

*G Chir Vol. 26 - n. 4 - pp. 121-129  
Aprile 2005*

**editoriale**

## **L'esofagectomia laparoscopica nel trattamento palliativo del carcinoma esofageo in stadio avanzato post-radiochemioterapia neoadiuvante**

A. Del Genio

con la collaborazione di V. Maffettone, G. Rossetti, G. Del Genio

Nonostante il ricorso a terapie chirurgiche aggressive, il carcinoma esofageo è tuttora una neoplasia a prognosi estremamente infausta, con una mortalità del 90% a 5 anni (1). Gli approcci chirurgici tradizionali (toracotomia, laparotomia) sono associati ad elevati tassi di morbidità e mortalità e ritardo nella ripresa dell'attività lavorativa (2,3). I recenti progressi in chirurgia mini-invasiva, con i suoi vantaggi in termini di morbidità operatoria e diminuzione dei tempi di degenza, hanno spinto alcuni chirurghi a realizzare l'esofagectomia totale per via laparoscopica (4-6). I loro risultati sembrano dimostrare che tale tecnica è realizzabile e sicura specie in centri con notevole esperienza di chirurgia mini-invasiva (4-6).

Sulla scorta dei risultati presenti a tutt'oggi in letteratura, presso la I Divisione di Chirurgia Generale e Gastroenterologica della Seconda Università degli Studi di Napoli si è iniziato il trattamento laparoscopico del carcinoma squamoso esofageo localmente avanzato (T3-T4/Nx-N1) del terzo medio-inferiore dell'esofago, dopo radiochemioterapia neoadiuvante. Nel periodo dal marzo 1998 (epoca di inizio del programma) al marzo 2002 sono stati osservati 35 pazienti, 20 maschi e 15 femmine, età media 63.2 anni (range 50-72), affetti da carcinoma squamoso del terzo medio-inferiore dell'esofago localmente avanzato (6 pz T3N0, 18 T3N1, 11 T4N1). Per la valutazione strumentale pre-trattamento ci si è avvalsi dell'Rx esofago-stomaco, dell'EGDS, della ecoendoscopia e della TC collo, torace e addome; la broncoscopia è stata realizzata nei casi di sospetto d'infiltrazione della carena tracheale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radiochemioterapia neoadiuvante e hanno completato il trattamento di 4 settimane. I cicli di chemioterapia alla prima ed alla quarta settimana sono stati eseguiti mediante l'infusione continua di 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> per 4 giorni e la somministrazione di CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> al primo giorno; la radioterapia è stata praticata ad una dose totale di 40 Gy ripartita in frazioni giornaliere di 2 Gy per 5 giorni a settimana. A distanza di 4 settimane dal termine del trattamento, i pazienti sono stati rivalutati mediante ecoendoscopia e TC ed operati in funzione della risposta alla terapia neoadiuvante.

Il successo della terapia neoadiuvante è stato valutato mediante ecoendoscopia: si è considerata una risposta positiva al trattamento radiochemioterapico una riduzione di almeno il 50% della massima estensione trasversale della neoplasia. Ventidue dei 35 pazienti osservati (62.9%) sono stati operati avendo presentato una risposta positiva al trattamento neoadiuvante; 13 pazienti (9T4N1, 4T3N1) non hanno mostrato risposta positiva alla radiochemioterapia e sono stati indirizzati a trattamento palliativo.

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica, il paziente è posto in posizione supina con le gambe abdotte ed il chirurgo tra le sue gambe. Il primo assistente è posto alla destra del chirurgo, il

secondo alla sua sinistra. Dopo l'induzione dello pneumoperitoneo a 12 mmHg attraverso un ago di Veress, un primo trocar da 10 mm è inserito in periombelicale; si effettua un'esplorazione della cavità addominale per controllare l'assenza di metastasi epatiche e/o peritoneali; quindi, sotto visione diretta, viene introdotto un secondo trocar da 5 mm a livello dell'ipocondrio dx in corrispondenza della linea emiclaveare; un terzo trocar da 5 mm è posizionato all'epigastrio, alla sinistra del legamento rotondo, un trocar da 10 mm all'ipocondrio sinistro sulla linea emiclaveare e l'ultimo trocar da 10 mm sulla linea ombelicale trasversa alla sinistra del trocar della telecamera (Fig.1).

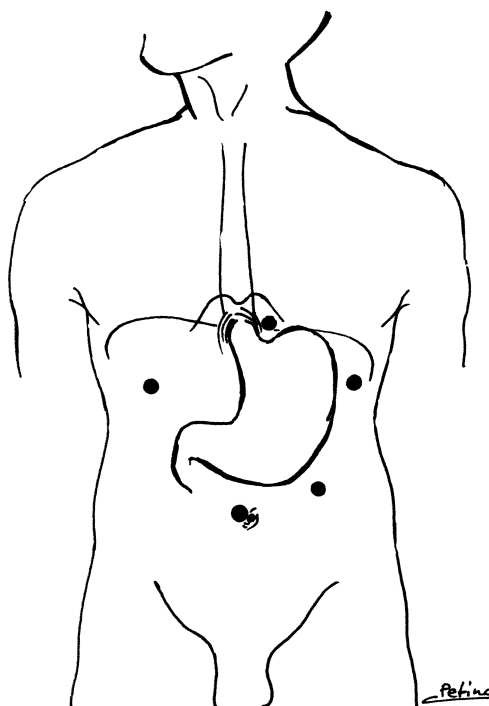
La mobilizzazione dello stomaco inizia con la dissezione del legamento gastrocolico preservando l'arcata vascolare destra; attraverso il bisturi a radiofrequenza (Ligasure®), i vasi gastrici brevi sono sezionati fino al diaframma sx; trazionando lo stomaco verso l'alto si ha accesso alla retrocavità degli epiploon; si sezionano eventuali aderenze gastropancreatiche fino all'altezza dei vasi gastrici di sx, che vengono coagulati sempre mediante bisturi a radiofrequenza. Il legamento gastroepatico è sezionato lungo la piccola curvatura, sempre facendo attenzione a preservare l'arcata vascolare dx; quindi, ha inizio la dissezione mediastinica. Si incide la membrana frenoesofagea e si liberano le aderenze retroesofagee. L'esofago addominale è completamente mobilizzato e vengono sezionati i rami anteriori e posteriori del nervo vago. Anche la dissezione mediastinica è realizzata con l'ausilio del bisturi a radiofrequenza sotto visione diretta. Tutto il grasso mediastinico ed il tessuto linfatico vengono chiaramente dissecati. La mobilizzazione esofagea viene continuata fino alla biforcazione tracheale (Fig. 2); è necessario ottenere un'ampia mobilizzazione circolare fino al di sopra del margine superiore della neoplasia: l'endoscopio posizionato nel lume esofageo risulta in tal senso di grande ausilio. La dissezione cervicale è realizzata attraverso una cervicotomia sx ponendo il paziente con la testa girata verso dx. L'esofago cervicale è identificato e viene quindi realizzata una dissezione *blunt* allo scopo di mobilizzare la sua porzione superiore; sotto visualizzazione laparoscopica lo stomaco viene trasposto al collo in toto senza effettuare una piloromiectomia né tubulizzazione (Fig. 3); quindi, viene realizzata l'esofagectomia. L'anastomosi cervicale è stata realizzata nei primi 11 casi mediante un'anastomosi esofagogastrica termino-terminale meccanica con PCEEA Plus 25 mm (USSC); negli ultimi 11 pazienti si è preferito realizzare un'anastomosi latero-laterale meccanica mediante Endo-GIA 60 3.5 mm (USSC) utilizzando una suturatrice TA per chiudere la breccia esofago-gastrica (Fig. 4). Al termine della procedura viene effettuato il controllo endoscopico dell'anastomosi e posizionato un sondino nasogastrico allo scopo di prevenire complicanze respiratorie legate alla distensione gastrica. Un tubo di drenaggio mediastinico in aspirazione si posiziona attraverso lo iato esofageo; nel caso si evidenzino un pneumotorace, un drenaggio toracico viene posizionato sotto controllo laparoscopico.

Nel postoperatorio il paziente riceve la nutrizione parenterale totale attraverso un catetere venoso centrale. Abitualmente si pratica il controllo radiografico con gastrografin dell'anastomosi in 7ª giornata, successivamente al quale il paziente può assumere una dieta liquida e generalmente essere dimesso 2-3 giorni più tardi.

Tutti gli interventi sono stati condotti a termine per via laparoscopica senza mortalità intraoperatoria. Una perforazione pleurica si è verificata in 4 pazienti (18.2%) ed è stata trattata mediante apposizione di drenaggio toracico al termine dell'intervento. La durata media degli interventi è stata di 150 minuti (range 120-260) e la perdita media di sangue è stata di 400 ml (range 200-750). È stato necessario praticare trasfusioni solo in 2 pazienti. Tre pazienti sono stati ricoverati in terapia intensiva per assistenza respiratoria postoperatoria per 24-48 ore.

La morbilità postoperatoria ha compreso: 1 fistola anastomotica cervicale (4.5%) verificatasi tra i primi casi operati e trattata in maniera conservativa; non si sono verificate fistole anastomotiche nel secondo gruppo di pazienti con anastomosi esofagogastrica laterolaterale. Due pazienti (9.1%) hanno presentato ritardo dello svuotamento gastrico con risoluzione spontanea in circa 1-2 settimane; un paziente (4.5%) ha avuto una lesione permanente del nervo laringeo ricorrente.

Tre pazienti (13.6%) sono deceduti nel postoperatorio, uno per un improvviso infarto del miocardio in 15ª giornata, due per insufficienza respiratoria acuta rispettivamente in 12ª e 14ª giornata.



**Fig. 1 - Disposizione dei trocar.**

Il numero medio di linfonodi repertati sul pezzo operatorio è stato di 8 (range 2-11). Lo stadio istologico finale sul pezzo operatorio ha evidenziato in 4 pazienti un T2N0, in 4 un T2N1, in 3 un T3N0, in 9 un T3N1; in due casi è stata rilevata la scomparsa totale della neoplasia sul pezzo operatorio. I margini di resezione chirurgica sono stati negativi in tutti i casi.

La degenza postoperatoria media è stata di 12.1 giorni (range 9-23).

Tredici pazienti (68.4%) sono ancora viventi ad un follow-up medio di 20.2 mesi (range 10-40); nove pazienti sono liberi da malattia; quattro presentano recidiva neoplastica a distanza; i rimanenti 6 pazienti sono deceduti per ripresa di malattia occorsa nei primi 2 anni postoperatori. Il tempo mediano di sopravvivenza libero da malattia calcolato con il test di Kaplan-Meier è stato di 23.7 mesi. La curva di sopravvivenza globale, comprendente anche la mortalità perioperatoria, è riportata nella Fig. 5.

Nonostante i progressi anestesologici e dell'assistenza postoperatoria, l'esofagectomia convenzionale per via toracotomica è tuttora associata ad una notevole morbidità (60-84%) e mortalità (2-10%) soprattutto per complicanze respiratorie (7-9). Il ritardo diagnostico e la rapida diffusione metastatica offrono realmente limitate possibilità di interventi terapeutici. La necessità di una terapia chirurgica aggressiva è stata sostenuta da molti Autori, allo scopo di ottenere un miglioramento nei tassi di sopravvivenza a lungo termine: difatti, è sempre stata sottolineata la necessità di realizzare un'esofagectomia con associata un'ampia linfadenectomia toracica ed addominale e, specie in Giappone, anche una linfadenectomia estesa a livello cervicale (10,11,12). Isono et al. (10) hanno riportato un tasso di sopravvivenza del 56% a 5 anni in pazienti trattati mediante una "three field lymph node dissection" negativa vs 30% in pazienti con metastasi ai linfonodi cervicali. Nishihara et al. (12) hanno osservato un miglioramento nella sopravvivenza a lungo termine per i pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa vs quelli sottoposti a linfadenectomia convenzionale (66,2% vs 48%) ma senza una differenza statisticamente significativa ( $p=0.192$ ). In evidente contrasto con tale tendenza chirurgica, Orringer (13) propone un approccio chirurgico meno invasivo, l'esofagectomia transiatale senza toracotomia: nella sua opinione,

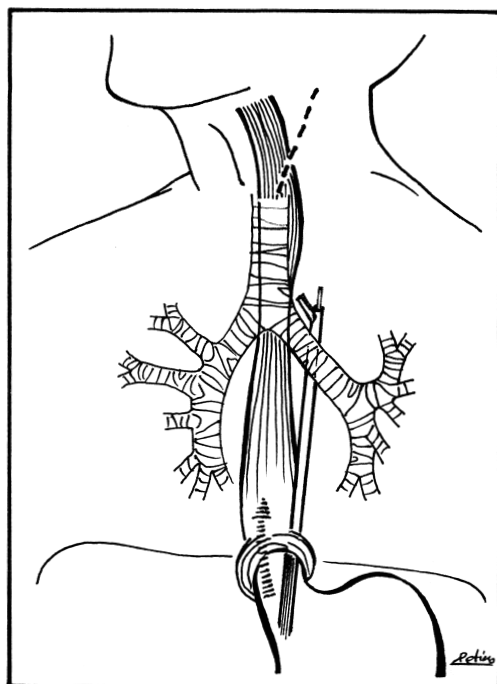


Fig. 2 - Livello superiore della mobilizzazione esofagea.

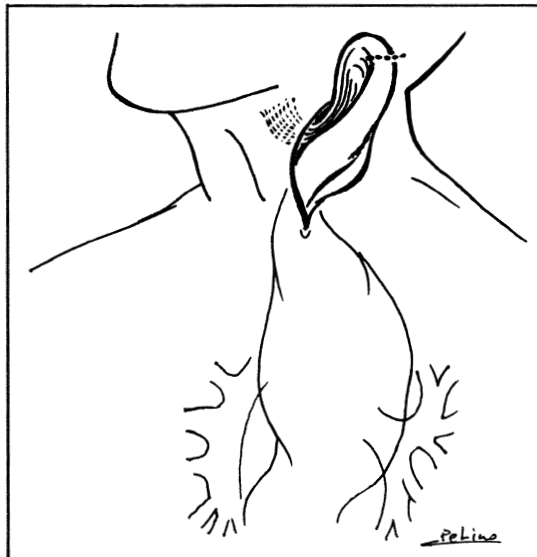
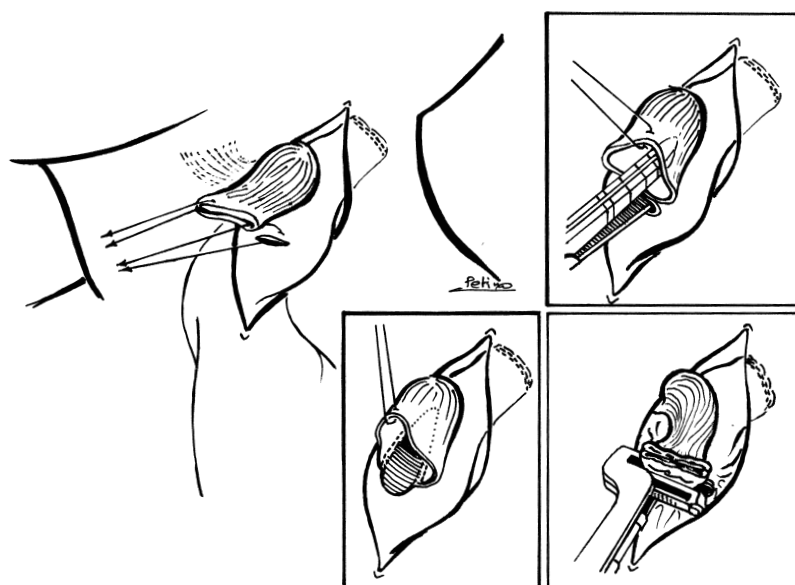
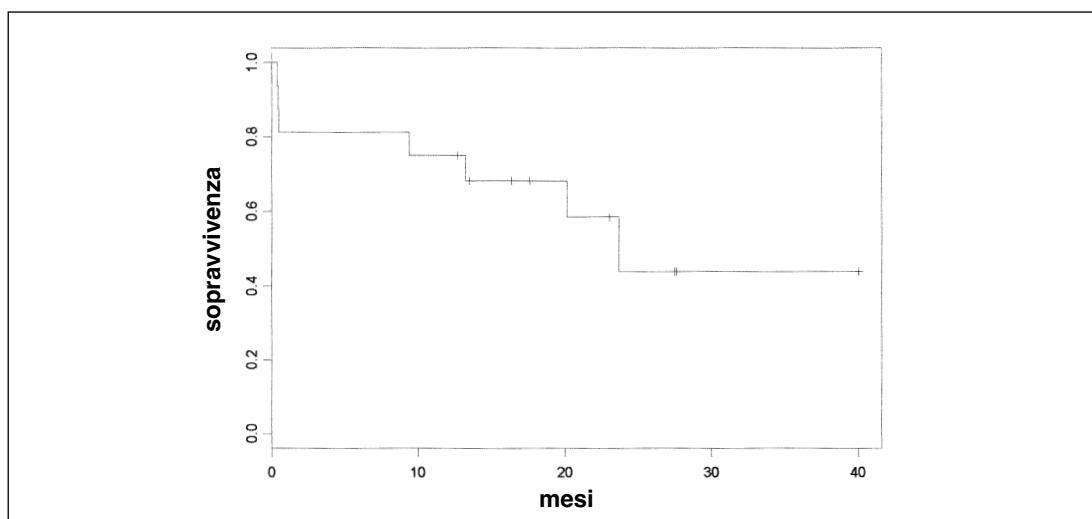


Fig. 3 - Trasposizione dello stomaco in toto a livello cervicale.

un'attenta dissezione linfonodale mediastinica e toracica può essere d'aiuto nella stadiazione e non migliorare la sopravvivenza; in effetti, in tutte le casistiche, l'interessamento linfonodale rappresenta un fattore prognostico negativo. I tassi di sopravvivenza a distanza riportati da Orringer (27% a 5 anni) (14) sono comparabili con quelli riportati dopo esofagectomia per via toracotomica; altri Autori sembrano confermare tali risultati senza alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza a lungo termine tra i pazienti sottoposti ad esofagectomia toracotomica vs transiatale (15-18).



**Fig. 4 - Anastomosi esofago-gastrica cervicale.**



**Fig. 5 - Curva di sopravvivenza globale.**

Nella Tabella 1 vengono riportati i tassi di sopravvivenza a 5 anni in funzione delle diverse tecniche chirurgiche.

L'avvento della chirurgia mini-invasiva all'inizio degli anni Novanta ha dato consenso alla esofagectomia realizzata con approccio transiatale; due differenti tecniche sono state più frequentemente utilizzate, la toroscopia (36-38) e la laparoscopia (4-6). Nessun vantaggio evidente è stato dimostrato in termini di morbidità e mortalità postoperatoria per l'approccio toracoscopico vs quello tradizionale toracotomico (39, 40) ed in alcuni casi la mortalità è stata rilevante (38); soprattutto le complicanze respiratorie sono state sovrapponibili. In effetti, le procedure anestesilogiche, la ventilazione limitata ad un solo polmone ed il decubito laterale non variano tra l'approccio toracotomico e quello toracoscopico. Al contrario, le casistiche di chirurgia mini-invasiva riportate in letteratura (4-6) sembrano dimostrare che l'esofagectomia laparoscopica è tecnicamente realizzabile e sicura presso centri con esperienza di chirurgia mini-inva-

TABELLA 1 - TASSI DI SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI IN FUNZIONE DELLA TECNICA CHIRURGICA.

	<i>Stadio I</i>	<i>Stadio II</i>	<i>Stadio III</i>	<i>Stadio IV</i>	<i>Globale</i>
<b>Ivor Lewis</b>					
Mathison DB (9)					31%
Wu C (19)					48,4%
Lozac'h P (20)	53,2%	30,6%	27,2%		33,3%
<b>Esofagectomia transiatale</b>					
Gelfand GA (21)					21%
Pac M (15)					13%
Fok M (17)					30%
Vigneswaran W (22)	47,5%	37,7%	5,8%		20,8%
Orringer MB (14)	59%	63% (IIA) 24% (IIB)	38%	12%	27%
Dudhat SB (23)	100%	80% (IIA) 58% (IIB)	15%		37%
Ikeguchi M (24)	58%				
<b>Esofagectomia toracotomica</b>					
Paricio PP (25)					20,8%
Pac M (15)					10%
Fok M (17)					33%
Fok M (26)	66,1%	28,1% (IIA) 49,6% (IIB)	13,9%	6,6%	
Altorki NK (27)		13%	11%		11,4%
Nishihira T (12)					48%
Woronoff AS (28)					23,5%
Ando N (29)	88%	44,2% (IIA) 42,8% (IIB)	17,1%	13,2%	37,6%
Ikeguchi M (24)	62%				
<b>TTE Three-field lymphadenectomy</b>					
Galandiuk S (30)			33,6%		
Nishihira T (12)					66,2%
Tachibana M (31)					45,8%
Fang W (32)					55,4%
Udagawa H (33)					53,8%
Tabira Y (34)	55,7%	49,4%			43,8%
<b>Esofagectomia radicale en bloc</b>					
Skinner DB (35)		50% (IIA) 50% (IIB)			
Altorki NK (27)	75%	32,9%	34,5%		41,5%

siva avanzata, con tassi di morbidità e mortalità accettabili. Tali casistiche riguardano sia patologie benigne (megaesofago acalastico, stenosi) sia maligne (adenocarcinoma e carcinoma squamoso) senza differenze in termini di risultati tra i due gruppi. Il ruolo della laparoscopia in campo oncologico è tuttora motivo di notevole dibattito soprattutto riguardo la possibile influenza sullo sviluppo di metastasi sui siti dei trocar; in assenza di conclusioni riguardo l'argomento, noi abbiamo preferito realizzare tale tipo di procedura solo nei pazienti affetti da carcinoma squamoso localmente avanzato (T3-T4/Nx-N1) e quindi con prognosi a distanza infau-  
sta (41).

Tutti i pazienti della casistica personale riportata sono stati sottoposti a radiochemioterapia preoperatoria (CT-RT): l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia può risultare in una

retrostadiazione della neoplasia e facilitarne la resezione chirurgica, migliorando il controllo locale della stessa e riducendo l'incidenza di micrometastasi (42). Tale approccio ha comportato una risposta patologica completa (intesa come riduzione del 50% almeno della massima estensione trasversale della neoplasia) nel 20-30% dei casi, una sopravvivenza mediana di 16-24 mesi ed una mortalità associata alla terapia del 10-12% (43). Tre trial randomizzati hanno comparato la radiochemioterapia preoperatoria al trattamento chirurgico da solo, dimostrando un vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti trattati con terapia neoadiuvante (44-46). Nella casistica personale si è riscontrata, mediante ecoendoscopia, una risposta positiva alla radiochemioterapia in 22/35 pazienti (62.9%) con una riduzione >50% della massima estensione trasversale della neoplasia: si è preferito questo genere di valutazione a causa della bassa sensibilità dell'ecoendoscopia nel determinare la stadiazione TNM dopo trattamento neoadiuvante (47,48). Comunque si è assistito anche ad una retrostadiazione istologica del carcinoma in 15/22 pazienti (68.2%). I tassi personali di sopravvivenza a 2 anni (68.4%) sono comparabili con quelli riportati in altre casistiche, sia laparoscopiche sia laparotomiche; inoltre, non si è osservata la comparsa di metastasi sui siti dei trocar ed anche i tassi di recidiva riportati sono compatibili con lo stadio avanzato di malattia di questi pazienti e non dipendenti dall'approccio chirurgico.

La durata degli interventi non è stata influenzata dalla tecnica laparoscopica risultando comparabile con quella della casistica personale in chirurgia tradizionale. Le perdite ematiche sono state molto limitate: solo 2 pazienti sono stati trasfusi; la visualizzazione diretta dello spazio mediastinico e l'utilizzo della coagulazione ad ultrasuoni permettono la chiusura dei vasi sanguigni anche di calibro minimo fino al margine superiore del tumore; una dissezione *blunt* è limitata solo allo spazio mediastinico immediatamente al di sotto dell'incisione cervicotomica ed è realizzata in uno spazio generalmente libero da infiltrazione neoplastica.

La gran parte degli Autori sostiene la necessità di una tubulizzazione gastrica nella convinzione che questa possa migliorare lo svuotamento gastrico (49,50). Tale procedura non risulta indispensabile: è ben rispondente a criteri fisiologici la preservazione dell'integrità gastrica, evitando la sezione dei vasi lungo la piccola curvatura; inoltre, la piloromiotomia può aumentare il reflusso biliare senza migliorare realmente lo svuotamento gastrico. Nella casistica riportata solo 2 pazienti (9.1%) hanno presentato un ritardato svuotamento gastrico con risoluzione spontanea dopo 1-2 settimane e nessun paziente ha riferito turbe digestive al follow-up a lungo termine. La variazione della tecnica dell'anastomosi esofago-gastrica, così come descritta da Orringer (51), ha grandemente contribuito alla diminuzione delle fistole anastomotiche: mentre un paziente tra i primi 11 (9.1%) ha presentato una fistola anastomotica cervicale, tale complicanza non si è manifestata in nessuno degli ultimi 11 pazienti (52); i dati riportati sembrano confermare i risultati di Orringer (51) che ha osservato un tasso di fistole anastomotiche del 2.7% nei suoi ultimi 111 pazienti, vs il 10-15% riscontrato con l'anastomosi classica manuale realizzata in più di 1000 pazienti.

Nonostante i risultati incoraggianti riguardo la sopravvivenza a distanza e la funzionalità digestiva, il tasso di mortalità postoperatoria risulta non trascurabile (13.6%), notevolmente dipendente dalle turbe respiratorie insorte nelle prime due settimane postoperatorie. Lo stadio avanzato della neoplasia può parzialmente spiegare tale evento ma, probabilmente, gran parte è dovuta alla curva d'apprendimento della metodica: i 3 pazienti deceduti erano compresi tra i primi 10 trattati, mentre non si sono osservati decessi negli ultimi 12 pazienti operati. Anche la degenza postoperatoria è risultata non molto differente rispetto alla chirurgia tradizionale (12.1 giorni), ma è fondamentale valutare l'influenza delle complicanze respiratorie che hanno allungato notevolmente la durata media dell'ospedalizzazione: è auspicabile un netto miglioramento di tali risultati con l'aumento dell'esperienza. Comunque, la gran parte dei pazienti non ha avuto necessità di ricovero in terapia intensiva ed il loro recupero funzionale alla dimissione è stato molto rapido, ritornando alle attività quotidiane in circa 2-3 settimane.

L'iniziale esperienza con l'esofagectomia laparoscopica dimostra la fattibilità di tale approccio nel trattamento palliativo del carcinoma esofageo localmente avanzato. Il tasso di mortalità è dipendente, a nostro avviso, dalla necessità di superare la curva d'apprendimento per tale metodica estremamente impegnativa. Comunque, trials più ampi saranno necessari per confermare gli eventuali vantaggi rispetto all'approccio tradizionale e per ottenere la standardizzazione della procedura.

## Bibliografia

1. Muller JM, Erasmí H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H. Surgical therapy of esophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77:845-57.
2. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg* 1999; 230:382-400.
3. Rindani R, Martin CJ, Cox MR. Transhiatal versus Ivor-Lewis esophagectomy: is there a difference? *Aust N Z J Surg* 1999; 69:187-94.
4. De Paula A, Hashiba K, Ferreira E, De Paula R, Grecco E. Laparoscopic transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty. *Surg Laparosc Endosc* 1995; 5:1-5.
5. Swantrom L, Hansen P. Laparoscopic total esophagectomy. *Arch Surg* 1997;132:943-949.
6. Luketich JD, Schauer PR, Christie NA, Weigel TL, Raja S, Fernando HC, Keenan RJ, Nguyen NT. Minimally invasive esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:906-12.
7. Urschel JD. Esophagogastrotomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: a review. *Am J Surg* 1995; 169:634-40.
8. Finley RJ, Lamy A, Clifton J et al. Gastrointestinal function following esophagectomy for malignancy. *Am J Surg* 1995; 169:471-75.
9. Mathison DB et al. Transthoracic esophagectomy. A safe approach to carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:137.
10. Isono K, Sato HK, Nakayama K. Results of nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991; 48:411-20.
11. Altorki NK, Skinner DB. Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:540-44.
12. Nishihira T, Hirayama K, Mori S. A Prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Am J Surg* 1998; 175:47-51.
13. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:643-54.
14. Orringer MB, Marshall B, Stirling MC. Transhiatal esophagectomy for benign and malignant disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:265-76.
15. Pac M, Basoglu A, Kocak H, Yekeler I, Yediyildiz S, Aydin E, Yilmaz A, Okcu N, Keles M. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:205-9.
16. Horstmann O, Verreet PR, Becker H, Ohmann C, Roher HD. Transhiatal esophagectomy compared with transthoracic resection and systematic lymphadenectomy for the treatment of esophageal cancer. *Eur J Surg* 1995; 161:557-67.
17. Fok M, Law S, Stipa F, Cheng S, Wong J. A comparison of transhiatal and transthoracic resection for esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1993; 25:660-63.
18. Tilanus HW, Hop WC, Langerhorst BL, van Lanschoot JJ. Esophagectomy with or without thoracotomy. Is there any difference? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:898-903.
19. Wu C, Zhang Z, Xue H. Results on Ivor-Lewis esophagogastrotomy for 338 cases of carcinoma of esophagus. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 1996; 18:192-94.
20. Lozac'h P, Topart P, Perramant M. Ivor Lewis procedure for epidermoid carcinoma of the esophagus. A series of 264 patients. *Semin Surg Oncol* 1997; 13:238-44.
21. Gelfand GA, Finley RJ, Nelems B, Inculet R, Evans KG, Fradet G. Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus and cardia. Experience with 160 cases. *Arch Surg* 1992; 127:1164-67.
22. Vigneswaran WT, Trastek VF, Pairolero PC, Deschamps C, Daly RC, Allen MS. Transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 838-44.
23. Dudhat SB, Shinde SR. Transhiatal esophagectomy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 1998; 11:226-30.
24. Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Limited operation for patients with T1 esophageal cancer. *Arch Surg* 2000; 385:454-58.
25. Pariio PP, Garcia Marcilla JA, Martinez de Haro L, Ortiz Escandell MA, Castellanos Escrig G. Results of surgical treatment of epidermoid carcinoma of the thoracic. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:398-404.
26. Fok M, Law S, Wong J. Operable esophageal carcinoma: current results from Hong Kong. *World J Surg* 1994; 18:355-60.
27. Altorki NK, Girardi L, Skinner DB. En bloc esophagectomy improves survival for stage II esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:948-55.
28. Woronoff AS, Mercier M, Gignoux M, Triboulet JP, Chaillard G, Bosset JF. Facteurs pronostiques des cancers epidermoides de l'esophage operables. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22:168-74.
29. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000; 232: 225-32.



30. Galandiuk S, Hermann RE, Cosgrove DM e tal. Cancer of the esophagus, the Cleveland Clinic Experience. *Ann Surg* 1986; 203:101-8.
31. Tachibana M, Kinugasa S, Dhar DK, Kotoh T, Shibakita M, Ohno S, Masunaga R, Kubota H, Kohno H, Nagasue N. Prognostic factors after extended esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Surg Oncol* 1999; 72:88-93.
32. Fang W, Igaki H, Tachimori Y, Sato H, Daiko H, Kato H. Three-field lymph node dissection for esophageal cancer in elderly patients over 70 years of age. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:867-71.
33. Udagawa H, Akiyama H. Surgical treatment of esophageal cancer: Tokyo experience of the three-field technique. *Dis Esophagus* 2001; 14:110-14.
34. Tabira Y, Kitamura N, Yoshioka M, Tanaka M, Nakano K, Toyota N, Mori T. Significance of three-field lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus based on depth of tumor infiltration, lymph node involvement and survival rate. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40:737-40.
35. Skinner DB. En bloc resection for esophageal carcinoma. In: Pearson FG et al (eds): *Esophageal Surgery*. New York, Churchill Livingstone 1995; 709-18.
36. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic esophagectomy through a right thorascopic approach. *J R Coll Surg Edinob* 1992; 77:845-57.
37. Collard J, Lengle B, Otte J, Kestens P. En bloc and standard esophagectomies by thorascopy. *Ann Thorac Surg*, 1993; 56:675-79.
38. Robertson GSM, Lloyd D, Wicks A, Veitch P. No obvious advantages for thorascopic two-stage esophagectomy. *Br J Surg*, 1996; 83:675-78.
39. Gossot D, Cattani P, Fritsch S, Halimi B, Sarfati E, Celerier M. Can the morbidity of esophagectomy be reduced by the thorascopic approach? *Sur Endosc* 1995; 9:1113-15.
40. Peracchia A, Rosati R, Fumagalli U, Bonsa S, Chella B. Thorascopic esophagectomy: are there benefits? *Semin Surg Oncol* 1997; 13:259-62.
41. Napolitano V, Rossetti G, Maffettone V, Sodano B, Russo F, Pizzi F, Del Genio A. Laparoscopic transhiatal esophagectomy as palliative treatment for advanced esophageal cancer: personal experience. *Digestive and Liver Disease*, 2004; 36 Suppl 2: S288-289.
42. Vogel SB, Mendhall VM, Sombeck MD et al. Downstaging of esophageal cancer after preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221:685-95.
43. Poplin E, Fleming T, Leichman L, Seydel HG, Steiger Z, Taylor S, Vance R, Stuckey WG, Rivkin SE. Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study 8037. *J Clin Oncol* 1987; 5:622-28.
44. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 335:462-67, 1996.
45. Urba S, Orringer M, Turrisi A, Whyte R, Iannettoni M, Forastiere A: A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 33:277.
46. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Triet E, Mantion G, Elias D, Lozac P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahnoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337:161.
47. Isenberg G, Chak A, Canto MI, Levitan N, Clayman J, Pollack BJ, Sivak MV. Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:158-63.
48. Chak A, Canto MI, Cooper GS, Isenberg G, Willis J, Levitan N, Clayman J, Forastiere A, Helath E, Sivak MV. Endosonographic assessment of multimodality therapy predicts survival of esophageal carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88:1788-95.
49. Finley RJ, Lamy A, Clifton J et al. Gastrointestinal function following esophagectomy for malignancy. *Am J Surg* 1995; 169:471-75.
50. Bemelman WA, Taat CW, Slors FM et al. Delayed postoperative emptying after esophageal resection is dependent on the size of gastric substitute. *J Am Coll Surg* 1995; 180:461-64.
51. Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD. Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side to side stapled anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:277-88.
52. Del Genio A, Rossetti G, Napolitano V, Maffettone V, Renzi, Bruscianno L, Russo G, Del Genio G. Laparoscopic esophagectomy in the palliative treatment of advanced esophageal cancer after radiochemotherapy. Our experience. *Surg Endosc* 2004; 18:17789-1794.