

میزان بقاء ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان مری مراجعه کننده به مرکز پرتو درمانی شهید رجایی بابلسر (۷۵-۱۳۷۱)

دکتر کریم اله حاجیان^{۱*}، دکتر صادق صداقت^۲، دکتر فرنگیس صادقی^۳
۱- استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه هماتولوژی و انکولوژی
دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- پزشک عمومی

سابقه و هدف: سرطان مری در نقاط شمالی ایران بسیار شایع می باشد و اطلاعات دقیقی از میزانهای بقاء مبتلایان به سرطان مری در این منطقه وجود ندارد. هدف این مطالعه تعیین میزان بقاء ۱ تا ۵ ساله مبتلایان به سرطان مری مراجعه کنندگان به مرکز پرتودرمانی شهید رجایی بابلسر می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه به صورت توصیفی- تحلیلی به روش همگروهی تاریخی می باشد که بر اساس اطلاعات ۲۳۰ بیمار مبتلا به سرطان مری مراجعه کننده به مرکز پرتودرمانی شهید رجایی بابلسر طی سالهای ۷۵-۱۳۷۱ با روش نمونه گیری آسان انجام گردید. داده ها با استفاده از آنالیز بقاء به روش غیرپارامتری کپلن مایر (Kaplan Meier) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان می دهد که ۵۹/۱ درصد بیماران مرد بوده و متوسط سن افراد مبتلا ۶۲/۲ سال بود. در هر دو جنس فراوانی سرطان مری در گروه سنی ۶۰-۶۹ سال از سایر گروههای سنی بیشتر بوده است. میزان بقاء ۱ و ۵ ساله در بیماران مبتلا به سرطان مری به ترتیب ۴۲ درصد و ۸ درصد بوده است. بین میزانهای بقاء بر حسب سن و جنس از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود داشت ($p=0/02$ و $p=0/01$). بطوری که بیماران زن، با سن کمتر از ۵۰ سال از میزان بقاء بهتری برخوردار بودند. میزانهای بقاء ۱ تا ۵ ساله بر حسب نوع هیستولوژی، محل آناتومیک و روشهای درمانی اختلاف معنی داری را نشان نداد.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این پژوهش دلالت می کند که سرطان مری دارای پیش آگهی خوبی نمی باشد و میزانهای بقاء ۱ تا ۵ ساله سرطان مری در این مطالعه با مطالعات انجام شده در کشورهای امریکای شمالی و اروپایی همخوانی داشته، ولی نسبت به مطالعات انجام شده در کشورهای چین و ژاپن از میزانهای بقاء ضعیفتری برخوردار است. **واژه های کلیدی:** سرطان مری، پیش آگهی، میزان بقاء.

مقدمه

سرطان مری همواره از هولناکترین سرطانهای بشر بوده است که هر ساله سبب مرگ و میر تعداد کثیری از مردم جهان می شود. مبتلایان به سرطان مری با وضع

اسفباری مواجه اند و تومورهای بدخیم مری جزء

□ - هزینه این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۷۴ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی-تحلیلی که به روش همگروهی تاریخی می‌باشد که بر روی پرونده کلیه بیماران مبتلا به سرطان مری مراجعه کننده به مرکز پرتودرمانی شهید رجایی بابل در سالهای ۱۳۷۱ الی ۱۳۷۵ انجام شد. در مرحله اول طرح، نمونه‌گیری بصورت سرشماری بوده و پرونده ۵۳۰ نفر از کل بیماران مبتلا به سرطان مری مجزا گردید و اطلاعات پایه جمع‌آوری شد. در مرحله دوم نمونه‌گیری به روش غیر تصادفی و آسان انجام گردید که با استفاده از آدرس پستی و یا شماره تلفن موجود در پرونده با خانواده بیماران ارتباط برقرار شد. از طریق مکاتبه پستی، ۲۳۰ نفر از بیماران مبتلا به سرطان مری در سال ۱۳۷۸ مورد پیگیری قرار گرفته و اطلاعات لازم درباره آخرین وضعیت حیات جمع‌آوری گردید.

در مرحله اول طرح، اطلاعات مربوط به سن، جنس، تاریخ تشخیص، اطلاعات مربوط به تومور بر اساس گزارش پاتولوژی و اطلاعات مربوط به نوع درمان جمع‌آوری گردید. در مرحله دوم جمع‌آوری داده‌ها با پیگیری بیماران از آخرین وضعیت حیات و دوره بقاء از زمان تشخیص پاتولوژیک به ماه تعیین گردید.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت. از آنجایی که داده‌های این مطالعه در مورد متغیر وابسته، زمان بقاء بعضاً بصورت ناتمام (censored) بوده، در تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آنالیز بقاء به روش غیر پارامتری Kaplan Meier استفاده شد. میزان‌های منحنی بقاء با استفاده از آزمون Log-Rank مقایسه گردیده و $p < 0/05$ معنی دار تلقی شده است.

یافته‌ها

نتایج نشان می‌دهد که میانگین سن ۲۳۰ بیمار مبتلا به سرطان مری مورد پیگیری ۶۲/۲ سال، حداقل سن ۳۱ سال و حداکثر سن ۹۰ سال بود. اکثریت بیماران (۴۰٪) در گروه سنی ۶۹-۶۰ سال قرار داشتند و ۵۹/۱٪ بیماران

کشنده‌ترین بیماری‌های انسان می‌باشند. سرطان مری ۱/۵ درصد از آمار سالیانه سرطان‌ها و ۶ درصد همه سرطان‌های گوارشی را در ایالات متحده تشکیل می‌دهد (۱).

اغلب این تومورها کشنده هستند و شیوع مرگ‌ومیر در بین افراد مبتلا به سرطان مری ۹۰ درصد گزارش شده است. مبتلایان به سرطان مری بدلیل عدم توانایی پیشرونده در بلع و برگشت متناوب غذا از شرکت در مجامع اجتماعی محروم شده و به عنوان یک فرد منزوی بخصوص در مواقع غذاخوردن تلقی می‌شوند.

علی‌رغم پیشرفتهای فوق‌العاده پزشکی، در درمان کارسینوم سلول سنگفرشی مری پیشرفت کمی صورت گرفته است و چشم‌انداز بیماران با سرطان مری ضعیف است. از سال ۱۹۷۴ تا ۱۹۸۳، میزان بقای ۵ ساله بطور متوسط ۵ درصد بوده است (۲). فقدان پیشرفت در درمان سرطان مری سبب ایجاد بدبینی نسبت به ملاحظات درمانی این بیماری شده است. اکثر اونکولوژیست‌ها بر تسکین بیشتر از درمان تأکید می‌کنند. تسکین و درمان بطور مکمل در درمان بیماری انجام می‌شوند. بهترین شیوه درمانی، ترکیب مدلهای درمانی می‌باشد. شیمی‌درمانی مؤثر در ترکیب با جراحی یا پرتوتابی یا هر دو، شیوه نویدبخش‌تری برای درمان بدخیمی‌های مری می‌باشد (۲).

با توجه به اهمیت سرطان مری در مناطق شمالی ایران، داشتن اطلاعات در زمینه‌های اپیدمیولوژیک، اتیولوژیک، بقاء مفید می‌باشد. مرکز پرتودرمانی شهید رجایی بابل دارای سابقه‌ای بیش از ۲۵ سال، در ارائه خدمات درمانی به بیماران مبتلا به انواع سرطان‌ها به ویژه سرطان مری می‌باشد. با این وجود اطلاعات دقیقی از میزان‌های بقاء بیماران مبتلا به سرطان مری در این منطقه در دسترس نمی‌باشد، هدف از این مطالعه تعیین میزان بقاء ۵ ساله مبتلایان به سرطان مری و برنامه‌ریزی خدمات درمانی می‌باشد.

جدول ۱. میزان بقاء بیماران مبتلا به سرطان مری از زمان تشخیص و خطای معیار (SE) آن برحسب

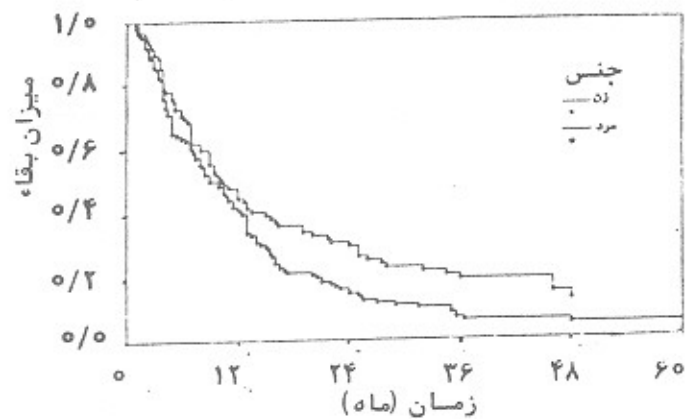
جنس در مراجعه‌کنندگان به مرکز پرتو درمانی شهید رجایی بابلسر (۷۵-۱۳۷۱)

جنس	مرد	زن	جمع	
بقاء از زمان تشخیص (ماه)	میزان بقاء	SE	میزان بقاء	SE
۱	۰/۹۶	۰/۰۲	۰/۹۷	۰/۰۲
۳	۰/۸۵	۰/۰۳	۰/۸۹	۰/۰۳
۶	۰/۶۳	۰/۰۴	۰/۶۹	۰/۰۵
۹	۰/۵۰	۰/۰۴	۰/۵۵	۰/۰۵
۱۲	۰/۴۰	۰/۰۴	۰/۴۵	۰/۰۵
۱۸	۰/۲۱	۰/۰۳	۰/۳۴	۰/۰۵
۲۴	۰/۱۵	۰/۰۳	۰/۲۹	۰/۰۵
۳۰	۰/۱۰	۰/۰۳	۰/۲۳	۰/۰۴
۳۶	۰/۰۶	۰/۰۲	۱/۱۹	۰/۰۴
۴۸	۰/۰۵	۰/۰۲	۰/۱۲	۰/۰۴
۶۰	۰/۰۵	۰/۰۲	۰/۱۲	۰/۰۴

جدول ۲. میزان بقاء بیماران مبتلا به سرطان مری از زمان تشخیص و خطای معیار (SE) آن

بر حسب روش درمانی در مراجعه‌کنندگان به مرکز پرتو درمانی شهید رجایی بابلسر (۷۵-۱۳۷۱).

روش درمانی	پرتو درمانی	شیمی درمانی	پرتو درمانی + شیمی درمانی
بقاء از زمان تشخیص به ماه	میزان بقاء	SE	میزان بقاء
۱	۰/۹۶	۰/۰۱	۰/۹۵
۳	۰/۸۵	۰/۰۳	۰/۸۷
۶	۰/۶۵	۰/۰۴	۰/۶۵
۹	۰/۵۲	۰/۰۴	۰/۵۲
۱۲	۰/۴۱	۰/۰۴	۰/۴۲
۱۸	۰/۲۷	۰/۰۴	۰/۲۸
۲۴	۰/۲۰	۰/۰۳	۰/۲۰
۳۰	۰/۱۷	۰/۰۳	۰/۱۳
۳۶	۰/۱۱	۰/۰۲	۰/۰۹
۴۸	۰/۰۹	۰/۰۳	۰/۰۵
۶۰	۰/۰۹	۰/۰۳	۰/۰۵



نمودار ۱. میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان مری
برحسب جنس در مراجعه کنندگان به مرکز پرتو درمانی
شهید رجایی بابل (۷۵-۱۳۷۱).

طوری که میزان بقا ۵ ساله در زنان ۱۲ درصد و در مردان ۴ درصد است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که بیماران کمتر از ۵۰ سال در مقایسه با بیماران ۵۰ سال و بیشتر، از وضعیت بقا طولانی‌تری برخوردار هستند و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($p=0/02$). جدول ۲ میزان بقا در رابطه با نوع درمان را نشان می‌دهد. اختلاف معنی‌داری بین میزان بقا تحت رادیوتراپی و درمان ترکیبی (رادیوتراپی و شیمی‌درمانی) مشاهده نشد ($p>0/05$). همچنین رابطه معنی‌داری در میزان بقا با نوع هیستولوژی تومور و موقعیت درگیری تومور و فاصله زمانی بین تشخیص تا شروع درمان مشاهده نشده است.

بحث

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد میزان بقا مبتلایان به سرطان مری در سال اول ۴۲ درصد و در سال دوم ۲۱ درصد و در سال پنجم ۸ درصد می‌باشد. منحنی بقا بیماران بیانگر آن است که در سال اول پس از تشخیص، بقا بیماران با شیب تندی کاهش می‌یابد. بیماران زن از میزان بقا بیشتری در مقایسه با بیماران مرد برخوردار بوده‌اند. همچنین بیماران در گروه سنی کمتر از ۵۰ سال در مقایسه با گروه‌های سنی بالاتر بطور معنی‌داری دارای میزان بقا بیشتری بوده‌اند.

نتایج مطالعات انجام شده، در بیمارستان امام خمینی تهران (۱۳۶۶) نشان داد که میزان بقا ۵ ساله بیماران تحت رادیوتراپی ۹ درصد و تحت جراحی ۱۴ درصد و برای کل بیماران مراجعه‌کننده ۱۰ درصد بوده است (۳). بطور کلی در مطالعات انجام شده در کشورهای غربی، میزان بقا ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان مری کمتر از ۱۰ درصد گزارش شده است. در مقایسه با مطالعات انجام شده در جهان، نتایج حاصل از میزان بقا بیماران مبتلا به سرطان مری در این پژوهش با بسیاری مطالعات انجام شده در کشورهای غربی و آمریکای شمالی همخوانی دارد. Earlam و همکاران در یک متاآنالیز از مطالعات انجام

را مردان و بقیه را زنان تشکیل دادند. میانگین سن مردان مبتلا ۶۳/۶ و میانگین سن زنان مبتلا ۶۰/۲ بود.

از نظر محل آناتومیک ۱۳ درصد تومور مری در ثلث فوقانی، ۴۶/۵ درصد در ثلث میانی و ۴۰/۵ درصد در ثلث تحتانی قرار داشتند. از نظر نوع هیستولوژی ۸/۴ درصد تومور از نوع آدنوکارسینوما و ۹۱/۶ درصد از نوع سلول سنگفرشی (SCC) بوده است. از بیماران مورد مطالعه، ۵۶/۳ درصد تحت پرتودرمانی، ۳/۵ درصد تحت شیمی‌درمانی و ۴۰/۱ درصد آنها تحت درمان ترکیبی (شیمی‌درمانی و پرتودرمانی) قرار گرفتند. فاصله زمانی بین تشخیص تومور مری براساس گزارش پاتولوژی تا شروع درمان بطور متوسط ۵۵ روز بوده است. تعداد جلسات رادیوتراپی بطور متوسط ۲۲ جلسه و میانگین دوز رادیوتراپی نیز ۴۵۰۰ راد بود. جدول ۱ نشان می‌دهد که میزان بقا در ۱۲ ماهگی ۴۲/۰، در ۲۴ ماهگی ۲۱/۰ و در ۳۶ ماهگی ۱۱/۰ و نیز در ۶۰ ماهگی (۵ سال) ۸/۰ می‌باشد. میزان بقا در سال اول با شیب تندی کاهش یافت و میانه بقا بیماران تقریباً ۱۰ ماه بوده است. نمودار ۱ بیان می‌کند که میزان بقا بیماران زن بیشتر از بیماران مرد می‌باشد و نتایج آزمون Log-Rank نشان می‌دهد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($p=0/01$) به

همکاران (۱۹۹۹) در ژاپن، جنس به عنوان یک فاکتور مؤثر بر بقا گزارش شد (۹) که با نتیجه این پژوهش همخوانی دارد. درحالیکه در مطالعات انجام شده دیگر، جنس بعنوان فاکتور مؤثر بر بقا شناخته نشد (۱۱ و ۸).

در این بررسی تومورهای ثلث فوقانی مری از میزان بقای ضعیف‌تری نسبت به تومورهای $\frac{1}{3}$ میانی و $\frac{1}{3}$ تحتانی مری برخوردار بودند. ولی میزان‌های بقا برحسب محل آناتومیک تومور از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان نداد که با نتایج مطالعات انجام شده و منابع همخوانی دارد (۱۰ و ۲).

در این مطالعه، برحسب نوع بافت‌شناسی تومور در بیماران مبتلا به سرطان مری، بین میزان‌های بقا از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. مطالعه‌ای که توسط Forastiere و همکاران (۱۹۹۷) در انگلستان انجام شد، آنالیز بقا تفاوتی را بین دو نوع بافت‌شناسی نشان نداد (۱۲) و طبق منابع مرجع، نوع هیستولوژی تومور مری، تأثیری بر روی بقا ندارد (۱۳). نتایج مطالعات فوق با نتایج این بررسی سازگاری دارد.

در این بررسی، مقایسه درمان ترکیبی با رادیوتراپی بستنهایی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری در میزان بقا نشان نداد. میزان بقا ۵ ساله در بیماران تحت پرتودرمانی به تنهایی ۹ درصد و میانه بقا ۱۱ ماه بود. در مطالعه Al-Sarraf و همکاران (۱۹۹۷) میزان بقای ۵ ساله در بیماران تحت پرتودرمانی به تنهایی صفر درصد و میانه بقا ۹/۳ ماه بود (۱۴). در مطالعه Fritz و همکاران (۱۹۹۷) میزان بقای ۵ ساله برای بیماران تحت پرتودرمانی به تنهایی کمتر از ۱۰ درصد گزارش شده است (۱۵).

نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در کشورهای اروپایی (۱۸-۱۶) با نتایج حاصل از مطالعه ما همخوانی دارد. در بررسی Kaneta و همکاران (۱۹۹۷) در ژاپن، بقای ۵ ساله برای بیماران تحت پرتوتابی تنها ۲۳/۸ درصد بود (۱۹). در مطالعه دیگری که توسط Chen و همکاران

شده، میزان بقا ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان مری تحت رادیوتراپی را ۶ درصد و بیماران تحت عمل جراحی را ۴ درصد گزارش کرده‌اند (۴۵). در مطالعات انجام شده در کشورهای اروپایی میزان بقا ۵ ساله بطور متوسط ۵ درصد بوده است و انستیتو ملی سرطان در آمریکا میزان‌های بقای ۵ ساله را برای بیماران سفیدپوست ۵/۶ درصد و برای بیماران سیاه‌پوست ۴/۱ درصد گزارش کرده است (۲). نتایج گزارشات فوق نزدیک به میزان بقای ۵ ساله بیماران مورد مطالعه در این پژوهش می‌باشد. بیشترین موفقیت جهانی در میزان بقا بیماران مبتلا به سرطان مری در ژاپن در دهه‌های اخیر مشاهده شده است. مطالعه Sugimachi و همکاران (۱۹۸۶) از بیماران سرطان مری، میزان بقا ۱۰ ساله برای کل بیماران ۱۲/۳ درصد و برای بیماران تحت عمل جراحی ۱۸/۷ درصد گزارش شده است (۶) که شاید در نتیجه برنامه غربالگری در تشخیص بیماران مبتلا به سرطان مری در مراحل اولیه تومور و نیز پیشرفت در تکنیک جراحی و کاهش مرگ‌ومیر ناشی از عمل باشد.

بین میزان‌های بقا در گروه‌های سنی از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود داشت. یعنی بیماران با گروه‌های سنی کمتر از ۵۰ سال نسبت به بیماران با گروه سنی ۵۰ تا ۶۴ سال و ≥ 65 سال از میزان بقای مطلوب‌تری برخوردار بوده‌اند. مطالعه Petrequin و همکاران (۱۹۷۷) در فرانسه، در آنالیز تک‌متغیره، سن بعنوان فاکتور مؤثر بر بقا مشاهده گردید (۷) که با نتایج این مطالعه همخوانی دارد. ولی در مطالعه دیگر توسط Kolh و همکاران (۱۹۹۹) در انگلیس، سن بیمار بر روی بقا مؤثر نبود (۸).

بین میزان‌های بقا مردان و زنان از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود داشت. یعنی در فاصله زمانی یکسانی از تشخیص بیماری، زنان میزان بقای بالاتری نسبت به مردان نشان دادند به طوری که میزان بقای ۵ ساله در زنان ۱۲٪، در مقابل ۵٪ مردان می‌باشد. در مطالعه Shimada و

(۱۹۹۸) در چین انجام شد، میزان بقای یکساله ۶۴/۴ درصد، سه ساله ۳۴/۴ درصد، ۵ ساله ۲۳/۳ درصد برای بیماران تحت پرتودرمانی به تنهایی بوده است (۲۰). میزان‌های بقا در دو مطالعه اخیر نسبت به میزان‌های بقا در مطالعه ما و در مطالعات انجام شده در کشورهای اروپایی بالاتر می‌باشد. این تفاوت کشورهای ژاپن و چین بدلیل شیوع بالای سرطان مری و استفاده از روش‌های غربالگری در افراد با خطر بالا برای تشخیص زودرس و به موقع سرطان در مراحل اولیه می‌باشد و درمان نیز برای این بیماران در مرحله پایین‌تر بیماری شروع می‌شود و در نتیجه بیماران از میزان بقای بالاتری برخوردار می‌شوند.

یکی از محدودیت‌های مهم این پژوهش عدم دسترسی به اطلاعات مربوط به مرحله (stage) تومور و میزان درگیری غدد لنفاوی، اندازه تومور، عمق تهاجم تومور و اندازه تهاجم عضلانی در پرونده بیماران بوده است. در این خصوص مطالعات انجام شده، در خارج از کشور نقش

مرحله تومور در میزان بقا به عنوان فاکتور اساسی پیش‌آگهی‌کننده به وضوح بیان شده است (۶۲ و ۶۱). نتایج این پژوهش دلالت می‌کند که میزان بقا ۵ ساله مبتلایان به سرطان مری بسیار ضعیف بوده و با مطالعات انجام شده در کشورهای غربی تا حدود زیادی همخوانی دارد. ولی نسبت به آمارهای ارائه شده در مطالعات کشورهای چین و ژاپن از میزان بقا ضعیف‌تری برخوردار بوده است. با توجه به آمار بالای بروز سرطان مری در شمال ایران با اجرای برنامه غربالگری می‌توان در آینده میزان بقا را بهبود بخشید.

تقدیر و تشکر

از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل و مساعدت خانم دکتر طیبه یزدانپار و آقایان دکتر حسن داودی، دکتر مجید عابدی و همکاری پرسنل مرکز شهید رجایی بابل سر خصوصاً سرکار خانم فاطمه فخرائی در جمع‌آوری داده‌های این طرح تشکر می‌گردد.

References

1. Kumar V, Cotran PS, Robbins SL. Basic pathology. sixth ed. W.B. Saunders company. Philadelphia, 1997; pp: 476-488.
2. Vincent T, Devita Jr, Samuel H, Steven AR. Principles and practice of oncology, 4th ed Lippincott company. Philadelphia, 1993; pp: 776-813.
- ۳- هولاکویی نائینی ک. میزان بقا بیماران مبتلا به سرطان مری در مراجعین در بیمارستان امام خمینی تهران، پایان نامه جهت اخذ درجه MPH، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۶۶.
4. Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma:II. A critical review of radiotherapy. Br J Surg 1980; 67: 457-461.
5. Earlam R, Cunha Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma:I. A critical review of surgery. Br J Surg 1980; 67: 381-390.
6. Sugimachi K, Matsura H, Kall M, et al. Prognostic factor of oesophageal carcinoma: Univariate and

Multivariate analysis. J of Surg Oncol 1986; 31: 108-12.

7. Petrequin P, Huguier M, Lacaine F, Houry S. Surgically treated esophageal cancers: predictive model of survival. Gastroenterol Clin Biol 1997; 21(1): 12-6.

8. Kolh P, Honore P, Gielen JL, Degauque C, Legrand M, Jacquet N. Analysis of factors influencing long-term survival after surgical resection for esophageal squamous cell carcinoma. Acta Chir Belg 1999; 99(3): 113-8.

9. Shimada Y, Imamura M, Watanaba G, Uchida S, Harada H, Makino T, Kano M. Prognostic factors of esophageal squamous cell carcinoma from the perspective of molecular biology. Br J Cancer 1999; 80(8): 1281-8.

10. Malhaire JP, Lozach P, Simon H, et al. Split-course concomitant radiochemotherapy plus surgery VS. surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. Bull Cancer 1997; 84(4): 357-67.

11. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Matovic Z, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N. Accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent

5. Fluorouracil/cisplatin chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40(5): 1061-6.

12. Forastiere AA, Heitmiller RF, Lee DJ, et al. Intensive chemoradiation followed by esophagectomy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. Cancer J Sci Am 1997; 3(3): 144-52.

13. Schwartz Shires Spencer Daly Fischer Galloway Principles of surgery, 7th ed. Mc Graw Hill company. New York. 1999; pp: 1081-1180.

14. Al Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer. J Clin Oncol 1997; 15(1): 277-84.

15. Fritz P, Wannemacher M. Radiotherapy in the multimodal treatment of esophageal carcinoma. Strahlenther Oncol 1997; 173(6): 295-308.

16. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M. A phase I/II study of external beam radiation, brachy therapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37(3): 593-9.

17. Denham JW, Burmeister BH, Lamb DS, et al. Factors influencing outcome following radio-chemotherapy for esophageal cancer. Radiother Oncol 1996; 40(1): 31-43.

18. Hejna M, Kornek GV, Schratter Sehn Au, Zach M. et al. Effective radio_chemotherapy with cisplatin and etoposide for the management of patients with locally inoperable and metastatic esophageal carcinoma. Cancer 1996; 78(8): 1649-50.

19. Kaneta T, Takai Y, Nemoto K, et al. Effects of combination chemoradiotherapy with daily low-dose CDDP For esophageal cancer- results of a randomized trial. Gan To Kagaku Ryoho 1997; 24(14): 2099-104.

20. Chen D, Yang Z, Gu X. Radiationtherapy of esophageal Carcinoma. Chung Hua Chung Liu Tsa Chih 1996; 18(3): 195-8.

21. Kakegawa I, Yamanan H. Postoperative prognostic factor for carcinoma of the thoracic esophagous. Gan lo Kagaka Ryoho 1995; 22(4): 575-90.