

Dr. Pápai Zsuzsanna
Országos Gyógyintézeti Központ
Budapest

A nyelőcsődaganat onkológiai kezelése

A nyelőcsődaganat előfordulása jelentős földrajzi eltéréseket mutat, ami főleg a táplálkozási szokásokkal függ össze, és nem örökletes tényezők következménye. Előfordulása Európában és Észak-Amerikában 3-8/100000/év, míg Afrikában és Ázsiában 170/100000/év. A daganatos megbetegedések közül világszerte a 9. a fejlődő országokban az 5. leggyakoribb daganat. A nemek közti megoszlás férfi:nő=5:1, míg a fejlődő országokban szinte kiegyenlített. A betegségre hajlamosító rizikótényezők a dohányzás, a tömény alkoholfogyasztás, a forró táplálék, valamint a fűszerek alkalmazása.

A nyelőcsődaganatokban a két leggyakrabban előforduló szövettani típus a laphámrák és az adenocarcinoma. A különböző szövettani típusú daganatok aetiológiája, és előfordulási gyakorisága különböző, míg a laphámrákok előfordulása stagnál, addig az adenocarcinoma a fejlett országokban növekszik.

A két különböző szövettani típust napjainkban is azonos kezelésben részesítik. A legtöbb klinikai vizsgálatban nem tesznek különbséget a két szövettani entitás között, talán ez is okozhatja a vizsgálati eredmények közti jelentős különbségeket. Felmerült a kérdés, hogy az eltérő szövettani típusú nyelőcsődaganatot vajon nem kell-e eltérően kezelni? Erre kereste a választ az alábbi tanulmány is.

Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease?

Siewert JR, Ott K

Semin Radiat Oncol. 2007 Jan;17(1):38-44.

A nyelőcsődaganatokat szövettanilag két csoportba oszthatjuk, a squamosus sejtes carcinoma (SCC), és adenocarcinoma (Barrett cancer AEG:1). Azonban a legtöbb vizsgálatban nem tesznek különbséget a két szövettani alcsoport között. Úgy tűnik, hogy az SCC alacsonyabb szociális körülményekkel, dohányzás és alkohol abusussal, s az ezekkel járó komorbiditási tényezőkkel jár együtt, mint a máj cirrhosis és a csökkent tüdőkapacitásfunkció. Ezzel ellentétben az AEG jobb szociális körülményekkel bíró és inkább kardiovaszkularis rizikó-faktorokkal rendelkező betegek esetében gyakoribb. Az átlagéletkor SCC előfordulása esetén 10 évvel fiatalabb, mint az AEG I betegeké. A lokalizációt tekintve az AEG I. 94%-ban a trachea bifurcatió alatt, míg az SCC 75%-ban e felett észlelhető, továbbá a SCC korábban mutat lymphatikus terjedést, és rosszabb prognózisú szemben az AEG I.-el. Az elhelyezkedést, a komorbid tényezőket és a szövettani különbségeket is figyelembe véve eltérő kezelésben kellene ezeket a betegeket részesíteni.

Jelen közleményben a betegek műtét előtti kemoradioterápiában részesültek a helyileg előrehaladott SCC-ben szenvedők, míg csak kemoterápiában az AEG I betegek. Jelen intézményben az AEG I. kedvezőbb elhelyezkedése miatt a klasszikus Ivor-Lewis műtétet végezték, amennyiben lehetséges volt intrathoracalis anastomosissal, míg a SCC esetében subtotalis oesophagectomiát végeztek az esetek nagyobb részében cervicalis anastomosissal (két lépéses stratégia). Jelen közlemény szerint nem kétséges, hogy a SCC és az AEG I két különböző betegség, különböző pathogenesissel, epidemiológiával, tumor biológiával, és prognózissal, s ezért különböző kezelési stratégia lenne szükséges.

A szerzők azt javasolják, hogy a két szövettanilag különböző tumor típust a jövőben külön kellene értékelni, kezelni és publikálni, az adatok jobb összehasonlíthatósága szempontjából, s így az elért eredmények jobban értékelhetőek lennének.

Incurable esophageal cancer: patterns of tumor spread and therapeutic consequences.

Gockel I, Kneist W, Junginger T

World J Surg. 2006 Feb;30(2):183-90

Jelen vizsgálat is azt a feltételezést támasztja alá, hogy a két különböző szövettani típusú daganatot különböző terápiában kellene részesíteni, mivel a kezelésre adott válasz is különbözőnek bizonyult, valamint a túlélés és a prognózis szempontjából sem egyformák.

Beteganyag és módszer: 1997 novembertől 2003 Decemberig 268 beteget jelentettek nyelőcsődaganattal. Oesophagectomia kontraindikált volt 88 (32.8%) esetben (75 ffi, 13 nő), az átlag életkor 64.7 (42-83). Az összbetegszámból 56(63.6%) SCC, míg 31(35.2%) adenocarcinoma diagnosztizáltak.

Eredmények: az inkurabilitást 32 (36.4%) esetben a távoli metasztázis okozta, lokálisan előrehaladott volt 25(28.4%) és a műtéti kockázat miatt 19 (21.5%) beteg, míg 7 esetben távoli metasztázist, lokálisan előrehaladott tumort észleltek, valamint általános állapot is inoperabilitást támasztott alá.

Az inkurabilitási ráta SCC-ben 44.6% bizonyult a helyileg előrehaladott állapot miatt, míg adenocarcinomában ez 12.4%-ot mutatott. Azonban az igazolt távoli haematogen metasztázis miatti inkurabilitási ráta adenocarcinomában 64.5% vs.21.4% SCC-ben. ($p=0.0014$). Az általános állapot miatti inoperabilitása ráta közel azonos volt a két csoportban, szignifikáns különbség nem mutatkozott. ($p=0.05$) Az átlag 1-éves túlélés (Kaplan-Meier) 36.5% SCC-ben, 23.7% adenocarcinomában. ($p=0.051$). A terápia alkalmazása szignifikánsan befolyásolta a prognózist. Tumorspecifikus kezelés nélkül a túlélés 3.4 hónap (0-24), a radiokemoterápiával 16.5hónap (2-25), csak radioterápiával 11.0; csak kemoterápiával 10.6 hónap.

Következtetés: a szövettani típus befolyásolja a betegség prognózisát, nem tekinthető független prognosztikai faktornak, az egyéb tényezők, mint (a helyileg előrehaladott, a távoli metasztázis, valamint a betegek általános állapota) mellett.

Ezen tényezőket együttesen figyelembe véve kell kialakítani a kezelési stratégiát, s különböző terápiában részesíteni az eltérő szövettani tumorokat és külön értékelni, valamint összehasonlítani.

A nyelőcsődaganatok kezelésének kiválasztása a daganat lokalizációjától, a tumor kiterjedésétől, a beteg általános állapotától és a kísérőbetegségektől is függ, ezért az optimalis terápia megválasztása még számos kérdést vet fel napjainkban is. A carcinomák viszonylag korán adnak nyirok- és haematogen áttétet, azért az ún. RO-nak tartott resectiók (makroszkóposan tumormentes) esetében is gyakori a kiújulás. Az ötéves túlélés valamennyi stadiumot összevetve 2-8%. A kombinált kezelés, mely neoadjuvans kemoradioterápiából áll, bekerült a napi rutin ellátásba, különösen észak Amerikában, azonban a kezelési stratégia megválasztása szempontjából a kombinált kezelés helye még továbbra is számos vitára ad lehetőséget.

Az elmúlt évek vizsgálatai alapján igazolódott, hogy a neoadjuvans radiokemoterápia hatékonyabb a csak radioterápiával szemben, melyet az alábbi összefoglaló közlemény adatai is igazolnak.

Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus.

Wong R, Malthaner R

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):

A vizsgálat célja: összehasonlítani a kombinált radiokemoterápia eredményességét a csak radioterápiával szemben, nem előrehaladott nyelőcsődaganatban. Vizsgálták az össztúlélést, a helyi kiújulást, dysphagiát, az életminőséget, az akut és krónikus toxicitást. Különböző randomizált vizsgálatok eredményeit hasonlították össze. Két egymástól független bíráló vizsgálta a különböző trialeket.

Értékeltek a hatékonyságát, a concomittaló versus sequencialis kezelésnek, a vizsgálat minőségét, a sugárterápia dózisát, kemoterápia összetételét (csak 5 Fu + cisplatin kezeléseket).

Eredmények: 19 randomizált klinikai vizsgálat eredményeit hasonlították össze, melyből 11 concomittaló, 9 sequencialis kezelést alkalmazott. Concomittans radiokemoterápia esetén szignifikáns csökkenést észleltek a mortalitásban HR 0.73, (95% CI, 0.64-0.84). a halálozási mutató : az egy éves 62%, a két éves 83%, az abszolút túlélési rata 9% (CI 95% 5-12) illetve 4%. (95% CI 3-6%) A helyi kiújulást 12%-al csökkent. (95% CI 3-22%), a RT karhoz képest.

Következtetések: A concomittans radiokemoterápia (CRTCT) eredményesebb a csak radioterápiánál, de a toxicitásban különbség mutatkozott. Kevesebb volt a szövődmény a csak RT karon, azonban amennyiben a beteg általános állapota elfogadható, és a beteggel a várható mellékhatások megbeszélhetők, akkor a concomittans radioterápia hatékonyabb a csak radioterápiánál.

A neoadjuvans radiokemoterápia hatékonyságát bizonyítja az alábbi közlemény is.

Impact of preoperative radiochemotherapy on postoperative course and survival in patients with locally advanced squamous cell oesophageal carcinoma.

Mariette C, Piessen G, Lamblin A, Mirabel X, Adenis A, Triboulet JP

Br J Surg. 2006 Sep;93(9):1077-83

A vizsgálat célja: helyileg előrehaladott squamosus nyelőcsődaganatokban a neoadjuvánsan alkalmazott radiokemoterápia befolyásolja-e a túlélést, valamint a műtéti kockázatot, ill. a szövődményeket a csak sebészi beavatkozással szemben.

Beteganyag és módszer: két karra osztották a betegeket, az egyik karon 144 beteg neoadjuvans kemoradioterápiában míg a kontroll karon 80 beteg csak műtéten esett át. (radiológiai stadium T3, N0, vagy M1, Mo)

Eredmények: a két csoportot az Amerikai Anaeszteziológiai Társaság által kiadott terminológia szerint hasonlították össze, mely a gradet, a betegek korát, nemét, a súlyvesztését, a tumor elhelyezkedését, a nyirokcsomók jelenlétét, vagy hiányát, sebészi beavatkozás típusa szerint osztályozták a betegeket. A műtét utáni mortalitás 6.3% vs. 9%-nak, míg (p=0,481), a morbiditási ráta 40.3% vs. 41% (p=0.887) bizonyult a két karon. Az RO resectiot lehetett végezni a betegek 74.3% -nál az előkezelt karon, szemben a csak sebészi beavatkozással, ahol 48%-ban. (p = 0.001). A downstaging vizsgálata során is szignifikáns különbség mutatkozott az előkezelt csoport javára (p= 0.001) a betegek 16.0%-nál patológiailag CR mutatkozott.. Az átlagtúlélés 28 hónap, szemben a 15 hónappal, míg az 5 éves túlélés 37% versus 17% (p=0.002)

Következtetés: a neoadjuvans kemoradioterápia szignifikánsan növelte az előkezelés után az RO resectió lehetőségét, növelte a túlélést a T3 sqamosus nyelőcsődaganatok esetén, és nem növelte a postoperatív mortalitást, és a szövődmények arányát.

Chemoradiotherapy with and without esophagectomy for advanced esophageal cancer

Nakamura T, Ota M, Hayashi K, Eguchi R, Ide H, Takasaki K, Mitsuhashi N.

Hepatogastroenterology. 2006 Sep-Oct;53(71):705-9

Vizsgálat célja: előrehaladott nyelőcsődaganatban a praeoperatív radiokemoterápiát követő sebészi beavatkozás milyen mértékben befolyásolja a túlélést, a localis recidiva kialakulását a csak radiokemoterápiával szemben.

Beteganyag és módszer: 92 (T3, T4) beteget választottak a vizsgálatba. Ebből 82 beteg a tervezett kezelést befejezte, 35 esetben a kemoradioterápiát sebészi beavatkozás követte. (CRT+ S csoport) és 47 beteg definitív kemoradioterápiában részesült.(CRT csoport).

Eredmények: az összes 92 beteg esetében a kemoradioterápiára adott válasz 71%-os volt. Az 1. ill. 3 éves túlélés a T3, M0 esetekben 87%, ill. 44% volt, míg a T4 és/vagy M1(csak nycs.) 47%; 20%. Bár

az ösztülélés (OS) tekintetében nem volt különbség a két csoport között (CRT+S és a CRT), azonban a kezelésre reagáló un. responder esetekben azonban a túlélés a CRT+S csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a CRT csoportban ($p=0.0448$). A locoregionalis recidiva kialakulása a responder betegek esetén magasabb volt a CRT csoportban a CRT+S szemben. A multivariáns analízis szerint prognosztikai faktornak számít a kezelésre kialakuló response, a metasztázis jelenléte (nycs.) és az oesophagectomia.

Következtetések: annak ellenére, hogy ez egy retrospektív, vizsgálat volt, azt mutatta, hogy a kemoradioterápiára reagáló csoportban a neoadjuvans kezelést követő oesophagectomia a túlélést növeli, valamint csökkenti a lokális recidiva kialakulását.

A klinikai vizsgálatok eredményeinek különbözőségét okozhatja, hogy nem standard szabályok szerint alkalmazzák a különböző intézetekben a sugárterápia dózisát, időtartamát, valamint a kemoterápiás szerek összetételét, dózisát, a neoadjuvans radiokemoterápia során.

Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response

Geh JJ, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R.

Radiother Oncol. 2006 Mar;78(3):236-44. Epub 2006 Mar 20

Bevezetés: számos vizsgálat számolt be a kezelés hatékonyságáról az un. pathológiai response-ről (pCR) praeeoperatív kemoradioterápia alkalmazását követően elvégzett sebészi beavatkozás után, melynek során a túlélés is növekedett. Azonban különböző dózisban, frakciókban alkalmazták a sugárkezelést, és a kemoterápiás gyógyszerek összetétele és dózisa sem volt azonos séma szerinti. Ezek a körülmények okozhatták a különböző értékű pCR-t. Dózis és időfüggő összefüggés látszik a sugárterápiában, valamint a kemoterápiában is a patológiai remisszóval (pCR).

Beteganyag és módszer: különböző vizsgálatokban hasonlították össze a sugárterápia összdózisát és frakciókban alkalmazott egyszeri dózist, a sugárterápia időtartamát, a kemoterápiában alkalmazott gyógyszer összetételét a gyógyszerek dózisát, a betegek életkorát, a sebészi resectiot, s milyen mértékben alakult ki pCR. A kemoterápiában 5 FU, cisplatin, valamint mitomycic C alapú kombinációkat alkalmaztak.

Eredmények: 26 vizsgálat adatait tekintették át, melybe 1335 beteg vett részt. Ebből 311 esetben észleltek pCR-t (24%). A patológiai response (pCR) növelésének valószínűségét a sugárterápia dózisának, ($p=0.006$), az 5FU ($p=0.003$), a cisplatin ($p=0.018$) adagjának az emelése jelenti. A sugárterápia idejének növelése ($p=0.035$), valamint az átlag életkor növelése ($p=0.019$) csökkenti a pCR kialakulásának valószínűségét.

Következtetés: Egyértelműnek tűnik a vizsgálatokból, hogy a sugárterápia, valamint a kemoterápia (5 FU és cisplatin) dózisa összefüggést mutat a kialakuló pCR-el. Ezeket kismértékben, de még befolyásolta a sugárkezelés időtartama, valamint a betegek átlagéletkora.

Az eredmények javítása céljából újabb kezelési stratégiákat vezettek be. A neoadjuvans indukciós kemoterápia, melyet radiokemoterápia követ jobb eredményeket mutat a csak radiokemoterápiával szemben.

The addition of induction chemotherapy to preoperative, concurrent chemoradiotherapy improves tumor response in patients with esophageal adenocarcinoma.

Hofstetter WL, Correa AM, Ajani JA, Komaki RR, Rice DC, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA, Wu TT, Swisher SG

Cancer. 2006 Sep 1;107(5):967-74

Az elő tumorsejtek (viabilis tumorsejtek) száma a resectált specimenben a praeeoperatív kemoterápiában részesülő betegeknél adenoca.-ban (EAC) prognosztikai faktor.

A vizsgálat célja: A kombinált kezelés szerepére kereste a választ az alábbi vizsgálat. Az indukciós kemoterápia, melyet concurens radiokemoterápia (CCRT), majd sebészi beavatkozás követ, locoregionalis előrehaladott nyelőcsődaganatban megvalósítható-e. A szerzők értékelték az indukciós kemoterápia, melyet konkurens radiokemoterápia követ hatékonyságát, a tradicionalis konkurens radioterápiával szemben.

Beteganyag és módszer: 1997 Január és 2003 Augusztus között 247 beteget vizsgáltak retrospektív, azon betegeknél akikenél műtétet terveztek. Az egyik karon indukciós kemoterápiában+ konkurens radiokemoterápiában részesültek a betegek, a másik karon csak konkurens radioke-moterápiában. A betegek demografiai adatait, a komorbid tényezőket, és a tumor karakterisztikáját vizsgálták. A patológiai tumor response (pCR), az össztúlélés (OS), a betegségments túlélés(DFS), is analizálták a kezelés függvényében.

Eredmények: 117 beteg részesült indukciós kemoterápiában és konkurens radioterápiában, míg 130 beteg csak konkurrent radiokemoterápiában a sebészi beavatkozás előtt. A indukciós kemoterápia + konkurens radiokemoterápiás karon (CCRT karon) a tumor response 64% vs. CRT 51% odds ratio 1.73; $p=0.035$). A CCRT karon az átlag túlélés (MOS) 55 hó és a 3-éves össztúlélés 59%; míg a CRT csoportban az átlag túlélés (MOS) 25 hónap, és a 3 éves össztúlélés 41% (HR 0.69; $p=0.041$) CCRT kar: median betegségmentes túlélés(MPFS) 43 hó; és a 3 éves betegségmentes túlélés 54%; a CRT karon 18 hónap, 36% (HR 0.72; $p=0.47$)

Azon betecsoporthoz ahol a St III/IVA betegek az átlag túlélés 51 hónap a 3 éves össztúlélés 58% a CCRT karon, míg 20 hónap, 28% a CRT karon. (HR 0.57; $p=0.019$).

Következtetés: EAC betegeknél a CCRT szignifikánsan növelte a kezelésre adott választ (tumor response) Az össztúlélés és a betegségmentes túlélés is növekedett a CCRT karon, szemben a CRT karral, főleg a betegek azon csoportjában ahol előrehaladottabb volt adaganat stadiuma.

A hatékonyság növelése céljából eddig nyelőcsődaganatban nem gyakran alkalmazott vegyületek terápiás hatékonyságát vizsgálták az indukciós kemoterápia során.

Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: a phase II report.

Henry LR, Goldberg M, Scott W, Konski A, Meropol NJ, Freedman G, Weiner LM Watts Beard M, McLaughlin S, Cheng JD.

Ann Surg Oncol. 2006 Feb;13(2):214-20. Epub 2006 Jan 18.

Bevezetés: a multimodális kezelés reménykeltőbbnek tűnik e betegségben.

A fázis I vizsgálat eredményei alapján indították el a Fázis II vizsgálatot preoperatív indukciós kemoterápia, melyet konkurens radiokemoterápia követett.

Beteganyag és módszer: klinikailag reseccabilis nyelőcsődaganatok esetén indukciós cisplatin + paclitaxel kezelésben részesültek, melyet 45 Gy sugárkezelés követett konkurens heti cisplatin + 5FU kiegészítő terápiával. 4-8 héttel az indukciós multimodális kezelést követően esophagectomia történt, erre alkalmas betegeknél. A kezelésre adott válaszreakciót (patológiai CR) a túlélést, és a mellékhatás profilt vizsgálták. 21 beteget vontak a vizsgálatba, átlagéletkor 58 év. Összes beteg klinikai stadium II/III. 26 beteg (76.2%) fejezte be a vizsgálatot, akikből 4 esetben (25%) patológiai complete remission(CR) érték el.

Mellékhatás: GR 3-4 toxicitás 76%-nál észleltek, 6 esetben dózist kellett csökkenteni. 1 beteg postop. szövődeményben meghalt. Az átlag utánkövetési idő 30 hónap volt, ebből 13 beteg élt. A kétéves túlélés 78%.

Következtetés: ez a multimodális kezelés 2 éves túlélést tekintve eredményes, azonban csalódást okozott a patológiai complete response területén (kevés response) és toxikusnak bizonyult. Paclitaxel adagjának csökkentését javasolták. A paclitaxel bevezetése az indukciós kezelésbe ígéretesnek, tűnik de az optimalis terápiás dózist még nem meghatározott.

Phase II study of preoperative paclitaxel/cisplatin with radiotherapy in locally advanced esophageal cancer.

Kim DW, Blanke CD, Wu H, Shyr Y, Berlin J, Beauchamp RD, Chakravarthy B.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Feb 1;67(2):397-404. Epub 2006 Nov

Nagyobb számú beteget választottak a vizsgálatba (n=50). Az eredmények alapján a neoadjuvans kezelésben való alkalmazása nem tűnik hatékonyabbnak a standard cisplatin + 5 Fu kezelésnél, így az erősebb melléhatások miatt nem javasolja rutinszerű alkalmazását.

PET vizsgálatok szerepe

Az indukciós neoadjuvans kemoterápia hatékonyságának le mérésére kezdték alkalmazni a PET vizsgálatokat. A rutinszerűen alkalmazott FDG-PET úgy tűnik korlátozottan alkalmas a terápiás hatékonyság kimutatására, csak a távoli metasztázis igazolására nyelöcsőtumorokban.

Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy

Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, Munden RF, Hofstetter WL, Macapinlac HA, Correa AM, Mawlawi O, Ajani JA, Komaki RR, Fukami N, Erasmus JJ.
Cancer. 2007 Jan 1;109(1):125-34.

A vizsgálat célja: a PET-CT milyen mértékben nyújt információt a távoli metasztázis, és a neoadjuvans terápia eredményének le mérésére helyileg előrehaladott, potencialisan resecabilis nyelöcsődaganatban.

Beteganyag és módszer: retrospektív vizsgálat, melyben 88 potenciálisan resecabilis nyelöcsődaganatban szenvedő beteg adatait értékelték, akik neoadjuvans kezelésben részesültek a sebészi beavatkozás előtt. CT-PET vizsgálat történt a neoadjuvans kezelés előtt, valamint a befejezését követően, a terápiás response értékelésére, melyet qualitativ és semiquantitativ analysisekkel végeztek. 85 beteg esetében neoadjuvans kezelés, s 39 beteg indukciós kezelésben is részesült. 55 betegnél történt oesophagectomia, 25 betegnél az indukciós kemoterápiát követően is végeztek PET-CT-t. és 85 esetben a chemoradioterápiát követően. 7 esetben (8%) észlelt a PET távoli áttétet A locoregionals response értékelésekor a CT-PET nem tudta értékelni a neoadjuvans kezelés hatására kialakult pathológiai response sem a primer elváltozás esetében, sem a locoregionalis nyirokcsomókban. A CT PET szenzitivitása 57%, specificitása 46%, pozitív ill. negatív predictive értéke 39% ill. 64%-nak bizonyult a residualis primer tumort vizsgálva. Valamint a resected nyirokcsomók szempontjából a sensitivitas 0%, specificits 91%, a pozitív és negatív predecitive érték 0% és 69%-nak bizonyult.

Következtetés: CT-PET a neoadjuvans kezelés után fontos a távoli áttétek kimutatására, mely fontos a műtéti terv kialakítása céljából, de korlátozott értékű a locoregionalis terápiás válasz megítélésére.

Az alábbi vizsgálat pozitívabban ítéli meg az FDG-PET szerepét a neoadjuvans kemoradioterápia hatékonyságának megítélésére.

FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer.

Duong CP, Hicks RJ, Weih L, Drummond E, Leong T, Michael M, Thomas RJ.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Jul;33(7):770-8.

Beteganyag és módszer: 53 betegnél történt PET vizsgálat a radiokemoterápia hatékonyságának le mérésére a műtéti beavatkozás előtt. 23/53 (43%) beteg esetében észleltek un. komplett metabolikus remissziót(CMR), szemben a CT-vel ahol mindössze 4 (8%) esetben. Azon esetekben ahol komplett metabolikus remissziót észleltek összefüggés mutatkozott a túléléssel ($p \leq 0.008$) Azon betegeknél,

akiknél a neoadjuvans radiokemoterápia hatására CMR alakult ki és műtétben részesültek hosszabb túlélést észleltek, szemben a nem operált betegekkel.

Következtetés: Az FDG-PET alkalmazása a neoadjuvas kemoradioterápiára adott válasz értékelésével segít a terápiás stratégia megválasztásában.

Egyéb jelölő anyaggal készített PET érzékenyebbnek tűnik a tumor proliferációban kialakuló változás korai értékelésére.

Functional Imaging for Early Prediction of Response to Chemoradiotherapy: 3'-deoxy-3'-(18)F-fluorothymidine Positron Emission Tomography - A Clinical Application Model of Esophageal Cancer.

Chao KS.

Semin Oncol. 2006 Dec;33 Suppl 11:59-63

A neoadjuvans kezelés hatására kialakuló patológiai response és a túlélés növekedése összefüggést mutat. A korai felismerése a kezelésre reagáló (responder, ill. nem reagáló nonresponder eseteknek jelentősége van. A kezelés individualizálása, valamint a felesleges kezelések elkerülése céljából is. A PET 18 F fluorodeoxyglucose (FDG) érzékeli a változásokat a tumor proliferációban, mielőtt a tumor nagyságában változás következne be. Azonban az FDG_PET nem tud különbséget tenni a gyulladásos rész, és a rezidualis tumor között. Valamint a CR ill. PR a rezidualis tumorban. A PET nucleosid analog 3 '-deoxy-3' (18) F-fluorothymidin (FLT) sokkal érzékenyebb az FDG_PET nél, a tumor proliferációban kialakuló korai vizualizálásra. Ebben a vizsgálatban kísérleti modellben az FLT_PET sokkal érzékenyebbnek bizonyult a korai változások (a tumorban lévő proliferáció korai változásának) észlelésében docetaxol és sugárkezelést követően humán nyelőcső, és egér sejtvonalakon. Sokkal jobban korrelált a histológiai eredményekkel. Klinikai vizsgálatok szükségesek ennek igazolására.

Újabb gyógyszerek

A nyelőcsődaganatban alkalmazott standard 5Fluorouracil és Cisplatin kemoterápia mellett a terápiás hatékonyság növelése céljából újabb vegyületeket is alkalmaznak.

Combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for recurrent esophageal cancer in an outpatient setting.

Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S, Tachibana S, Tsuchida A, Aoki T

Die Esophagus. 2006;19(6):473-6

A vizsgálat célja: a kombinált kemoterápia hatékonyságának vizsgálata revidiváló nyelőcsődaganatban.

Beteganyag és módszer: a betegek Docetaxol (30 mg/m² és nedaplatin (40 mg/m²) iv. kezelésben részesültek az 1. napon 2 hetente. 28 recidiváló nyelőcsődaganatos beteget választottak a vizsgálatba, akik korábban preoperatív kemoradioterápián, és oesophagectomin estek át. Minden beteg 6 ciklus kezelésben részesült. A betegek 60,7% -a fejezte be a kezelést.

Eredmények: CR 3,6%, míg PR 60,7%-ban észleltek. Az átlagtúlélés 8.5 hónap, míg az 1-éves túlélés 15,9%-nak bizonyult.

Mellékhatások: a leggyakoribb a leucopenia, anemia volt, nem haematológiai mellékhatás általában csekély. Nem volt halálozás a kezeléstől.

Következtetés: ez a kombináció hatékonynak tűnik recidiváló nyelőcsődaganat másodvonalas kezelésében.

A phase I/II trial of celecoxib with chemotherapy and radiotherapy in the treatment of patients with locally advanced oesophageal cancer.

Dawson SJ, Michael M, Biagi J, Foo KF, Jefford M, Ngan SY, Leong T, Hui A, Milner AD, Thomas RJ, Zalcberg JR.

Invest New Drugs. 2007 Apr;25(2):123-9. Epub 2006 Oct 20

A vizsgálat célja: a celecoxib maximális tolerálható dózisének (MTD) meghatározása helyileg előrehaladott nyelőcsőtumoros betegekben radiokemoterápiával együtt alkalmazva.

Beteganyag és módszer: a radiokemoterápia 5 FU (1000 mg/m²/nap 1- 4 nap az 1. és 5. héten), cisplatin (75 mg/m² 1. és 29 napon, valamint sugárterápia 50 Gy 25 frakcióban, vagy 50.4 GY 28 frakcióban. Celecoxibot naponta alkalmazták a CRT alatt öt dózisban (200 mg - 600 mg naponta kétszer). Az egyes csoportokba 3-6 beteget választottak.

Eredmények: 13 beteget választottak a vizsgálatba. Az átlagutánkövetés 17 hónap volt. A legmagasabb alkalmazott dózis 400 mg naponta kétszer. 5 betegnél észleltek GR 3 nem haematológiai mellékhatást, míg 8 esetben GR haematológiai mellékhatást. GR 4 mellékhatást nem tapasztaltak. A Radiológiai response 54% (n=7; mind CR). 6 beteg esetén végeztek resectiot egy esetben pathológiai CR. Az átlag betegségmentes túlélés 8.8 hónap, míg az össztúlélés 19.6 hó.

Mellékhatás: 5 betegnél észleltek GR 3 nem haematológiai mellékhatást (bőr kipirulást), míg 8 esetben GR 3 haematológiai mellékhatást. GR 4 mellékhatást nem tapasztaltak.

Következtetés: a maximális tolerálható dózist nem érték el. A 400 mg naponta kétszer alkalmazva tolerálható volt, celecoxib radiokemoterápiával alkalmazva helyileg előrehaladott nyelőcsődaganatban hatékonynak bizonyult, elfogadható mellékhatásokkal.

Prognosztikai faktorok

Az alábbi vizsgálatok arra keresték a választ, hogy melyek azok a tényezők, amelyek a betegség prognózisának meghatározásában szerepet játszanak.

The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation.

Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, Liao Z, Komaki RR, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT.

Cancer. 2006 Mar 1;106(5):1017-25

Bevezetés: azon betegek esetén, akiknél praeoprativ kemoradioterápiát követően patológiailag CR alakult ki, a túlélés jobbnak bizonyult, azokkal szemben akiknél rezidualis tumor maradt vissza, vagy tumorosan involvált nycs.-t találtak.

Beteganyag és módszer: 187 beteget vizsgáltak, akik kemoradioterápiában részesültek, és utána oesophagectomia történt. Az össztúlélést (OS), recidivamentes túlélést (RFS) vizsgáltak, annak függvényében, hogy a műtetet követően mennyi volt a metasztatikusan érintett nycs-k száma, valamint a metasztatikus nyirokcsomók mérete.

Eredmények: patológiailag CR-t észleltek a betegek 29%-ban, 49%-ban nem észleltek nyirokcsomó metasztatizist (patológiailag negatív nycs status (pNO), akiknél rezidualis tumort észleltek, és nyirokcsomó metasztatizist találtak a betegek 51%-nál. Az 5 éves túlélés (OS) és a 2 éves recidivamentes túlélés (RFS) azon betegeknél, akiknél 1 nyirokcsomó volt pozitív, (34% és 45%) vagy nulla NO (38% p=0.84; és 50%, p= 0.77) szignifikans különbség nem mutatkozott. Azonban ahol a pozitív nyirokcsomók száma 2, vagy több volt, azon esetekben szignifikans különbség mutatkozott. (6% p=0.02; és 18% p=0.01). A metasztatikus nyirokcsomó mérete, még akkor is, ha csak egy pozitív nyirokcsomó észlelhető prognosztikus jelentősége van. (= vagy 4 mm vs. = 4 mm; (p=0.04)

Következtetés: A TNM modifikációját javasolják nyelőcsődaganatban, amiben nem csak a pozitív nyirokcsomók jelenlétét igazolják, hanem a pozitív nyirokcsomók számát és méretét is belefoglalják, melyek prognosztikai jelentőséggel bírnak.

Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors?

Bollschweiler E, Baldus SE, Schroder W, Schneider PM, Holscher AH.

J Surg Oncol. 2006 Oct 1;94(5):355-63.

Jelen vizsgálat is a TNM klasszifikáció módosítását javasolja nyelőcsődaganatban az előbbihez hasonlóan, mely szerint az pN1 kategóriát tovább kellene bontani a nyirokcsomók számára és méretére vonatkozóan is.

The significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction after preoperative chemoradiation

Wang KL, Yang Q, Cleary KR, Swisher SG, Correa AM, Komaki R, Ajani JA, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT.

Cancer. 2006 Oct 1;107(7):1467-74

Bevezetés: A nyelőcső és az oesophagogastricus junction (EJC) adenocarcinoma máknál gyakran észlelhető neuroendokrin differenciáció.

Beteganyag és módszer: A szerzők a neurogen differenciáció jelenlétét immunhisztokémiával igazolták, és értékelték a jelentőségét 83 betegben.

Eredmények: 10 betegnél CR-t, míg 73 esetben rezidualis tumort észleltek a preoperatív kemoradioterápiát követően.

A 73 beteg esetében, akiknél a preoperatív kezelést követően rezidualis tumort észleltek, 52% mutatott NE differenciációt. A NE differenciációt mutató sejtek aránya a biopsziához képest növekedett 18%-47%-ra ($p=0.0003$), a kezelés utáni resectos specimenben, 30 beteg esetén akiknél a biopsziás anyag és a resectos specimen is elérhető volt. A betegségmentes túlélés (DFS) $p=0.02$; és az össztúlélés (OS) $p=0.06$ szignifikánsan jobb volt azon betegeknél, akiknél nem volt rezidualis tumor a neoadjuváns kezelést követően. Azon betegeknél, akiknél a preoperatív kezelést követően a rezidualis tumor nem mutatott neuroendokrin differenciációt szignifikánsan jobb volt mind az össztúlélés (OS $p=0.45$) mind a betegségmentes túlélés ($p=0.03$) is. Multivariációs analízis alapján a rezidualis tumorban kimutatható NE differenciáció prognosztikai faktornak minősül, mely rosszabb betegségmentes túlélést (DFS $p=0.2$) jelez, függetlenül a patológiai stádiumtól, valamint a rezidualis tumor méretétől.

Következtetés: jelen vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a NE differenciációt mutató tumorsejtek rezisztensebbek a neoadjuváns kemoradioterápiával szemben. Amennyiben a rezidualis tumorban lévő sejtek NE differenciációt mutatnak rosszabb volt túlélés is.

Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome.

Wu TT, Chirieac LR, Abraham SC, Krasinskas AM, Wang H, Rashid A, Correa AM, Hofstetter WL, Ajani JA, Swisher SG.

Am J Surg Pathol. 2007 Jan;31(1):58-64.

Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction.

Lagarde SM, ten Kate FJ, Reitsma JB, Busch OR, van Lanschot JJ

Oncol. 2006 Sep 10;24(26):4347-55.

Toxicitas

A radiokemoterápiát követően esetlegesen kialakuló késői toxicitás csekélyebb a kezelés hatékonyságával szemben.

Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.

Kumekawa Y, Kaneko K, Ito H, Kurahashi T, Konishi K, Katagiri A, Yamamoto T, Kuwahara M, Kubota Y, Muramoto T, Mizutani Y, Imawari M

J Gastroenterol. 2006 May;41(5):425-32

Vizsgálat célja: Késői szövődményeket vizsgálták concurens radio- chemoterapiát követően nyelőcső squamous carcinomában szenvedő betegek esetén.

Beteganyag és módszer: 110 (T1-T4) beteg esetében M1(ny. met). Kemoterápia; 5-Fu continuus infúzió 400 mg/m² 1-5. napig és 8. 12 napon 24 h-s infúzióban, melyet cisplatinnal kombináltak 40mg/m² az 1. és 8. napon. Melyet konkomitáló sugárkezeléssel egészítettek ki, 30 Gy 15 frakcióban. A kezelési séma: 3 hetes kezelés 2 hét szünet, melyet két alkalommal ismételték, így a teljes sugár dózis 60 Gy volt.

Eredmények: 81 beteg fejezte be a teljes tervezett kezelési sémát. 34 beteg esetén CR alakult ki.

Mellékhatások: 1 beteg myocardialis infarctusban meghalt, Grade 2, 3, és 4-s késői toxicitás lépett fel, pericarditis 3, 1, 2 betegnél; szivpanaszok 0, 0, 3 betegnél, míg pleuralis effusion 2,3,0; pneumonitis 0,0,1 esetben.

Következtetés: kemoradioterápia hatékony ebben a betegcsoportban, a kezelés következtében kialakuló késői mellékhatások elfogadhatóak.

Életminőség

A betegek életminőségében a multimodális kezelést követően nem tapasztaltak lényeges különbséget a korábban csak sebészi beavatkozásban részesült betegekkel szemben.

Prospective evaluation of quality of life in patients with localized oesophageal cancer treated by multimodality therapy or surgery alone.

Reynolds JV, McLaughlin R, Moore J, Rowley S, Ravi N, Byrne PJ.

Br J Surg. 2006 Sep;93(9):1084-90

Bevezetés: az életminőség un. health-related quality of life (HRQL) vizsgálata fontos e betegcsoportban a kezelés szempontjából. Neoadjuvans kemoterápiát alkalmaztak a sebészi beavatkozás előtt. Ez egy prospektív nem randomizált vizsgálat, melyben értékelték az életminőséget kemoradioterápiában, majd műtéten átesett betegek esetében, és a csak műtéti beavatkozásban részesülteknél. Életminőség kérdőíveket töltöttek ki a betegek. A kérdőíveket a diagnózis idején, a kemoradioterápiát követően, valamint 3, 6, 12 hónappal a sebészi beavatkozás után.

Beteganyag és módszer: 202 beteg vett részt a vizsgálatban, akiknél (RO) resectiot végeztek. 87 beteg részesült kemoradioterápiában a sebészi beavatkozás előtt. A vizsgálat kezdetén 87 betegből 75 (86%) töltötte ki a kérdőíveket, míg a 115 csak sebészi beavatkozásban részesült beteg esetén 72 (92.6%). Nem volt szignifikáns különbség az un. baseline kérdőívek között. A preoperatív kemoradioterápia szignifikánsan csökkentette a fizikai képességet és a funkció szerepét a sebészi beavatkozás előtt ($p=0.004$), ($p=0.007$), kivéve a nyelési nehezítettség jelentős javulását tapasztalták. (dysphagias score). A nyelőcsőresectió, maga a műtét negatívan befolyásolta az általános állapotot, a funkcionális képességet is mindkét csoportban a műtét után 3 hónappal. A két csoport között a legszembetűnőbb különbség a 6 hónapos kérdőíveknél mutatkozott. Azonban 12 hónappal a műtét után a fizikai és functiokárosodás marad a csak sebészi beavatkozásban részesült esetekben.

Következtetés: annak ellenére, hogy a multimodális kezelésben részesültek esetén a kezelés negatívan hatott a műtét előtt ezen betegcsoportra, azonban a műtét után életminőségben a két csoport között nem találtak különbséget.

Multidisciplinaris team jelentősége rendkívül fontos ennek a betegcsoportnak a hatékony kezelésében.

A prospective comparison of multidisciplinary treatment of oesophageal cancer with curative intent in a UK cancer network.

Adams R, Morgan M, Mukherjee S, Brewster A, Maughan T, Morrey D, Clark G, Roberts S, Vachtsevanos L, Leong J, Hardwick R, Carey D, Crosby T.

Eur J Surg Oncol. 2006 Nov 21;

A vizsgálat célja: a helyileg előrehaladott nyelvőcsődaganatban a kombinált kezelés, mely a kemoradioterápiát foglalja magába, standard kezelési formává vált. Azonban, még mindig nincs evidencia, hogy egyik kezelési forma, vagy több kezelési forma kombinációja lenne megfelelő minden esetre, ezért egy multidiszciplináris team fontos szerepet töltene be, hogy kiválassza az egyénre szabott, legmegfelelőbb kezelési formát.

Beteganyag és módszer: prospektív vizsgálat során 1998-2003 között 330 beteg anyagát egy harmadik, multidiszciplináris team véleményezte, mely szerint a kuratív kezelés volt a stratégiai terv. A betegek a helyileg alkalmazott protokoll szerinti kezelést kapták, de az öt terápiás lehetőség közül egybe sorolták őket. Csak sebészet(S), praeeoperatív kemoterápia+sebészet(C+S), praeeoperatív kemoradioterápia + sebészet (CRT+S), definitív kemoradioterápia (CRT), csak radioterápia(RT),

Eredmények: az összes betegre számítva akik, a potencialisan a nekik megfelelő kuratív kezelésben részesült, a kétéves és ötéves túlélés 49%, ill. 26%-nak bizonyult. A sebészi beavatkozást követően a mortalitás magasabb volt a CRT+S csoportban, szemben a C+S ill. S csoporttal; 12,5%, 1.6%; 4.5% ($p=0.025$). Azon betegeknél, ahol sebészi beavatkozás nem történt a helyi kiújulásnak az előfordulása több mint a duplája volt a sebészi beavatkozással szemben; a CRT csoport túlélése magasabb volt a csak sebészi beavatkozással kezelt betegeknél (S). A 2 és 5 éves túlélés az alcsoportok között csak S 53;21, CRT+S 57;40, C+S 37;27, definitív radioterápia (CRT) 50;27, csak R 23;0 hónap. A távoli metasztatizáció előfordulási gyakorisága: máj (56%), tüdő(38%), csont (32%) és a nem regionális nyacs (24%).

Következtetések: azon betegeknél, akik általános állapotuk nem teszi lehetővé a sebészi beavatkozást definitív kemoradioterápia a választandó. További fázis III randomizált vizsgálatok elvégzése javasolt. A multidiszciplináris team működése segít kiválasztani az individuális terápiát.

A nyelvőcsődaganatok korszerű kezelése egy komplex feladat, melynek során a kemoterápiás vegyületek összetételének megválasztásától, dózisától, a sugárterápia dózisától, időtartamától, valamint a sebészi technika megválasztásán kívül figyelembe kell venni a prognosztikai tényezőket a betegek általános állapotát, a kezeléseket követően kialakuló akut és késői mellékhatásokat is. A multidiszciplináris team működése rendkívül fontos, hogy az egyénre szabott, individualis terápiát alkalmazni lehessen.

Irodalom:

1. Gockel I, Kneist W, Junginger T.: Incurable esophageal cancer: patterns of tumor spread and therapeutic consequences. World J Surg. 2006 Feb;30(2):183-90.
2. Koishi K, Yoshikawa R, Tsujimura T, Hashimoto-Tamaoki T, Kojima S, Yanagi Y, Yamamura T, Fujiwara Y.: Persistent CXCR4 expression after preoperative chemoradiotherapy predicts early recurrence and poor prognosis in esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2006 Dec 21;12(47):7585-90.
3. Fiore D, Baggio V, Ruol A, Bocus P, Casara D, Corti L, Muzzio PC.: Multimodal imaging of esophagus and cardia cancer before and after treatment. Radiol Med (Torino). 2006 Sep;111(6):804-17. Epub 2006 Aug 11
4. Oehler C, Ciernik IF.: Radiation therapy and combined modality treatment of gastrointestinal carcinomas. Cancer Treat Rev. 2006 Apr;32(2):119-38. Epub 2006 Mar 9.
5. Duong CP, Hicks RJ, Weih L, Drummond E, Leong T, Michael M, Thomas RJ.: FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Jul;33(7):770-8.

6. Wang XS, Liu MZ, Zhang CQ, Cai L, Cui NJ.: Effect of concurrent chemoradiotherapy on serum vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma patients – a report of 43 cases. *Ai Zheng*. 2006 Nov;25(11):1428-32.
7. Nakamura T, Ota M, Hayashi K, Eguchi R, Ide H, Takasaki K, Mitsunashi N.: Chemoradiotherapy with and without esophagectomy for advanced esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2006 Sep-Oct;53(71):705-9.
8. Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S, Tachibana S, Tsuchida A, Aoki T.: Combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for recurrent esophageal cancer in an outpatient setting. *Dis Esophagus*. 2006;19(6):473-6.
9. Ott K, Weber W, Siewert JR.: The importance of PET in the diagnosis and response evaluation of esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(6):433-42.
10. Ilson DH.: Cancer of the gastroesophageal junction: combined modality therapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006 Oct;15(4):803-24.
11. Tsujimoto H, Ono S, Chochi K, Sugawara H, Ichikura T, Mochizuki H.: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer enhances the postoperative systemic inflammatory response. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Oct;36(10):632-7. Epub 2006 Oct 4.
12. Motoyama S, Sugiyama T, Okamoto H, Takasawa S, Nanjo H, Watanabe H, Maruyama K, Okuyama M, Ogawa J.: REG I expression predicts long-term survival among locally advanced thoracic squamous cell esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec;13(12):1724-31. Epub 2006 Sep 30.
13. Lagarde SM, ten Kate FJ, Reitsma JB, Busch OR, vanschot JJ.: Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4347-55.
14. Di Fiore F, Lécleire S, Rigal O, Galais MP, Ben Soussan E, David I, Paillot B, Jacob JH, Michel P.: Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006 Jul 14;12(26):4185-90.
15. Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Moons J, Nafteux P, Van Raemdonck D.: Diagnosis and therapy in advanced cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Jul;22(4):437-41.
16. Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, Furutani K, Tachibana H, Yamazaki T.: Single-institute phase I/II trial of alternating chemoradiotherapy with 5-FU and nedaplatin for esophageal carcinoma. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb;26(1B):471-8.
17. Rohatgi PR, Correa AM, Swisher SG, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, Lee JH, Rice DC, Roth JA, Ajani JA.: Gender-based analysis of esophageal cancer patients undergoing preoperative chemoradiation: differences in presentation and therapy outcome. *Dis Esophagus*. 2006;19(3):152-7.
18. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, Rice DC, Bresalier RS, Roth JA, Ajani JA.: Histologic subtypes as determinants of outcome in esophageal carcinoma patients with pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):552-8.
19. Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma.
20. Di Fiore F, Lécleire S, Rigal O, Galais MP, Ben Soussan E, David I, Paillot B, Jacob JH, Michel P.: *World J Gastroenterol*. 2006 Jul 14;12(26):4185-90.
21. Reynolds JV, McLaughlin R, Moore J, Rowley S, Ravi N.: Prospective evaluation of quality of life in patients with localized oesophageal cancer treated by multimodality therapy or surgery alone. *Br J Surg*. 2006 Sep;93(9):1084-90.
22. Zhang SC, Hironaka S, Ohtsu A, Yoshida S, Hasebe T, Fukayama M, Ochiai A.: Computer-assisted analysis of biopsy specimen microvessels predicts the outcome of esophageal cancers treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res*. 2006 Mar 15;12(6):1735-42.
23. Duong CP, Hicks RJ, Weih L, Drummond E, Leong T, Michael M, Thomas RJ.: FDG-PET status following

- chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Jul;33(7):770-8.
24. Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, Okuno Y, Nakajima T, Kusumi F, Takakuwa H, Matsusue S.: Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1106-11.
 25. Mariette C, Piessen G, Lamblin A, Mirabel X, Adenis A, Triboulet JP.: Impact of preoperative radiochemotherapy on postoperative course and survival in patients with locally advanced squamous cell oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 2006 Sep;93(9):1077-83.
 26. Siewert JR, Ott K.: Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol*. 2007 Jan;17(1):38-44.
 27. Adams R, Morgan M, Mukherjee S, Brewster A, Maughan T, Morrey D, Clark G, Roberts S, Vachtsevanos L, Leong J, Hardwick R, Carey D, Crosby T.: A prospective comparison of multidisciplinary treatment of oesophageal cancer with curative intent in a UK cancer network. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Nov 21;
 28. Wong R, Malthaner R.: Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1)
 29. Nakamura T, Ota M, Hayashi K, Eguchi R, Ide H, Takasaki K, Mitsuhashi N.: Chemoradiotherapy with and without esophagectomy for advanced esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2006 Sep-Oct; 53(71):705-9.
 30. Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S, Tachibana S, Tsuchida A, Aoki T: Combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for recurrent esophageal cancer in an outpatient setting. *Dis Esophagus*. 2006;19(6):473-6.
 31. Henry LR, Goldberg M, Scott W, Konski A, Meropol NJ, Freedman G, Weiner LM, Watts Beard M, McLaughlin S, Cheng JD.: Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: a phase II report. *Ann Surg Oncol*. 2006 Feb;13(2):214-20. Epub 2006 Jan 18.
 32. Hofstetter WL, Correa AM, Ajani JA, Komaki RR, Rice DC, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA, Wu TT, Swisher SG.: The addition of induction chemotherapy to preoperative, concurrent chemoradiotherapy improves tumor response in patients with esophageal adenocarcinoma. *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5):967-74.
 33. Kim DW, Blanke CD, Wu H, Shyr Y, Berlin J, Beauchamp RD, Chakravarthy B.: Phase II study of preoperative paclitaxel/cisplatin with radiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb 1;67(2):397-404. Epub 2006 Nov.
 34. Dawson SJ, Michael M, Biagi J, Foo KF, Jefford M, Ngan SY, Leong T, Hui A, Milner AD, Thomas RJ, Zalcberg JR: A phase I/II trial of celecoxib with chemotherapy and radiotherapy in the treatment of patients with locally advanced oesophageal cancer. *Invest New Drugs*. 2007 Apr;25(2):123-9. Epub 2006 Oct 20.
 35. Geh JJ, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R.: Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiation Oncol*. 2006 Mar;78(3):236-44. Epub 2006 Mar 20.
 36. Reynolds JV, McLaughlin R, Moore J, Rowley S, Ravi N, Byrne PJ.: Prospective evaluation of quality of life in patients with localized oesophageal cancer treated by multimodality therapy or surgery alone. *Br J Surg*. 2006 Sep;93(9):1084-90.
 37. Kumeoka Y, Kaneko K, Ito H, Kurahashi T, Konishi K, Katagiri A, Yamamoto T, Kuwahara M, Kubota Y, Muramoto T, Mizutani Y, Imawari M.: Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol*. 2006 May;41(5):425-32.
 38. Wang KL, Yang Q, Cleary KR, Swisher SG, Correa AM, Komaki R, Ajani JA, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT.: The significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2006 Oct 1;107(7):1467-74.
 39. Wu TT, Chirieac LR, Abraham SC, Krasinskas AM, Wang H, Rashid A, Correa AM, Hofstetter WL, Ajani JA, Swisher SG.: Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma

- after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *Am J Surg Pathol*. 2007 Jan;31(1):58-64.
40. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, Liao Z, Komaki RR, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT.: The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2006 Mar 1; 106(5):1017-25.
 41. Hofstetter WL, Correa AM, Ajani JA, Komaki RR, Rice DC, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA, Wu TT, Swisher SG.: The addition of induction chemotherapy to preoperative, concurrent chemoradiotherapy improves tumor response in patients with esophageal adenocarcinoma. *Cancer*. 2006 Sep 1;107(5):967-74.
 42. Toh Y, Ohga T, Itoh S, Kabashima A, Yamamoto K, Adachi E, Sakaguchi Y, Okamura T, Hirata H.: Treatment results of radical surgery and definitive chemoradiotherapy for patients with submucosal esophageal squamous cell carcinomas. *Anticancer Res*. 2006 May-Jun;26(3B):2487-91.
 43. Chao KS.: Functional Imaging for Early Prediction of Response to Chemoradiotherapy: 3'-deoxy-3'-(18)F-fluorothymidine Positron Emission Tomography – A Clinical Application Model of Esophageal Cancer. *Semin Oncol*. 2006 Dec;33 Suppl 11:59-63.
 44. A. U. Pande, R. Iyer, H. Nava, G. Yang, C. Nwogu, M. Schiff, C. Levea, J. Black, M. Javle: Gefitinib (ZD1839) with oxaliplatin and radiotherapy (RT) for esophageal carcinoma (EC). *Gastrointestinal Cancer Symposium 2007*, Abstr. 68.
 45. C. P. Bowen-Wells, B. Ardalan, S. Spector, A. Livingstone, D. Franceschi, M. Lima, L. Sparling, E. Avisar, G. Walker, P. Ganjei-Azar: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy without radiation for esophageal cancer. *Gastrointestinal Cancer Symposium 2007*. Abstr.66.
 46. M. S. Beg, R. S. Komrokji, M. Atiq, S. Ali, S. F. Mekan, A. Gupta, P.: John, M. M. Safa: Esophageal cancer at the VA: Does histology matter? *Gastrointestinal Cancer Symposium 2007* Abstr.61
 47. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with locally advanced unresectable or intra-abdominal metastatic gastric cancer. *Gastrointestinal Cancer Symposium 2007*.65.
 48. Henry LR, Goldberg M, Scott W, Konski A, Meropol NJ, Freedman G, Weiner LM, Watts P, Beard M, McLaughlin S, Cheng JD.: Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: a phase II report. *Ann Surg Oncol*. 2006 Feb;13(2):214-20. Epub 2006 Jan 18.
 49. Darling G, Eton DT, Dulman J, Casson AG, Celia D.: Validation of the functional assessment of cancer therapy esophageal cancer subscale. *Cancer*. 2006 Aug 15;107(4):854-63.
 50. Katsoulis Ie, Karoon A, Mylvaganam S, Livingstone J.: Endoscopic palliation of malignant dysphagia: a challenging task in inoperable esophageal cancer. *World J Surg Oncol*. 2006 Jul 4;4:38.