

ÖZOFAGUS KANSERİNDE RADYOTERAPİ

ESOPHAGUS CANCER RADIOTHERAPY

Yasemin Güzle Adaş, Meltem Nalça Andrieu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-mail: yaseminadas@gmail.com, meltemn@yahoo.com, mnalca@medicine.ankara.edu.tr

doi:10.5152/tcb.2013.09

Özet

Özofagus kanseri multidisipliner olarak ele alınması gereken kompleks bir hastalıktır. Esas tedavi şekli olan cerrahi tedavi sonrasında görülen yüksek lokal ve sistemik nüks oranları ile düşük sağkalım süreleri, tek başına cerrahinin lokal ileri evre tümörlerde yeterli olmadığını göstermiştir. Postoperatif adjuvant radyoterapi (RT) ile tek başına cerrahiye göre lokal-bölgesel nüks oranının azaldığı gözlenmiştir, lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağkalım avantajı sağlanan sonuçlar da bulunmaktadır. Standart tedavi dozunda (50.4 Gy) uygulanan küratif eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT), erken evre skuamöz hücreli, servikal yerleşimli tümörler ile lokal ileri evre ve rezeke edilemeyen özofagus kanserlerinde tek başına cerrahi sonuçlarına benzer sağkalım oranları sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar eşzamanlı neoadjuvan KRT'nin tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında KRT sonrası uygulanan cerrahi lokal kontrolü arttırdığını ancak sağkalım üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Bu sonucun tedaviye bağlı morbidite ve mortalite yüksekliği nedeniyle olabileceği konusunda fikir birliği vardır. Son yıllarda hızla gelişen bilgisayar ve elektronik teknolojisi sayesinde radyasyon tedavisinde çok daha etkin ve daha az yan etki içeren sonuçlar alınmaktadır. Adjuvan KRT ise son yıllarda gittikçe artan alt özofagus ve gastroözefageal bileşkenin adenokarsinomlarında anlamlı sağkalım artışı göstermiştir. Tüm bu sonuçları veren çalışmalar çok heterojen hasta ve tedavi grupları ve çeşitli belirsizlikler içerdiği için bu konuda iyi planlanmış çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Özofagus kanseri, tedavi, radyoterapi, kemoradyoterapi

Abstract

Esophageal cancer is a complex disease that needs to be addressed by a multidisciplinary team. The high local and systemic recurrence rates after surgical treatment with low survival rates have shown that surgery alone is not adequate for locally advanced tumors. A reduction of local-regional recurrence rate was observed with postoperative adjuvant radiotherapy (RT) compared with surgery alone, and results showing a survival advantage in patients with lymph node involvement are also available. The standard treatment dose (50.4 Gy) applied in concomitantly curative chemoradiotherapy (CRT) have similar results for the survival rates of surgery alone for early-stage squamous cell cervically localized tumors and locally advanced unresectable esophageal cancer. Studies of the surgery applied after concurrent neoadjuvant CRT compared with surgery alone increased local control but has had no effect on survival. There is a consensus that this result may be due to the high treatment-related morbidity and mortality. In recent years, thanks to the rapidly developing technology in computers and electronics, radiotherapy is much more effective, with fewer side effects. Adjuvant CRT in the lower esophagus and gastroesophageal junction adenocarcinomas showed a significant increase in survival. As the studies that have showed these results included very heterogeneous patient and treatment groups and uncertainties, well-planned and multi-center studies on this issue are needed.

Key words: Esophagus cancer, treatment, radiotherapy, chemoradiotherapy

GİRİŞ

Özofagus kanserleri çoğunlukla tanı sırasında lokal ileri evrede olmaları nedeni ile tedavisi zor kanserlerdir. Esas tedavi şekli olan cerrahi tedavi sonrasında görü-

len yüksek lokal ve sistemik nüks oranları ile düşük sağkalım süreleri, tek başına cerrahinin lokal ileri evre tümörlerde yeterli olmadığını göstermiştir. Radyoterapi ve kemoterapinin kullanıldığı ya da cerrahi tedaviye eklendiği çok disiplinli tedavi yaklaşımları ile çok daha

başarılı tedavi sonuçları elde edildiği yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu tedavi yaklaşımlarını yapılan tedavilerin kombinasyonuna ve zamanlamasına göre değerlendirmek mümkündür.

TEK BAŞINA RADYOTERAPİ

Primer Küratif Radyoterapi

Özofagus kanseri tedavisinde tek başına cerrahi ile radyoterapiyi karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Radyoterapi (RT) hastanın medikal olarak cerrahiye uygun olmadığı veya palyatif tedavide endikedir (1).

James ve ark.'ları (2) tarafından 1997'de yapılan retrospektif bir çalışmada 1949-1969 yılları arasında özofagus kanseri nedeni ile cerrahi veya RT uygulanmış 828 hastanın sonuçları değerlendirilmiş (388 hasta RT ile, 400 hasta cerrahi ile tedavi edilmiş) 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalımın RT uygulanan hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak bu sağkalım farkının erken dönemde gözlenen cerrahi ilişkili mortalite nedeni ile gözlendiği sonucuna varılmıştır.

Newaishy ve ark.'ları (3) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 1956-1974 yılları arasında RT ile tedavi edilmiş 444 özofagus karsinomlu hastanın sonuçları değerlendirilmiş ve 5 yıllık sağkalım %9 olarak raporlanmıştır. Bu tek başına cerrahi ile tedavi edilen birçok serinin sonuçları ile benzerdir.

Okawa ve ark.'ları (4) tarafından yapılan 1989'da yapılan bir çalışmada 1968-1983 yılları arasında özofagus skuamöz hücreli karsinomu nedeniyle küratif RT uygulanmış hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. Beş yıllık sağkalım Newaishy ve ark.'larının çalışmasındaki benzer şekilde %9 olarak raporlanmıştır. Cinsiyet, tümör uzunluğu ve evrenin prognoz üzerine etkili olduğu gözlenmiştir. Tümör uzunluğu 5 cm'den kısa olan tümörlerde 5 yıllık sağkalım %17.7; 5-10 cm. arasında %10; 10 cm'den daha uzun olan tümörlerde %2.8 olarak raporlanmıştır. Evre I için 5 yıllık sağkalım %20.2; evre II için %9.9; evre III için %2.6 olarak raporlanmıştır. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak erken evre küçük tümörlerde tek başına RT uygulanabileceğini ancak ileri evre büyük hacimli tümörlerde kombine tedavi gerekebileceğini belirtmişlerdir (4).

Cerrahi ile radyoterapiyi karşılaştıran randomize çalışma olmamasına karşın tek başına RT ile kombine kemoradyoterapiyi (KRT) karşılaştıran randomize çalışmalar mevcuttur.

Neoadjuvan Radyoterapi

1981-1992 yılları arasında yapılan neoadjuvan RT ile tek başına cerrahiye karşılaştıran çalışmalarda RT ile R0 rezeksiyon oranlarında artış saptanmış ancak sağkalım avantajı gözlenmemiştir (5-7).

Adjuvan Radyoterapi

1991'de yapılan Fransız çalışmasında tek başına cerrahi ile cerrahi sonrası RT karşılaştırılmıştır. Çalışmada 119 hastaya tek başına cerrahi, 102 hastaya cerrahi ve postoperatif RT uygulanmıştır. Randomizasyon hastaların lenf nodu tutulum durumları dikkate alınarak yapılmıştır. Sonuçta en yüksek sağkalım oranının lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda gözlendiği raporlanmış, RT'nin lenf nodu tutulumu olsun olmasın hiçbir grupta sağkalım avantajı sağlamadığı ancak lokal kontrolde avantaj sağladığı gözlenmiştir (8).

Xiao ve ark.'larının (9) yaptığı çalışmada tek başına cerrahi ile cerrahi ve sonrasında uygulanan RT karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 549 hasta dahil edilmiş, 275 hastaya tek başına cerrahi, 274 hastaya ise cerrahi ve post operatif RT uygulanmıştır. Hastalar lenf nodu tutulum oranlarına göre gruplara ayrılmıştır. Yapılan analizlerde tutulmuş lenf nodu sayısının sağkalımda etkili olduğu; lenf nodu tutulumu olan hastalarda postoperatif RT ile sağkalım avantajı sağlandığı; RT uygulanan tüm hastalarda ise tek başına cerrahi grubu ile karşılaştırıldığında lokal nüks ve supraklavikuler lenf nodu metastaz oranının azaldığı gözlenmiştir (9).

KEMORADYOTERAPİ

Primer Küratif Kemoradyoterapi

Al Sarraf ve ark.'ları (10) tarafından 1997'de yapılan Al Sarraf ve ark.'ları (10) tarafından 1997'de yapılan faz 3 randomize çalışmada (RTOG85-01) lokal ileri evre özofagus kanserinde RT ile KRT karşılaştırılmıştır. Altmış iki hastaya RT, 61 hastaya ise KRT uygulanmıştır. RT kolunda 64 Gy RT uygulanırken KRT kolunda KT'nin (cisplatin 75 mgr/m²/gün 1. gün+5-FU 1000 mgr/m²/gün 1-4. günler, 21 günde bir) ilk iki kürü ile birlikte 50 Gy RT uygulanmıştır. Beş yıllık takip sonucunda KRT kolunda ortalama sağkalım 14.1 ay; 5 yıllık sağkalım oranı %27 bulunurken; RT kolunda ortalama sağkalım 9.3 ay olarak raporlanmış ve hiçbir hasta 5 yıl yaşamamıştır (p<0.0001). Daha sonra 69 hasta daha kombine tedavi ile tedavi edilmiş ve bu sonuçlar da bir önceki sonuçlara benzer şekilde raporlanmıştır. Sonradan tedavi edilen hasta grubunda ortalama sağkalım 17.2 ay olarak; 3 yıllık sağkalım oranı ise %30 olarak raporlanmıştır (10). Cooper ve ark.'ları (11) 1999 yılında RTOG 85-01'in uzun dönem sonuçlarını yayınlamış ve T1-3N0M0 özofagus kanseri tedavisinde KRT ile tek başına RT'ye göre daha iyi sağkalım oranları elde edildiğini doğrulamıştır.

Kemoradyoterapi ile sağkalımın daha iyi olduğu gözlendikten sonra Minsky ve ark.'ları (12) tarafından yapılan çalışmada (INT 0123, RTOG 94-05) KRT uygulanan hastalardaki RT dozu araştırılmıştır. T1-T4N0-

1M0 evrelerinde 236 özofagus kanserli hastaya KT (75 mg/m² cisplatin 1. gün, 1000 mg/m² 5-FU 1-4. günler, toplam 4 kür) ile eşzamanlı RT planlanmıştır. KT rejimi aynı olacak şekilde hastalar 50.4 Gy veya 64.8 Gy RT kollarına randomize edilmiştir. Ortalama 16.4 aylık takip sonucunda yüksek doz ve düşük doz grupları arasında ortalama sağkalım (13 vb. 18.1 ay), 2 yıllık sağkalım (%31 vb. %40) ve lokal-bölgesel nüks (%56 vb. %52) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Her iki kol arasında sağkalım ve lokal-bölgesel kontrol arasında farklılık olmamasına rağmen 64.8 Gy RT uygulanan kolda 11 hasta, 50.4 Gy RT uygulanan kolda 2 hastada tedaviye bağlı mortalite gözlenmiştir. Bu çalışma ile herhangi bir avantajı olmaması, aksine tedaviye bağlı mortalitenin yüksek olması nedeni ile özofagus kanserinde yüksek doz RT'nin gerekli olmadığı; standart tedavi dozunun 50.4 Gy olması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Servikal özofagus skuamöz hücreli karsinomunda cerrahi tedavi genelde farinks, larinks, tiroid bezi ve proksimal özofagusun rezeksiyonunu gerektirdiğinden morbiditesi çok yüksektir ve skuamöz hücreli servikal özofagus lezyonlarında erken lokal evrede bile küratif kemoradyoterapi tercih edilmelidir. Kemoradyoterapi ile elde edilen sağkalım sonuçları cerrahi ile benzerdir (13).

NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ

Neoadjuvan Kemoradyoterapi vb. Primer Kemoradyoterapi:

Preoperatif RT ile sağkalım avantajı elde edilmemesi, preoperatif KT ile sağkalım avantajı elde edilmiş olmasına rağmen yanıt oranlarının düşük olması, primer kemoradyoterapide ise %50'ye yakın lokal nüks görülmesi gibi sonuçlar KRT'ye cerrahi eklenmesinin gerekli olup olmadığı ile ilgili soruları gündeme getirmiş ve bu konu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Neoadjuvan KRT ile R0 rezeksiyon yapılabilecek tümör küçülmesi sağlanabilir.

Stahl ve ark.'larının (14) T3-4N0-1M0 skuamöz hücreli özofagus kanserli 172 hasta ile yaptığı bir çalışma bu soruya yanıt arayan çalışmalardan birisidir. Bu çalışmada hastalar 3 kür indüksiyon kemoterapisinin ardından KRT (40 Gy RT)+cerrahi ve KRT (65 Gy RT) kollarına randomize edilmiştir. Altı yıllık takip sonunda iki grup arasında genel sağkalımda farklılık saptanmıştır. İki yıllık lokorejyonel kontrolün ise cerrahi uygulanan grupta daha iyi olduğu gözlenmiştir (%64.3 vb. %76.5, p=0.003) (14).

Bedenne ve ark.'ları (15) tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada (FFCD 9102) T1-3N0-1M0 özofagus kanserli 444 hasta 2 kür cisplatin+5-FU ve eşzamanlı RT (46 Gy konvansiyonel veya 15 Gy

split-course) sonrasında cerrahi veya kemoradyoterapi (konvansiyonel RT kolunda 20 Gy, split-course kolunda 15 Gy ek doz) kollarına randomize edilmiştir. İki yıllık sağkalım cerrahi kolunda %34, kemoradyoterapi kolunda %40 olarak (p=0.44) olarak raporlanmıştır. Lokal kontrol cerrahi kolunda %66.4, KRT kolunda %57 bulunmuştur (15).

SONUÇ

Kemoradyoterapi sonrası uygulanan cerrahi lokal kontrolü arttırmaktadır ancak sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Ayrıca tedaviye bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yüksekliği nedeniyle hem hasta seçiminin dikkatli yapılması, hem de cerrahi deneyimin ve radyoterapi tekniğinin önemi konusunda fikir birliği vardır.

Neoadjuvan Kemoradyoterapi vb. Tek Başına Cerrahi:

Neoadjuvan kemoradyoterapi ile tek başına cerrahi karşılaştıran randomize çalışmalarda neoadjuvan KRT sonrası patolojik tam cevap (pCR) oranlarının %16 ile %40 arasında değiştiği ve R0 rezeksiyonların anlamlı olarak arttığı rapor edilmiştir. Lokal nükslerde gözlenen anlamlı azalmanın yanısıra çalışmaların bir kısmında neoadjuvan tedavi ile anlamlı sağkalım artışı sağlanmış; bu sağkalım artışı özellikle tam patolojik yanıtı olgularda çok daha belirgin olmuştur (16-20).

Özofagus karsinomu tedavisinde preoperatif kemoradyoterapi çalışmalarını değerlendiren 3 meta-analizde neoadjuvan kemoradyoterapinin tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçları olduğu görülmüştür. Jin ve ark.'ları (21) tarafından yapılan, preoperatif kemoradyoterapi ile tek başına cerrahinin karşılaştırıldığı 14 randomize çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde preoperatif kemoradyoterapi ile lokal kontrol oranlarının (p<0.0002) ve sağkalım oranlarının (p=0.01) tek başına cerrahiye göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada eşzamanlı KRT uygulamasının ardışık uygulamadan daha iyi sonuçları olduğu gösterilmiştir. Urschel ve ark.'ları (22) tarafından yapılan, preoperatif kemoradyoterapi ile tek başına cerrahinin karşılaştırıldığı 9 randomize çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde hem 3 yıllık sağkalımın hem de lokal kontrolün preoperatif KRT kolunda daha iyi olduğu gözlenmiştir. Gebiski ve ark.'ları (23) ise meta-analizlerinde neoadjuvan KRT ile 2 yıllık sağkalımda %13'lük mutlak fark saptamış, ayrı ayrı değerlendirdikleri yassı hücreli histoloji ile adenokarsinomlarda neoadjuvan tedavi yararının benzer olduğunu belirtmişlerdir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar eşzamanlı neoadjuvan KRT'nin tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında hem lokal kontrol hem de sağkalımda avantaj sağladığını göstermiştir.

Adjuvan Kemoradyoterapi

Macdonald ve ark.'larının (24) yaptığı çalışmada evre II ve evre III gastroözofageal bileşke ve mide adenokarsinomlu olgularda postoperatif KRT ile 3 yıllık sağkalımda avantaj sağlandığı (%41 vb. %50) gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına dayanarak National Comprehensive Cancer Network (NCCN) evre II, evre III özofagus adenokarsinomlu olgularda postoperatif KRT önermektedir. Lokalize mide kanserli olgularda postoperatif KRT sonuçlarını inceleyen SEER veritabanı çalışması ve Fiorica metaanalizinde de adjuvan KRT ile anlamlı sağkalım artışları gösterilmiştir (25,26). Günümüzde oranı gittikçe artan alt özofagus ve gastroözofageal bileşkenin adenokarsinomları göz önüne alındığında bu sonuçlar önem kazanmaktadır.

Skuamöz hücreli özofagus karsinomunda R0 rezeksiyon sonrası adjuvan KT ile adjuvan KRT'yi karşılaştırılmış ancak sağkalım avantajı gösterilmemiştir (27). Ancak çalışmadaki hasta sayısının az olması nedeni ile çalışmanın kanıt düzeyi tartışılabilir.

SONUÇ

Yapılan tüm bu çalışmalar kanıt düzeyi yüksek gibi görünse de hasta seçimleri ve tedavi uygulamaları açısından son derece heterojen gruplar içermektedirler. Gerek tedavilerin etkinliği gerekse tedavilere bağlı morbidite ve mortalite oranlarının cerrahların tekniği ve deneyimi, kullanılan kemoterapi ajanları, radyoterapi teknikleri ve dozları, uygulanan destek tedavileri gibi faktörlere bağlı olarak değişeceği bilinmektedir. Ayrıca, klinik evreleme yöntemlerinin güvenilirliği ve farklı histolojik tipteki tümörlerin biyolojik olarak tedaviye yanıtlarının farklılığı da göz önüne alınacak olursa bu konuda başlatılması gereken iyi planlanmış çok merkezli çalışmaların önemi ortaya çıkacaktır. Son yıllarda hızla gelişen bilgisayar ve elektronik teknolojisi sayesinde radyasyon tedavisinde çok daha etkin ve daha az yan etki içeren sonuçlar alınmaktadır. Yoğunluk ayarlı RT (IMRT), görüntü kılavuzluğunda RT (IGRT), PET füzyonu ile planlama, ark tedavileri ve solunum ayarlı RT gibi teknikler ülkemizde de birçok merkezde kullanılmaya başlamıştır.

Bugün sahip olduğumuz bilgilerle, özofagus kanseri multidisipliner olarak ele alınması gereken kompleks

bir hastalıktır. NCCN 2012 kılavuzunda da Tis, T1a ve T1b hastalarda tek başına cerrahi yeterli iken T2-T4 veya lenf nodu pozitifliği olan hastalarda mutlaka kombine tedavi yapılması gerektiğini belirtmiştir. T2-T4 veya lenf nodu tutulumu olan tümörlerde multidisipliner değerlendirme sonrasında T2-T4a'da preoperatif kemoradyoterapi, sonrasında özofajektomi; T4b hastalıkta küratif kemoradyoterapi önerilmektedir. Medikal olarak cerrahiye uygun olamayan hastalar ile servikal özofagus yerleşimli tümörlerde tedavi küratif kemoradyoterapidir. Metastatik hastalığın tedavisi ise palyatif KT, RT ve/veya destek tedavi şeklinde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Esophageal cancer. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008:1131-53.
2. James G, Pearson MB. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. Cancer 1977;39:882-90. [CrossRef]
3. Newaishy GA, Read GA, Duncan W, Kerr GR. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. Clinical Radiology 1982;33:347-52. [CrossRef]
4. Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ikeda M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:49-54. [CrossRef]
5. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. Radiother Oncol 1992;24:108-13. [CrossRef]
6. Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. Surg Gynecol Obstet 1981;153:690-2.
7. Arnott SJ, Duncan W, Gignous M, Girling DJ. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Oesophageal Cancer Collaborative Group. Cochrane Database Sys Review 2000;4:CD001799.
8. Ténrière 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 Jinecol Obstet 1991;173:123-30.
9. Xiao Z, Yang Z, Miao YJ, et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: Report of 549 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:82-90. [CrossRef]
10. Al Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:277-84.
11. Cooper JS, Guo M, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). JAMA 1999;281:1623-7. [CrossRef]
12. Minsky B, Pajak T, Ginsberg R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol 2002;20:1167-74. [CrossRef]

13. Tong DK, Law S, Kwong DL, et al. Current management of cervical esophageal cancer. *World J Surg* 2011;35:600-7. [\[CrossRef\]](#)
14. 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. [\[CrossRef\]](#)
15. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-8. [\[CrossRef\]](#)
16. 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. [\[CrossRef\]](#)
17. 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.
18. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski 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. [\[CrossRef\]](#)
19. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluoro-uracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-92. [\[CrossRef\]](#)
20. Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010;28:4004.
21. Jin Lv, Cao XF, Zhu B, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:4962-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Urschel J, Vasani H, Blewett C. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;183:274-9. [\[CrossRef\]](#)
23. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34. [\[CrossRef\]](#)
24. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30. [\[CrossRef\]](#)
25. Coburn NG, Govindarajan A, Law CHL, et al. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:500-7. [\[CrossRef\]](#)
26. Fiorica F, Cartei F, Enea M, et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 2007;33:729-40. [\[CrossRef\]](#)
27. 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. [\[CrossRef\]](#)