

## Tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de esófago. Evolución y estado actual

José Roig<sup>a</sup>, Jordi Gironès<sup>b</sup>, Antoni Codina-Barrera<sup>b</sup>, José I. Rodríguez<sup>b</sup> y Antoni Codina-Cazador<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Jefe de Sección de la Unidad de Cirugía Gastroesofágica. <sup>b</sup>Médico Adjunto. <sup>c</sup>Jefe del Servicio de Cirugía General y Digestiva. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona. España.

### Resumen

El tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de esófago es un tema que sigue siendo controvertido. Los ensayos realizados en las últimas 2 décadas han permitido aclarar algunos conceptos y marcar las futuras líneas de trabajo e investigación. Mientras el tratamiento adyuvante va perdiendo fuerza, el neoadyuvante demuestra ser prometedor. A falta de los resultados de los ensayos en curso, se ha demostrado efectivo en el control local de la enfermedad, en la disminución de las recidivas y, en algún caso, en la supervivencia postoperatoria.

Se efectúa una revisión de los principales trabajos hasta la actualidad y se marcan las líneas de trabajo en un futuro inmediato.

**Palabras clave:** Cáncer de esófago. Tratamiento adyuvante y neoadyuvante.

### ADJUVANT AND NEOADJUVANT THERAPY OF ESOPHAGEAL CANCER. DEVELOPMENT AND CURRENT SITUATION

Adjuvant and neoadjuvant therapy of esophageal cancer remains controversial. The trials performed in the last decade have elucidated certain concepts and defined future areas of research. While adjuvant therapy is falling out of favor, neoadjuvant therapy is promising. Although the results of current trials are lacking, this therapy has been shown to be effective in local control of the disease, reduction of recurrence and, in certain cases, in postoperative survival.

We review the main studies published to date and end by outlining research areas in the immediate future.

**Key words:** Esophageal cancer. Adjuvant and neoadjuvant therapy.

### Introducción

El cáncer de esófago (CE) es una proceso patológico que sufre importantes variaciones geográficas en cuanto a su incidencia. Las estadísticas recientes demuestran un mayor predominio de adenocarcinomas respecto a las últimas décadas, en tanto que la incidencia del carcinoma escamoso ha ido decreciendo. Este último se asocia a la presencia de factores predisponentes: acalasia, ingestión de cáusticos, tabaquismo y alcoholismo. Ocurre en pacientes de bajo nivel socioeconómico, que presentan una larga sintomatología de disfagia y pérdida de peso. El adenocarcinoma puede surgir del epitelio glandular normal de la zona distal del esófago, pero es mucho más frecuente que lo haga de un esófago de Barrett.

La duración de los síntomas suele ser breve, con escasa pérdida de peso, su incidencia es mayor en varones que en mujeres y el estatus social de los pacientes es más elevado.

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología molecular del cáncer, la supervivencia real de los pacientes con estos tumores no alcanza el 10% a los 5 años. Incluso en aquellos pacientes considerados potencialmente curables, los tratamientos actuales no ofrecen tasas de supervivencia mayores al 20% a los 5 años. Además, en los ensayos clínicos realizados de forma prospectiva y aleatorizada, las supervivencias medias a 1, 3 y 5 años tras una cirugía presumiblemente curativa o quimiorradioterapia con intento curativo son similares e indistinguibles. Es entonces cuando otros aspectos, como el índice de recidiva local, la mortalidad postoperatoria y las complicaciones a medio y largo plazo de los tratamientos adquieren una mayor relevancia.

El tratamiento del cáncer de esófago ha sido históricamente, y sigue siendo, la resección quirúrgica. Para las dos terceras partes de los pacientes con una lesión clínicamente localizada en su aparición, la esofagectomía con intento curativo es el tratamiento de elección. Sin

Correspondencia: Dr. J. Roig García.  
Santander, 5 A, 2.º 1.ª. 17005 Girona. España.  
Correo electrónico: roigmerino@racclub.net

Aceptado para su publicación en enero de 2002.

TABLA 1. Estudios aleatorizados comparando cirugía sola con radioterapia preoperatoria seguida de cirugía

Autor y año	Tipo de tumor	Poder calculado	Grupo	N.º pacientes	Radiación	% supervivencia (años)
Arnott, 1992	Escamoso + adenocarcinoma	No comunicado	Cirugía	86	No	9% (5 años) ( $p = 0,4$ )
Gignoux, 1987	Escamoso	No comunicado	Radioterapia+ cirugía	90	20 Gy	17% (5 años)
			Cirugía	106	No	Ambos 10% (3 años)
Launois, 1981	Escamoso	No comunicado	Radioterapia+ cirugía	102	33 Gy	20% (5 años)
			Cirugía	57	No	11,5% (5 años) ( $p = NS$ )
Mei, 1989	No consta	No comunicado	Radioterapia+ cirugía	67	39-45 Gy	9,5% (5 años)
			Cirugía	102	No	30% (5 años) ( $p < 0,05$ )
Nigaard, 1992	Escamoso	No comunicado	Radioterapia+ cirugía	104	40 Gy	35% (5 años)
			Cirugía	41	No	9% (3 años) ( $p = 0,08$ )
			Radioterapia+ cirugía	48	35 Gy	21% (3 años)

embargo, incluso en estos pacientes con enfermedad localizada, menos del 25% siguen vivos después de 5 años.

Debido a esos malos resultados y a la elevada incidencia de recidiva local o a distancia, muchos pacientes pueden ser malos candidatos para un procedimiento quirúrgico primario, por lo que se han utilizado otras modalidades terapéuticas. Así, la radioterapia y la quimioterapia han desempeñado un importante papel, tanto en el tratamiento aislado de la neoplasia de esófago como en modalidades combinadas neoadyuvantes o adyuvantes. Centraremos nuestra revisión en el uso neoadyuvante de la quimioterapia y la radioterapia en el cáncer de esófago.

### Radioterapia preoperatoria (neoadyuvante)

Tanto el adenocarcinoma como el carcinoma escamoso de esófago son radiosensibles. La radioterapia puede, por sí misma, proporcionar un cierto grado de paliación. Estudios no aleatorizados han proporcionado información contradictoria sobre los beneficios de la radioterapia, tanto en la paliación de pacientes inoperables como en los tratamientos neoadyuvantes<sup>1</sup>.

Existen 5 ensayos aleatorizados en los que se compara sólo la cirugía con radioterapia preoperatoria seguida de cirugía<sup>2-6</sup>. Los resultados son poco concluyentes y ninguno revela un claro beneficio en la supervivencia. Se mezclan los ensayos que tratan carcinomas escamosos con los que tratan adenocarcinomas.

Las dos series más amplias incluyen aproximadamente 200 casos cada una. En 1987, Gignoux et al<sup>4</sup> presentaron en la Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer (EORTC) sus resultados tras comparar la cirugía aislada con la cirugía tras 33 Gy de radioterapia, demostrando una reducción local de la lesión pero sin diferencias en la supervivencia ni en la resecabilidad tumoral.

En 1989, Mei et al<sup>3</sup> compararon la cirugía aislada con la cirugía precedida de radioterapia (40 Gy) y obtuvieron una supervivencia a los 5 años del 35% en la modalidad combinada, frente a un 30% en el grupo de cirugía aislada. Esta diferencia, no obstante, no fue estadísticamente significativa, como tampoco los resultados en cuanto a control local de la enfermedad. Launois et al<sup>4</sup> compararon un grupo sometido a radiación (39-45 Gy) como tratamiento neoadyuvante frente a otro con cirugía sola, y no

hallaron una supervivencia significativa a los 5 años.

Un estudio escocés<sup>6</sup> en el que se usaron dosis bajas de radioterapia (20 Gy) no demostraron efecto alguno de la radioterapia sobre ninguna variable. Nygaard et al<sup>5</sup> compararon la cirugía aislada con tres diferentes tratamientos neoadyuvantes: quimioterapia, radioterapia y radioquimioterapia combinada. Descubrieron una tendencia a una mejor supervivencia en el grupo de radioterapia más cirugía en comparación con el de cirugía aislada (supervivencia a los 5 años del 21 y 9%, respectivamente;  $p = 0,08$ ). Un análisis combinado de todos los pacientes que recibieron radiación en comparación con los que no la recibieron pone de manifiesto una supervivencia a los 5 años de un 19% en los primeros frente a un 6% en los segundos ( $p = 0,009$ ).

En resumen, no se dispone de evidencias concluyentes que permitan afirmar que la radioterapia mejore los resultados que obtiene el tratamiento quirúrgico aislado. Sin embargo, las dosis de radioterapia utilizadas en estos estudios han sido muy variables, pero es posible que todas ellas (20, 33 y 40 Gy) sean inferiores a las consideradas terapéuticas. Es interesante, no obstante, observar cómo tres de ellos<sup>2,5,6</sup> revelan una tendencia a mejorar la supervivencia, aunque todos trabajan con muestras bastante reducidas. La única conclusión válida extrapolable de esta revisión es que no se puede afirmar que la radioterapia preoperatoria sea ineficaz.

### Quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante)

Los resultados de la quimioterapia como tratamiento neoadyuvante para mejorar las tasas de supervivencia han defraudado a los investigadores. Mientras varias combinaciones (la más clásica ha sido 5 fluorouracilo [FU] combinado con cisplatino o mitomicina) han demostrado una tasa de respuesta clínica superior al 50% en tumores primarios, estas respuestas son parciales o de corta duración. Estudios no aleatorizados de quimioterapia seguida de cirugía han demostrado una respuesta anatomo-patológica completa (desaparición del tumor) del 0 al 10% de casos<sup>1</sup>.

Tres ensayos aleatorizados en los que se ha comparado la quimioterapia neoadyuvante con la cirugía aislada (tabla 2)<sup>6-8</sup> han fallado al querer demostrar un incremento significativo de la supervivencia. Sin embargo, estos estudios son reducidos (menos de 50 pacientes en cada grupo). Como respuesta a esta incógnita sobre el valor

TABLA 2. Estudios aleatorizados comparando cirugía sola con quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía

Autor y años	Tumor	Poder calculado	Grupos	N.º pacientes	Quimioterapia	Supervivencia media	Supervivencia quimioterapia + cirugía frente a cirugía
Nygaard, 1992	Escamoso	No comunicado	Cirugía Q + C	41 50	No Cisplatino+ bleomicina	No comunicado	3% (3 años) 9% (3 años)
Roth, 1988	Escamoso	No comunicado	Cirugía Q + C	19 17	No Cisplatino+ Vind +bleomicina	9 meses 9 meses	25% (3 años) 5% (3 años)
Schlag, 1992	Escamoso	80% detec. increm. 25 a 50% en 2 años superv. 57 poder calculado por grupo	Cirugía Q + C	24 22	No Cisplatino+ 5 FU	10 meses 10 meses	No comunicado
Kelsen, 1998	Escamoso + adenocarcinoma	90% detec. increm. supervivencia media 12,5 a 17,3 meses	Cirugía Q + C	221 202	No Cisplatino+ 5-FU	16,8 meses 16,1 meses	38% (2 años) 40% (2 años) (p > 0,05)

de la quimioterapia preoperatoria, el estudio del Intergrup 0113 agrupó a 467 pacientes con adenocarcinoma o carcinoma escamoso de esófago<sup>10</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados a cirugía y a cirugía con tratamiento pre y postoperatorio con 5 FU y cisplatino. Los resultados no revelan diferencias, siendo la supervivencia media de 16 meses y la supervivencia a los 2 años del 36%.

### Quimiorradioterapia como único tratamiento

La combinación de quimioterapia y radioterapia para el tratamiento del cáncer de esófago fue inicialmente desarrollada para pacientes en los que no se podía utilizar la cirugía. El agente quimioterápico clásico ha sido el 5 FU, habitualmente en combinación con cisplatino o mitomicina C. De manera reciente, el paclitaxel ha demostrado ser efectivo en el cáncer de esófago, tanto en uso aislado como en combinación con cisplatino<sup>11</sup>. También la vino- relbina ha demostrado ser efectiva en el carcinoma escamoso, aunque menos que su predecesor, la vindesina. El uso de nuevos agentes favorecerá la aparición de ensayos futuros.

Herskovic et al<sup>12</sup> trataron a 22 pacientes de carcinoma escamoso de esófago con cisplatino y 5 FU seguido de mitomicina C y bleomicina, administrando de manera concomitante una radiación de 50 Gy. La supervivencia media fue de 22 meses, con un 28% de supervivencia a 3 años. Coia et al<sup>13</sup>, en el Fox Chase Cancer Center, trataron a 57 pacientes con cáncer de esófago en estadios I y II, tanto adenocarcinomas como carcinomas escamosos, con 60 Gy de radiación y 6 meses más con 5 FU y mitomicina C. La supervivencia a los 3 años fue del 29% usando un protocolo secuencial (5 FU y cisplatino intercalado con los 60 Gy de radiación intercalada en los ciclos de los primeros). Le Prise et al<sup>14</sup> trataron a 50 pacientes con un carcinoma escamoso de esófago y obtuvieron una supervivencia media de 13 meses, con un 36% de pacientes que alcanzaba una supervivencia de 2 años.

La combinación de paclitaxel con cisplatino<sup>15</sup> ha demostrado ser significativa, con respuestas parciales en

un 25% de los carcinomas escamosos y en un 46% de los adenocarcinomas. La duración media de la respuesta fue de 3,9 meses y la supervivencia media de 6,9 meses; no obstante, ha sido abandonada por su elevada toxicidad (el 50% requiere hospitalización y el 11% fallece por el tratamiento). Un trabajo multicéntrico reciente<sup>16</sup> recoge a un grupo de 130 pacientes sometidos a quimiorradioterapia como tratamiento único (5 FU, cisplatino y 50 Gy de radioterapia) que compara con otro grupo de 27 pacientes sometidos a radioterapia aislada. Se observa que la quimiorradioterapia definitiva permite obtener resultados significativamente mejores que la radioterapia aislada. La supervivencia los 2 años es del 39 y 20,6%, respectivamente, y la recidiva local en los 2 años siguientes al diagnóstico es del 30 y del 57,9% (p = 0,0031).

En el cáncer de esófago cervical, el tratamiento de elección es la radioquimioterapia<sup>17</sup>. Los resultados ponen de manifiesto una buena tasa de control local, aunque algunos pacientes desarrollan posteriormente metástasis a distancia. La remisión local completa tras el tratamiento es del 91% y la ausencia de recidiva en esta localización del 88%. La supervivencia actuarial a 5 años del estudio de Burmeister et al, en dos instituciones y sobre 102 pacientes, es del 55%. Se han utilizado 3 protocolos que combinan dosis y administraciones diferentes de cisplatino y 5 FU con 62,5 Gy de radiación.

### Radioterapia sin cirugía frente a radioquimioterapia

Tres estudios aleatorizados han confrontado ambas modalidades. El primero comparó la radioterapia sola con la combinación de quimioterapia (5 FU, mitomicina y bleomicina) más radioterapia en 59 pacientes con carcinoma escamoso<sup>18</sup>. No hallaron diferencias significativas entre ambos; sin embargo, los grupos eran reducidos para poder extraer conclusiones. El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>19</sup> comparó a 119 pacientes, aleatorizándolos a 40 Gy de radioterapia sola o asociada con 5-FU y mitomicina C. Con posterioridad a la terapia realizada, se evaluó a los pacientes con el fin ofrecerles una opción quirúrgica; aquellos que no fueron operados reci-

bieron una dosis extra de radioterapia de 20 a 26 Gy. El número de pacientes sometidos a cirugía fue distribuido en 2 grupos. La supervivencia media favoreció al grupo de radioquimioterapia (14,8 frente a 9,2 meses;  $p = 0,003$ ), independientemente de si se realizó o no cirugía. La supervivencia media a los 2 años fue del 27% en el grupo tratado con radioquimioterapia. Sin embargo, esta diferencia se fue acortando al alcanzar los 5 años, con supervivencias del 9 frente al 7%.

El estudio más amplio que intenta dar respuesta al mejor método no quirúrgico para tratar el cáncer de esófago fue realizado por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)<sup>20</sup>. Un análisis interno precoz halló un claro beneficio en la supervivencia a favor de la terapia combinada confirmado por un posterior informe publicado<sup>21</sup> sobre la misma serie en 1997. Un total de 123 pacientes fue aleatorizado a recibir radioterapia (64 Gy) sola o de forma combinada con dos ciclos concurrentes de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> y 5 FU 1.000 g/m<sup>2</sup> por día) en los días 1 a 4, cada cuatro semanas con 50 Gy de radioterapia seguidos de dos ciclos idénticos de quimioterapia cada 3 semanas después de la radioterapia. La supervivencia media fue de 14,1 meses en el grupo combinado frente a 9,3 meses en el de radioterapia aislada, y la supervivencia a los 5 años fue del 27 frente al 0% ( $p < 0,0001$ ), siempre a favor del grupo combinado. Otros 69 pacientes, que no participaron del ensayo aleatorizado pero fueron sometidos también a la terapia combinada de radioterapia y quimioterapia, obtuvieron resultados similares a los del grupo del ensayo. La incidencia de metástasis a distancia a los 2 años fue del 37% en el grupo de radioterapia frente a sólo el 21% en el de terapia combinada ( $p = 0,0017$ ).

En un intento por mejorar la eficacia de la terapia no quirúrgica demostrada por el ensayo de la RTOG<sup>21</sup>, el Intergrup<sup>22</sup> designó un estudio quimioterápico en fase II seguido de una concurrencia de quimioterapia y radioterapia a alta dosis en carcinomas escamosos. Un total de 37 pacientes fue tratado con 3 ciclos mensuales de 5 FU y cisplatino seguido de la combinación de cisplatino y 5 FU combinado con 64,8 Gy de radioterapia (una dosis mayor a la administrada con quimioterapia en el ensayo RTOG). La supervivencia media (20 meses) fue sensiblemente mejor a la de los ensayos precedentes. Además, la toxicidad fue excesivamente elevada, con 6 muertes debidas al tratamiento, por lo que debió ser abandonado a causa de su elevada toxicidad (tabla 3).

Dos importantes conclusiones se pueden extraer de

estos ensayos. En primer lugar, la terapia combinada es mejor al uso de la radioterapia sola cuando no se utiliza la cirugía. En segundo lugar, cuando no hay opción a cirugía, la quimiorradioterapia combinada parece tener unos resultados de supervivencia similares a los obtenidos por las series más optimistas que emplean sólo cirugía. Sin embargo, no podemos saber si el tratamiento quirúrgico es igual o mejor a la quimiorradioterapia sin cirugía, pues nunca se ha realizado un correcto ensayo aleatorizado comparado. Estudios retrospectivos han intentado comparar distintos protocolos quirúrgicos y no quirúrgicos, pero todos ellos adolecen de la parcialidad que surge cuando se intenta comparar grupos de pacientes cuyo tratamiento asignado está fuertemente relacionado con otros factores pronósticos que influyen desde fuera.

Un trabajo reciente de Cooper et al<sup>11</sup> afirmó que el tratamiento combinado de radioquimioterapia (cisplatino y 5 FU con y 50 = Gy en 25 sesiones) aplicado en 134 pacientes obtuvo mejores resultados que la radioterapia aislada, que se aplicó en 62 pacientes (64 Gy en 32 sesiones). La supervivencia a los 5 años en el grupo combinado fue del 26%, frente al 0% en el segundo. La persistencia de enfermedad después del tratamiento es la causa más frecuente de malos resultados. Ésta se observa en 26% de pacientes del grupo que recibe tratamiento combinado y en el 37% del que recibe sólo radioterapia.

### Quimiorradioterapia neoadyuvante

Existen muchas ventajas potenciales en la utilización de un tratamiento multifactorial en el carcinoma de esófago, incluyendo cirugía, radioterapia y quimioterapia. Como hemos citado con anterioridad, la combinación de quimioterapia y radioterapia, en ausencia de cirugía, permite mejores resultados en comparación con la radioterapia aislada, principalmente en la reducción de metástasis a distancia. Éste es un factor razonable para asociar radioquimioterapia y cirugía. Tras la radioquimioterapia, la probabilidad de que queden restos tumorales en el esófago es alta, por lo que la resección quirúrgica contribuye a mejorar los resultados terapéuticos al extirpar el tumor residual y mejorar la supervivencia. Se han realizado numerosos estudios en los que se evalúa la quimiorradioterapia seguida de cirugía en adenocarcinomas y carcinomas escamosos de esófago<sup>23-33</sup>. La mayoría han utilizado

TABLA 3. Quimiorradioterapia como único tratamiento

Autor y años	Tumor	N.º de pacientes	Quimioterapia	Radioterapia	Supervivencia media	% supervivencia (años)
Herskovic, 1988	Carcinoma escamoso	22	5 FU + cisplatino mitoC + óleo	50 Gy	22 meses	28% (3 años)
Coia, 1991	Carcinoma escamoso + adenocarcinoma	57	5 FU + mitomic	60 Gy		29% (3 años)
Le Prise, 1995 Minski, 1996	Carcinoma escamoso Carcinoma escamoso + adenocarcinoma	50 37	5 FU + cisplatino 5 FU + cisplatino	20 Gy 64,8 Gy	13 meses 20 meses	36% (3 años)
Coia, 2000	Carcinoma escamoso + adenocarcinoma	131	5 FU + cisplatino	50 Gy		39% (3 años)
Birmeister, 2000	Carcinoma escamoso E. cervical	101	5 FU + cisplatino	62,5 Gy		55% (5 años)

tanto 5 FU más cisplatino como 5 FU más mitomicina C; la radioterapia asociada osciló entre los 30 y los 60 Gy, con una supervivencia media entre 12 y 24 meses. La desaparición completa de la lesión se observó sólo en el 25% de los pacientes, lo que refuerza el valor de la cirugía tras una radioquimioterapia inicial.

Los 2 trabajos más recientes no aleatorizados pertenecen al Johns Hopkins Oncology Center y a la Universidad de Pittsburgh. Forastiere et al<sup>33</sup> trataron a 50 pacientes con cisplatino (26 mg/m<sup>2</sup> por día en infusión continua en los días 1 a 5 y 26 a 30) y 5 FU (300 mg/m<sup>2</sup> por día en infusión continua en los días 1 a 30) simultáneamente con 44 Gy (2 Gy/fx en 22 fracciones diarias) seguido de la esofagectomía quirúrgica. El 94% de los pacientes fueron sometidos a cirugía y el 40% tuvo una remisión completa ante el estudio anatomopatológico. La toxicidad fue significativa, con un grado 3 o 4 de neutropenia en el 60%, y hubo una muerte por sepsis durante la quimiorradiación. La supervivencia media fue de 31,3 meses (58% a los 2 años), superior a la mayoría de los estudios. Estos datos deben ser confirmados en futuros ensayos aleatorizados.

Posner et al<sup>32</sup> trataron a 44 pacientes con un adenocarcinoma potencialmente resecable de la unión gastroesofágica o un carcinoma escamoso esofágico con 5 FU (300 mg/m<sup>2</sup> por día desde el día 1 al 28) cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup> por día en los días 1 a 5 y 24 a 28) e interferón alfa (3 millones unidades/m<sup>2</sup> i.v. en los días 1 a 25 y 24 a 28 y QOD subcutáneo los días 6 a 23) asociado a 40-45 Gy de radioterapia. La supervivencia media fue de 27 meses y la toxicidad fue considerada como tolerable. Los autores concluyen afirmando que su protocolo les parece efectivo, pero el valor del interferón alfa permanece incierto.

Un trabajo reciente de Heath et al<sup>34</sup> obtiene una excelente tasa de supervivencia con bajas dosis preoperatorias de 5 FU y cisplatino y con radioterapia (44 Gy). Los autores incluyen a 42 pacientes, de los que 39 fueron operados con posterioridad. De ellos, 29 presentaron respuesta al tratamiento (11 pacientes una respuesta completa y 18 mejoraron la estadificación). La supervivencia a 2 años fue del 91% en los pacientes con una respuesta completa y sólo del 51% en los que existe un tumor residual en la pieza reseada. Éstos asocian al tratamiento neoadyuvante modernos quimioterápicos, como paclitaxel asociado a cisplatino como tratamiento adyuvante posterior a la cirugía.

Una reciente revisión<sup>16</sup> multicéntrica realizada en 63 instituciones diferentes y con 400 pacientes estudió los

beneficios de la quimiorradioterapia neoadyuvante. Uno de los grupos (49 pacientes) recibió quimiorradioterapia neoadyuvante. Los autores concluyen afirmando que no existe un incremento significativo de la supervivencia a los 2 años entre el grupo tratado con quimiorradioterapia preoperatoria (47%) y el de quimiorradioterapia definitiva (35%) ( $p = 0,23$ ).

#### Estudios aleatorizados de quimiorradioterapia más cirugía frente a cirugía aislada

En 5 ensayos aleatorizados se ha comparado la radioquimioterapia coadyuvante más cirugía frente a cirugía aislada (tabla 4)<sup>5,35-38</sup>. El más amplio de estos ensayos no logró el tamaño de la muestra marcado como objetivo, por lo que tuvo menos poder del que se pretendía<sup>36</sup>.

El estudio francés de Le Prise et al<sup>35</sup> aleatorizó a 86 pacientes con carcinoma escamoso de esófago, atribuyendo un grupo a cirugía aislada y otro a 5 FU (600 mg/m<sup>2</sup> diarios en infusión continua en los días 2 a 5 y 22 a 25), cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> i.v. en los días 1 y 21) y radioterapia (20 Gy en 10 sesiones durante 10 días de forma preoperatoria). La supervivencia actuarial a los 3 años fue del 19% en el grupo de quimiorradioterapia frente al 14% para el de cirugía aislada, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El estudio ya citado de Nygaard<sup>5</sup> fue un estudio comparativo con cuatro grupos en el que se utilizaron diferentes combinaciones de terapia preoperatoria. La relación entre los grupos de quimiorradioterapia y cirugía con el de cirugía aislada reveló un incremento del 9 al 17% ( $p = 0,3$ ), sin que se apreciaran diferencias significativas a los 3 años. El poder del cálculo no se ha descrito, pero estos dos grupos contienen menos de 50 pacientes cada uno. El estudio está demasiado lejos de revelar un verdadero efecto terapéutico y, además, posee un bajo nivel de resecciones curativas cuando se compara con otros estudios similares<sup>36</sup>.

El estudio de la Universidad de Michigan<sup>37</sup> incluye a pacientes con ambos tipos de tumores: adenocarcinomas (75%) y carcinomas escamosos (25%). Todos fueron aleatorizados, bien con cirugía aislada (esofagectomía transhiatal), bien con una pauta preoperatoria de cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 a 5 y 17 a 21), vinblastina (1 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 a 4 y 17 a 20), 5 FU (300 mg/m<sup>2</sup> en los días 1-21) y radioterapia (1,5 Gy 2 veces al día en los días 1 a 5, 8 a 12 y 15 a 19). La supervivencia media

TABLA 4. Radioterapia aislada frente a quimioterapia

Autor y año	Tumor	Grupos	N.º de pacientes	Quimioterapia	Radioterapia	Supervivencia media	% supervivencia (años)
Araujo, 1991	Escamoso	RT	20	No	—	No diferencias	No diferencias
Al-Sarraf, 1997	Escamoso	RT+ QT	39	5 FU + M + B	—	—	—
	+ adenocarcinoma	RT	60	No	64 Gy	9,3 meses ( $p = 0,03$ )	0%
Smith, 1998	Escamoso	RT + QT	63	5 FU + cisplatino	50 Gy	14,1 meses	25% (5 años)
	+ adenocarcinoma	RT	59	No	40 Gy	9,2 meses	7% (5 años)
		RT + QT	60	5 FU + M	40 Gy	14,8 meses	27% (2 años)
Cooper, 1999	Escamoso	RT	62	No	64 Gy	—	9% (5 años)
	+ adenocarcinoma	RT + QT	134	5 FU + cisplatino	64 Gy	—	0%
							25% (5 años)

TABLA 5. Ensayos no aleatorizados prospectivos de quimiorradioterapia preoperatoria más cirugía

Autor y años	Tumor	N.º de pacientes	Radiación	Quimioterapia	Supervivencia media	% supervivencia (años)
Franklin, 1983 Naunheim, 1992	Escamoso Escamoso + adenocarcinoma	30 47	30 Gy 30-36 Gy	5 FU + mitomic 5 FU + cisplatino	12 meses 23 meses	No consta 47% (2 años)
Seydel, 1988	Escamoso	42	30 Gy	5 FU + cisplatino	No consta	40% (3 años) 15% (2 años) 7,5% (2 años)
Urba, 1992 Keller, 1995	Adenocarcinoma Adenocarcinoma	24 50	49 Gy 60 Gy	5 FU + cisplatino 5 FU + mitomic	11 meses 17 meses	No consta 57% (1 año) 27% (2 años)
Forastiere, 1993	Escamoso + adenocarcinoma	43	37-43 Gy	5 FU + cispl + vinblast	29 meses	34% (5 años)
Poplin, 1987	Escamoso	113	30 Gy	5 FU + cisplatino	12 meses	28% (2 años) 16% (3 años)
Leichman, 1984 Ganem, 1997	Escamoso Escamoso + adenocarcinoma	21 47	30 Gy 20 Gy	5 FU + cisplatino 5-FU + cispl + hidroxiurea	18 meses 25 meses	No consta 51% (2 años)
Posner, 1998	Escamoso + adenocarcinoma	44	40-45 Gy	5-FU + cispl + IPN	27 meses	52% (2 años)
Forastiere, 1997	Escamoso + adenocarcinoma	50	44 Gy	5-FU + cisplatino	31 meses	58% (2 años)
Heath, 2000	Escamoso + adenocarcinoma	39	44 Gy	5-FU + cisplatino	31 meses	62% (2 años) T0:91%
Coia, 2000	Escamoso + adenocarcinoma	49	50 Gy	5-FU + cispl + mitomic	No consta	47,7% (2 años)

aproximada fue de 17 meses en ambos grupos y la supervivencia a 3 años mejoró con la terapia combinada, reduciéndose el riesgo de recidiva locoregional. Ésta se produjo en el 19% del grupo de terapia combinada y en el 39% del de cirugía aislada ( $p = 0,039$ ).

El estudio de Walsh et al.<sup>38</sup> adquiere una cierta importancia, hasta el punto de llegar a marcar un cierto punto de inflexión en la pauta terapéutica del cáncer de esófago. Compara cirugía aislada con cirugía asociada a 5 FU (15 mg/kg en los días 1 a 5) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> en el séptimo día) preoperatorios administrados de forma concomitante con radioterapia (40 Gy administrados en 15 sesiones durante 3 semanas en pacientes con adenocarcinoma). De los 113 pacientes aleatorizados, 11 fueron excluidos por la morbilidad ocasionada. La supervivencia media (16 frente a 11 meses;  $p = 0,01$ ) y la supervivencia a 3 años (32 frente al 6%) favorecieron siempre al grupo de tratamiento combinado frente al de cirugía aislada. Sin embargo, la interpretación de ese estudio debe hacerse con reservas, debido al reducido número de pacientes, a un seguimiento corto, a los diferentes procedimientos quirúrgicos utilizados, a las estadificaciones preoperatorias incompletas, a la finalización prematura, a los análisis previos no planificados y al gran número de efectos indeseables en el grupo combinado. Se necesitan nuevos ensayos y un mayor seguimiento para poder afirmar que el tratamiento radioquimioterápico es mejor que la cirugía aislada.

Bosset et al.<sup>36</sup> presentan 282 pacientes afectados de carcinoma escamoso de esófago aleatorizados a cirugía aislada frente a cisplatino preoperatorio (80 mg/m<sup>2</sup> en los días 0 a 2 antes de cada sesión de radiación) y radioterapia (37 Gy divididas en 2 sesiones de una semana separadas por otras dos semanas). El estudio fue diseñado con un poder predictivo del 80% para detectar un incremento de supervivencia a 5 años del 15 al 25%, exigien-

do una muestra de 320 pacientes. El estudio debió finalizarse de forma precoz debido a un alto y anticipado incremento de mortalidad postoperatoria en el grupo de terapia combinada. La supervivencia media fue idéntica (8,6 meses) en ambos grupos, al igual que la supervivencia a los 3 años. Sin embargo, el período libre de enfermedad postoperatoria fue significativamente mayor en el grupo del tratamiento combinado ( $p = 0,03$ ). Se utilizó un programa bastante atípico con un único fármaco quimioterápico.

En estudios posteriores se han obtenido mejores resultados, tanto en la cirugía aislada como en la radioquimioterapia neoadyuvante. Heitmiller et al.<sup>39</sup> trataron a 2 grupos de 50 pacientes, uno con quimioterapia (cisplatino 26 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1 a 5 y 26 a 30; 5 FU 300 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1 a 30, y radioterapia concurrente con 44 Gy) seguido de esofagectomía, y otro al que asociaron taxol como tratamiento adyuvante, y lo compararon con otra serie histórica de cirugía aislada. Dos pacientes fallecieron antes de la cirugía. La supervivencia media en ambos grupos fue de 31 meses. La supervivencia a los 5 años fue del 36%, frente a sólo el 18% en el grupo de cirugía aislada.

Chidel et al.<sup>40</sup>, en un estudio retrospectivo en el que compararon la cirugía aislada y el tratamiento neoadyuvante con cisplatino, 5 FU y radioterapia, sobre 154 pacientes, con un seguimiento medio de 34,7 meses, obtuvieron una supervivencia de 3 años libre de enfermedad equiparable en ambos grupos (38 y 41%). Aunque el tratamiento neoadyuvante no pareció tener efecto sobre la diseminación a distancia, sí que tuvo grandes efectos locales, ya que tras la radioquimioterapia la tasa de ausencia de recidiva local fue del 90%, frente al 64% tras cirugía aislada ( $p < 0,001$ ). La mortalidad postoperatoria en el primer grupo (15,7%) también fue mayor que en el segundo (5,9%) ( $p = 0,5$ ).

TABLA 6. Estudios aleatorizados comparando cirugía sola con quimiorradioterapia preoperatoria seguida de cirugía

Autor y año	Tumor	Poder calculado	Grupos	N.º de pacientes	Quimioterapia	Supervivencia media	Supervivencia QT + cirugía frente cirugía
Nigaard, 1992	Escamoso	No reportado	Cirugía QT + XRT + cirugía	41 47	No Cispl + Bleo + 35 Gy	No reportado	9% (3 años) (p = 0,3)
Bosset, 1997	Escamoso	80% detec. mejora 5 años 15 y 25%	Cirugía QT + XRT + cirugía	139 143	No Cisplatino + 37 Gy	18,6 meses ambos	21% (3 años) No reportado
Le Prise, 1994	Escamoso	80% detec mejora 2 años 10 y 30% cierre prec.	Cirugía QT + XRT + cirugía	45 41	No Cispl + 5 FU + 20 G	12 meses ambos	14% (3 años) (p = NS)
Urba, 1997	Escamoso + adenocarcinoma	No reportado	Cirugía QT + XRT + cirugía	50 50	No Cispl + 5 FU + 45 Gy	17 meses ambos	19% (3 años) 15% (3 años) (p = 0,07)
Walsh, 1996	Adenocarcinoma	80% detec. mejora 2 años 23 y 43%	Cirugía QT + XRT + cirugía	55 58	No Cispl + 5 FU + 40 Gy	16 meses a 11 meses	32% (3 años) 6% (3 años) (p = 0,01)
Chidel, 1999	Escamoso + adenocarcinoma	No reportado	Cirugía QT + XRT + cirugía	79 75	No Cispl + 5 FU + — Gy	31 meses ambos	32% (3 años) 38% (3 años) (p = 0,07)
Heitmiller, 2000	Escamoso + adenocarcinoma	No reportado	Cirugía QT + XRT + cirugía	50 50	No Cispl + 5 FU + 44 Gy	31 meses ambos	41% (3 años) 18% (5 años) (p = 0,01)
							36% (5 años)

### Radioquimioterapia aislada frente a cirugía aislada y nuevos protocolos

En el Tom Baker Cancer Center de Canadá<sup>41</sup> se efectuó una comparación de 2 grupos retrospectivos tratados con radioquimioterapia aislada (mitomicina C; 5 FU y leucovorín junto a 50-60 Gy de radiación) y cirugía aislada, con 82 y 81 pacientes, respectivamente. Los resultados revelaron que la primera opción es tan efectiva en el tratamiento del cáncer de esófago como la segunda. La tasa de remisión completa fue del 68% tras quimiorradioterapia (confirmación clínica) y del 83% tras esofagectomía (confirmación anatopatológica). La tasa de recidiva local a los 5 años fue del 59% tras quimiorradioterapia y 51% tras esofagectomía. La tasa de permanencia libre de enfermedad y de supervivencia a los 5 años fue del 23 y del 25% en el grupo de radioquimioterapia y del 21 y 23%, respectivamente, en el grupo de cirugía aislada. Por tanto, no se encontraron diferencias en el control de la enfermedad y en la supervivencia entre ambos grupos.

La mejoría en las tasas de supervivencia y control de la enfermedad en protocolos de radioquimioterapia ha permitido iniciar una línea sólida de nuevas propuestas terapéuticas. De ellas queremos destacar la del Radiation Therapy Oncology Group, que se hace efectiva en el ensayo de Wilson<sup>42</sup>. Dirigida a cualquier tipo histológico de cáncer de esófago, propone realizar la esofagectomía quirúrgica sólo en aquellos pacientes que, tras tratamiento radioquimioterápico, presenten biopsia endoscópica positiva, regresión menor del 75% tras evaluación por TAC torácica o, finalmente, si se trata de una recidiva local resecable. Así, ante cualquier estadio T y N, con M<sub>0</sub> (enfermedad presumiblemente curativa) no se realiza cirugía de entrada y, siendo apto para recibir radioquimioterapia, se incorpora al ensayo. El tratamiento incluye 3 ciclos de 5 FU y cisplatino y 50 Gy de radiación en 25 sesiones que se inicien en el segundo ciclo. Se deja la cirugía sólo para los tres supuestos descritos. Así, se trató a 32 pacientes con una respuesta

histológica completa en el 77% (el 95% se hallaba entre unos límites de respuesta del 58 y 90%). Se apreció una toxicidad atribuida al tratamiento de grado 3 en 31 casos y de grado 4 en sólo 3 casos. El seguimiento mínimo ha sido de 12 meses y la supervivencia media específica de 16,1 meses para todos los pacientes, independientemente del tipo histológico (17 escamosos y 12 adenocarcinomas). La esofagectomía se realizó en seis de los 15 supervivientes y en cinco de los 17 fallecidos. Los autores concluyen afirmando que es posible tratar el cáncer de esófago con radioquimioterapia y esofagectomía selectiva, consiguiendo la preservación del órgano en la mayoría de los supervivientes a largo plazo.

### Conclusiones

¿Cómo debemos interpretar los resultados al valorar el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de esófago? Un primer aspecto a tener presente es que a menudo se agrupan juntos el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso, que son enfermedades diferentes que ocurren en pacientes con marcadas diferencias y distinta morbilidad.

Los datos obtenidos de esta revisión apoyan ciertas conclusiones:

1. La cirugía aislada, en la mayoría de los pacientes, no es un tratamiento curativo, incluso cuando se realiza con esa finalidad.
2. Tanto la radioterapia como la quimioterapia presentan una actividad real contra el cáncer de esófago.
3. La combinación de quimioterapia y radioterapia, usadas en pautas terapéuticas sin cirugía, parece presentar una efectividad superior a la radioterapia aislada y puede ser administrada con una toxicidad tolerable.
4. No se han realizado estudios adecuados para demostrar la posible efectividad de radioterapia preoperatoria aislada.

5. La quimioterapia preoperatoria con 5 FU más cisplatino, seguida de cirugía, probablemente ofrecerá escasos resultados respecto a la realización exclusiva de cirugía. No obstante, se están ensayando nuevos fármacos con el intento de descubrir agentes más efectivos.

A pesar de estas primeras conclusiones, no podemos dar una respuesta clara y real a la cuestión de si la terapia combinada preoperatoria (quimiorradiación) más cirugía es superior a la cirugía aislada. ¿Cómo interpretar los ensayos aleatorizados realizados sobre el tema? Unos no revelan ningún beneficio y otros tienen escaso poder estadístico o sufren debilidades que no permiten obtener conclusiones acerca de su beneficio. El ensayo de Walsh<sup>38</sup>, que revela evidentes beneficios, adolece de algunos defectos, como ya hemos visto, particularmente un escaso seguimiento, y se requerirían estudios adicionales antes de recomendar de forma estandarizada el tratamiento neoadyuvante para todos los pacientes con un cáncer de esófago operable. Al respecto, cabe citar que los miembros del Gastrointestinal Intergroup in the United States están realizando actualmente un ensayo multiinstitucional para refrendar o replicar el trabajo de Walsh. El número de pacientes previstos es de 600<sup>43</sup>.

¿Cuáles deben ser los objetivos relevantes que deben ser examinados? Creemos que un incremento absoluto del 10% en el promedio de supervivencia sería un objetivo alcanzable y clínicamente importante, como se ha demostrado en otras enfermedades como el cáncer de mama o colon. Recientemente se han puesto en marcha ensayos que pueden proporcionarnos respuestas a las cuestiones formuladas en la terapia neoadyuvante. En 1997, el Cancer y Leucemia Group B (CALGB) inició un estudio para valorar la radioquimioterapia neoadyuvante (cisplatino y 5 FU concomitante con radioterapia) más cirugía frente a cirugía aislada en el adenocarcinoma y carcinoma escamoso de esófago. El ensayo se ha planeado con un poder del 90% para detectar un incremento de supervivencia a los 5 años del 20 al 32%. Se necesitan 500 pacientes y 5 años para realizarlo.

Trabajos más recientes siguen la misma línea, con afirmaciones aún más generales. Stein et al<sup>44</sup> afirman que los ensayos prospectivos han demostrado que la radioterapia y la quimioterapia postoperatoria adyuvante no aportan resultados convincentes en cuanto a la supervivencia, después de una resección tumoral completa en el tumor de esófago, de la unión gastroesofágica o gástrico. No existen datos fiables y concluyentes sobre el papel de la terapia neoadyuvante; sin embargo, ésta puede reducir la masa tumoral en muchos pacientes. Otros estudios aleatorizados han demostrado que, comparado con la resección quirúrgica primaria, un tratamiento multifactorial no comporta un beneficio en supervivencia en los pacientes en que locoregionalmente el tumor es resecable de entrada. Por el contrario, en pacientes con tumores locoregionales avanzados y en los que, por tanto, la resección quirúrgica completa de entrada parece improbable, el tratamiento neoadyuvante favorece la posibilidad de que la resección quirúrgica posterior pueda realizarse. Pero sólo aquellos pacientes con una buena respuesta anatomo-patológica al tratamiento preoperatorio parecen beneficiarse de ese protocolo. En consecuencia, en un

futuro, los progresos en la supervivencia media de los pacientes con cáncer de esófago, estómago y unión gastroesofágica deberán ajustarse a tratamientos a medida, en función de su localización concreta, estadio y todos los factores pronósticos que puedan influir.

En cuanto a tratamiento quimioradioterápico adyuvante (postoperatorio), se han presentado recientemente los resultados del grupo multicéntrico de McDonald et al<sup>45</sup>. El ensayo aplica 5 FU más leucovorín durante 5 días consecutivos, seguidos de 2 ciclos más de las mismas dosis asociados a 45 Gy de radiación, y posteriormente se practica la resección quirúrgica. En el otro grupo del estudio se efectúa sólo cirugía. Aplicado a un grupo aleatorizado de 603 pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica, la supervivencia media fue del 60% para los del tratamiento combinado y del 50% para los sometidos sólo a cirugía ( $p = 0,03$ ), con una media de seguimiento de 33 meses. El período libre de enfermedad fue de 32 meses para los primeros y 20 meses para los segundos. Este histórico ensayo es el primero que demuestra con claridad la efectividad del tratamiento adyuvante en tumores gástricos. No existen ensayos aleatorizados similares a éste con respecto al cáncer de esófago.

Algunas conclusiones a sumar a las ya enumeradas y que refuerzan la línea del tratamiento neoadyuvante del cáncer de esófago son las que aporta Goldberg<sup>43</sup>:

1. Varios fármacos son activos en el tratamiento del cáncer gastroesofágico, pero no podemos aun afirmar cuál de ellos es "el mejor protocolo o asociación".

2. El tratamiento adyuvante con 5 FU, leucovorín y radioterapia tras la cirugía del cáncer gastroesofágico mejora modestamente la supervivencia media a la aportada por la cirugía sola.

3. El tratamiento preoperatorio (neoadyuvante) en el cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica es prometedor, pero el beneficio real no se conoce exactamente.

Ginsberg<sup>46</sup>, tras revisar el estado actual de la cuestión, afirma que las posibilidades actuales válidas para el tratamiento del cáncer de esófago son:

– Cirugía inicial protocolizada con o sin terapia combinada.

– Quimiorradioterapia.

– Quimiorradioterapia seguida de cirugía muy exhaustiva para resear el tumor local no eliminado por la terapia combinada.

A pesar de los múltiples estudios y diferentes pautas de tratamiento, la posibilidad de curación del cáncer de esófago es del 20%, existiendo diferencias según los protocolos terapéuticos aplicados. El futuro reside en conocer mejor la biología molecular del tumor y plantear estudios prospectivos multicéntricos con terapias combinadas, sin olvidarnos de tratar precozmente las enfermedades favorecedoras.

En esta línea de trabajo, la Unidad de Cirugía Gastroesofágica del Hospital de Girona está trabajando en un protocolo de quimioterapia preoperatoria, ya que consideramos que es la mejor opción terapéutica actual.

## Bibliografía

1. Forastiere A, Urba S. Combined modality therapy for cancer of esophagus. *Princ Pract Oncol Updates* 1996;10:1-15.
2. Mei W, Xiang-Zhi G, Weibo Y. Randomized clinical trial on the combination of the preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report of 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:325-7.
3. Gignoux M, Russel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Favre JP, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer. Results of a study of the EORTC. *World J Surg* 1987;11:426-32.
4. Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153:690-2.
5. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, et al. Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized multicenter study of preoperative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16:1104-10.
6. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992;24:108-13.
7. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Cirurgische Arbeitgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Studie Group. *Arch Surg* 1992;127:1446-50.
8. Roth JA, Pass HI, Flanagan NM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:242-8.
9. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.
10. Kelsen DP. Neoadjuvant therapy of esophageal cancer. *Cancer J Sci Am* 1997;3:137-9.
11. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, McDonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group. JAMA* 1995;281(17):1623-7.
12. Herskovic A, Leichman L, Lattin P, Han I, Ahmad K, Leichman G, et al. Chemoradiation with and without surgery in the thoracic esophagus: the Wayne State experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:655-62.
13. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Long term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36.
14. Le Prise EA, Meunier BC, Etienne PL, Julianne VC, Gedouin DM, Raoul JL, et al. Sequential chemotherapy and radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1995;75:430-4.
15. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, Costa F, Heelan R, Huang Y, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6(5):316-23.
16. Coia LR, Minsky BD, Berkey BA, John MJ, Haller D, Landry J, et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study. *J Clin Oncol* 2000;18(3):455-63.
17. Burmeister BH, Dickie G, Smithers BM, Hodge R, Morton K. Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(2):205-8.
18. Araujo CM, Souhami L, Gil R, Carvalho R, García JA, Froimtchuk MJ, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67:2258-61.
19. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol* 1998;42:269-76.
20. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, 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.
21. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, 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.
22. Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, Pisansky TM, Ginsberg R, Benson A. Neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus: a preliminary analysis of the phase II intergroup trial 0122. *J Clin Oncol* 1996;14:49-155.
23. Franklin R, Steiger Z, Vaishampayan G, Asfaw I, Rosenberg, Loh J, et al. Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983;51:1062-71.
24. Naunheim KS, Petruska P, Roy TS, Andrus CH, Johnson FE, Schlueter JM, et al. Preoperative chemotherapy and radiotherapy for esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:887-95.
25. Seydel HG, Leichman L, Byhardt R, Cooper J, Herskovic A, Libnack J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus: a RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(1):33-5.
26. Urba SG, Orringer MB, Pérez-Tamayo C, Bromberg J, Forastiere A. Concurrent preoperative chemotherapy and radiation therapy in localized esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 1992;69:285-91.
27. Keller SM, Coia LR, Ryan L, Dang P, Vaught DJ, Diggs C, et al. Chemoradiation followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction: results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1995;14:463.
28. Forastiere AA, Orringer MB, Pérez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993;11:1118-23.
29. Poplin E, Fleming T, Leichman L, Seydel HG, Steiger Z, Taylor S, et al. Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus. A Southwest Oncology Group Study (SWOG-81137). *J Clin Oncol* 1987;5:622-8.
30. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984;2:75-9.
31. Ganem G, Dubray B, Raoul Y, Colin P, Bardet E, Douillard JY, et al. Concomitant chemoradiotherapy followed, where feasible, by surgery for cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1997;15:701-11.
32. Posner MC, Gooding WE, Landreneau RJ, Rosenstein MM, Clarke MR, Peterson MS, et al. Preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer J Sci Am* 1998;4:237-46.
33. Forastiere AA, Heitmiller RF, Lee DJ, Zahurak M, Abrams R, Kleinberg L, et al. Intensive chemoradiation followed by esophagectomy, by squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer J Sci Am* 1997;3:144-52.
34. Heath E, Burtness B, Heitmiller RF, Salem R, Kleinberg L, Kniseley JP, et al. Phase II evaluation of preoperative chemoradiation and postoperative adjuvant chemotherapy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2000;18:868-77.
35. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy. Radiation therapy and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-84.
36. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Surg* 1997;337:161-7.
37. Urba S, Orringer M, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. A randomized trial comparing surgery (S) to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients (pts) with resectable esophageal cancer (CA): updated analysis. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997;16:983.
38. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
39. Heitmiller RF, Forastiere AA, Kleinberg L, Zahurak M. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery for resectable esophageal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000;155:95-104.
40. Chidell MA, Rice TW, Adelstein DJ, Kupelian PA, Suh JH, Becker M. Resectable esophageal carcinoma: local control with neoadju-

- vant chemotherapy and radiation therapy. Radiology 1999;213 (1):67-72.
- 41. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the Results of Surgical Treatment of Advanced Squamous Esophageal Carcinoma during 15 consecutive years. Ann Surg 2000;232(2):235-2.
  - 42. Chan A, Wong A. Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as a surgical resection in localized esophageal carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:265-70.
  - 43. Wilson KS, Lim JT. Primary chemo-radiotherapy and selective oesophagectomy for oesophageal cancer: goal of cure with organ preservation. Radiother Oncol 2000;54:129-34.
  - 44. Goldberg RM. Gastroesophageal cancers: forward motion? Am Soc Clin Oncol 2000;1092-911:504-510.
  - 45. Stein HJ, Sendler A, Fink U, Siewert JR. Multidisciplinary approach to oesophageal and gastric cancer. Surg Clin North Am 2000;80:659-82.
  - 46. McDonald J, Smalley S, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, 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.
  - 47. Ginsberg RJ. Options in adenocarcinoma of the esophagus: Which quarterback? The palliative and potentially curative benefits that result from surgery. Am Soc Clin Oncol 2000;1092-9118/00/511-515.