

ÖZOFAGUS KANSERİNDE İNDÜKSİYON VE ADJUVAN TEDAVİ

INDUCTION AND ADJUVANT TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

Yüksel Ürün, Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-posta: yukselurun@gmail.com

doi:10.5152/tcb.2013.08

Özet

Özofagus kanserleri dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. Görülme sıklığı coğrafik dağılıma göre 60 kata kadar farklılık gösterebilmektedir. Bilinen risk faktörlerinin başında sigara, alkol, obezite ve Barrett özofagusu gelmektedir. Erken evre ve lokal ileri hastalıkta tek küratif tedavi seçeneği cerrahi olmasına rağmen, cerrahi sonrası nüks sık görülmektedir. Bu nedenle cerrahi öncesi veya sonrası kemoterapi ve radyoterapinin yararı birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bu yazıda opere edilebilir özofagus kanserlerinde cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Özofagus kanseri, adjuvan tedavi, neoadjuvan tedavi

Abstract

Esophageal cancer is an important health problem worldwide. The incidence of esophageal cancer varies up to 60 fold between different geographical areas. Smoking, alcohol, obesity, and Barrett's esophagus are well defined risk factors for esophageal cancers. Surgery is the only potentially curative treatment option, but recurrence is not infrequent and is associated with poor prognosis. Therefore the role of multimodal treatment consisting of surgery, chemotherapy, and radiotherapy is evaluated in many studies. In this review, we focus on the role of neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable oesophageal and oesophago-gastric junction cancers.

Key words: Esophageal cancer, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy

GİRİŞ

Özofagus kanserleri, özofagogastrik bileşke tümörleri ve mide kanserleri ile birlikte üst gastrointestinal sistem tümörlerini oluşturur. Dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olup, görülme sıklığı belirgin coğrafi değişkenlik gösterir. Tüm dünyada 2008 yılı için 482.300 yeni özofagus kanseri vakası ve 406.800 özofagus kanseri ilişkili ölüm olduğu tahmin edilmektedir (1,2). Görülme sıklığı Güney ve Doğu Afrika ve Doğu Asya'da en yüksek iken, Batı ve Orta Afrika ve Orta Amerika'da en düşüktür. Erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülür. Özofagus kanserleri histolojik olarak yassı hücreli karsinom ve adenokarsinomlar olmak üzere ikiye ayrılır. Endemik bölgelerde daha çok yassı hücreli kanserler görülürken, endemik olmayan bölgelerde adenokarsinom sıklığı daha fazladır (3-6). Sigara, alkol ve obezite majör risk faktörleridir (7-9).

Özofagus kanserleri çoğunlukla ileri evrede tanı alan kanserlerdir. Tüm hastalar tanı sonrası tedavi planı yapılırken özellikle cerrahiye uygunluk açısından multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Servikal yerleşimli veya medikal olarak cerrahiye uygun olmayan rezektabil özofagus kanserleri için ise kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiden üstün olduğu kabul edilmektedir (5).

NEOADJUVAN YAKLAŞIMLAR

Özofagus kanserlerinin standart tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Sadece cerrahi ile tedavi edilen hastaların genel sağ kalım (GSK) sonuçları yüz güldürücü değildir. Radikal cerrahi sonrası hastaların önemli bir kısmında nüks gelişmekte ve 5 yıllık GSK oranları %15-35 civarında seyretmektedir (5). Teorik olarak neoadjuvan tedavi ile mikrometastazların

erken tedavisi, hastalık evresinin küçültülmesi ve cerrahi rezektabilitenin artması beklenebilir. Bu nedenle tedaviye tek başına veya kombine olarak radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) eklemenin etkisi birçok randomize çalışmada ve meta-analizde test edilmiştir (2,5,6,10-34).

Kemoterapi

Kelsen ve ark. (29) yaptığı İntergrup 0113 çalışmasında cerrahiye tek başına KT eklemenin etkisi araştırılmıştır. Yassı veya adenokarsinomu olan operabil özofagus kanselerinde 3 kür sisplatin ve 5-florourasil sonrası cerrahi ve sonrasında 2 kür daha kemoterapi verilmiştir. Bir yıllık, 2 yıllık ve ortanca GSK değerlendirmesinde kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Ancak KT morbidite ve mortalitede artışa neden olmaksızın R1 rezeksiyon oranlarında azalma sağlamıştır. Bir diğer randomize çalışmada ise hastalar 2 kür sisplatin-5-florourasil sonrası cerrahi veya tek başına cerrahi açısından karşılaştırılmıştır. Postoperatif komplikasyonlar her iki grupta da benzer bulunurken KT kolunda ortanca sağ kalım 16.8 ay, cerrahi kolunda 13.3 ay [HR (*Hazard ratio*, risk oranı) 0.79; %95 CI 0.67-0.93; p=0.004] olarak saptanmıştır (27). Bu çalışmanın 2009 yılında uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde sağ kalım yararının KT lehine devam ettiği saptanmıştır. Beş yıllık sağ kalım oranı KT kolunda %23 iken cerrahi kolunda %17.1 (HR 0.84; %95 CI, 0.72-0.98; p=0.03) olmuştur (21). Buna ek olarak Malthaner ve ark. (17) 2006 yılında yaptığı ve 2010 yılında güncellediği Cochrane meta-analizinde de preoperatif KT lehine sağ kalım avantajı olabileceği ancak kanıtların yetersiz olduğu belirtilmiştir. Ancak daha sonra yapılan iki ayrı meta-analizde KT+cerrahi ile, cerrahi sonrası mortalitede artış olmaksızın, tek başına cerrahiye göre sağ kalım avantajı gösterilmiştir (6,26). Thirion ve ark. (26) bireysel hasta verileri ile yaptıkları meta-analizde; ortanca 5.3 yıllık izlem süresinde 2284 hasta genel

ve hastaliksız sağ kalım (HSK) açısından değerlendirilmiştir. Beş yıllık sağ kalım oranları açısından, KT kolunda tek başına cerrahiye göre %4'lük mutlak artış elde edilmiştir (%20'ye karşı %16, p=0.003). Beş yıllık mutlak HSK yararı da %4 (%10'a karşı %16, p=0.001) olmuştur. Cerrahi sonrası mortalite oranları is benzer bulunmuştur (26). Neoadjuvant kemoterapi çalışmaları Tablo 1'de gösterilmiştir (2,9,21,22,26,31,35-38).

Radyoterapi

Özofagus kanserlerinde preoperatif RT girişimi yarım asır öncesine dayanmaktadır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda GSK ve rezektabilite oranları açısından yarar gösterilememiştir (31). Daha sonra yapılan İskandinav Çalışmasında; yassı hücreli karsinomu olan 186 hastada preoperatif KT ve radyoterapinin etkisi araştırılmıştır. Birinci grupta (Grup 1) sadece cerrahi, ikinci grupta KT ve cerrahi (Grup 2), üçüncü grupta RT ve cerrahi (Grup 3) ve dördüncü grupta kemoradyoterapi (KRT) ve cerrahi (Grup 4) uygulanmıştır. Hastaların küratif rezeksiyon oranları ve cerrahi komplikasyon oranları benzer bulunmuştur. Grup 3 ve 4'ün sağ kalım sonuçları Grup 2'ye göre daha iyiyken (p=0.01 ve p=0.5); ilginç olarak Grup 1 ile istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0.08 ve p=0.3). Üçüncü yıl sağ kalım oranları RT alan ve almayan kollara göre değerlendirildiğinde Grup 3 ve 4 için %19 ve Grup 1 ve 2 için %6 olarak saptanmıştır (32). Ancak bu konuda yapılan iki ayrı meta-analizde de preoperatif radyoterapinin sağ kalım yararı sağladığına dair yeterli kanıt olmadığı ve daha fazla hasta içeren randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (20). Daha sonra 2009 yılında güncellemesi yapılan Cochrane meta-analizinde ikinci yıl için %3 ve beşinci yıl için %4 mutlak sağkalım yararına rağmen, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.062). Yaş, cinsiyet ve tümör lokalizasyonuna göre yapılan değerlendirmede de farklılık saptanmamıştır (16).

Tablo 1. Özofagus kanserlerinde neoadjuvan kemoterapi çalışmaları

Çalışma	Yıl	Histoloji	KT+C (n)	C (n)	5 yıllık GSK, %		p değeri
					KT+C	C	
Boonstra ve ark. (35)	2011	YHK	85	84	%26	%17	0.03
Allum ve ark. (21)	2009	YHK+AK	400	402	%23	%17.1	0.03
Kelsen ve ark. (36)	2007	YHK+AK	233	234	%20-25		AD ^a
MRCOCWG (27)	2002	YHK+AK	400	402	16.8 ^b	13.3 ^b	0.004
Kelsen ve ark. (29)	1998	YHK+AK	213	227	14.9 ^b	16.1 ^b	0.53
Law ve ark. (37)	1997	YHK	74	73	16.8 ^b	13 ^b	0.17
Schlag (38)	1992	YHK	22	24	10 ^b	10 ^b	0.98

^aFark sadece R0 olan hastalarda anlamlı; MRCOCWG, Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. ^bOrtanca sağ kalım, ay; AK: Adenokarsinom; YHK: Yassı hücreli karsinom; KT: Kemoterapi; C: Cerrahi; GSK: Genel sağ kalım; AD: Anlamlı değil

Kemoradyoterapi

Rezektabil özofagus kanserlerinde neoadjuvan kemoradyoterapinin rolü uzun zamandır tartışılmaktadır. Eski randomize çalışmalarda sağ kalım yararı gösterilemezken, çalışmalar hasta sayılarının azlığı ve dizaynları açısından eleştirilmiştir. Ancak bugün için preoperatif KRT sonrası cerrahi yaklaşım rezektabil özofagus kanserlerinin tedavisinde en sık önerilen tedavidir (2,3,5,8-15,18,20,23,25,27,33,39-44) (Tablo 2). Genellikle RT ile birlikte platin temelli ikili KT rejimleri kullanılmaktadır. Yakın zamanda Avusturalya Gastro-İntestinal Çalışma Grubunun meta-analiz güncellemesinde rezektabil özofagus kanserlerinde; KRT veya KT sonrası cerrahinin, tek başına cerrahiye göre sağ kalım yararı gösterilmiştir (11). KRT sonrası cerrahi ve tek başına cerrahi karşılaştıran 13 çalışmanın (1932 hasta) değerlendirilmesinde KRT sonrası cerrahinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %22 azalttığı gösterilmiştir (HR 0.78; %95 CI 0.70-0.88; p<0.0001). Hastalar yassı hücreli (HR 0.80; %95 CI 0.68-0.93; p=0.004) ve adenokarsinom (HR 0.75; %95 CI 0.59-0.95; p=0.02) histolojisine göre değerlendirildiğinde neoadjuvan kemoradyoterapinin sağ kalım yararı benzer bulunmuştur (11). van Hagen ve ark. (12) çok yakın zamanda yayınlanan CROSS çalışmasında KRT sonrası cerrahi ve tek başına cerrahi karşılaştırılmıştır. KRT kolunda hastalara 5 hafta boyunca haftalık karboplatin (AUC=2) ve paklitaksel (50 mg/m²) ve eş zamanlı RT verilmiştir (41.4 Gy). Hastaların dörtte üçü

adenokarsinom histolojisine sahip iken, yaklaşık dörtte biride yassı hücreli karsinom histolojisine sahipmiş. Posoperatif komplikasyon ve hastane moratlite oranları açısından KRT sonrası cerrahi ve tek başına cerrahi yapılan kol arasında fark görülmemiştir. R0 rezeksiyon ve patolojik tam yanıt oranları beklendiği üzere KRT kolunda daha yüksek saptanmıştır. Cerrahi kolunda HSK 24.2 ay iken KRT sonrası cerrahi kolunda ortanca hastalısız sağ kalıma ulaşılammıştır (HR, 0.498; %95 CI, 0.357-0.693; p<0.0001). GSK KRT kolunda daha üstün bulunmuştur (ortanca 49,4 aya karşı 24 ay; HR, 0.657; %95 CI, 0.495-0.871; p=0.003). Sırasıyla 1, 2, 3 ve 5 yıllık genel sağ kalımlar KRT-cerrahi kolunda %82, %67, %58 ve %47; tek başına cerrahi kolunda %70, %50, %44 ve %34 olmuştur. Histolojik alt gruba göre değerlendirilğinde her iki grupta da kemoradyoterapinin yararlı olduğu görülmüştür, histolojik alt tip prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir (12). CALGB 9781 çalışmasında da cisplatin-florourasil ile beraber RT sonrası cerrahi ve tek başına cerrahi karşılaştırılmıştır. Ancak hedeflenen hasta sayısına ulaşmakta güçlük nedeniyle çalışma 56 hasta ile kapatılmıştır. Ortanca 6 yıllık izlemde kombine kolda ortanca sağ kalım 4.5 yıl iken tek başına cerrahi kolunda 1.8 yıl olmuştur (p=0.002). Beş-yıllık sağ kalım oranı kemoradyoterapi kolunda belirgin olarak daha iyi bulunmuştur (%39 vs. %16) (25). Stahl ve ark. (24) lokal ileri yassı hücreli özofagus karsinomlarında KRT ve cerrahi ile sadece kemoradyoterapiyi karşılaştırmıştır. A koluna

Tablo 2. Özofagus kanserlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi çalışmaları

Çalışma	Yıl	Histoloji	KT+C (n)	C (n)	5 yıllık GSK, %		p değeri
					KT+C	C	
Van Hagen ve ark. (12)	2012	YHK+AK	178	188	47	37	0.003
Tepper ve ark. (25)	2008	YHK+AK	30	26	39	16	0.002
Natsugoe ve ark. (39)	2006	YHK+AK	20	23	57	41	0.58
Burmeister ve ark. (42)	2005	YHK+AK	128	128	22.2 ^a	19.3 ^a	0.32
Lee ve ark. (14)	2004	YHK	51	50	28.2 ^a	27.3 ^a	0.69
Urba ve ark. (40)	2001	YHK+AK	50	47	16.9 ^a	17.6 ^a	0.15
Bosset ve ark. (41)	1997	YHK	143	139	18.6 ^a	18.6 ^a	0.78
Walsh ve ark. (42)	1996	AK	58	55	16 ^a	11 ^a	0.01
			KRT+C (n)	RT+C (n)	Ortanca GSK, ay		
					KRT+C	RT+C	
Herskovic ve ark. (43)	1992	YHK+AK	61	60	12.5	8.9	<0.001
			KRT+C (n)	KT+C (n)	5 yıllık GSK, %		
					KRT+C	KT+C	
Stahl ve ark. (44)	2009	AK	60	59	47.4 ^b	27.7 ^b	0.07

^aOrtanca sağ kalım, ay; ^b3 yıllık GSK, AK: Adenokarsinom; YHK: Yassı hücreli karsinom; KT: Kemoterapi; C: Cerrahi; GSK: Genel sağ kalım

cerrahi öncesi indüksiyon kemoterapisi sonrasında KRT (40cGy) verilirken; B koluna cerrahi olmadan aynı kemoterapiyi takiben KRT (en az 65 cGy) verilmiştir. Lokal HSK cerrahi kolunda daha iyi gözlenirken, GSK açısından fark bulunmamış ve tedavi ilişkili mortalite cerrahi kolunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde FFCD 9102 çalışmasında da, operabil T3N0-1M0, yassı hücreli karsinomlu torasik özefagus kanserlerinde KRT sonrası cerrahi ve tek başına kemoradyoterapinin 2 yıllık sağ kalım oranları ve ortanca GSK sonuçları benzer bulunmuştur. Stent gereksinimi cerrahi kolunda daha az gözlenirken (%5'e karşı %32, $p<0.001$), hastanede yatış süresi ve 3. ay mortalite oranı cerrahi kolunda daha yüksek olmuştur (%9.3 vb. %0.08, $p=0.002$) (22).

Kemoradyoterapi sonrası cerrahi tedavinin rolünü değerlendiren retrospektif bir çalışmada; lokal kontrol oranları, hastalısız ve genel sağkalım oranları kemoradyoterapi sonrası cerrahi kolunda tek başına kemoradyoterapiye göre daha üstün bulunmuştur. Ancak hastalar özellikleri açısından değerlendirildiğinde cerrahi yapılmayan hasta grubunda üst torasik veya servikal yerleşimli ve T4 tümör oranının daha fazla ve hastaların daha yaşlı olduğu görülmektedir (19). Bu da hasta seçiminde bias olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu soru için prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Yine de cerrahiye uygun olmayan hastalarda tek başına KRT seçilebilecek tedavilerden birisidir (2,5,15,19).

PERİOPERATİF YAKLAŞIMLAR

MAGIC çalışmasında mide (372 hasta, %73.9), özofagogastrik bileşke (58 hasta, %11.56 ve alt özofagus (73 hasta, %14.5) adenokarsinomlarında perioperatif kemoterapinin etkinliği değerlendirilmiştir. Perioperatif KT kolunda hastalara 3 kür preoperatif ve 3 kür postoperatif olmak üzere sisplatin, epirubisin ve 5-florourasil (ECF) verilmiştir. Operatif komplikasyonlar ve perioperatif mortalitenin benzer olduğu iki grupta kemoterapi lehine daha iyi hastalısız ve GSK elde edilmiştir. Beş yıllık GSK KT kolunda %36 iken tek başına cerrahi kolunda %23 olmuştur (HR 0.75; %95 CI, 0.60-0.93; $p=0.009$) (28). Bu çalışma sonrasında bu grup hastalarda perioperatif ECF, özellikle Avrupa'da standart yaklaşımlardan biri olarak kabul edilmiştir. Ychou ve ark. (45) yaptığı benzer bir çalışmada mide, özofagogastrik bileşke ve alt özofagus adenokarsinomlarında perioperatif (2-3 preoperatif + 3-4 postoperatif sisplatin ve 5-florourasil) kemoterapinin etkinliği değerlendirilmiştir. Beş yıllık GSK, KT ve cerrahi kolunda %38, tek başına cerrahi kolunda %24 (HR: 0.69; 95% CI, 0.50 - 0.95; $p=.02$); ve 5 yıllık HSK %34'e %19 (HR,

0.65; %95 CI, 0.48-0.89; $p=.003$) olmuştur. Prognostik faktörler açısından yapılan değerlendirmede mide yerleşimi iyi prognostik faktör olarak saptanmıştır (46).

ADJUVAN YAKLAŞIMLAR

Genel olarak R0 rezeksiyon sağlanan yassı hücreli özofagus kanserleri için adjuvan tedavi önerilmemektedir (2,5). Stahl ve ark. (47) yapmış olduğu meta-analizde adjuvan kemoterapinin sağ kalıma katkısı saptanmamıştır (HR, 0.95; %95 CI, 0.741-1.246). Lenf nodu pozitif hastalarda KT lehine bir eğilim olmakla beraber, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (HR, 0.76; %95 CI, 0.538-1.083). Cerrahi öncesi neoadjuvan KT ve cerrahi sonrası adjuvan kemoterapiyi karşılaştıran JCOG9907 çalışmasında; evre II ve III yassı hücreli karsinomu olan hastalar önce KT (Grup 1) veya önce cerrahi (Grup 2) gruplarına ayrılmıştır. Toplam 330 hastanın dahil edildiği çalışmada; çalışma hedeflenen olay sayısı gerçekleşmeden, sağ kalım sonuçları neoadjuvan KT kolunda daha iyi olduğundan, bağımsız gözlemciler çalışmanın erken sonlandırılmasına karar vermiştir. Güncellenmiş 5 yıllık sağ kalım verilerine göre neoadjuvan kolda 5 yıllık ortanca sağ kalım oranı %55 iken adjuvan kolda %43 olmuştur (HR 0.73, %95 CI 0.54-0.99, $p=0.04$) (48). Adjuvan tedavi çalışmaları Tablo 3'de gösterilmiştir (40,49-52).

Postoperatif Kemoradyoterapi

Bu konuda en bilinen çalışma Macdonald ve ark. (30) INT-0116 çalışmasıdır. Ancak bu çalışmada hastaların sadece %20'si özefagogastrik bileşke adenokarsinomu iken diğer hastalar mide adenokarsinomudur. Üç yıllık GSK oranları cerrahi sonrası KRT kolunda daha üstün bulunmuştur. Daha sonraki analizlerde 10 yıllık sağ kalım sonuçları da kombine kolda üstün bulunmuştur. Bu çalışmayla ilgili en önemli eleştiri hastaların sadece %10'unda D2 diseksiyon yapılmış olmasıdır. Ancak bu çalışma sonrasında özellikle ABD'de, yüksek riskli özefagogastrik bileşke ve mide adenokarsinomları için postoperatif KRT standart yaklaşım olmuştur (23). Bir başka çalışmada ise cerrahi sonrası KT ve KRT karşılaştırılmıştır. Yapılan sağ kalım değerlendirmesinde 1, 3 ve 5 yıllık GSK açısından fark bulunmamıştır ($p=0.97$) (53).

SONUÇ

Operabil özofagus kanserlerinin tedavisinde optimal tedavi hala netlik kazanmış değildir. Özofagus kanserlerinin tedavisinde multidisipliner yaklaşım son derece önemlidir. Tedavi planlanması mutlaka medikal onko-

Tablo 3. Özofagus kanserlerinde adjuvan kemoradyoterapi çalışmaları							
Çalışma	Yıl	Histoloji	C+KT (n)	C (n)	5 yıllık GSK, %		p değeri
					C+KT	C	
Ando ve ark. (48)	2003	YHK	120	122	61	52	0.13
			C+RT (n)	C (n)	C+RT	C	
Xiao ve ark. (49)	2003	YHK+AK	220	275	41.3	31.7	0.06
Zieren ve ark. (50)	1995	YHK	33	35	RE	RE	AD
Fok ve ark.(51)	1993	YHK + AK	30	30	8.7 ^a	15.2 ^a	0.02
Teniere ve ark. (52)	1992	YHK	102	119	RE	RE	AD

^aOrtanca sağ kalım, ay; AK: Adenokarsinom; YHK: Yassı hücreli karsinom; KT: Kemoterapi; C: Cerrahi; GSK: Genel sağ kalım; AD: Anlamlı değil; RE: Rapor edilmemiş

log, radyasyon onkoloğu, cerrah, radyolog ve patoloğun olduğu bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bugün için başta Amerika (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) ve Avrupa (ESMO, Euorean Society for Medical Oncology) rehberleri olmak üzere; rehberlerde preoperatif eş zamanlı KRT önerilmektedir. Her ne kadar neoadjuvan ve perioperatif KT de kabul gören yaklaşımlar olsa da, eş zamanlı kemoradyoterapi ile sağlanan sonuçlar daha iyi gözükmektedir. Buna karşı adjuvan KRT ise sadece özefagogastrik bileşke adenokanserlerinde önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90. [CrossRef]
- Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. J Natl Compr Canc Netw 2011;9:830-87.
- Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:729-35. [CrossRef]
- Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. J Natl Cancer Inst 2008;100:1184-7. [CrossRef]
- Stahl M, Budach W, Meyer HJ, et al. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21:46-9. [CrossRef]
- Xu XH, Peng XH, Yu P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13:103-10. [CrossRef]
- Shahbaz Sarwar CM, Luketich JD, Landreneau RJ, Abbas G. Esophageal cancer: an update. Int J Surg 2010;8:417-22. [CrossRef]
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2009;9:88. [CrossRef]
- Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. Epidemiology 2011;22:344-9. [CrossRef]
- Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. J Clin Oncol 2007;25:4110-7. [CrossRef]
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 2011;12:681-92. [CrossRef]
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-84. [CrossRef]
- Kim JH, Choi EK, Kim SB, et al. Preoperative hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in resectable esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1-12. [CrossRef]
- Lee JL, Park SI, Kim SB, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. Ann Oncol 2004;15:947-54. [CrossRef]
- Morgan MA, Lewis WG, Casbard A, et al. Stage-for-stage comparison of definitive chemoradiotherapy, surgery alone and neoadjuvant chemotherapy for oesophageal carcinoma. Br J Surg 2009;96:1300-7. [CrossRef]
- Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD001799.
- Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD001556.
- Ariga H, Nemoto K, Miyazaki S, et al. Prospective comparison of surgery alone and chemoradiotherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:348-56. [CrossRef]
- Liao Z, Zhang Z, Jin J, et al. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1484-93. [CrossRef]
- Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: A meta-analysis using individual patient data (oesophageal cancer collaborative group). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:579-83. [CrossRef]
- Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. J Clin Oncol 2009;27:5062-7. [CrossRef]
- Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFOCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160-8. [CrossRef]

23. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-33. [\[CrossRef\]](#)
24. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-92. [\[CrossRef\]](#)
26. Thirion P, Michiels S, Le Maitre A, Tierney J. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:4512.
27. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working, G. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33. [\[CrossRef\]](#)
28. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20. [\[CrossRef\]](#)
29. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84. [\[CrossRef\]](#)
30. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30. [\[CrossRef\]](#)
31. Gignoux M, Roussel A, Paillot B, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg* 1987;11:426-32. [\[CrossRef\]](#)
32. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16:1104-10. [\[CrossRef\]](#)
33. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011;98:768-83. [\[CrossRef\]](#)
34. Campbell NP, Villaflor VM. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16:3793-803. [\[CrossRef\]](#)
35. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181. [\[CrossRef\]](#)
36. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3719-25. [\[CrossRef\]](#)
37. Law S, Fok M, Chow S, et al. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:210-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992;127:1446-50. [\[CrossRef\]](#)
39. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8. [\[CrossRef\]](#)
40. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:123-30.
41. Natsugoe S, Okumura H, Matsumoto M, et al. Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution. *Dis Esophagus* 2006;19:468-72. [\[CrossRef\]](#)
42. Burmeister BH, Smithers BM, Gebisi V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:659-68. [\[CrossRef\]](#)
43. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-13.
44. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-7. [\[CrossRef\]](#)
45. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7. [\[CrossRef\]](#)
46. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21. [\[CrossRef\]](#)
47. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-6. [\[CrossRef\]](#)
48. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012;19:68-74. [\[CrossRef\]](#)
49. Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:331-6. [\[CrossRef\]](#)
50. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21:4592-6. [\[CrossRef\]](#)
51. Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg* 1995;19:444-9. [\[CrossRef\]](#)
52. Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113:138-47.
53. Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:580-7. [\[CrossRef\]](#)