

*Grzegorz Nawrocki

Współczesne metody leczenia raka odbytu

Current treatment of anal cancer

Klinika Onkologiczna, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Pełnomocnik Dyrektora ds. Kliniki Onkologicznej COI: dr med. Grzegorz Nawrocki

Streszczenie

W Polsce co roku odnotowuje się od 250 do 300 nowych zachorowań na raka odbytu. W artykule przedstawiono aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych na ten rzadki nowotwór. Zwrócono uwagę na rosnący wpływ liberalizacji zachowań seksualnych i wzrostu liczebności chorych z deficytami immunologicznymi na wzrost zachorowalności na raka odbytu. Sposób leczenia raka odbytu radiochemioterapią pozostaje niezmienny od niemal trzydziestu lat. Dotychczasowe próby jego modyfikacji polegające na zmianie stosowanych chemioterapeutyków lub rezygnacji z napromieniania skutkowały pogorszeniem osiągniętych wyników leczenia. Leczenie chirurgiczne tego nowotworu znajduje zastosowanie praktycznie tylko w wybranych przypadkach raka brzegu odbytu. Podkreślono wagę wnikliwej obserwacji pacjenta po zakończeniu radiochemioterapii z uwagi na stosunkowo wysoką skuteczność leczenia miejscowych nawrotów choroby. Amputacja odbytnicy wykonana niezwłocznie po rozpoznaniu nawrotu pozwala na uzyskanie 5-letnich przeżyć u 61-78% leczonych. Niestety, częstość miejscowych powikłań chirurgicznych tego leczenia sięga 60%, co wiąże się z przebyciem wcześniej radiochemioterapii.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy odbytu, rak brzegu odbytu, rak kanału odbytu, diagnostyka, stopniowanie, leczenie

Summary

A Polish yearly incidence of anal cancers reaches up to 300. The paper presents current diagnostic and treatment guidelines for this rarely observed cancer. Attention was paid to increased incidence of anal cancer due to liberalisation of sexual behavior and growing number of immunocompromised patients. Radiochemotherapeutic regimen for anal cancer has remained unchanged for nearly thirty years. Hitherto attempts of its modification by chemotherapeutic alternations or omitting radiotherapy resulted in worse treatment results. Surgical treatment of this cancer is used almost only in the selected cases of the cancer of the anal verge. It was stressed that close patient follow-up after radiotherapy termination is of great importance due to high efficacy of local recurrences treatment. Amputation of the rectum, performed immediately after the diagnosis of recurrence, allows for 5-year survival rate of 61-78% of patients. However, the incidence of local complications of surgical treatment is up to 60%, which is associated with a history of radiochemotherapy.

Key words: epidermoid anal cancer, anal margin cancer, anal canal cancer, diagnosis, staging, treatment

WSTĘP

Częstość występowania raka odbytu wzrosła w ostatnich dziesięcioleciach, co w dużej mierze jest związane z liberalizacją zachowań seksualnych i szerzącymi się zakażeniami wirusami HPV (ang. *human papilloma virus*). Wirusy te uznaje się za główny czynnik etiologiczny raka odbytu i narządów moczowo-płciowych. Choć rak odbytu występuje zdecydowanie rzadziej od raka szyjki macicy, zachorowalność na niego zdecydowanie wzrasta. Ma to miejsce zwłaszcza w populacji homoseksualnych mężczyzn. Wirusa HPV wykrywa się w ponad 80% próbek pobranych z raka odbytu. Nowotwór występuje częściej u osób z obniżoną odpornością immunologiczną w przebiegu immunosupresji lub zakażenia wirusem

HIV (ang. *human immunodeficiency virus*), a bardziej narażeni na zachorowanie są HIV-dodatni homoseksualiści uprawiający bierne stosunki analne. Neoplazja śródnapłonkowa kanału odbytu (ang. *anal intraepithelial neoplasia* – AIN) wydaje się zmianą prekursorową dla raka odbytu, na podobnej zasadzie jak CIN (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*) dla raka szyjki macicy (1-3).

Zachorowaniu na raka odbytu sprzyjają również choroby proktologiczne o wieloletnim przebiegu: przetoki okołoodbytowe i szczeliny odbytu, nawracające zmiany ropne okołoodbytowe, a ponadto kłykciny kończyste oraz przebyty rak szyjki macicy. Mimo rozpowszechnienia czynników ryzyka, rak odbytu jest nadal stosunkowo rzadką chorobą, stanowiącą ok.

2% wszystkich nowotworów złośliwych jelita grubego. Najczęściej występuje u osób po 55-60 roku życia (średnia wieku leczonych to ok. 65 lat), dwukrotnie częściej u kobiet. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Zakładzie Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie, w Polsce rejestruje się obecnie od 250 do 300 nowych zachorowań rocznie (4).

HISTOPATOLOGIA

Najczęściej występującą postacią raka kanału odbytu (63% przypadków) jest rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*). W obecnie obowiązującej klasyfikacji nie wyróżnia się już szczególnych odmian raka płaskonabłonkowego wywodzących się z komórek przejściowych i stwierdzanych u kolejnych 20% leczonych (*ca cloacogenes, basaloides, transitionale*), ponieważ nie ma to wpływu ani na sposób leczenia, ani na rokowanie w tej grupie chorych (5). Rak gruczolowy odbytu (*adenocarcinoma*) występuje u 7-10% leczonych. Inne sporadycznie występujące postacie nowotworów tej okolicy, głównie brzegu odbytu, to choroba Bowena lub Pageta, rak podstawnokomórkowy oraz czerniak kanału odbytu.

OBJAWY I DIAGNOSTYKA PRZED LECZENIEM

Podstawowym i najczęściej występującym objawem raka odbytu są krwawienia z odbytu. Często towarzyszy temu wyczuwalny lub widoczny guz tej okolicy. Chorzy zwykle skarżą się dodatkowo na świąd, pieczenie, dyskomfort, a w późniejszym etapie choroby na ból w odbycie lub miednicy. Bywa, iż pierwszym objawem jest przerzutowy guz w pachwinie, świadczący o regionalnym zaawansowaniu choroby. Za dużym miejscowym zaawansowaniem przemawiają bóle krocza i miednicy, przetoka odbytniczo-pochwowa, upośledzenie drożności przewodu pokarmowego i przetoki do skóry poślodka. Chorzy nierzadko zgłaszają się w odległym czasie od wystąpienia dolegliwości, po długim okresie leczenia nieprawidłowo rozpoznanej choroby hemoroidalnej lub innych łagodnych chorób odbytu.

Wnikliwa diagnostyka i dokładne określenie zaawansowania raka odbytu przed leczeniem ma zasadnicze znaczenie dla określenia rokowania i podjęcia decyzji o odpowiednim sposobie leczenia. Z danych National Cancer Institute wynika, iż u 50% chorych choroba jest zaawansowana jedynie miejscowo, co pozwala uzyskać 80% 5-letnich przeżyć po leczeniu. U 30% chorych z przerzutami w węzłach pachwinowych odsetek 5-letnich przeżyć spada do 60%. Spośród chorych z przerzutami odległymi jedynie co trzeci przeżywa 5 lat (6).

Nie bez znaczenia jest lokalizacja zmiany pierwotnej, gdyż w obrębie jednostki chorobowej zwanej rakiem odbytu rozróżnia się obecnie dwa różne nowotwory wymagające czasami odmiennych sposobów leczenia – rak kanału odbytu i rak brzegu odbytu. Za kanał odbytu uznaje się końcowy odcinek przewodu pokarmowego długości 3-5 cm otoczony

zwieraczami odbytu. Za proksymalny i dystalny odcinek kanału przyjmuje się odpowiednio górny i dolny brzeg pierścienia mięśniowego. Obie te granice są dobrze wyczuwalne podczas badania palpacyjnego. W przypadkach raka kanału odbytu podstawą leczenia jest radiochemioterapia. Leczenie tych chorych amputacją odbytnicy jest uznawane za błąd. Takie zabiegi znajdują zastosowanie jedynie w leczeniu niepowodzeń – nawrotu lub przetrwałej choroby nowotworowej po radiochemioterapii. Natomiast we wczesnych stadiach rozwoju raka brzegu odbytu leczenie operacyjne wycięciem miejscowym jest leczeniem z wyboru. W przypadkach bardziej zaawansowanych, nierokujących radykalnego zabiegu chirurgicznego lub grożących uszkodzeniem zwieraczy, chorzy leczeni są radiochemioterapią.

Podstawę oceny klinicznej obok wywiadu stanowi badanie *per rectum* oraz anoskopia lub rektoskopia. Podczas badania endoskopowego konieczne jest pobranie reprezentatywnego wycinka z nacieku nowotworowego do badania histopatologicznego. U kobiet obowiązuje dodatkowo, podobnie jak w przypadkach raka odbytnicy, badanie *per vaginam* celem oceny ewentualnego naciekania przegrrody odbytniczo-pochwowej. Oceny palpacyjnej wymagają:

- rozmiary guza w wymiarze poprzecznym i wzdłuż osi kanału odbytu/odbytnicy,
- ruchomość guza i jego stosunek do górnego brzegu zwieraczy lub brzegu odbytu,
- ewentualne naciekanie zwieraczy odbytu,
- węzły chłonne mezorektum, które w przypadku zmian przerzutowych stają się wyczuwalne jako twarde guzki niezwiązane ze ścianą odbytnicy.

Badaniem *per rectum* uzyskujemy zwykle najdokładniejsze dane dotyczące rozmiarów guza pierwotnego. Jest to niezwykle ważny parametr, będący niezależnym czynnikiem rokowniczym skuteczności przyszłego leczenia miejscowego i regionalnego radiochemioterapią (7, 8).

Rak kanału odbytu wyczuwalny jest najczęściej w górnej jego części i nierzadko wzrasta ku górze tak, że większa jego część znajduje się w obrębie odbytnicy. Niemniej w takich przypadkach po zweryfikowaniu guza jako raka płaskonabłonkowego ostatecznie rozpoznajemy raka kanału odbytu. Raki płaskonabłonkowe odbytnicy należą do ogromnej rzadkości i możemy je podejrzewać tylko przy całkowitym i bezspornym braku łączności guza pierwotnego z górnym brzegiem zwieracza odbytu.

Bardzo istotne dla planowania leczenia jest określenie stanu regionalnych węzłów chłonnych. Rak kanału odbytu daje przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych, okołoodbytniczych zlokalizowanych w mezorektum oraz do węzłów biodrowych wewnętrznych. W przypadkach jednoznacznych klinicznych objawów przerzutów do pachwinowych węzłów chłonnych ich weryfikacja patologiczna nie jest konieczna. W przypadku braku pewności należy wykonać punkcję cienkoigłową podejrzanego węzła, a przy braku jedno-

znacznego jej wyniku wyciąć węzeł w całości i oddać do badania histopatologicznego. Wyniki badań obrazowych uzupełniająca badanie kliniczne mają umiarkowane znaczenie z uwagi na częste występowanie przerzutów w niepowiększonych węzłach chłonnych średnicy poniżej 5 mm (9). Badania te są przydatne przede wszystkim u chorych otyłych.

Celem stopniowania choroby, po anoskopii, weryfikacji histopatologicznej guza brzegu lub kanału odbytu i pachwinowych węzłów chłonnych zaleca się wykonanie następujących badań:

- biochemii i morfologii krwi,
- rtg lub CT klatki piersiowej,
- CT lub MR miednicy,
- CT lub USG brzucha,
- przeciwciał anty-HIV,
- badania ginekologicznego u kobiet z badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy.

Należy podkreślić, iż mimo relatywnie rzadkiego występowania przerzutów odległych (10-15%), do oceny zarówno brzucha, jak i klatki piersiowej u chorych z rakiem odbytu rekomendowana jest obecnie tomografia komputerowa (ostatnie zalecenia National Comprehensive Cancer Network). Nie wykazano natomiast przydatności badania PET-CT w ocenie zaawansowania. Również badania endosonograficzne (EUS) nie są rekomendowane w ramach stopniowania choroby przed leczeniem, mimo możliwości dokładnego zobrazowania przez EUS poszczególnych warstw ściany kanału odbytu, tj.: śluzówki i podśluzówki, zwieracza wewnętrznej i zwieracza zewnętrznego odbytu oraz mięśnia łonowo-odbytniczego, a co za tym idzie głębokości naciekania nowotworu. Wynika to zaś z oparcia aktualnego stopniowania cechy T raka odbytu na podstawie wielkości guza, a nie głębokości naciekania raka. Niezależnie od powyższej opinii należy pamiętać, iż wyniki nawet najczulszych i najbardziej swoistych badań stosowanych w diagnostyce tego nowotworu nie mają istotnego wpływu na wybór samego rodzaju leczenia miejscowego, gdyż postępowaniem z wyboru w tej chorobie jest radiochemioterapia. Natomiast sposób jej prowadzenia, w tym wysokość dawki promieniowania skierowanej na pachwinę, jest zależna od przedoperacyjnego stopniowania, w tym oceny cechy N. Miejscowe wycięcie raka stosuje się jedynie w przypadku raków brzegu odbytu o wielkości 2-4 cm (T1-2) z niezajętymi węzłami chłonnymi, a okaleczające amputacje odbytnicy znajdują zastosowanie tylko jako operacje „ratunkowe” po niepowodzeniu leczenia skojarzonego pod postacią przetrwałej choroby lub nawrotu po leczeniu.

OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA TNM RAKA KANAŁU ODBYTU

Klasyfikacja TNM

- Tx – nie można ocenić guza pierwotnego
- T0 – nie stwierdza się obecności guza pierwotnego

- Tis – rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*)
- T1 – guz o średnicy poniżej 2 cm
- T2 – guz o średnicy 2-5 cm
- T3 – guz o średnicy powyżej 5 cm
- T4 – guz każdego wymiaru, naciekający okoliczne narządy (pochwa, cewka moczowa, pęcherz moczowy). Naciekanie przez ciągłość mięśni zwieraczy odbytu, odbytnicy, skóry okołoodbytowej i tkanki podskórnej bez naciekania innych struktur nie jest klasyfikowane jako cecha T4

Cecha N (węzły chłonne)

- Nx – nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
- N0 – nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
- N1 – obecność przerzutów w węzłach okołoodbytnicznych
- N2 – obecność przerzutów w węzłach biodrowych wewnętrznych i/lub pachwinowych po stronie guza
- N3 – obecność przerzutów w węzłach okołoodbytnicznych i pachwinowych i/lub obustronnie do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych i/lub obustronnie w węzłach pachwinowych

Cecha M (przerzuty odległe)

- M0 – nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
- M1 – obecne przerzuty odległe

Stopień klinicznego zaawansowania raka odbytu

Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stopień IIIB	T4	N1	M0
	T1-4	N2	M0
	T1-4	N3	M0
Stopień IV	T1-4	N1-3	M0

LECZENIE CHORYCH NA RAKA ODBYTU

Po serii publikacji Nigro i wsp. w latach 70. i pierwszej połowie lat 80. XX wieku radiochemioterapia stała się leczeniem z wyboru chorych na raka płaskonabłonkowego kanału odbytu i był to pierwszy nowotwór leczony tak skojarzonymi metodami. Udowodniono wówczas, że rak ten jest nowotworem promienio- i chemioczułym, a zastosowana radiochemioterapia prowadzi zwykle do całkowitej patologicznej regresji raka w tkankach usuniętych podczas amputacji odbytnicy lub miejscowego wycięcia blizny po guzie (10, 11). W efekcie w latach 80. odstąpiono od pierwotnego leczenia

raka płaskonabłonkowego odbytu amputacją odbytnicy. Znajduje ona obecnie zastosowanie jedynie w leczeniu niepowodzeń pod postacią nawrotu miejscowego lub przetrwałej choroby nowotworowej.

Sposób prowadzenia leczenia nie uległ istotnym zmianom na przestrzeni lat. W jego skład wchodzi napromienianie dawką całkowitą 50-60 Gy w dawkach frakcyjnych 1,8-2 Gy, a obszar napromieniania obejmuje również niepodjęzane pachwinowe węzły chłonne. Podczas dwóch czterodniowych kursów chemioterapii we wlewie ciągłym podawany jest 5-fluorouracyl, a w postaci pojedynczej dawki mitomycyna. Próby odstąpienia od podawania mitomycyny, jak i zastąpienia jej cisplatyną spowodowały znaczący wzrost odsetka niepowodzeń miejscowych z następującą koniecznością wyłonienia stomii lub amputacji odbytnicy. Podobne efekty dały próby ograniczenia leczenia do samej radioterapii (12, 13).

Wśród wczesnych powikłań radiochemioterapii dominują bardzo częste odczyny skórne, ponadto biegunki i wymioty. W późniejszym okresie choroby skarżą się na parcia na stolec i – zwykle umiarkowane – nietrzymanie stolca. Utrzymujący się ból w okolicy odbytu może sygnalizować przetrwałą chorobę nowotworową.

W leczeniu chorych na raka brzegu odbytu dopuszcza się miejscowe wycięcie małych zmian nieprzekraczających 3-4 cm średnicy. Warunkiem zastosowania takiego leczenia jest możliwy do osiągnięcia radykalizm chirurgiczny. Zmiany większe lub w niekorzystnej lokalizacji, uniemożliwiającej uzyskanie reprezentatywnego marginesu zdrowej tkanki lub zaoszczędzenie funkcji zwieraczy, winny być leczone radiochemioterapią. W leczeniu raka gruczołowego kanału odbytu obowiązują takie same zalecenia jak w raku dolnej odbytnicy. Metodą z wyboru pozostaje amputacja odbytnicy z ewentualnym napromienianiem uzupełniającym obejmującym okolice pachwin. W przypadku czerniaka odbytu leczenie chirurgiczne może polegać na wycięciu miejscowym nowotworu lub na amputacji odbytnicy, jednak niezależnie od zastosowanej metody rokowanie jest bardzo złe.

OBSERWACJE PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA

Badania kontrolne po zakończeniu radiochemioterapii prowadzi się co 2-3 miesiące. Składają się na nie

badanie *per rectum*, anoskopia i badanie palpacyjne pachwinowych węzłów chłonnych. **Postępowanie to obliczone jest przede wszystkim na wykrycie i leczenie miejscowych niepowodzeń leczenia, co ma miejsce u ok. 25% chorych. Dochodzi do tego zazwyczaj w okresie pierwszych 3 lat, w większości przypadków w pierwszym roku obserwacji.** W ocenie stanu miejscowego można wykorzystać EUS jako czułą, mało inwazyjną i powtarzalną metodę oceny kanału odbytu, odbytnicy i okołoodbytnicznych węzłów chłonnych. Dodatkowe dane dostarczane przez to badanie pomagają we właściwej interpretacji zmian zachodzących po radiochemioterapii (14). Badania obrazowe brzucha i klatki piersiowej zaleca się wykonywać corocznie, jednak ich znaczenie jest niewielkie, ponieważ brakuje dowodów na efektywność leczenia przerzutów odległych. Rozpoznanie wznowy miejscowej lub przetrwałej choroby nowotworowej wymaga potwierdzenia histopatologicznego i pełnego stopniowania z użyciem CT lub MR miednicy, brzucha i klatki piersiowej.

LECZENIE RATUJĄCE

Do nawrotu choroby dochodzi najczęściej pod postacią niepowodzenia miejscowego. Postępowaniem z wyboru po wykluczeniu przerzutów odległych jest leczenie chirurgiczne amputacją brzuszno-krzyżową odbytnicy. Przeżycia 5-letnie po takim leczeniu wynoszą do 61%, ale w grupie chorych po resekcji R0 sięgają nawet 78% (15). Operacja amputacji odbytnicy wykonywana w obszarze tkanek poddanych uprzedniej radiochemioterapii wiąże się z infekcjami rany kroczowej u 1/3 operowanych oraz opóźnionym gojeniem rany kroczowej u 60% chorych. Wobec tak częstych powikłań spowodowanych przebyciem radioterapią, przy rekonstrukcji krocza rozważyć można użycie płatów skórno-mięśniowych (15, 16). Przetrwała choroba jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. 5-letnie przeżycia wśród chorych poddanych ratunkowej amputacji odbytnicy z tego powodu są dwukrotnie rzadsze od osiągniętych takim samym leczeniem u chorych z nawrotem miejscowym choroby (16). W leczeniu uogólnionego płaskonabłonkowego raka odbytu stosuje się skojarzone leczenie cisplatyną i 5-fluorouracylem.

PIŚMIENNICTWO

1. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ et al.: Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 1350-1358.
2. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ: Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500-1510.
3. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, Goon PK: HPV infection, anal intra-epithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: current issues. *BMC Cancer* 2012; 12: 398.
4. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2011.
5. Protocol of the Examination the Specimen from Patients with Carcinoma of the Anus. College of American Pathologists (CAP), 2011.
6. Altekruse SF, Krosary CL, Krapcho M et al.: SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. wydawca, miejsce wydania 2010.
7. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al.: US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1116-1121.

8. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al.: Prognostic factors derived from a prospective database dictate clinical biology of anal cancer: the intergroup trial (RTOG 98-11). *Cancer* 2010; 116: 4007-4013.
9. Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ: Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 238-242.
10. Nigro ND, Seydel HG, Considine B et al.: Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51: 1826-1829.
11. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr: Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 354-356.
12. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al.: Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs. fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1914-1921.
13. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348: 1049-1054.
14. Tarantino D, Bernstein MA: Endoanal ultrasound in the staging and management of squamous-cell carcinoma of the anal canal: potential implications of a new ultrasound staging system. *Dis Colon Rectum* 2002 Jan; 45: 16-22.
15. Sunesen KG, Buntzen S, Tei T et al.: Perineal healing and survival after anal cancer salvage surgery: 10-year experience with primary perineal reconstruction using the vertical rectus abdominis myocutaneous (VRAM) flap. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 68-77.
16. Nilsson PJ, Svensson C, Goldman S, Glimelius B: Salvage abdominoperineal resection in anal epidermoid cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1425-1429.

otrzymano/received: 15.05.2013

zaakceptowano/accepted: 26.06.2013

Adres/address:

*Grzegorz Nawrocki

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa

tel.: +48 (22) 570-92-34

e-mail: gnawrocki@coi.pl