Jakikolwiek	Jakiekolwiek

Tabela II. Rak płaskonabłonkowy (SCC) - EC - stadia choroby wg. AJCC/TNM 2010 (aktualizacja 01/2018).

T (tumor) – guz pierwotny	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (in situ), dysplazja wysokiego stopnia
T1	Guz nacieka blaszkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej lub błonę podśluzową
T1a	Guz nacieka blaszkę właściwą lub mięśniową błony śluzowej
T1b	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka przydankę przełyku
T4	Guz nacieka sąsiadujące struktury
T4a	Guz nacieka opłucną, osierdzie, żyłę nieparzystą, przeponę lub otrzewną
T4b	Guz nacieka aortę, trzon kręgu lub tchawicę
N (lymph nodes) – stan regionalnych węzłów chłonnych	
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w 1 – 2 regionalnych węzłach chłonnych
N2	Przerzuty w 3 – 6 regionalnych węzłach chłonnych
N3	Przerzuty w 7 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych
M (metastases) – przerzuty odległe	
Mx	Nie można ocenić występowania przerzutów otrzewnych
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe obecne

Tabela III. Klasyfikacja TNM wg. AJCC/TNM 2010 (aktualizacja 01/2018).

2.3. Leczenie operacyjne raka przełyku

Mimo znacznej inwazyjności i potencjalnie śmiertelnych powikłań pooperacyjnych, chirurgia pozostaje główną, umożliwiającą wyzdrowienie metodą leczenia (8). Istnieje wiele metod operacyjnego leczenia EC, które można podzielić na operacje jedno- i dwuetapowe. Jednoetapowe zabiegi zazwyczaj polegają na resekcji przełyku, najczęściej z dostępu przez prawą torakotomię lub torakoskopowo i wytworzeniu tuby z żołądka z zespoleniem przełykowo

- żołądkowym w klatce piersiowej (Ivor – Levis), lub na szyi (McKeown). Dwuetapowe leczenie polega na resekcji przełyku z wytworzeniem przetoki ślinowej i gastrostomii odżywczej w pierwszym etapie i odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego w drugim etapie. Fakt, że przerzuty w węzłach chłonnych występują już we wczesnym etapie choroby, podkreśla znaczenie limfadenektomii, która w przypadku EC powinna być rozległa i obejmować węzły chłonne rozdwojenia tchawicy, okołotchawicze, tchawiczo – oskrzelowe górne i środkowe, okołoprzełykowe piersiowe środkowe i dolne, nadprzeponowe, śródpiersiowe tylne, wpustowe żołądka prawe i lewe oraz krzywizny mniejszej żołądka (9,10). W określonych przypadkach zakres limfadenektomi może wymagać poszerzenia o węzły chłonne szyjne lub pnia trzewnego w zależności od stopnia zaawansowania i lokalizacji guza. Według Akiyamy przeżycie pięcioletnie jest dużo lepsze przy wykonaniu limfadenektomii trójpolowej w porównaniu z dwupolową (83.9% vs 55% przy N0 i 43.1% vs 27.9% przy N1), jednak obecnie, większość doniesień naukowych neguje powyższe dane. Wobec tego, ze względu na większe ryzyko wystąpienia powikłań w przypadku limfadenektomii trójpolowej, obecnie standardem postępowania jest limfadenektomia dwupolowa (9,10). W miarę możliwości resekcja powinna być wykonana en – bloc z marginesami proksymalnym i dystalnym w zakresie tkanki wolnej od naświetlania. W przypadku leczenia sposobem Ivor – Levis, można wykonać manewr „flap and wrap" co istotnie zmniejsza ryzyko nieszczelności zespolenia (11). Polega on na obłożeniu zespolenia przy pomocy sieci większej i pokryciu go opłucną. Ryzyko nieszczelności przy tej metodzie jest niższe niż w przypadku wykonania zabiegu Ivor – Levis bez powyższego manewru, a także w stosunku do operacji McKeowna, gdzie ryzyko nieszczelności jest wyższe z powodu konieczności wykonania dłuższego przeszczepu i wyżej położonego zespolenia (11).

2.3.1. Metody odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego

W przypadkach leczenia dwuetapowego, po rekonwalescencji, ewentualnym leczeniu uzupełniającym, w przypadku radykalności resekcji i braku wznowy można podjąć próbę odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego. Zabieg rekonstrukcyjny wykonuje się po stabilizacji chorego i poprawieniu stanu odżywienia. Najczęściej okres między zabiegiem resekcyjnym a rekonstrukcyjnym wynosi kilka miesięcy (12). Najbardziej zbliżonym do naturalnego przełyku anatomicznie i histologicznie odcinkiem przewodu pokarmowego jest fragment jelita czczego w ułożeniu izoperystaltycznym, jednak ze względu na krótką krezkę i anatomię ukrwienia, taka rekonstrukcja rzadko jest możliwa do wykonania. Niemniej jednak,

fakt że jelito czcze jest zazwyczaj wolne od chorób, ma podobny rozmiar światła w porównaniu do przełyku, ma własną perystaltykę i nie ulega wydłużeniu związanemu z czasem jak w przypadku wykorzystania jelita grubego, powinno, w miarę możliwości być preferowane przy rekonstrukcji przewodu pokarmowego (13). Rzadko również wykorzystuje się tubę z żołądka, którą najkorzystniej jest użyć w resekcjach jednoetapowych. Najczęściej wykorzystuje się przeszczep z końcowego fragmentu jelita krętego i prawej połowy okrężnicy na szypule z tętnicy okrężniczej środkowej lub okrężniczej środkowej i prawej (ułożenie izoperystaltyczne) oraz z prawej połowy okrężnicy na szypule z tętnicy krętniczo – okrężniczej (ułożenie antyperystaltyczne) oraz na tętnicy okrężniczej środkowej i czasami również prawej (ułożenie izoperystaltyczne). Jelito grube w porównaniu z żołądkiem cechuje się stałą kurczliwością mięśniówki co umożliwia swobodne połykanie. Poza tym zazwyczaj nie ma problemu z wytworzeniem odpowiednio długiego przeszczepu, co może czasami okazać się problematyczne w przypadku użycia żołądka lub jelita czczego. Wykorzystanie jelita grubego cechuje się również mniejszym ryzykiem wystąpienia refluksu żołądkowo – przełykowego po zabiegu, halitozy, zwiększa satysfakcję z przyjmowania posiłków i poprawia jakość życia (14). Przeszczep można umiejscowić bezpośrednio pod skórą, w przednim śródpiersiu za mostkiem, w tylnym śródpiersiu lub rzadziej po prawej lub lewej stronie wewnątrzklatkowo (15,16). W przypadku rekonstrukcji wykonanej przy pomocy tuby z żołądka, tylne śródpiersie powinno być preferowanym miejscem umieszczenia przeszczepu, ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia nieszczelności zespolenia i mniejszą śmiertelność wewnątrzszpitalną (15,17). Ewentualne zastosowanie pooperacyjnej radioterapii nie ma znaczenia dla funkcji motorycznej przeszczepu (18). Potencjalne pooperacyjne zaburzenia motoryki przeszczepu najczęściej wynikają z nieprawidłowej diety i mogą być leczone przy pomocy inhibitorów pompy protonowej, erytromycyny i zbilansowaniem diety (18). Poza tym nasilenie dolegliwości zazwyczaj nie jest duże i nie wpływa istotnie na długoterminową jakość życia (19). Położenie zamostkowe jest zachęcającym miejscem umiejscowienia przeszczepu, zwłaszcza, gdy proksymalne zespolenie wykonywane jest na szyi, jednak jest to czynnik ryzyka pooperacyjnego zapalenia płuc, które istotnie wpływa na rokowanie (17). Położenie podskórne obecnie jest bardzo rzadko stosowane, choć niektóre doniesienia sugerują, że może być preferowane u znacznie obciążonych pacjentów z dużym ryzykiem nieszczelności zespolenia, gdyż w razie wystąpienia tego powikłania, rokowanie jest lepsze w porównaniu z nieszczelnością w przednim lub tylnym śródpiersiu (20).

2.4. Leczenie dodatkowe

Poza leczeniem chirurgicznym, istotną rolę odgrywa także chemioterapia i radioterapia, a także w wybranych przypadkach leczenie endoskopowe. Od 2014 roku, w Polsce, stosowana jest radiochemioterapia (RTH) przedoperacyjna według protokołu CROSS (41.3 Grey) lub dCRT (52 Grey), co znacząco wydłużyło pięcio – letnie przeżycie, natomiast również istotnie zwiększyło ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Odstęp pomiędzy RTH a operacją wynosi 6-12 tygodni, z tendencją do wydłużania tego okresu w ostatnich latach (21).

2.4.1. Radiochemioterapia indukcyjna

Radioterapia pełni nieodzowną rolę w leczeniu EC. Zazwyczaj wykorzystywana jest w połączeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne, paliatywne lub jako terapia definitywna. RTH indukcyjna pozostaje złotym standardem jako element leczenia lokalnie zaawansowanego EC. Znacząco wpływa na zwiększenie częstości wykonania operacji radykalnej (92% vs 69%) (22), istotnie poprawia średnie przeżycie i zwiększa ryzyko powikłań (23). Wykazuje ona wyższość w porównaniu do przedoperacyjnej chemioterapii lub wyłącznie leczenia operacyjnego wpływając na poprawę przeżycia całkowitego (overal survival, OS) i przeżycia wolnego od choroby (disease – free survival, DFS) (22). Wyniki największego, wieloośrodkowego badania klinicznego CROSS trial wykazały, że przedoperacyjna radioterapia w połączeniu z zastosowaniem paklitakselu i karboplatyny istotnie wpływały na wydłużenie OS i DFS u pacjentów z resekcyjnym EC i rakiem połączenia przełykowo – żołądkowego (22). Ryzyko nawrotu choroby po 24 miesiącach obserwacji wynosi 35% przy zastosowaniu indukcyjnej RTH i 58% przy zastosowaniu wyłącznego leczenia operacyjnego. Dodatkowo, leczenie przedoperacyjne nie wpływa negatywnie na pooperacyjną jakość życia. FOLFOX, czyli zastosowanie fluorouracylu, leukoworyny i oksaliplatyny obok radioterapii (SWOG trial) również istotnie poprawia wyniki odległe, jednak jest mniej preferowaną metodą, ze względu na mniejszą próbę badanych w porównaniu do badania CROSS (93 vs 366 pacjentów).

2.4.2. Chemioterapia okołooperacyjna

Chemioterapia okołooperacyjna ma zastosowanie w leczeniu guzów połączenia przełykowo - żołądkowego. Wyniki badania MAGIC trial wykazują, że terapia z zastosowaniem epirubicyny, cisplatyny i fluorouracylu (ECF) jako leczenie okołooperacyjne w porównaniu do zastosowania wyłącznego leczenia operacyjnego wpływa na poprawę OS i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Wyniki nowszego, randomizowanego, wieloośrodkowego badania FLOT 4 trial wykazały, że zastosowanie fluorouracylu, leukoworyny, oksaliplatyny i docetakselu w porównaniu do ECF znacząco poprawia całkowitą odpowiedź na leczenie (pathologic complete response, pCR, $p = 0.02$). Jednak, ze względu na większą toksyczność, zastosowanie schematu FLOT powinno być zarezerwowane dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym, bez dodatkowych istotnych obciążeń. Chemioterapia oparta na zastosowaniu fluorouracylu i cisplatyny (FNCLCC ACCORD trial 07) istotnie poprawia odsetek resekcji radykalnych, OS i DFS u pacjentów z AC połączenia przełykowo żołądkowego (22).

2.4.3. Radiochemioterapia pooperacyjna

RTH pooperacyjna z zastosowaniem fluorouracylu i leukoworyny znajduje zastosowanie jedynie w leczeniu AC połączenia przełykowo - żołądkowego i żołądka. Zastosowanie powyższego schematu istotnie poprawia OS i DFS w porównaniu do zastosowania wyłącznego leczenia operacyjnego (INT – 0116 trial) (22).

2.4.4 Definitywna radiochemioterapia

Definitywna radiochemioterapia (dCRT) stosowana jest u pacjentów ze znacznym zaawansowaniem klinicznym choroby: cT4b lub N3 lub M1 i u pacjentów, których ze względu na bardzo duże ryzyko okołooperacyjne, nie można zakwalifikować do zabiegu lub nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne (24–28). W dCRT najczęściej używa się protokołu ECF lub FLOT. Zastosowanie takiej terapii w leczeniu paliatywnym istotnie poprawia OS i przeżycie zależne od choroby (disease – specific survival, DSS). Definitywna CRT wykazuje wyższość nad zastosowaniem wyłącznie radioterapii i skutkuje istotną poprawą średniego przeżycia (14 vs 9 miesięcy) i przeżycia pięcioletniego (27% vs 0%) (RTOG 85 – 01 trial) (22). Jest to także szeroko rozważana metoda w leczeniu SSC części szyjnej przełyku, której

zastosowanie istotnie zmniejsza odsetek laryngektomii i poprawia rokowanie (29). Definitywna CRT z modyfikacją dawki może być, bezpiecznym i rozsądnym sposobem leczenia u starszych, obciążonych chorych. Modyfikacja dawki radio – i chemioterapii u takich pacjentów wpływa na poprawę współpracy (compliance) i może zapewnić lepsze wyniki kliniczne i poprawić jakość życia (30).

W związku ze znacznym rozwojem i postępem w radio- i chemioterapii w ciągu ostatnich dwóch dekad, obecnie, rozważa się także zastosowanie dCRT jako jedynego i definitywnego leczenia u pacjentów we wczesnym stopniu zaawansowania choroby. Większość pacjentów odnosi korzyść w związku z przeprowadzeniem esofagektomii, jednak istnieje grupa pacjentów, która nie odniesie korzyści z takiego leczenia, a co więcej w przypadku zastosowania takiej terapii, narażani są na wystąpienie potencjalnie śmiertelnych powikłań pooperacyjnych (31). Jednak ze względu na brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność dCRT jako jedynego sposobu leczenia, obecnie leczenie operacyjne pozostaje kluczowe w wielodyscyplinarnym podejściu do leczenia EC. Ewentualna decyzja o rezygnacji z leczenia operacyjnego po CRT powinna być podejmowana ostrożnie celem maksymalizacji prawdopodobieństwa wyleczenia w stosunku do ryzyka operacji i jej wpływu na jakość życia (22,31–36).

2.5. Powikłania leczenia operacyjnego

Leczenie chirurgiczne EC jest trudne i ze względu na rozległy zakres resekcji i długi czas zabiegu, mamy do czynienia z licznymi powikłaniami około – i pooperacyjnymi, które w wielu przypadkach mogą doprowadzić do zgonu. Do powikłań okołooperacyjnych można zaliczyć krwotok z układu żył nieparzystych, aorty i naczyń płucnych, zaburzenia rytmu serca, hipotonię wynikającą z ucisku na żyły główne i niskiego rzutu serca, uszkodzenie nerwów krtaniowych wstecznych czy uszkodzenie drzewa oskrzelowego lub tchawicy. Do wczesnych powikłań pooperacyjnych można zaliczyć zaburzenia ze strony układu oddechowego (zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej), majaczenie, odmę opłucnowa, chylotorax, hemothorax, zaburzenie gojenia rany pooperacyjnej i nieszczelność zespolenia. Do późnych powikłań pooperacyjnych należą między innymi: zwężenie zespolenia, zespół poposiłkowy, gastropareza i biegunki (37–40).

2.5.1. Nieszczelność zespolenia

Nieszczelność zespolenia pozostaje jednym z najbardziej niebezpiecznych i potencjalnie śmiertelnych wczesnych powikłań esofagektomii. Częstość występowania nieszczelności zależy od wieku chorego, stopnia zaawansowania choroby, przedoperacyjnej utraty masy ciała, płci, rodzaju histopatologicznego i umiejscowienia guza oraz stanu zdrowia pacjenta i wynosi 2 – 20% (2,3). Wystąpienie tego powikłania prowadzi do wzrostu kosztów leczenia, wydłużenia hospitalizacji i wzrostu śmiertelności, która waha się w granicach 2 – 12% (4). Częstość nieszczelności, ciężkość przebiegu i rokowanie w istotnej mierze zależy od miejsca wystąpienia powikłania (zespolenie szyjne lub wewnątrzklatkowe). (3). W ciągu ostatnich dwóch dekad zespolenie szyjne było coraz częściej używane do rekonstrukcji, ze względu na lepsze rokowanie w przypadku wystąpienia nieszczelności w porównaniu do zespolenia w klatce piersiowej (3). Leczenie może być zachowawcze i polegać na zastosowaniu ścisłej diety, antybiotykoterapii, założeniu sondy żołądkowej, żywieniu parenteralnym i zdrenowaniu okolicy nieszczelności. Innymi metodami są endoskopowa implantacja uszczelniającego stentu, zastosowanie VAC (urządzenie wytwarzające próżnie) lub leczenie operacyjne (41,42). Częstość występowania nieszczelności jest mniejsza przy rekonstrukcji wykonanej z tuby z żołądka w porównaniu do jakiejkolwiek rekonstrukcji jelitowej. Jest to spowodowane lepszym ukrwieniem przeszczepu i dlatego ta metoda, zwłaszcza w modyfikacji „flap and wrap”, w miarę możliwości powinna być preferowana (43).

2.5.2. Powikłania oddechowe

Pooperacyjne zapalenie płuc jest najczęstszym i zarazem niebezpiecznym powikłaniem oddechowym esofagektomii i według retrospektywnego badania Wang et al. na grupie 78 pacjentów, występuję z częstością 33.3% (44). Wystąpienie tego powikłania wiąże się z pogorszeniem wyników leczenia, obniżeniem jakości życia pacjentów, wydłużeniem czasu hospitalizacji i zwiększeniem kosztów leczenia. W przypadkach esofagektomii ratunkowej, zapalenie płuc było najważniejszym czynnikiem wpływającym na OS. Czynnikami, które mogą mieć wpływ na wystąpienie pooperacyjnego zapalenia płuc są: obturacyjne choroby płuc, zaawansowany wiek pacjenta, palenie tytoniu w wywiadzie, niedożywienie, nieprawidłowy wynik FEV 1% i PEF w badaniu spirometrycznym przed operacją, zastosowanie leczenia neoadjuwantowego, operacja sposobem klasycznym (torakotomia) i przedłużony czas operacji. Istotne jest dokładne zidentyfikowanie czynników ryzyka wystąpienia zapalenia płuc i

wdrożenie potencjalnych środków zapobiegających, co najprawdopodobniej będzie się wiązało z poprawą OS i jakości życia. Kolejnym poważnym powikłaniem oddechowym po resekcji guza przełyku jest zespól ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), który istotnie zwiększa śmiertelność pooperacyjną. Jedynym znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia ARDS jest polimorfizm genu kodującego TLR4 (45). Zidentyfikowanie takich pacjentów przed operacją wymagałoby przeprowadzenia badań genetycznych, co ze względu na znaczne koszty, nie mogłoby być rutynowo wykonywane. Ponadto, z uwagi na brak innego skutecznego leczenia EC niż esofagektomia, zidentyfikowanie takich pacjentów nie wpłynęłoby na zmianę decyzji terapeutycznych.

2.5.3. Majaczenie

Wystąpienie majaczenia, czyli nagłego pogorszenia funkcji poznawczych i koncentracji po resekcji przełyku w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia trwałych zaburzeń psychicznych i śmiertelności pooperacyjnej (46). Wiąże się także z pogorszeniem jakości życia, wydłużeniem hospitalizacji i wzrostem kosztów leczenia. Czynnikami ryzyka są wystąpienie majaczenia i stosowanie benzodiazepin w przeszłości. Biorąc pod uwagę, że wczesne wykrycie i zastosowanie leczenia z udziałem psychiatrów i psychologów ma istotne znaczenie rokownicze, identyfikacja takich pacjentów, mogłaby wpłynąć na poprawę wyników leczenia. (46).

2.5.4. Pozostałe powikłania

Niewielka odma opłucnowa i hemothorax są bezpośrednimi powikłaniami związanymi z zabiegiem operacyjnym i najczęściej mogą być skutecznie leczone drenażem ssącym nie wpływając w istotny sposób na rokowanie (47).

3. CELE PRACY

1. Ocena skuteczności przedoperacyjnej radiochemioterapii i jej wpływ na zmianę stopnia zaawansowania klinicznego raka przełyku.
2. Wyodrębnienie grupy pacjentów i określenie ich maksymalnego stopnia zaawansowania klinicznego raka przełyku, u których definitywna radiochemioterapia może być potencjalnie skuteczną i korzystniejszą metodą leczenia w porównaniu do standardowego postępowania.
3. Identyfikacja potencjalnych czynników ryzyka wpływających na wystąpienie powikłań pooperacyjnych w trakcie leczenia raka przełyku.
4. Ocena stosowanych metod rekonstrukcji przełyku pod kątem wystąpienia nieszczelności zespoleń.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1. Charakterystyka grupy badanej

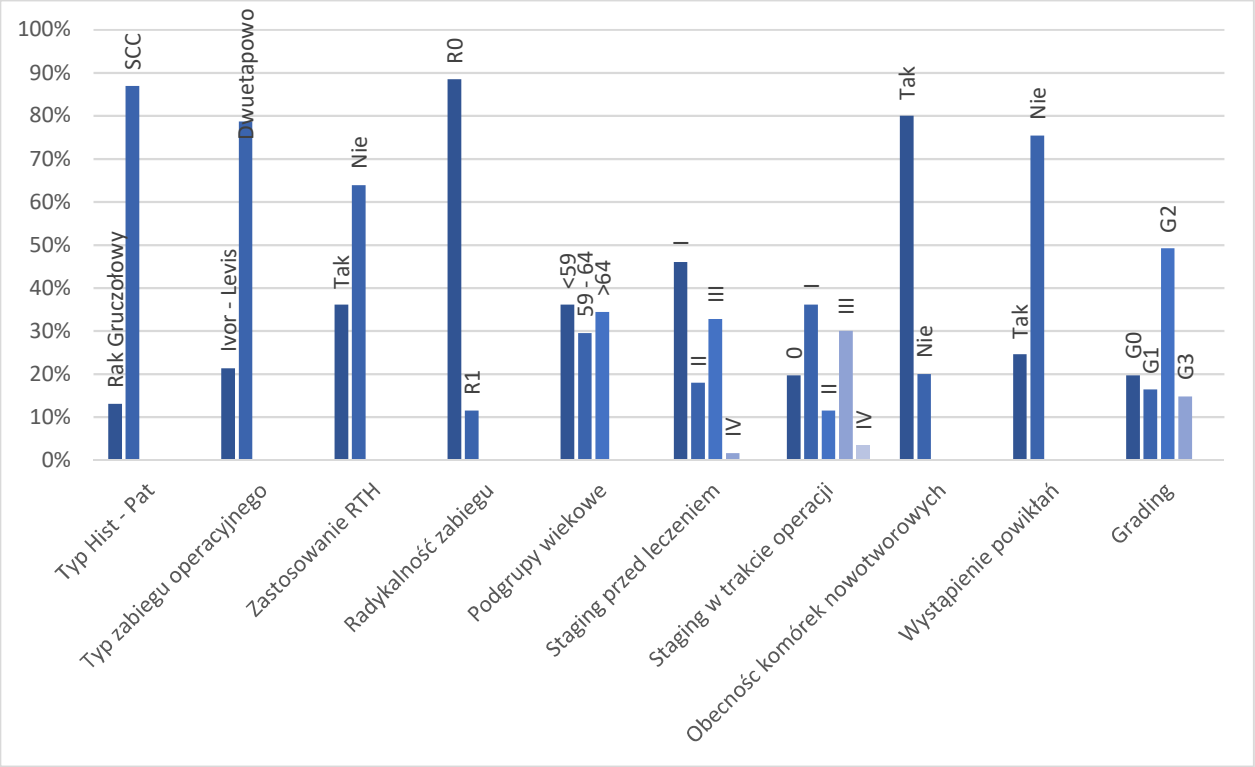
Dane zostały skompletowane z informacji zawartych w historiach chorób i wynikach badań histopatologicznych pacjentów leczonych z powodu nowotworów przełyku w Klinice Chirurgii Przewodu pokarmowego i Chirurgii Ogólnej oraz w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej we Wrocławiu w latach 2008 – 2022. Zgromadzono łącznie 78 pacjentów, jednak ze względu na występowanie rzadkich rodzajów nowotworów, takich jak mięsak czy tłuszczak lub EC w części szyjnej przełyku, które leczy się w inny sposób, z badania zdyskwalifikowano 17 osób. Do analizy statystycznej zakwalifikowano 61 pacjentów, którzy byli leczeni z powodu EC (zarówno AC jak i SCC). Badanie naukowe uzyskało zgodę komisji bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 29.06.2023.

Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od płci, wieku, typu histologicznego nowotworu, rodzaju zastosowanego leczenia operacyjnego, zastosowania RTH, zaawansowania klinicznego (staging) przed i po ewentualnym zastosowaniu RTH, złośliwości histologicznej nowotworu ocenianej na podstawie badania histopatologicznego preparatu pooperacyjnego (grading), radykalności resekcji, wystąpienia powikłań pooperacyjnych i obecności komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym (Tabela IV, Rysunek 1).

Badana cecha		Kobiety N = 19, 31.1%	Mężczyźni N = 42, 68.9%	Wszyscy N = 61, 100%
Wiek	Lata (średnia +SD)	59.9 ± 10.3	60.5 ± 7.4	60.3 ± 8.4
	Lata (Mediana, Q1, Q3)	60 (57, 66)	60 (56, 66)	60 (57, 66)
Typ histopatologiczny nowotworu	Rak gruczołowy	N = 0, 0%	N = 8, 13.1%	N = 8, 13.1%
	Rak płaskonabłonkowy	N = 19, 31.1%	N = 34, 55.7%	N = 53, 86.9%
Rodzaj zabiegu operacyjnego	Ivor – Levis	N = 5, 8.2%	N = 8, 13.1%	N = 13, 21.3%
	Resekcja dwuetapowa	N = 14, 22.9%	N = 34, 55.7%	N = 48, 78.7%
Zastosowanie przedoperacyjnej RTH	Tak	N = 4, 6.6%	N = 18, 29.5%	N = 22, 36.1%
	Nie	N = 15, 25.0%	N = 24, 39.3%	N = 39, 63.9%
Radykalność resekcji	R0	N = 19, 31.1%	N = 35, 57.4%	N = 54, 88.5%
	R1	N = 0, 0%	N = 7, 11.5%	N = 7, 11.5%
Podgrupy wiekowe	<59 lat	N = 6, 9.8%	N = 16, 26.2%	N = 22, 36.1%
	59 - 64 lat	N = 7, 11.5%	N = 11, 18.0%	N = 18, 29.5%
	>64 lat	N = 6, 9.8%	N = 15, 53.4%	N = 21, 34.4%
Zaawansowanie kliniczne choroby przed leczeniem (staging)	I	N = 13, 21.3%	N = 15, 25.0%	N = 28, 46.0%
	II	N = 1, 1.6%	N = 10, 16.4%	N = 11, 18.0%
	III	N = 5, 8.2%	N = 15, 25.0%	N = 20, 32.8%
	IV	N = 0, 0%	N = 1, 1.6%	N = 1, 1.6%

Zaawansowanie kliniczne choroby w trakcie operacji (restaging)	0	N = 2, 3.3%	N = 10, 16.4%	N = 12, 19.7%
	I	N = 12, 19.7%	N = 10, 16.4%	N = 22, 36.1%
	II	N = 1, 1.6%	N = 6, 24.0%	N = 7, 11.5%
	III	N = 4, 6.6%	N = 14, 23.0%	N = 18, 30.0%
	IV	N = 0, 0%	N = 2, 3.3%	N = 2, 3.3%
Obecność komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym	Nie	N = 2, 3.3%	N = 10, 16.4%	N = 12, 20.0%
	Tak	N = 17, 27.9%	N = 32, 52.5%	N = 53, 80.0%
Wystąpienie powikłań pooperacyjnych	Nie	N = 15, 25.0%	N = 31, 50.8%	N = 46, 75.4%
	Tak	N = 4, 6.6%	N = 11, 18.0%	N = 15, 24.6%
Stopień złośliwości histologicznej (grading)	G0	N = 2, 3.3%	N = 10, 16.4%	N = 12, 19.7%
	G1	N = 4, 6.6%	N = 6, 9.8%	N = 10, 16.4%
	G2	N = 11, 18.0%	N= 19, 31.1%	N = 30, 49.2%
	G3	N = 2, 3.3%	N = 7, 11.5%	N = 9, 14.8%

Tabela IV. Rozkład pacjentów w zależności od badanej cechy.



Rysunek 1. Rozkład pacjentów w zależności od badanej cechy.

U wszystkich pacjentów wykonano badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, brzucha i miednicy mniejszej celem określenia stopnia zaawansowania klinicznego przed leczeniem. Ponadto wykonywano gastroskopię z biopsją zmiany celem określenia złośliwości histologicznej (grading) i histologicznego rodzaju guza. Wykonywano także podstawowe badania laboratoryjne z krwi, takie jak: morfologia krwi obwodowej z rozmazem, kreatynina, mocznik, CRP, sód, potas, wapń skorygowany, magnez, bilirubinę, ALAT, AspAT, GGTP, ALP, lipazę, amylazę, białko całkowite, albuminy, APTT, INR. Każdy pacjent przed zabiegiem miał także wykonywane 12 – odprowadzeniowe EKG i z kompletem wyników badań był kwalifikowany do znieczulenia ogólnego przez zespół anestezjologiczny. Zgody na zabieg operacyjny i ewentualne przetoczenie preparatów krwiopochodnych były dostarczone każdemu pacjentowi na co najmniej 24 godziny przed zabiegiem operacyjnym, dając choremu czas na przemyślenie wątpliwości, ewentualne formułowanie pytań i uzyskanie odpowiedzi. Uzyskanie świadomej zgody na zabieg, było warunkiem niezbędnym do zakwalifikowania chorego do operacji. Zaawansowanie kliniczne po zabiegu było oceniane przez patomorfologów zgodnie z klasyfikacją pTNM. Od 2015 roku zaczęto stosować RTH indukcyjną według standardowego protokołu. Takie leczenie było możliwe dzięki współpracy z Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii. Do indukcyjnej RTH zakwalifikowano 22 pacjentów (N = 22).

Pozostali pacjenci (N = 39) byli leczeni wyłącznie chirurgicznie. Pacjenci z cechą T2 lub mniejszą otrzymywali RTH według protokołu CROSS – RTH (41,3 Grey), podczas gdy pacjenci z zaawansowaniem T3 lub wyższym otrzymywali RTH według protokołu dCRT (52 Grey). U pacjentów leczonych dwuetapowo, wykonywano esofagektomię, wyłonienie przetoki ślinowej i gastrostomii odżywczej w pierwszym etapie i potencjalnie rekonstrukcję przewodu pokarmowego w drugim etapie. Wszyscy chorzy leczeni jednoetapowo (N = 13) zostali zakwalifikowani do operacji Ivor – Levis. Do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego zakwalifikowano 38 pacjentów (79.2%), którym wykonano rekonstrukcję przy pomocy jelita czczego (N = 3, 7.9%), końcowego fragmentu jelita krętego i prawej połowy okrężnicy (N = 26, 68.4%) oraz prawej (N = 8, 21.1%) lub lewej (N = 1, 2.6%) połowy okrężnicy.

Po leczeniu operacyjnym chorzy pozostawali w obserwacji według standardowego protokołu opieki pooperacyjnej, który polega na wykonywaniu badania TK klatki piersiowej naprzemiennie z gastroskopią co 3 miesiące w okresie pierwszych dwóch lat, badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po roku i następnie naprzemiennie gastroskopii i TK klatki piersiowej co 6 miesięcy w okresie do pięciu lat. Ponadto u wszystkich pacjentów stosowano poprawę stanu odżywienia, poprzez włączanie żywienia parenteralnego (w przypadku operacji Ivor – Levis) i żywienia enteralnego (gastrostomia lub mikrojejunostomia odżywcza w przypadku operacji dwuetapowych).

W obserwacji pozostało również czworo pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na zaproponowane leczenie operacyjne, wobec czego zakwalifikowano ich jedynie do RTH. Troje otrzymało dawkę 52 Grey (definitywna RTH), a jeden 41,3 Grey (CROSS – RTH). Następnie pozostawali oni pod obserwacją i mieli wykonywane badania obrazowe i laboratoryjne według standardowego protokołu opieki pooperacyjnej.

4.2. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu systemu Statistica for Windows, wersja 13.1 StatSoft (USA). Zmienne ciągłe charakteryzowano ich wartościami średnimi wraz z odchyleniami standardowymi oraz medianami wraz kwartylami Q1 i Q3. Zgodność rozkładów badanych parametrów z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testu $\chi 2$. Istotność różnic pomiędzy dwiema grupami dla prób niepowiązanych dla zmiennych o rozkładzie normalnym analizowano przy pomocy testu t - Studenta, zaś dla zmiennych o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym - nieparametrycznym testem Manna-Whitney'a. Istotności wpływu zmiennych skategoryzowanych, w tym zmiennych dychotomicznych, testowano przy pomocy testu niezależności $\chi 2$. Do określenia wpływu kilku zmiennych z uwzględnieniem interakcji między nimi na zmienną dychotomiczną zastosowano model regresji logistycznej. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p \leq 0,05$.

5. WYNIKI

5.1. Zmiana stopnia zaawansowania choroby po zastosowaniu indukcyjnej radiochemioterapii

Oceniono zmianę zaawansowania klinicznego (TNM vs pTNM) u wszystkich pacjentów po zastosowaniu RTH indukcyjnej (N = 22). Zmniejszenie cechy T obserwowano u N = 20 pacjentów (90.9%), spadek cechy T o 2 wystąpił u N = 15 pacjentów (68.2%), a o 1 u N = 5 pacjentów (22.7%). Brak spadku cechy T obecny był u N = 2 pacjentów (9.1%). Spadek cechy N obserwowano u N = 1 pacjenta (4.5%) i było to zmniejszenie o 1 (N1 – N0). Brak spadku cechy N obserwowano u N = 4 pacjentów (18.2%). Było to jednocześnie 80% badanych ze względu na cechę N pacjentów. U 17 pacjentów cecha N wyjściowo wynosiła 0, więc nie byli oni poddani analizie ze względu na tę cechę (*nb).* U N = 1 operowanych pacjentów, w badaniu histopatologicznym stwierdzono pierwszy stopień złośliwości histologicznej (G1, 4.5%), u N = 6 pacjentów stwierdzono stopień drugi (G2, 27.3%), a u N = 2 pacjentów stwierdzono trzeci stopień (G3, 9.1%) (Tabela V i VI, Rysunek 2).

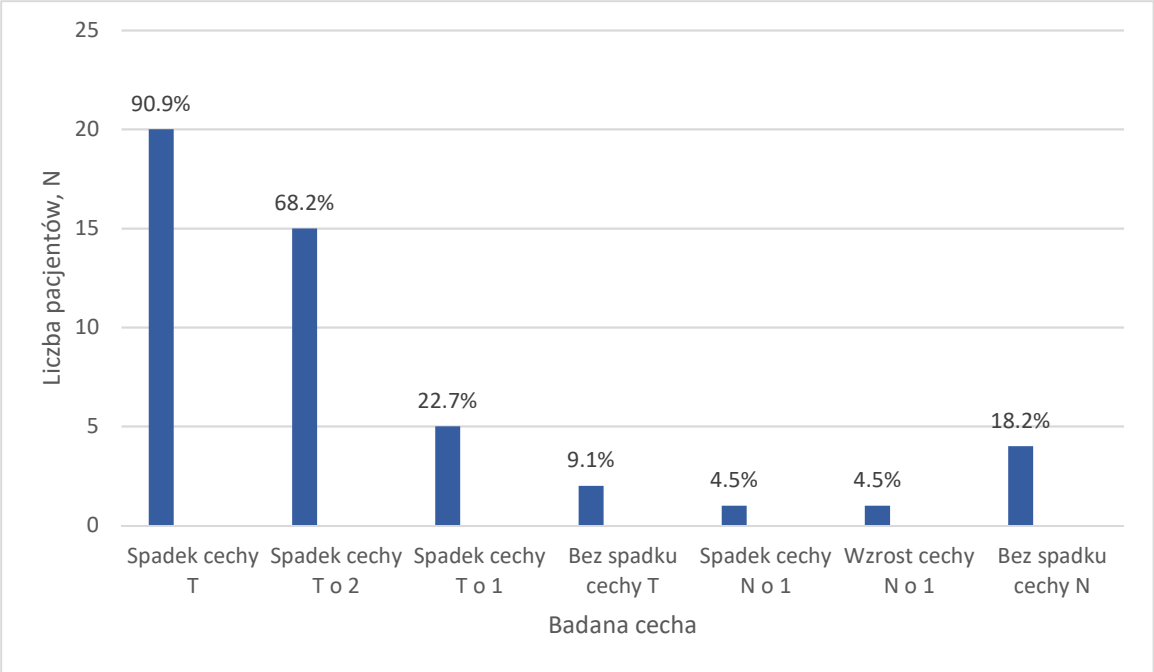
TNM	pTNM	Grading	Spadek cechy T	Spadek cechy N
T3N0N0	T2N0M0	3	1	*nb*
T2N1M0	T0N1M0	*nb*	2	0
T2N0M0	T0N0M0	*0*	2	*nb*
T2N0M0	T0N0M0	*0*	2	*nb*
T4N1M0	T3N2M0	3	1	0
T2N0M0	T0N0M0	*0*	2	*nb*
T2N0M0	T0N0M0	*0*	2	*nb*
T3N0M0	T2N0M1	2	1	*nb*
T4N1M0	T2N0M0	1	2	1
T2N0M0	T0N0M0	*0*	2	*nb*
T2N0M0	T0N0M0	*0*	2	*nb*
T3N0M0	T1N0M0	2	2	*nb*
T3N0M0	T2N0M0	0	1	*nb*
T2N0M0	T0N0M0	0	2	*nb*
T2N0M0	T0N0M0	*0*	2	*nb*

T4N0M0	T2N1M1	*2*	2	0
T3N0M0	T3N0M0	2	0	*nb*
T2N0M0	T0N0M0	0	2	*nb*
T3N1M0	T3N1M0	2	0	0
T3N0M0	T2N0M0	2	1	*nb*
T2N0M0	T0N0M0	*0*	2	*nb*
T2N0M0	T0N0M0	0	2	*nb*

Tabela V. Zmiana stopnia zaawansowania choroby przed i po zastosowaniu radiochemioterapii indukcyjnej.

Badana cecha	Ilość, N	Wartość procentowa, %
Spadek cechy T	20	90.9%
Spadek cechy T o 2	15	68.2%
Spadek cechy T o 1	5	22.7%
Bez spadku cechy T	2	9.1%
Spadek cechy N	1	4.5%
Spadek cechy N o 1	1	4.5%
Wzrost cechy N o 1	1	4.5%
Bez spadku cechy N	4	18.2%

Tabela VI. Zmiana stopnia zaawansowania choroby z uwzględnieniem ilości pacjentów i odsetka.



Rysunek 1. Zmiana stopnia zaawansowania choroby z uwzględnieniem ilości pacjentów i odsetka.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach pT w zależności od płci ($p \leq 0.213$), podczas gdy różnice w wartości cT obserwowano na granicy istotności statystycznej ($p \leq 0.045$). Nie wykazano istotnego statystycznie zmniejszenia cechy T u kobiet ($p \leq 0.068$), podczas gdy u mężczyzn ($p \leq 0.0008$) i u wszystkich chorych ($p \leq 0.0002$) spadek był istotny statystycznie (Tabela VII).

Cecha	Wartość	Kobiety N = 19 Liczność, %	Mężczyźni N = 42 Liczność, %	Wszyscy N = 61 Liczność, %	Wynik testu Chi^2
pT	0	N = 2, 3.3%	N = 10, 16.4%	N = 12, 19.7%	
	1	N = 6, 9.8%	N = 4, 6.6%	N = 10, 16.4%	
	2	N = 6, 9.8%	N = 12, 19.7%	N = 18, 29.5%	$p \leq 0.213$

	3	N = 4, 6.6%	N = 11, 18.0%	N = 15, 24.6%	
	4	N = 1, 1.6%	N = 5, 8.2%	N = 6, 9.8%	
cT	1	N = 6, 9.8%	N = 2, 3.3%	N = 8, 13.1%	
	2	N = 6, 9.8%	N = 19, 31.1%	N = 25, 41.0%	
	3	N = 5, 8.2%	N = 14, 23.0%	N = 19, 31.1%	$p \leq 0.045$
	4	N = 2, 3.3%	N = 6, 9.8%	N = 8, 13.1%	
Wilcoxon Matched Pairs Test		$p \leq 0.068$	$p \leq 0.0008$	$p \leq 0.0002$	

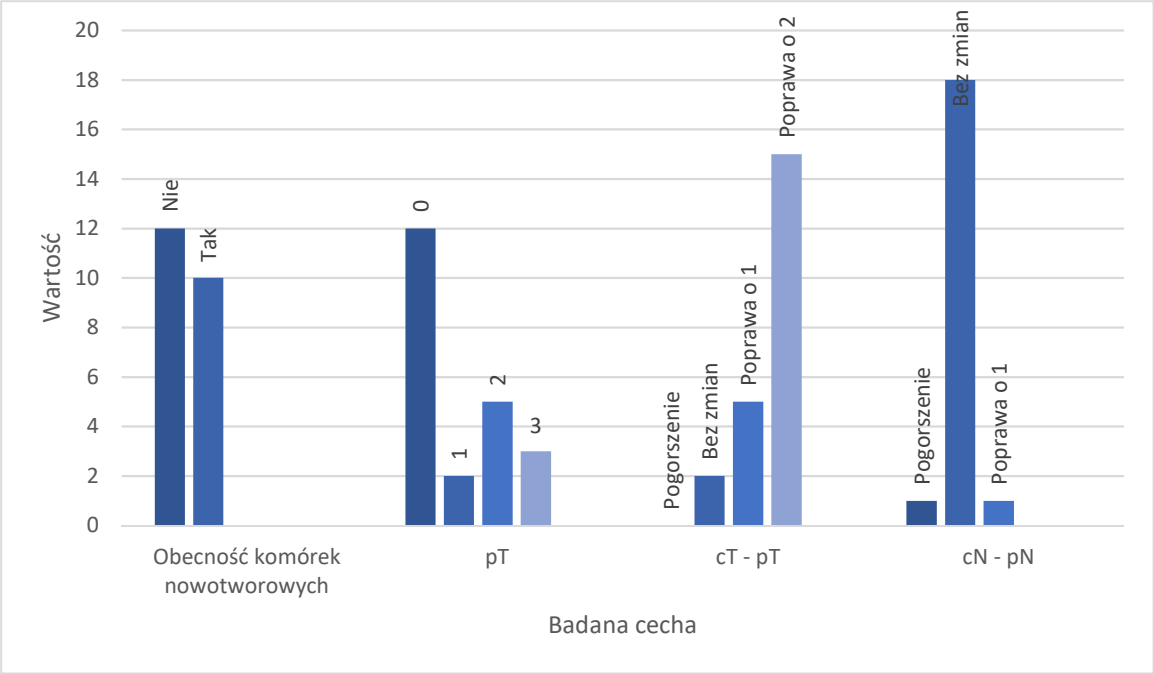
Tabela VII. Zmiana stopnia zaawansowania cT – pT w zależności od płci.

Spadek stopnia zaawansowania cT – pT w zależności od zastosowania CRT analizowany zarówno osobno dla poszczególnych wartości cechy T jak i łącznie był istotny statystyczne ($p \leq 0.0001$). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach cT ($p \leq 0.099$) oraz w zmianie cN – pN ($p \leq 0.139$) (Tabela VIII, Rysunek 3).

Cecha	Wartości lub miana	Bez CRT, N = 39 Liczność, %	Z CRT, N = 22 Liczność, %	Wszyscy, N = 61 Liczność, %	Wynik testu Chi^2
Obecność komórek złośliwych	Nie	N = 0, 0%	N = 12, 19.7%	N = 12, 19.7%	
	Tak	N = 39, 63.9%	N = 10, 16.4%	N = 49, 80.3%	$p \leq 0.000.1$
pT	0	N = 0, 0%	N = 12, 19.7%	N = 12, 19.7%	
	1	N = 8, 13.1%	N = 2, 3.3%	N = 10, 16.4%	$p \leq 0.000.1$
	2	N = 13, 21.3%	N = 5, 8.2%	N = 18, 29.5%	

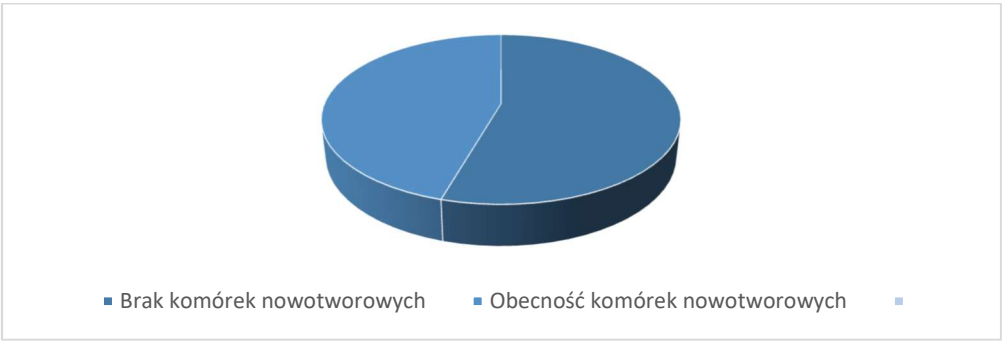
	3	N = 12, 19.7%	N = 3, 4.9%	N = 15, 24.6%	
	4	N = 6, 9.8%	N = 0, 0%	N = 6, 9.8%	
cT	1	N = 8, 13.1%	N = 0, 0%	N = 8, 13.1%	
	2	N = 13, 21.3%	N = 12, 19.7%	N = 25, 41.0%	
	3	N = 13, 21.3%	N = 6, 9.8%	N = 19, 31.8%	p ≤ 0.099
	4	N = 5, 8.2%	N = 3, 4.9%	N = 8, 13.1%	
cT - pT	Pogorszenie	N = 1, 1.6%	N = 0, 0%	N = 11 1.6%	
	Bez zmian	N = 38, 62.3%	N = 2, 3.3%	N = 40, 65.6%	
	Poprawa o 1	N = 0, 0%	N = 5, 8.2%	N = 5, 8.2%	p ≤ 0.000.1
	Poprawa o 2	N = 0, 0%	N = 15, 23.0%	N = 15, 23.0%	
cN - pN	Pogorszenie	N = 0, 0%	N = 1, 1.6%	N = 1, 1.6%	
	Bez zmian	N = 38, 62.3%	N = 18, 31.0%	N = 56, 96.6%	p ≤ 0.139
	Poprawa o 1	N = 0, 0%	N = 1, 1.6%	N = 1, 1.6%	

Tabela VIII. Zmiana stopnia zaawansowania cT – pT i cN – pN w zależności od zastosowania indukcyjnej RTH.



Rysunek 2. Zmiana stopnia zaawansowania pT, cT – pT i cN – pN po zastosowaniu indukcyjnej RTH.

Spadek zaawansowania klinicznego do pT0N0M0 rozumiane jako brak komórek nowotworowych w ocenianym preparacie histopatologicznym obserwowano u N = 12 (54.5%) pacjentów po zastosowaniu indukcyjnej CRT ($p \leq 0.000.1$), (Rysunek 4). Dwoje z nich (16.7%) było leczonych z powodu AC, a dziesięcioro (83.3%) z powodu SSC.



Rysunek 4.Obecność komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym

W zaprezentowanym badaniu analizowano N = 7 pacjentów z AC, z czego N = 5 poddano indukcyjnej RTH. U badanych pacjentów, tylko w 2 przypadkach doszło do całkowitej regresji – pT0N0M0, w jedynym przypadku z wyjściowo zajętymi węzłami chłonnymi (N1), nie obserwowaliśmy regresji po RTH. W dwóch przypadkach doszło do spadku cechy T o 1 lub 2 (Tabela IX).

TNM	pTNM	Grading	Spadek cechy T	Spadek cechy N
T1N0N0	T0N0M0	*nb*	1	*nb*
T3N0M0	T3N0M0	*2*	0	*nb*
T3N0M0	T2N0M0	*2*	1	*nb*
T3N1M0	T3N1M0	*2*	0	0
T2N0M0	T0N0M0	*nb*	2	*nb*

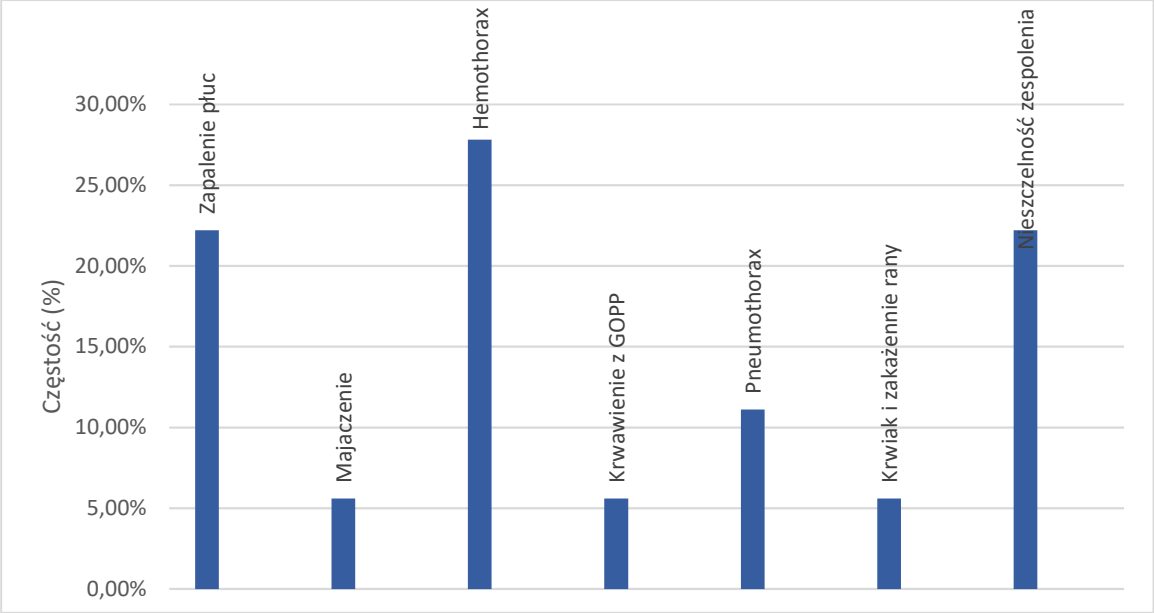
Tabela IX. Zmiana stopnia zaawansowania AC po zastosowaniu indukcyjnej RTH.

5.2. Rodzaj i częstość obserwowanych powikłań pooperacyjnych

Odnotowano 18 powikłań pooperacyjnych u 15 operowanych pacjentów (24.6%). Powikłania pooperacyjne zostały określone jako takie, które wystąpiły do 30 dni od zabiegu operacyjnego i miały z nim bezpośredni związek. W trzech przypadkach wystąpiły równocześnie dwa powikłania u tego samego chorego. Zaobserwowane powikłania to: zapalenie płuc (N = 4, 22.2%), majaczenie (N = 1, 5.6%), hemothorax (N = 5, 27.8%), krwawienie z błony śluzowej oddźwiernika po pyloroplastyce (N= 1, 5.6%), pneumothorax (N = 2, 11.1%), krwiak i zakażenie rany pooperacyjnej (N = 1, 5.6%), i nieszczelność zespolenia (N = 4, 22.2%) (Tabela X i Rysunek 5).

Rodzaj powikłania	Wartość, %
Zapalenie płuc	N = 4, 22.2%
Majaczenie	N = 1, 5.6%
Hemothorax	N = 5, 27.8%
Krwawienie z błony śluzowej odźwiernika po pyloroplastyce	N = 1, 5.6%
Pneumothorax	N= 2 , 11.1%
Krwiak i zakażenie rany pooperacyjnej	N = 1, 5.6%
Nieszczelność zespolenia	N = 4, 22.2%

Tabela X. Rodzaj i częstość obserwowanych powikłań pooperacyjnych.



Rysunek 4. Rodzaj i częstość obserwowanych powikłań pooperacyjnych.

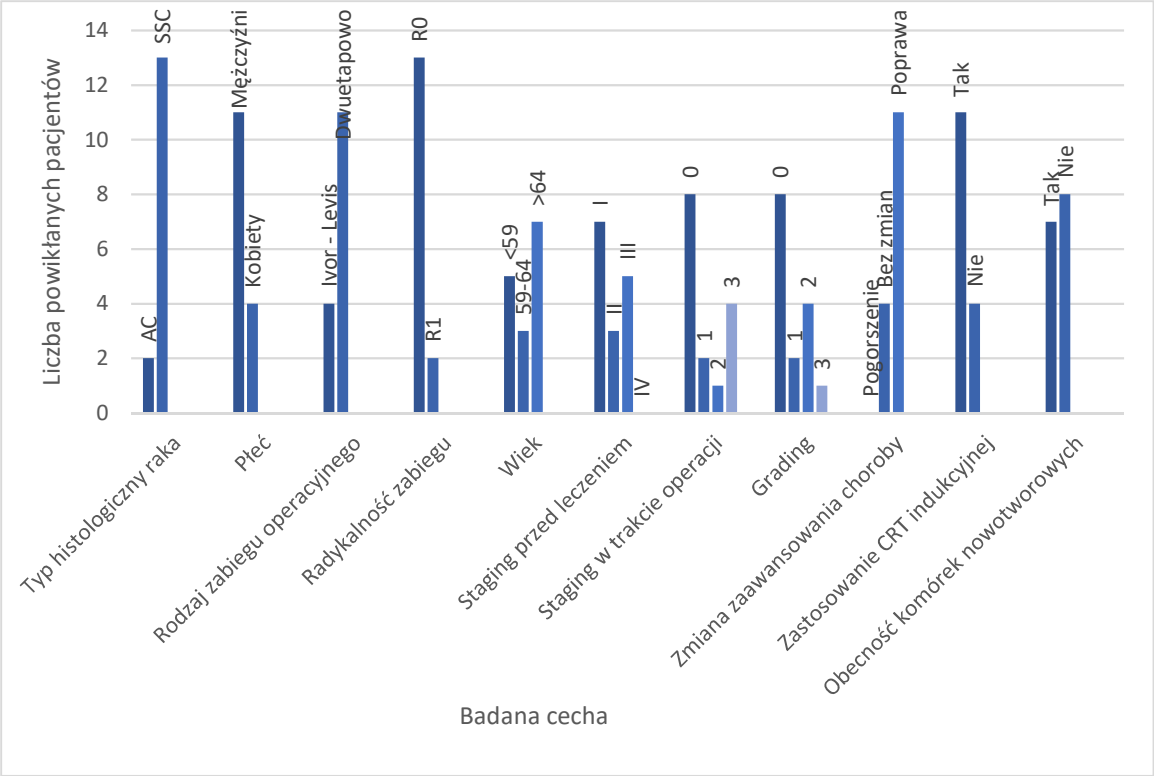
5.3. Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w zależności od badanej cechy wraz z wynikami analizy statystycznej

Nie stwierdzono istotności statystycznej między wystąpieniem powikłań pooperacyjnych a; typem histologicznym nowotworu ($p \leq 0.681$), płcią ($p \leq 0.752$), metodą leczenia operacyjnego ($p \leq 0.826$), radykalnością zabiegu ($p \leq 0.836$), wiekiem ($p \leq 0.469$), i zaawansowaniem klinicznym przed leczeniem ($p \leq 0.948$) (Tabela XI). Istotność statystyczną zaobserwowano porównując wystąpienie powikłań pooperacyjnych z: zaawansowaniem klinicznym choroby w trakcie operacji ($p \leq 0.004$), zaawansowaniem histologicznym – grading ($p \leq 0.002$), zmianą zaawansowania choroby ($p \leq 0.001$), zastosowaniem indukcyjnej RTH ($p \leq 0.002$), a także z brakiem występowania komórek nowotworowych w preparacie histopatologicznym ($p \leq 0.001$) (Tabela XI i Rysunek 5). Iloraz szans (OR) dla zastosowania RTH indukcyjnej względem wystąpienia powikłań pooperacyjnych wyniósł 8.75.

Badana cecha	Wartość	Liczba powikłanych pacjentów	Wynik testu Chi^2
Histopatologiczny typ nowotworu	Rak gruczołowy, N = 8	N = 2	
	Rak płaskonabłonkowy, N = 53	N = 13	$p \leq 0.681$
Płeć	Kobiety, N = 19	N = 4	$p \leq 0.752$
	Mężczyźni, N = 42	N = 11	
Rodzaj zabiegu operacyjnego	Ivor – Levis, N = 13	N = 4	
	Resekcja dwuetapowa, N = 48	N = 11	$p \leq 0.826$
Radykalność resekcji	R0, N = 54	N = 13	$p \leq 0.836$
	R1, N = 7	N = 2	
Wiek	<59 lat, N = 22	N = 5	
	59-64 lat, N = 18	N = 3	$p \leq 0.469$
	>64 lat, N=21	N = 7	
	I, N = 29	N = 7	
	II, N = 11	N = 3	$p \leq 0.948$

Zaawansowanie kliniczne choroby przed leczeniem	III, N = 20	N = 5	
	IV, N = 1	N = 0	
Zaawansowanie kliniczne choroby w trakcie operacji	0, N = 12	N = 8	$p \leq 0.004$
	I, N = 22	N = 2	
	II, N = 7	N = 1	
	III, N = 18	N = 4	
	IV, N = 2	N = 0	
Grading	0, N = 12	N = 8	$p \leq 0.002$
	I, N = 10	N = 2	
	II, N = 30	N = 4	
	III, N = 9	N = 1	
Zmiana stopnia zaawansowania choroby	Pogorszenie, N = 1	N = 0	$p \leq 0.001$
	Bez zmian, N = 40	N = 4	
	Poprawa, N = 20	N = 11	
Zastosowanie przedoperacyjnej RTH	Tak, N = 22	N = 11	$p \leq 0.002$
	Nie, N = 39	N = 4	
Obecność komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym	Tak, N = 49	N = 7	$p \leq 0.001$
	Nie, N = 12	N = 8	

Tabela XI. Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w zależności od badanej cechy wraz z wynikami analizy statystycznej.



Rysunek 5. Częstość występowania powikłań pooperacyjnych w zależności od badanej cechy.

5.4. Rodzaje wykonywanych zabiegów rekonstrukcyjnych i częstość oraz miejsce wystąpienia nieszczelności

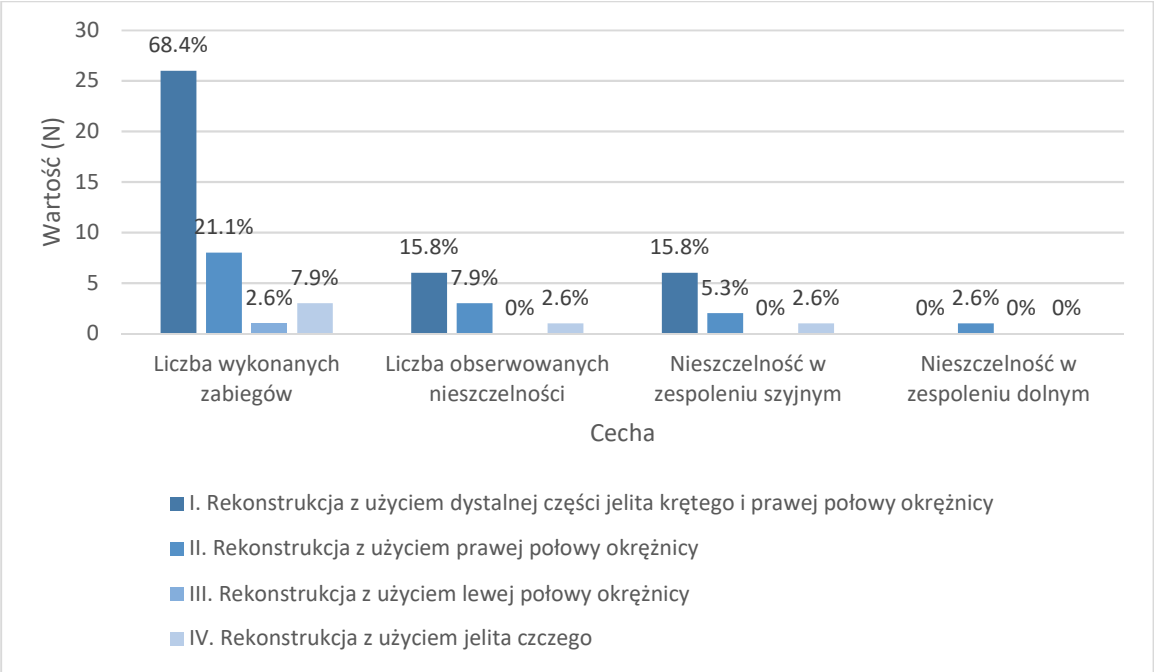
38 (79.2%) pacjentów zakwalifikowano do drugiego etapu leczenia operacyjnego. W większości przypadków wykonywano rekonstrukcję z wykorzystaniem dystalnego fragmentu jelita krętego i prawej połowy okrężnicy w ułożeniu izoperystaltycznym na szypule z tętnicy okrężniczej środkowej lub okrężniczej środkowej i prawej (N = 26, 68.4%). Ponadto wykonywano również rekonstrukcję z użyciem prawej połowy okrężnicy w ułożeniu izoperystaltycznym na szypule z tętnicy okrężniczej środkowej i w większości przypadków, dodatkowo prawej (n = 8, 21.1%), lewej połowy okrężnicy w ułożeniu antyperystaltycznym na szypule z tętnicy okrężniczej środkowej (N = 1, 2.6%) i z jelita czczego (N = 3, 7.9%). Średni czas pomiędzy zabiegiem resekcyjnym a rekonstrukcyjnym wynosił 14.1 tygodni. Rekonstrukcji przełyku nie wykonano u N = 10 (20.8%) pacjentów. Najczęstszymi przyczynami braku operacji rekonstrukcyjnej były: rozsiew choroby, N = 4 (8.3%), zgon chorego, N = 2 (4.2%) i brak chęci do ponownej operacji, N = 1 (2.1%).

W tych zabiegach rekonstrukcyjnych obserwowano N = 10 (26.3%) powikłań w postaci nieszczelności zespolenia. W przypadku wykorzystania końcowego fragmentu jelita krętego i prawej połowy okrężnicy było to N = 6 (15.8%) przypadków, z czego wszystkie wystąpiły w zespoleniu szyjnym i były skutecznie leczone zachowawczo. Przy użyciu prawej połowy okrężnicy, odnotowaliśmy N = 3 (7.9%) takich powikłań, z czego dwie nieszczelności wystąpiły w zespoleniu szyjnym, a jedna w zespoleniu jelito grube – żołądek. Ponadto odnotowano N = 1 (2.6%) nieszczelność po rekonstrukcji przy użyciu jelita czczego. Wystąpiła ona na szyi i była leczona zachowawczo z dobrym efektem. Biorąc pod uwagę miejsce wystąpienia nieszczelności, bez względu na rodzaj operacji rekonstrukcyjnej, można zauważyć, że nieszczelność w zespoleniu szyjnym występowała znacznie częściej (N = 9, 90% wszystkich nieszczelności) niż w zespoleniu z żołądkiem (N = 1, 10% wszystkich nieszczelności). Nieszczelność w zespoleniu szyjnym wystąpiła u 23.7 % wszystkich operowanych, podczas gdy, nieszczelność w zespoleniu dolnym tylko u 2.6% (Tabela XII i Rysunek 6). W przypadku jednoetapowych rekonstrukcji przełyku (operacja Ivor – Levis) obserwowano 4 przypadki nieszczelności zespolenia N = 4, 30.8%, z czego N = 1, 7.7% zakończył się zgonem. Częstość nieszczelności w zabiegach jednoetapowych była porównywalna do częstości nieszczelności w zabiegach dwuetapowych (30.8% vs 26.3%).

Rodzaj rekonstrukcji	Ilość wykonanych zabiegów	Ilość obserwowanych nieszczelności	Nieszczelność w zespoleniu szyjnym	Nieszczelność w zespoleniu dolnym
Rekonstrukcja z użyciem dystalnej części jelita krętego i prawej połowy okrężnicy	N = 26, 68.4%	N = 6, 15.8%	N = 6, 15.8%	N = 0, 0%
Rekonstrukcja z użyciem prawej połowy okrężnicy	N = 8, 21.1%	N = 3, 7.9%	N = 2, 5.3%	N = 1, 2.6%

Rekonstrukcja z użyciem lewej połowy okrężnicy	N = 1, 2.6%	N = 0, 0%	N = 0, 0%	N = 0, 0%
Rekonstrukcja z użyciem jelita czczego	N = 3, 7.9%	N = 1, 2.6%	N = 1, 2.6%	N = 0, 0%
Suma	N = 38, 100%	N = 10, 26.3%	N = 9, 23.7%	N = 1, 2.6%

Tabela XII. Rodzaje wykonywanych zabiegów rekonstrukcyjnych i częstość oraz miejsce wystąpienia nieszczelności.



Rysunek 6. Rodzaje wykonywanych zabiegów rekonstrukcyjnych i częstość oraz miejsce wystąpienia nieszczelności.

5.5. Dane pacjentów leczonych wyłącznie radiochemioterapią

Pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na operację, zostali zakwalifikowani do RTH według protokołu CROSS – RTH (1 pacjent) lub dCRT (3 pacjentów). W powyższej grupie znajdowało się N = 3 (75%) mężczyzn i N = 1 (25%) kobiet, w wieku 57 – 62 lat (60.0 ± 2.55), którzy pozostawali w obserwacji od 3.5 do 5 lat (4.0 ± 0.79). Dokładne informacje zawarte są w Tabeli XIII.

Płeć	Wiek (lata)	Rodzaj histologiczny nowotworu	Stopień zaawansowania klinicznego	Rodzaj RTH	Okres obserwacji (lata)
M	62	SSC	T2N0M0	CROSS	3.5
M	63	SSC	T3N1M0	dCRT	5
K	57	AC	T2N0M0	dCRT	3
M	58	SSC	T2N0M0	dCRT	4.5

Tabela XIII. Charakterystyka pacjentów leczonych wyłącznie RTH.

Następnie chorzy pozostawali w obserwacji według standardowego protokołu opieki pooperacyjnej, który polega na wykonywaniu badania TK klatki piersiowej naprzemiennie z gastroskopią co 3 miesiące w okresie pierwszych dwóch lat, badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po roku i następnie naprzemiennie gastroskopii i TK klatki piersiowej co 6 miesięcy w okresie do pięciu lat. U żadnego z pacjentów w okresie obserwacji, nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego. Wszyscy chorzy byli w dobrym stanie klinicznym, a według skali sprawności ECOG osiągali punktację 0 lub 1.

6. DYSKUSJA

EC nadal pozostaje główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami złośliwymi na świecie, szczególnie w krajach azjatyckich (48,49). W większości przypadków, najskuteczniejszym sposobem leczenia jest terapia skojarzona obejmująca zastosowanie RTH, chemioterapii i leczenia operacyjnego (48,50). Ze względu na agresywny przebieg choroby i zajęcie węzłów chłonnych już we wczesnym etapie procesu nowotworowego, obecnie leczenie operacyjne wraz z terapią uzupełniającą jest głównym, umożliwiającym potencjalne wyzdrowienie sposobem leczenia (51).

RTH indukcyjna stanowi obecnie złoty standard w leczeniu EC zarówno SCC, jak i AC (z wyjątkiem raka połączenia przełykowo – żołądkowego) (22,52). W mojej analizie statystycznej wykazano ewidentny pozytywny wpływ zastosowanej RTH na zmianę zaawansowania klinicznego choroby (downgrading) ($p \leq 0.0001$) jak i na wzrost ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, które występowały 8.75 razy częściej niż w grupie, w której nie zastosowano RTH ($p \leq 0.002$). Wyniki są zgodne z doniesieniami licznych innych publikacji naukowych na dużej grupie chorych, głównie rasy żółtej (52–54). Z uwagi na istotny wpływ RTH na poprawę wyników leczenia, w przypadku braku ewidentnych przeciwskazań, powinna być ona zawsze stosowana w leczeniu EC. Biorąc jednak, pod uwagę znaczny wzrost ryzyka powikłań okołooperacyjnych, dCRT może okazać się alternatywną metodą leczenia, szczególnie dla pacjentów o bardzo dużym ryzyku okołooperacyjnym, u których korzyści z ewentualnego leczenia operacyjnego nie przewyższają możliwych negatywnych następstw zabiegu i u pacjentów w leczeniu paliatywnym (54). Innymi czynnikami, które okazały się być istotnie statystycznie powiązane z występowaniem powikłań pooperacyjnych są: zmiana stopnia zaawansowania choroby ($p \leq 0.001$), grading ($p \leq 0.002$) i brak komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym ($p \leq 0.001$). Wszystkie wymienione powyżej cechy mogą być analizowane jedynie po leczeniu operacyjnym u pacjentów poddanych RTH indukcyjnej. Zatem jedynym istotnie wpływającym przedoperacyjnie czynnikiem ryzyka powikłań jest zastosowanie indukcyjnej RTH w leczeniu skojarzonym. Obserwowany istotny statystycznie wzrost częstości występowania powikłań pooperacyjnych u chorych bez komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym sugeruje konieczność wyodrębnienia grupy chorych u których zastosowanie wyłącznie RTH i następnie baczna obserwacja są korzystniejszą metodą leczenia niż standardowe postępowanie uwzględniające leczenie operacyjne.

Obecnie, leczenie lokalnie zaawansowanego raka przełyku musi zmierzać w kierunku medycyny spersonalizowanej, uwzględniającej biologię guza i preferencję pacjenta (53,55–57). Indywidulana kwalifikacja każdego pacjenta powinna także rozważać potencjalne ryzyko zabiegu operacyjnego i jego wpływ na dalszą jakość życia (53). Mając to na uwadze, dCRT wydaje się być obiecującą metodą leczenia u pacjentów z SCC z niskim stopniem zaawansowania klinicznego, bez zajętych węzłów chłonnych. W mojej analizie, u wszystkich pacjentów ze stopniem zaawansowania T2N0M0 doszło do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych (pT0N0M0) po zastosowaniu indukcyjnej RTH ($p \leq 0.0001$). Biorąc pod uwagę niewielką liczebność badanej grupy, uważam, że wartość dowodu jest zbyt niska, żeby pochopnie zdyskwalifikować wszystkich takich chorych od leczenia operacyjnego. Uwzględniając wyniki mojej analizy wraz z wynikami dużych badań na populacji rasy żółtej (53) można wysunąć wniosek, że pacjenci z SCC, ze stopniem zaawansowania ≤ T1bN0M0 prawdopodobnie mogą odnieść korzyść z zastosowania dCRT i następnie bacznej obserwacji z wykonywaniem kontrolnych badań obrazowych i endoskopowych w stosunku do standardowego schematu leczenia, obarczonego dużym ryzykiem powikłań około – i pooperacyjnych (58). Z uwagi na fakt, że guzy T1aN0M0 mogą być skutecznie leczone endoskopowo (7,59), na podstawie mojej analizy, uważam, że jedynie pacjenci chorujący na SCC ze stopniem zaawansowania T1bN0M0, mogą prawdopodobnie odnieść korzyść z zastosowania dCRT w stosunku do standardowego postępowania. Mimo, że w grupie pacjentów bez komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym znajdowało się także dwoje pacjentów z AC, nie pozwala to na pochopną interpretację powyższych wyników i traktowanie pacjentów z AC na równi z SCC. Biorąc pod uwagę wyniki innych badań (53) i fakt, że AC jest nowotworem o innej biologii komórkowej, często bardziej przypominającej raka żołądka niż przełyku, powoduje że obecnie u pacjentów z AC, leczenie operacyjne jest jedyną, umożliwiającą potencjalne wyzdrowienie metodą terapeutyczną. W zaprezentowanej analizie, nie wykazano także istotnego wpływu RTH na zmianę cechy N ($p \leq 0.139$), wobec czego, wszyscy pacjenci z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych ($N \geq 1$) powinni być, w przypadku braku bezwzględnych przeciwwskazań, kwalifikowani do leczenia operacyjnego. Ponadto, fakt, że status węzłów chłonnych jest uznany za najważniejszy czynnik kliniczny PFS, podkreśla znaczenie leczenia chirurgicznego u wszystkich pacjentów ze statusem $N \geq 1$ niezależnie od typu histologicznego nowotworu (60,61).

Definitywna CRT znajduje również istotne zastosowanie w przypadku pacjentów nie wyrażających zgody na leczenie operacyjne (52,54). W mojej obserwacji, u żadnego z

pacjentów nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego w obserwacji 4.0 ± 0.79 letniej. Jest to zaskakujący dobry wynik, biorąc pod uwagę, że jeden z obserwowanych pacjentów choruje na AC, którego standardem leczenia jest oprócz RTH, także leczenie operacyjne, a drugi chory miał wyjściowo zajęte lokoregionalne węzły chłonne (N1). Obserwowana grupa, jest zbyt mała, żeby bezkrytycznie wyciągać wnioski dotyczące skuteczności dCRT, jednak obserwowane wyniki sugerują wyższość dCRT nad wyłącznym leczeniem paliatywnym u chorych nie wyrażających zgody na leczenie operacyjne.

Z mojej obserwacji wynika, że u pacjentów zdyskwalifikowanych od operacji i zakwalifikowanych do RTH, wykonywanie badania TK klatki piersiowej i gastroskopii co 3 miesiące w okresie pierwszych dwóch lat, badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po roku i następnie naprzemiennie gastroskopii i TK klatki piersiowej co 6 miesięcy w okresie do pięciu lat wydaje się być skutecznym i obarczonym niskim ryzykiem powikłań, schematem monitorowania.

Złożoność choroby, zły stan zdrowia pacjentów i wielodyscyplinarne leczenie uwzględniające RTH, chemioterapię i operację powodują, że występowanie różnorakich powikłań leczenia EC jest częste (36). Ich wystąpienie wiąże się z wydłużeniem czasu hospitalizacji, wzrostem kosztów leczenia, pogorszeniem jakości życia pacjentów, a czasami, zwłaszcza w przypadku nieszczelności zespolenia lub powikłań oddechowych doprowadzeniem do śmierci (62,63). Do najcięższych i potencjalnie śmiertelnych powikłań około- i pooperacyjnych należą: nieszczelność zespolenia, powikłania oddechowe, powikłania kardiologiczne i chłonkotok (64,65). Przedoperacyjnymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań w zaprezentowanej analizie okazało się jedynie zastosowanie przedoperacyjnej RTH ($p \leq 0.0002$). Brak obecności komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym ($p \leq 0.001$), grading ($p \leq 0.001$) i zmiana stopnia zaawansowania choroby ($p \leq 0.001$) to czynniki analizowane dopiero po zabiegu operacyjnym i mimo ich istotnego związku z wystąpieniem powikłań pooperacyjnych, nie wpływają one istotnie na wystąpienie powikłań tylko są związane z zastosowaniem RTH, która również według innych doniesień naukowych istotnie zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych (66,67). Podobnie jak Eshan et. All nie stwierdziłem istotnego wpływu rodzaju zabiegu operacyjnego na wystąpienie powikłań pooperacyjnych (68). Wynika to najprawdopodobniej ze stosunkowo niewielkiej grupy analizowanych przypadków i być może ze zbyt krótkiego okresu między RTH a operacją w pierwszych latach od wprowadzenia aktualnego schematu postępowania. Biorąc pod uwagę wyniki większych badań, głównie na populacji rasy żółtej, operacje jednoetapowe, a w

szczególności Ivor – Levis cechują się mniejszą częstością występowania powikłań pooperacyjnych i powinny być preferowaną metodą leczenia (33,43,69).

W mojej obserwacji odnotowano N = 18 powikłań bezpośrednio związanych z leczeniem operacyjnym. Najbardziej niebezpieczne i trudne do wyleczenia były nieszczelności zespoleń, które obserwowano w N = 4 przypadkach, co stanowiło 22.2% wszystkich powikłań. Wszystkie nieszczelności wystąpiły po zabiegu jednoetapowym (Ivor – Levis), jako że, w zabiegach dwuetapowych, odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego następuje zazwyczaj po kilkunastu tygodniach od pierwotnej operacji, pacjenci ci nie byli brani pod uwagę w tej analizie. Według meta – analizy obejmującej 39 randomizowanych badań, głównie na populacji rasy azjatyckiej zidentyfikowano 37 czynników, które potencjalnie zwiększają ryzyko nieszczelności zespolenia (47). Są to między innymi: obciążenia kardiologiczne i pulmonologiczne, płeć męska, ASA score (American Society of Anesthesiologists) > 3, nadciśnienie tętnicze, rodzaj nowotworu (AC), starszy wiek (>70 lat) czy otyłość . W moim badaniu nie zaobserwowałem takich zależności, prawdopodobnie ze względu na znacznie mniejszą grupę badaną i możliwe różnice genetyczne i epigenetyczne populacji. Dostępne są nieliczne doniesienia sugerujące wyższość zespolenia koniec do końca w stosunku do zespolenia koniec do boku (70). Są to jednak badania na populacji rasy azjatyckiej, na niewielkich grupach badanych. U naszych pacjentów, zawsze wykonywano zespolenia koniec do boku (zespolenie przełykowo – jelitowe lub przełykowo – żołądkowe), uważając, że w ten sposób zmniejszymy szansę na zwężenie zespolenia i wystąpienie refluksu. W badaniu Quanguan et. all zaobserwowano, że częstość nieszczelności jest znacznie większa przy resekcjach guzów w górnej 1/3 przełyku w porównaniu do guzów środkowej i dolnej części przełyku (3). Jest to najprawdopodobniej spowodowane większą trudnością wykonania tuby z żołądka sięgającej aż do szyi i gorszym jej ukrwieniem. Jest to jedna z przyczyn, dla której część pacjentów zakwalifikowaliśmy do leczenia dwuetapowego. Możliwą modyfikacją operacji Ivor – Levis, szczególnie w przypadku zespoleń o wysokim ryzyku nieszczelności (złe ukrwienie, zespolenie położone wysoko w klatce piersiowej) jest metoda „flap and wrap", która polega na obłożeniu zespolenia przy pomocy sieci większej i pokryciu go opłucną. Wymaga to zaoszczędzenia fragmentu sieci na krzywiźnie większej żołądka, co jednocześnie poprawia ukrwienie tuby pochodzące z naczyń żołądkowo – sieciowych (11). Wiele prac potwierdza, że częstość nieszczelności jest istotnie mniejsza w przypadku zabiegu Ivor – Levis niż w przypadku innych metod resekcji (11). Najprawdopodobniej jest to związane z lepszym ukrwieniem tuby niż w przypadku jakiejkolwiek rekonstrukcji przy użyciu jelita, w której

zawsze występuje szypuła naczyniowa z jedynie jednym lub dwoma naczyniami. Ponadto obserwowana jest znacznie większa zmienność anatomiczna ukrwienia jelita grubego w porównaniu z żołądkiem. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania powikłań pooperacyjnych i nieszczelności (26.3% vs 30.8%) w moim badaniu, najprawdopodobniej z powodu mniejszej grupy chorych zakwalifikowanych do operacji jednoetapowej. Niemniej jednak, uważamy, że jeżeli tylko jest możliwość i nie ma bezwzględnych przeciwwskazań (stan po resekcji żołądka, guzy górnej części przełyku, warianty anatomiczne ukrwienia żołądka), operacja Ivor – Levis powinna być preferowana. Wszystkie nieszczelności, które wystąpiły u naszych pacjentów po zabiegu Ivor – Levis, leczono endoskopową implantacją stentu powlekanego. Ponadto, stosowaliśmy antybiotykoterapię empiryczną, a następnie celowaną, dietę „0", żywienie pozajelitowe, drenaż jamy opłucnej, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i niedokrwistości. Zastosowane leczenie było skuteczne w 3 przypadkach (75%) i doprowadziło do pełnego wyzdrowienia, bez zwężenia zespolenia i negatywnych konsekwencji w dalszej obserwacji. W 1 przypadku (25%) doszło do zacieku treści do śródpiersia, co doprowadziło do zapalenia śródpiersia i ostatecznie zakończyło się zgonem pacjenta. Inne potencjalne metody leczenia to reoperacja z ponownym wytworzeniem zespolenia lub zastosowanie VAC. (42,71). Z uwagi na częstość występowania nieszczelności i ciężkość przebiegu powikłania, powinno się w miarę możliwości minimalizować szansę jego wystąpienia (34,72–76), poprzez prawidłowe przedoperacyjne odżywienie pacjentów, kwalifikację do odpowiedniej metody operacji, możliwe wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i prawidłowe leczenie chorób współistniejących. Istotnie jest także wczesne wykrycie i szybkie wdrożenie leczenia co istotnie poprawia wyniki odległe. Złoty standard diagnozowania nieszczelności zespolenia nie został jeszcze ustalony (77). Niemniej jednak, podejście multidyscyplinarne obejmujące identyfikację czynników ryzyka, ocenę kliniczną, analizę wyników badań laboratoryjnych, wykorzystanie badań obrazowych lub endoskopii potencjalnie może przyspieszyć wykrycie nieszczelności, co najprawdopodobniej będzie wiązało się z szybszym wdrożeniem leczenia, poprawą wyników odległych, skróceniem czasu hospitalizacji i zmniejszeniem kosztów leczenia (77). Zastosowanie takiego wielodyscyplinarnego podejścia w leczeniu naszych pacjentów doprowadziło do szybkiego postawienia diagnozy i wdrożenia leczenia, co skutkowało stosunkowo niską śmiertelnością.

Poza nieszczelnością zespolenia, pozostałymi poważnymi i potencjalnie śmiertelnymi powikłaniami są zaburzenia oddechowe (zapalenie płuc i ARDS) (45). Odnotowano N = 4 przypadki zapalenia płuc co stanowiło 22.2% wszystkich powikłań i 6.25% wszystkich

operowanych pacjentów. Nie zaobserwowano żadnego przypadku ARDS. Częstość występowania zapalenia płuc waha się w granicach 1.5 – 38.9%, przy czym w większości doniesień naukowych można znaleźć informację, że częstość ta zazwyczaj wynosi około 1/3 operowanych pacjentów (35). Potwierdzonymi czynnikami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia powikłań oddechowych są: chirurgia minimalnie inwazyjna (torakoskopia), zastosowanie analgezji przy użyciu wkłucia epiduralnego, wczesne żywienie dojelitowe i rehabilitacja oddechowa (35). Jeszcze niepotwierdzone czynniki, które mogą mieć wpływ na zmniejszenie częstości zapalenia płuc to: przedoperacyjna optymalizacja stanu sprawności, pozycjonowanie na brzuchu po zabiegu (*prone position)* i ukierunkowana, adekwatna płynoterapia. Znacznie niższe ryzyko wystąpienia powikłań oddechowych u naszych pacjentów w stosunku do danych literaturowych, może wynikać z wczesnego zastosowania rehabilitacji oddechowej, wczesnego żywienia enteralnego i analgezji epiduralnej. Biorąc pod uwagę ciężkość przebiegu powikłań oddechowych i potencjalne negatywne konsekwencje, powyższe postepowanie powinno stanowić złoty standard leczenia EC.

Hemothorax (N = 5) i pneumothorax (N = 2) są często występującymi powikłaniami, bezpośrednio związanymi z techniką operacyjną, które standardowo leczy się drenażem ssącym. W mojej obserwacji, wszyscy pacjenci zostali skutecznie wyleczeni bez żadnych negatywnych odległych następstw. Krwawienie z błony śluzowej odźwiernika po pyloroplastyce jest rzadkim powikłaniem, które skutecznie zdiagnozowano przy użyciu endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego i leczono wlewem ciągłym inhibitora pompy protonowej, według standardowego protokołu leczenia krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W literaturze brak jest dostępnych informacji o ewentualnym wystąpieniu i częstości obserwowania podobnego powikłania. Krwiak i zakażenie rany po torakotomii skutecznie leczono zachowawczo, codzienną pielęgnacją rany. Czynnikami ryzyka infekcji rany są: długi czas zabiegu, starszy wiek chorych, zastosowanie RTH, operacje sposobem klasycznym czy złe odżywienie. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego powikłania, w miarę możliwości należy wdrożyć minimalnie inwazyjne metody leczenia operacyjnego i poprawę statusu odżywienia chorych (78). W powyższym przypadku, wystąpienie zakażenia rany nie wpłynęło na wydłużenie czasu hospitalizacji.

Majaczenie stwierdziliśmy w N = 1 co stanowiło 5.6% wszystkich powikłań i wystąpiło u 1.6% operowanych pacjentów. U naszego pacjenta obserwowano zaburzenia orientacji auto – i allopsychicznej i halucynacje słuchowe. Majaczenie najczęściej jest spowodowane przyczyną organiczną, np.: zaburzeniami elektrolitowymi lub znaczną niedokrwistością. W tym

przypadku, po wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych, które wystąpiły najprawdopodobniej w przebiegu żywienia parenteralnego, doszło do całkowitego ustąpienia objawów, bez negatywnych konsekwencji w dalszej obserwacji. Według literatury, częstość występowania majaczenia może sięgać nawet 40%, a duży zabieg chirurgiczny sam w sobie jest czynnikiem ryzyka (46). Poza tym, czynnikami ryzyka są: starszy wiek, wystąpienie majaczenia w przeszłości i przyjmowanie benzodiazepin w przeszłości. Są to czynniki niemodyfikowalne, natomiast ich identyfikacja pozwala na wyodrębnienie grupy pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie tego powikłania i umożliwia szybsze wprowadzenie ewentualnego leczenia. Wczesne zastosowanie terapii z udziałem psychologa i psychiatry ma istotne znaczenie rokownicze (46), wobec czego uważam, że identyfikacja powyższych czynników ryzyka powinna być złotym standardem opieki nad pacjentem leczonym z powodu EC.

Leczenie operacyjne EC może być jednoetapowe (operacje Ivor – Levis, McKeown, Akiyamy) lub dwuetapowe (resekcja przełyku z wyłonieniem przetoki ślinowej i wytworzeniem gastrostomii odżywczej i potencjalne odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego w przyszłości) (79). Z uwagi na fakt, że leczenie jednoetapowe w sumie wymaga krótszej hospitalizacji, jest mniej kosztowne i nie powoduje konieczności wyłaniania przetoki ślinowej i gastrostomii odżywczej co wpływa korzystnie na jakość życia pacjentów, uważam, że w miarę możliwości, ta metoda leczenia powinna być preferowana. Ponadto, w większości przypadków, ze względu na znacznie lepsze ukrwienie tuby z żołądka i mniejszą ilość wariantów anatomicznych w porównaniu z ukrwieniem jakiejkolwiek części jelita, nieszczelność zespolenia jest mniej prawdopodobna (33,80). Brak różnic w częstości nieszczelności po zabiegach jedno – i dwuetapowych w mojej analizie prawdopodobnie wynika ze stosunkowo niewielkiej grupy badanej.

W przedstawionym badaniu, do leczenia jednoetapowego zakwalifikowano N = 13 (21.3%) chorych. Stosunkowo niewielki odsetek wynika z faktu, że wielu pacjentów nie kwalifikowało się do zabiegu jednoetapowego ze względu na: przebycie resekcji żołądka w przeszłości, umiejscowienie guza do 5cm od połączenia przełykowo – żołądkowego (Sievert I), lub umiejscowienie guza w górnej 1/3 przełyku. Ponadto, w wybranej grupie pacjentów, szczególnie najbardziej obciążonych, mających wysokie ryzyko wystąpienia potencjalnych powikłań pooperacyjnych, zabieg dwuetapowy może być korzystniejszy. Krótszy pierwszy etap leczenia zmniejsza ryzyko wystąpienia i nałożenia się powikłań i umożliwia optymalizację stanu chorego przed zabiegiem rekonstrukcyjnym (81). Ponadto, czas między pierwszym a drugim zabiegiem umożliwia regenerację unaczynienia kikuta przełyku, co istotnie wpływa na

poprawę gojenia i zmniejsza ryzyko nieszczelności zespolenia (82). Prospektywne badanie na 27 pacjentach leczonych z powodu EC dwuetapowo wykazało wzrost stężenia czynników proangiogennych takich jak naczyniowo – śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF – A, *vascular endothelial growth factor – A)* i transformujący czynnik wzrostu beta (TGF – β, *transforming growth factor* – β) w kikucie przełyku, co istotnie wpływa na tworzenie ziarniny i poprawia gojenie zespolenia (82). Biorąc pod uwagę powyższe fakty, dwuetapowa metoda leczenia może być korzystna szczególnie u wyniszczonych i obciążonych pacjentów (47,82–84).

Niezależnie od wybranej metody leczenia operacyjnego, u wszystkich pacjentów wykonywano limfadenektomię dwupolową, obejmującą węzły chłonne rozdwojenia tchawicy, okołotchawicze, tchawiczo – oskrzelowe górne i środkowe, okołoprzełykowe piersiowe środkowe i dolne, nadprzeponowe, śródpiersiowe tylne, wpustowe żołądka prawe i lewe oraz krzywizny mniejszej żołądka. Nie wykonywano limfadenektomii trójpolowej ze względu na istotny wzrost częstości powikłań pooperacyjnych i brak poprawy OS i DFS w stosunku do limfadenektomii dwupolowej (9,10). Wszystkie zespolenia były wykonane ręcznie, koniec do boku. Choć niedawne doniesienia z dużej meta – analizy sugerują, że zespolenie staplerem wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nieszczelności lub zwężenia zespolenia (85), ze względu na brak dostępnego sprzętu niezbędnego do wykonania zespolenia mechanicznego u badanych pacjentów, nie analizowano powyższej zmiennej.

Ze względu na agresywny przebieg choroby i wczesne zajęcie okolicznych węzłów chłonnych, chirurgia nadal odgrywa istotną rolę w leczeniu EC. W mojej analizie, u pacjentów otrzymujących przedoperacyjną RTH zaobserwowano czworo pacjentów z wyjściowo zajętymi lokalnymi węzłami chłonnymi (N1). Tylko u jednego zaobserwowaliśmy obniżenie cechy N do 0 (pN0). W pozostałych 3 przypadkach nie doszło do zmniejszenia cechy N, a w jednym przypadku obserwowaliśmy progresję N0 do pN1. Wpływ RTH w powyższej analizie na regresję cechy N był, podobnie jak w innych doniesieniach naukowych, nieistotny statystycznie. Uważam, że powyższa obserwacja w znaczący sposób podkreśla znaczenie chirurgii, która powinna być nieodłączną metodą leczenia przy wyjściowym zajęciu węzłów chłonnych. Pacjentów z cechą N1 lub wyższą należy, jeżeli nie ma bezwzględnych przeciwwskazań, kwalifikować do zabiegu operacyjnego (79). Ponadto, dużo niższa odpowiedź AC na RTH w porównaniu do SSC, powoduje że wszystkie AC powinny być kwalifikowane do operacji, niezależnie od wyjściowego zaawansowania klinicznego. W naszym badaniu analizowaliśmy N = 7 pacjentów z AC, z czego N = 5 poddano indukcyjnej RTH. U badanych

pacjentów, tylko w 2 przypadkach doszło do całkowitej regresji – pT0N0M0, w jedynym przypadku z wyjściowo zajętymi węzłami chłonnymi (N1), nie obserwowaliśmy regresji po RTH. W dwóch przypadkach doszło do spadku cechy T o 1 lub 2 (Tabela XIII). Uzyskane dane są zgodne z literaturą i podkreślają znaczenie leczenia chirurgicznego w AC (79).

38 (79.2%) pacjentów zakwalifikowano do drugiego etapu leczenia operacyjnego. W większości przypadków wykonaliśmy rekonstrukcję z wykorzystaniem dystalnego fragmentu jelita krętego i prawej połowy okrężnicy na szypule z tętnicy okrężniczej środkowej i w większości przypadków także prawej (N = 26, 68.4%). Ponadto wykonaliśmy także rekonstrukcję z użyciem prawej połowy okrężnicy na szypule z tętnicy okrężniczej środkowej i w wielu przypadkach – prawej (n = 8, 21.1%), lewej połowy okrężnicy na szypule z tętnicy okrężniczej środkowej (N = 1, 2.6%) i z jelita czczego (n = 3, 7.9%). Średni czas pomiędzy zabiegiem resekcyjnym a rekonstrukcyjnym wynosił 14.1 tygodnia. Przyczyną dla której najczęściej decydowano się na rekonstrukcję przy użyciu prawej połowy okrężnicy lub prawej połowy okrężnicy i jelita krętego był fakt, że anatomia unaczynienia i zazwyczaj długa krezka umożliwiała wytworzenie długiego przeszczepu z możliwością wykonania zespolenia nawet w szyjnej części przełyku. Poza tym, okrężnica w porównaniu do jelita czczego i żołądka ma stabilną, równomierną kurczliwość umożliwiającą odpowiednie odżywianie doustne z zapewnieniem dobrej jakości życia (86). Ponadto properystaltyczne ułożenie przeszczepu, zmniejsza ryzyko wystąpienia refluksu żołądkowo – przełykowego i obecności halitozy (86). Ponadto wytworzenie przeszczepu na szypule z tętnicy krętniczo – okrężniczej i okrężniczej prawej lub okrężniczej prawej i środkowej zazwyczaj jest łatwiejsze technicznie, zabieg trwa krócej a ryzyko poważnych powikłań w tym skrętu krezki i niedokrwienia przeszczepu jest niewielkie (86). Jelito czcze, ze względu na krótką krezkę może zazwyczaj być użyte jedynie do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego z zespoleniem w klatce piersiowej i bardzo rzadko nadaje się do wykonania zespolenia na szyi (87). Z tego względu wykonano jedynie N = 3, 7.9% odtworzenia przy użyciu jelita czczego. Niezależnie od stosowanej metody leczenia obserwowano N = 9, 23.7% nieszczelności w zespoleniu szyjnym i N = 1, 2.6% nieszczelności w zespoleniu przeszczep – żołądek. Nieszczelności na szyi najczęściej mogą być leczone zachowawczo z dobrym efektem i rzadko doprowadzają do poważnych powikłań. W mojej analizie, wszystkie nieszczelności w zespoleniach szyjnych były skutecznie leczone zachowawczo. Nieszczelność w zespoleniu jelito grube – żołądek było skutecznie leczone endoskopową implantacją stentu. Nie obserwowałem zgonów związanych z nieszczelnością zespoleń w zabiegach rekonstrukcyjnych. Powyższa obserwacja może być związana z

pozytywnym efektem leczenia dwuetapowego, które zmniejsza ryzyko nałożenia się poważnych powikłań pooperacyjnych. Podkreśla to znaczenie i skuteczność zabiegów dwuetapowych w wybranych grupach chorych, szczególnie u znacznie obciążonych pacjentów.

Rekonstrukcji przełyku nie wykonano u N = 10 (20.8%) pacjentów. Najczęstszymi przyczynami braku operacji rekonstrukcyjnej były: rozsiew choroby, N = 4 (8.3%), zgon chorego, N = 2 (4.2%) i brak chęci do ponownej operacji, N = 1 (2.1%). Troje pacjentów nie zgłosiło się do kontroli po zakończonym pierwszym etapie leczenia. Fakt, że niemal 80% pacjentów została poddana operacji rekonstrukcyjnej z dobrym efektem odległym, świadczy o skuteczności leczenia dwuetapowego w wybranych grupach chorych.

7. WNIOSKI

1. Radiochemioterapia indukcyjna, odgrywa kluczową rolę w leczeniu raka przełyku, zwłaszcza raka płaskonabłonkowego, obniżając stopień zaawansowania klinicznego i poprawiając wyniki odległe.
2. Definitywna radiochemioterapia jest przydatną metodą leczenia u pacjentów z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do leczenia zabiegowego, niewyrażających zgody na zabieg operacyjny, i u chorych, u których ryzyko zabiegu operacyjnego przewyższa ewentualne korzyści. Ponadto, definitywna radiochemioterapia, może być potencjalnie wykorzystana w leczeniu pacjentów chorujących na raka płaskonabłonkowego przełyku, bez wyjściowego zajęcia węzłów chłonnych z zaawansowaniem lokoregionalnym T1bN0M0.
3. Obserwacja chorych po zastosowaniu definitywnej radiochemioterapii polegająca na wykonywaniu badania tomografii komputerowej klatki piersiowej i gastroskopii co 3 miesiące w okresie pierwszych dwóch lat, badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po roku i następnie naprzemiennie gastroskopii i tomografii komputerowej klatki piersiowej co 6 miesięcy w okresie do pięciu lat wydaje się być skutecznym schematem monitorowania.
4. Leczenie operacyjne odgrywa kluczową rolę w leczeniu raka gruczołowego przełyku, raka płaskonabłonkowego przełyku w stopniu zaawansowania ≥ T2N0M0 i w przypadku wyjściowego zajęcia węzłów chłonnych.
5. Zastosowanie indukcyjnej radiochemioterapii jest przedoperacyjnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych.
6. Pomimo że, zabiegi jednoetapowe (Ivor – Levis) są preferowane w wyborze metody rekonstrukcji przełyku, w wybranych grupach pacjentów, szczególnie z licznymi obciążeniami internistycznymi i o dużym ryzyku powikłań około – i pooperacyjnych, zabiegi dwuetapowe mogą być korzystniejsze, poprzez zmniejszenie czasu trwania zabiegu resekcyjnego i zmniejszenie ryzyka nałożenia się powikłań.

8. STRESZCZENIE

W zaprezentowanym, retrospektywnym badaniu naukowym do analizy statystycznej zakwalifikowano N = 61 pacjentów leczonych operacyjnie z powodu raka przełyku w latach 2008 – 2022 w Klinice Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej we Wrocławiu oraz w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Onkologicznej. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od płci, wieku, typu histologicznego nowotworu, rodzaju leczenia operacyjnego, zastosowania RTH, zaawansowania klinicznego (staging) przed i po zastosowaniu RTH, złośliwości histologicznej nowotworu ocenianej na podstawie badania histopatologicznego preparatu pooperacyjnego (grading), radykalności resekcji, wystąpienia powikłań pooperacyjnych i obecności komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym. Analizę statystyczną zgromadzonych danych wykonano celem oceny wpływu przedoperacyjnej RTH na zmianę stopnia zaawansowania raka przełyku, wyodrębnienia grupy chorych, u których dCRT może być potencjalnie korzystniejszą metodą leczenia w porównaniu do standardowego schematu postępowania i identyfikacji potencjalnych czynników ryzyka wpływających na wystąpienie powikłań pooperacyjnych. Ponadto oceniono stosowane metody rekonstrukcji przełyku pod kątem wystąpienia nieszczelności zespoleń.

W analizie statystycznej obserwowano ewidentny pozytywny wpływ zastosowanej przedoperacyjnej RTH na zmniejszenie stopnia zaawansowania klinicznego raka przełyku ($p \leq 0.0001$), jak i na wzrost ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych, które występowały 8.75 razy częściej w porównaniu do grupy, u której nie stosowano RTH ($p \leq 0.002$). Czynnikami, które są istotnie powiązane z występowaniem powikłań pooperacyjnych są zmiana stopnia zaawansowania raka przełyku ($p \leq 0.001$), grading ($p \leq 0.002$) i brak komórek nowotworowych w preparacie pooperacyjnym ($p \leq 0.001$). Częstość nieszczelności zespoleń jest porównywalna w zabiegach jedno – i dwuetapowych (30.8% vs 26.3%). Analiza statystyczna została wykonana przy użyciu systemu Statistica for Windows, wersja 13.1 StatSoft (USA). Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p \leq 0,05$.

Wyniki analizy statystycznej potwierdzają kluczową rolę indukcyjnej RTH w leczeniu EC i jej wpływ na zmniejszenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Definitywna RTH jest przydatną metodą leczenia u pacjentów z SSC, bez wyjściowego zajęcia węzłów chłonnych, z zaawansowaniem lokoregionalnym T1bN0M0 i u chorych nie wyrażających zgody na operację. Leczenie operacyjne odgrywa kluczową rolę w leczeniu AC i SSC w stopniu zaawansowania ≥ T2N0M0 i w przypadku wyjściowego zajęcia węzłów chłonnych. Ponadto, mimo że, zabiegi jednoetapowe są preferowane w wyborze metody rekonstrukcji przełyku, w

wybranych grupach pacjentów, szczególnie u chorych z licznymi obciążeniami internistycznymi i o dużym ryzyku powikłań około – i pooperacyjnych, zabiegi dwuetapowe mogą być korzystniejsze, poprzez zmniejszenie czasu trwania zabiegu resekcyjnego i zmniejszenie ryzyka nałożenia się powikłań.

Podsumowując, ze względu na agresywny przebieg choroby i zajęcie węzłów chłonnych już we wczesnym etapie procesu nowotworowego, stosowane leczenie skojarzone, obejmujące operację wraz z terapią adiuwantową, w zdecydowanej większości przypadków, jest leczeniem umożliwiającym potencjalne wyzdrowienie chorego.

9. SUMMARY

In the presented, retrospective scientific study, N = 61 patients treated surgically for esophageal cancer in the period of time 2008 - 2022 at the Department of General and Gastrointestinal Tract Surgery and 2nd Department of General and Oncological Surgery in Wrocław were qualified for statistical analysis. Patients were divided into subgroups depending on sex, age, histological type of tumor, type of surgical treatment, application of RTH, clinical advancement (staging) before and after RTH, histological malignancy of the tumor assessed on the basis of histopathological examination of the postoperative speciment (grading), radicality of resection, the occurrence of postoperative complications, and the presence of neoplastic cells in the postoperative sample. Statistical analysis of the collected data was performed to assess the impact of preoperative RTH on the alteration in the advancement of esophageal cancer, to identify a group of patients in whom dCRT may be a potentially more beneficial method of treatment compared to the standard treatment regimen, and to identify potential risk factors affecting the occurrence of postoperative complications. Moreover, the methods of esophageal reconstruction were assessed in the terms of anastomotic leaks.

In the statistical analysis, an evident positive effect of the applied preoperative RTH was observed on reducing the clinical stage of esophageal cancer ($p \leq 0.0001$), as well as on the increased risk of postoperative complications, which occurred 8.75 times more often compared to the group in which RTH was not applied ($p \leq 0.002$). Factors that are significantly associated with the occurrence of postoperative complications are the change in the clincal stage of esophageal cancer ($p \leq 0.001$), grading ($p \leq 0.002$) and the absence of tumor cells in the postoperative specimen ($p \leq 0.001$). The frequency of anastomotic leaks is comparable in one-stage and two-stage procedures (30.8% vs 26.3%). Statistical analysis was performed using Statistica for Windows, version 13.1 StatSoft (USA). The level of statistical significance was considered as $p \leq 0.05$.

The results of the statistical analysis confirm the crucial role of the induction RTH in the treatment of EC and its impact on reducing the clinical stage of the disease. Definitive RTH is a useful method of treatment in patients with SSC, without baseline lymph node involvement, with locoregional advancement of T1bN0M0, and in patients who do not consent to surgery. However, surgical treatment plays a key role in the treatment of AC and SSC with clinical advancement stage of ≥ T2N0M0 and in the case of baseline lymph node involvement. In addition, although single-stage procedures are preferred considering the methods of esophageal reconstruction, in selected groups of patients, especially in patients with numerous internal

diseases and high risk of peri- and postoperative complications, two-stage procedures may be more beneficial by reducing the duration of the resection procedure and reducing the risk of overlaping complications.

In conclusion, due to the aggressive course of the disease and involvement of the lymph nodes at an early stage of the neoplastic process, the combined usage of surgery and adjuvant therapy, in the vast majority of cases is a treatment that enables the patient's potential recovery.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. Vol. 41, Asian Journal of Surgery. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2018. p. 210–5.
2. Sun ZW, Du H, Li JR, Qin HY. Constructing a risk prediction model for anastomotic leakage after esophageal cancer resection. Journal of International Medical Research. 2020 Apr 1;48(4).
3. Su Q, Yin C, Liao W, Yang H, Ouyang L, Yang R, et al. Anastomotic leakage and postoperative mortality in patients after esophageal cancer resection. Journal of International Medical Research. 2021;49(9).
4. Verstegen MHP, Slaman AE, Klarenbeek BR, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, Rosman C, et al. Outcomes of Patients with Anastomotic Leakage After Transhiatal, McKeown or Ivor Lewis Esophagectomy: A Nationwide Cohort Study. World J Surg. 2021 Nov 1;45(11):3341–9.
5. Chen C, Jiang H. The assessment of intraoperative technique-related risk factors and the treatment of anastomotic leakage after esophagectomy: A narrative review. Vol. 12, Journal of Gastrointestinal Oncology. AME Publishing Company; 2021. p. 207–15.
6. Thakur B, Devkota M, Chaudhary M. Management of locally advanced esophageal cancer. Vol. 59, Journal of the Nepal Medical Association. Nepal Medical Association; 2021. p. 409–16.
7. Malik S, Sharma G, Sanaka MR, Thota PN. Role of endoscopic therapy in early esophageal cancer. Vol. 24, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 3965–73.
8. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Takahashi K, Okamura A, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. Vol. 50, Surgery Today. Springer; 2020. p. 12–20.
9. Cuesta MA, van der Peet DL, Gisbertz SS, Straatman J. Mediastinal lymphadenectomy for esophageal cancer: Differences between two countries, Japan and the Netherlands. Ann Gastroenterol Surg. 2018 May;2(3):176–81.
10. Li B, Zhang Y, Miao L, Ma L, Luo X, Zhang Y, et al. Esophagectomy With Three-Field Versus Two-Field Lymphadenectomy for Middle and Lower Thoracic Esophageal Cancer: Long-Term Outcomes of a Randomized Clinical Trial. Journal of Thoracic Oncology. 2021 Feb 1;16(2):310–7.
11. Slaman AE, Eshuis WJ, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Improved anastomotic leakage rates after the “flap and wrap” reconstruction in Ivor Lewis esophagectomy for cancer. Dis Esophagus. 2022 Jan 1;36(1).
12. Kikuchi H, Endo H, Yamamoto H, Ozawa S, Miyata H, Kakeji Y, et al. Impact of Reconstruction Route on Postoperative Morbidity After Esophagectomy: Analysis of Esophagectomies in the Japanese National Clinical Database. Ann Gastroenterol Surg. 2022 Jan 1;6(1):46–53.

13. Gaur P, Blackmon SH. Jejunal graft conduits after esophagectomy. Vol. 6, Journal of Thoracic Disease. Pioneer Bioscience Publishing; 2014.

14. Guo B, He M, Zhao J, Ma M, Gao Z. Distal-continual colon interposition for esophageal reconstruction after esophagectomy: Two case reports. Front Surg. 2023 Jan 30;10.

15. Chan ML, Hsieh CC, Wang CW, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS. Reconstruction after esophagectomy for esophageal cancer: Retrosternal or posterior mediastinal route? Journal of the Chinese Medical Association. 2011 Nov;74(11):505–10.

16. Moremen JR, Ceppa DKP, Rieger KM, Birdas TJ. Substernal reconstruction following esophagectomy: Operation of last resort? J Thorac Dis. 2017 Dec 1;9(12):5040–5.

17. Kikuchi H, Endo H, Yamamoto H, Ozawa S, Miyata H, Kakeji Y, et al. Impact of Reconstruction Route on Postoperative Morbidity After Esophagectomy: Analysis of Esophagectomies in the Japanese National Clinical Database. Ann Gastroenterol Surg. 2022 Jan 1;6(1):46–53.

18. Chan ML, Hsieh CC, Wang CW, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS. Reconstruction after esophagectomy for esophageal cancer: Retrosternal or posterior mediastinal route? Journal of the Chinese Medical Association. 2011 Nov;74(11):505–10.

19. Poghosyan T, Gaujoux S, Chirica M, Munoz-Bongrand N, Sarfati E, Cattan P. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. Vol. 148, Journal de Chirurgie Viscerale. Elsevier Masson SAS; 2011. p. e327–35.

20. Chung JH, Lee SH, Yi E, Jung JS, Han JW, Kim TS, et al. A non-randomized retrospective observational study on the subcutaneous esophageal reconstruction after esophagectomy: Is it feasible in high-risk patients? J Thorac Dis. 2017 Mar 1;9(3):675–84.

21. Deng W, Lin SH. Advances in radiotherapy for esophageal cancer. Ann Transl Med. 2018 Feb;6(4):79–79.

22. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2.2019. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019;17(7):855–83.

23. Deng W, Lin SH. Advances in radiotherapy for esophageal cancer. Ann Transl Med. 2018 Feb;6(4):79–79.

24. Favareto SL, Sousa CF, Pinto PJ, Ramos H, Chen MJ, Castro DG, et al. Clinical Prognostic Factors for Patients With Esophageal Cancer Treated With Definitive Chemoradiotherapy. Cureus. 2021 Oct 19;

25. Shah MA, Bennouna J, Doi T, Shen L, Kato K, Adenis A, et al. KEYNOTE-975 study design: A Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma. Future Oncology. 2021 Apr 1;17(10):1143–53.

26. Yu R, Wang W, Li T, Li J, Zhao K, Wang W, et al. RATIONALE 311: Tislelizumab plus concurrent chemoradiotherapy for localized esophageal squamous cell carcinoma. Future Oncology. 2021 Nov 1;17(31):4081–9.

27. Stahl M, Budach W. Definitive chemoradiotherapy. Vol. 9, Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company; 2017. p. S792–8.

28. Fokas E, Rodel C. Definitive, Preoperative, and Palliative Radiation Therapy of Esophageal Cancer. Vol. 31, Viszeralmedizin: Gastrointestinal Medicine and Surgery. S. Karger AG; 2015. p. 347–53.

29. Okamoto H, Taniyam Y, Sato C, Fukutomi T, Ozawa Y, Ando R, et al. Definitive Chemoradiotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil for Advanced Cervical Esophageal Cancer: A Medium-Term Outcome. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2022;23(2):495–9.

30. Lu HW, Chen CC, Chen HH, Yeha HL. The clinical outcomes of elderly esophageal cancer patients who received definitive chemoradiotherapy. Journal of the Chinese Medical Association. 2020 Oct 1;83(10):906–10.

31. Park IH, Kim JY. Surveillance or resection after chemoradiation in esophageal cancer. Ann Transl Med. 2018 Feb;6(4):82–82.

32. Zheng R, Devin CL, Pucci MJ, Berger AC, Rosato EL, Palazzo F. Optimal timing and route of nutritional support after esophagectomy: A review of the literature. Vol. 25, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 4427–36.

33. Verstegen MHP, Slaman AE, Klarenbeek BR, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, Rosman C, et al. Outcomes of Patients with Anastomotic Leakage After Transhiatal, McKeown or Ivor Lewis Esophagectomy: A Nationwide Cohort Study. World J Surg. 2021 Nov 1;45(11):3341–9.

34. Fabbi M, Hagens ERC, Van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: Definitions, diagnostics, and treatment. Diseases of the Esophagus. 2021 Jan 1;34(1).

35. Weijs TJ, Ruurda JP, Nieuwenhuijzen GAP, van Hillegersberg R, Luyer MDP. Strategies to reduce pulmonary complications after esophagectomy. Vol. 19, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2013. p. 6509–14.

36. Batool S, Akbar SA, Khan M, Sayyed R, Shakeel O, Syed AA, et al. Risk factors for chyle leak after esophagectomy [Internet]. Vol. 31, J Ayub Med Coll Abbottabad. 2019. Available from: http://www.jamc.ayubmed.edu.pk506

37. Booka E, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Takeuchi H. The impact of infectious complications after esophagectomy for esophageal cancer on cancer prognosis and treatment strategy. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021.

38. Alfaifi S, Chu R, Hui X, Broderick S, Hooker C, Brock M, et al. Trimodality therapy for esophageal cancer: The role of surgical and radiation treatment parameters in the development of anastomotic complications. Thorac Cancer. 2021 Dec 1;12(23):3121–9.

39. Ito H, Itasaka S, Sakanaka K, Araki N, Mizowaki T, Hiraoka M. Long-term complications of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer using the classical method. J Radiat Res. 2017 Jan 1;58(1):106–13.

40. Löfgren A, Åkesson O, Johansson J, Persson J. Hospital costs and health-related quality of life from complications after esophagectomy. European Journal of Surgical Oncology. 2021 May 1;47(5):1042–7.

41. Verstegen MHP, Bouwense SAW, Van Workum F, Ten Broek R, Siersema PD, Rovers M, et al. Management of intrathoracic and cervical anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: A systematic review. Vol. 14, World Journal of Emergency Surgery. BioMed Central Ltd.; 2019.

42. Tachezy M, Chon SH, Rieck I, Kantowski M, Christ H, Karstens K, et al. Endoscopic vacuum therapy versus stent treatment of esophageal anastomotic leaks (ESOLEAK): study protocol for a prospective randomized phase 2 trial. Trials. 2021 Dec 1;22(1).

43. Slaman AE, Eshuis WJ, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Improved anastomotic leakage rates after the “flap and wrap” reconstruction in Ivor Lewis esophagectomy for cancer. Dis Esophagus. 2022 Jan 1;36(1).

44. Wang W, Yu Y, Sun H, Wang Z, Zheng Y, Liang G, et al. Predictive model of postoperative pneumonia after neoadjuvant immunochemotherapy for esophageal cancer. J Gastrointest Oncol. 2022 Apr 1;13(2):488–98.

45. Wang T, Wang L, Zhu X, Liu G. Correlation between TLR4 gene polymorphism and acute respiratory distress syndrome after esophageal cancer surgery [Internet]. Vol. 13, Am J Transl Res. 2021. Available from: www.ajtr.org

46. Murakawa K, Kitamura Y, Watanabe S, Hongo S, Shinomiya K, Sendo T. Clinical risk factors associated with postoperative delirium and evaluation of delirium management and assessment team in lung and esophageal cancer patients. J Pharm Health Care Sci. 2015 Jan 28;1(1).

47. van Kooten RT, Voeten DM, Steyerberg EW, Hartgrink HH, van Berge Henegouwen MI, van Hillegersberg R, et al. Patient-Related Prognostic Factors for Anastomotic Leakage, Major Complications, and Short-Term Mortality Following Esophagectomy for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analyses. Vol. 29, Annals of Surgical Oncology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1358–73.

48. Shahbaz Sarwar CM, Luketich JD, Landreneau RJ, Abbas G. Esophageal cancer: An update. Vol. 8, International Journal of Surgery. 2010. p. 417–22.

49. Ohira G, Hirata A, Aoyagi T, Imanishi S, Tochigi T, Hanaoka T, et al. Imaging biomarkers for the treatment of esophageal cancer. Vol. 25, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2019. p. 3021–9.

50. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Takahashi K, Okamura A, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. Vol. 50, Surgery Today. Springer; 2020. p. 12–20.

51. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: A meta-analysis. World J Surg Oncol. 2016 Dec 8;14(1).

52. Anderluh F, Toplak M, Velenik V, Oblak I, Ermenc AS, Peressutti AJ, et al. Definitive radiochemotherapy in esophageal cancer- A single institution experience. Radiol Oncol. 2019 Nov 20;53(4):480–7.

53. Park IH, Kim JY. Surveillance or resection after chemoradiation in esophageal cancer. Ann Transl Med. 2018 Feb;6(4):82–82.

54. Ito H, Itasaka S, Sakanaka K, Araki N, Mizowaki T, Hiraoka M. Long-term complications of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer using the classical method. J Radiat Res. 2017 Jan 1;58(1):106–13.

55. Le Bras GF, Farooq MH, Falk GW, Andl CD. Esophageal cancer: The latest on chemoprevention and state of the art therapies. Vol. 113, Pharmacological Research. Academic Press; 2016. p. 236–44.

56. Kikuchi H, Takeuchi H. Future perspectives of surgery for esophageal cancer. Vol. 24, Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Japanese Association for Coronary Artery Surgery; 2018. p. 219–22.

57. Yang YM, Hong P, Xu WW, He QY, Li B. Advances in targeted therapy for esophageal cancer. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020.

58. Yang AJ, Choi SH, Byun HK, Kim HJ, Choi J, Lee YC, et al. Management of clinical T1N0M0 esophageal cancer. Gut Liver. 2019;13(3):315–24.

59. Nelson DB, Dhupar R, Katkhuda R, Correa A, Goltsov A, Maru D, et al. Outcomes after endoscopic mucosal resection or esophagectomy for submucosal esophageal adenocarcinoma. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018 Jul 1;156(1):406-413.e3.

60. Favareto SL, Sousa CF, Pinto PJ, Ramos H, Chen MJ, Castro DG, et al. Clinical Prognostic Factors for Patients With Esophageal Cancer Treated With Definitive Chemoradiotherapy. Cureus. 2021 Oct 19;

61. Wang Z, Sun S, Li K, Huang C, Liu X, Zhang G, et al. Feasibility analysis of combined surgery for esophageal cancer. World J Surg Oncol. 2023 Dec 1;21(1).

62. Löfgren A, Åkesson O, Johansson J, Persson J. Hospital costs and health-related quality of life from complications after esophagectomy. European Journal of Surgical Oncology. 2021 May 1;47(5):1042–7.

63. Cheng Z, Johar A, Nilsson M, Lagergren P. Cancer-Related Fatigue After Esophageal Cancer Surgery: Impact of Postoperative Complications. Ann Surg Oncol. 2022 May 1;29(5):2842–51.

64. Batool S, Akbar SA, Khan M, Sayyed R, Shakeel O, Syed AA, et al. Risk factors for chyle leak after esophagectomy [Internet]. Vol. 31, J Ayub Med Coll Abbottabad. 2019. Available from: http://www.jamc.ayubmed.edu.pk506

65. Yang YH, Park SY, Kim DJ. Chyle leakage after esophageal cancer surgery. Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2020 Aug 1;53(4):191–9.

66. Han J, Wang Z, Liu C. Survival and complications after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for esophageal cancer: A meta-analysis. Future Oncology. 2021 Jun 1;17(17):2257–74.

67. Pao TH, Chen YY, Chang WL, Chang JSM, Chiang NJ, Lin CY, et al. Esophageal fistula after definitive concurrent chemotherapy and intensity modulated radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. PLoS One. 2021 May 1;16(5 May).

68. Soltani E, Mahmoodzadeh H, Jabbari Nooghabi A, Jabbari Nooghabi M, Ravankhah Moghaddam K, Hassanzadeh Haddad E. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal SCC: outcomes and complications. J Cardiothorac Surg. 2022 Dec 1;17(1).

69. Veziant J, Gaillard M, Barat M, Dohan A, Barret M, Manceau G, et al. Imaging of postoperative complications following Ivor-Lewis esophagectomy. Vol. 103, Diagnostic and Interventional Imaging. Elsevier Masson s.r.l.; 2022. p. 67–78.

70. Ning L, Kuanhao J, Zijiang Z. End-to-end anastomosis can reduce the incidence of leakage in radical resection esophageal cancer. Asian J Surg. 2022 May;

71. Kim SY, Kang CH, Park IK, Kim YT. Esophageal stent insertion for postesophagectomy anastomosis site leakage. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016 Dec 1;9(4):382–4.

72. Zhuang W, Wu H, Liu H, Huang S, Wu Y, Deng C, et al. Utility of feeding jejunostomy in patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy with a high risk of anastomotic leakage. J Gastrointest Oncol. 2021 Apr 1;12(2):433–45.

73. Liao M, Xia Z, Huang P, Shi Q, Li H, He R, et al. Early enteral feeding on esophageal cancer patients after esophageal resection and reconstruction. Ann Cardiothorac Surg. 2020 May 1;9(3):816–23.

74. Qiu Y, You J, Wang K, Cao Y, Hu Y, Zhang H, et al. Effect of whole-course nutrition management on patients with esophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: A randomized control trial. Nutrition. 2020 Jan 1;69.

75. Kim SY, Kang CH, Park IK, Kim YT. Esophageal stent insertion for postesophagectomy anastomosis site leakage. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016 Dec 1;9(4):382–4.

76. Bootsma BT, Huisman DE, Plat VD, Schoonmade LJ, Stens J, Hubens G, et al. Towards optimal intraoperative conditions in esophageal surgery: A review of literature for the prevention of esophageal anastomotic leakage. Vol. 54, International Journal of Surgery. Elsevier Ltd; 2018. p. 113–23.

77. Moon SW, Kim JJ, Cho DG, Park JK. Early detection of complications: Anastomotic leakage. Vol. 11, Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company; 2019. p. S805–11.

78. Booka E, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Takeuchi H. The impact of infectious complications after esophagectomy for esophageal cancer on cancer prognosis and treatment strategy. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021.

79. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. Esophagus. 2019 Jan 22;16(1):25–43.

80. Vetter D, Gutschow CA. Strategies to prevent anastomotic leakage after esophagectomy and gastric conduit reconstruction. 1926; Available from: https://doi.org/10.1007/s00423-020-01926-8

81. Poghosyan T, Gaujoux S, Chirica M, Munoz-Bongrand N, Sarfati E, Cattan P. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. Vol. 148, Journal de Chirurgie Viscerale. Elsevier Masson SAS; 2011. p. e327–35.

82. Tabola R, Augoff K, Lewandowski A, Ziolkowski P, Szelachowski P, Grabowski K. Esophageal anastomosis how the granulation phase of wound healing improves the incidence of anastomotic leakage. Oncol Lett. 2016 Sep 1;12(3):2038–44.

83. Moon SW, Kim JJ, Cho DG, Park JK. Early detection of complications: Anastomotic leakage. Vol. 11, Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company; 2019. p. S805–11.

84. Fabbi M, Hagens ERC, Van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: Definitions, diagnostics, and treatment. Diseases of the Esophagus. 2021 Jan 1;34(1).

85. Deng XF, Liu QX, Zhou D, Min JX, Dai JG. Hand-sewn vs linearly stapled esophagogastric anastomosis for esophageal cancer: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015 Apr 21;21(15):4757–64.

86. Guo B, He M, Zhao J, Ma M, Gao Z. Distal-continual colon interposition for esophageal reconstruction after esophagectomy: Two case reports. Front Surg. 2023 Jan 30;10.

87. Gaur P, Blackmon SH. Jejunal graft conduits after esophagectomy. Vol. 6, Journal of Thoracic Disease. Pioneer Bioscience Publishing; 2014.