



THAI SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย

**เอกสารประกอบการประชุมวิชาการ
การประชุมใหญ่สามัญประจำปี
ครั้งที่ 12 พ.ศ. 2551**

**วันที่ 17 - 19 ตุลาคม 2551
โรงแรม The Zign พัทยา จังหวัดชลบุรี**

Multimodality management for esophageal carcinoma
การดูแลรักษาผู้ป่วย esophageal carcinoma
ด้วยยาเคมีบำบัด

แพทย์หญิงภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์
หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

Multimodality management for esophageal carcinoma

การดูแลรักษาผู้ป่วย esophageal carcinoma ด้วยยาเคมีบำบัด

ผศ.พญ.ภัทรทิพย์ สรรพวีรวงศ์
หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

โรคมะเร็งหลอดอาหารมีอุบัติการณ์ทั่วโลกเป็นจำนวน 3.2 ในเพศชาย และ 0.9 ในเพศหญิง ต่อประชากร 100,000 รายในแต่ละปี ในขณะที่ภาคใต้ของประเทศไทยพบผู้ป่วยจำนวนมากที่สุดในประเทศ โดยมีจำนวนถึง 8.1 ในเพศชาย และ 1.8 ในเพศหญิง ต่อประชากร 100,000 รายในแต่ละปี¹ ปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วที่สุดในโลกถึง 400% เมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นอย่างมากระยะนี้ ปัจจัยเสี่ยงที่พบว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งหลอดอาหารแต่ละชนิดเรียงตามลำดับจากมากไปน้อยที่สุดได้แก่

- มะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma :

บุหรีและแอลกอฮอล์ > อาหารและภาวะโภชนาการ > การติดเชื้อ H.pylori, GERD, ประวัติครอบครัว > ความอ้วน

- มะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma :

GERD และความอ้วน > บุหรี > อาหารและภาวะโภชนาการ > แอลกอฮอล์, ประวัติครอบครัว > การติดเชื้อ H.pylori

การรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารในปัจจุบันมีความจำเป็นต้องอาศัยการรักษาด้วยวิธีสหสาขาเป็นอย่างมากโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่เฉพาะที่ (locoregional disease) ที่สามารถทำการผ่าตัดได้ (operable esophageal cancer) หรือมีแนวโน้มที่จะผ่าตัดได้ (potentially resectable) เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุดแก่ผู้ป่วย แนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานยังมีความหลากหลาย และยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าวิธีใดเป็นการรักษาที่ดีที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารกลุ่มนี้ โดยถึงแม้ว่าการผ่าตัดยังคงเป็นการรักษาหลัก แต่คำถามในปัจจุบันที่ยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจนมีหลายประเด็น ตัวอย่างเช่น

- บทบาทของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ไม่ว่าจะเป็น pre-operative, post-operative หรือให้ทั้ง pre- และ post-operative (peri-operative therapy)

- บทบาทของการรักษาเสริมด้วย chemoradiation (CRT) ไม่ว่าจะเป็น pre-operative หรือ post-operative

- การสามารถเลี่ยงการผ่าตัดโดยทดแทนด้วย chemoradiation เลยได้หรือไม่

ในบทความนี้จะอภิปรายในประเด็นต่างๆเหล่านี้ และยกตัวอย่างการศึกษาที่สนับสนุนหรือคัดค้านในส่วนที่เกี่ยวข้อง มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant chemotherapy)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังที่ผ่าตัดได้โดยใช้ adjuvant chemotherapy สามารถแบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ ได้ดังนี้

1. Neoadjuvant chemotherapy (Pre-operative chemotherapy)

ประโยชน์ของการให้ pre-operative chemotherapy คือ การลดขนาด (downsizing) ของก้อนมะเร็งก่อนการผ่าตัด ซึ่งจะช่วยให้ศัลยแพทย์มีโอกาสดำตัดแบบ curative resection (R0) ได้เพิ่มขึ้น และยังเป็นกำจัดการ micro-metastatic disease และทำให้ควบคุมการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้ดีขึ้น นอกจากนี้ผลของการรักษาด้วย pre-operative chemotherapy ยังช่วยแสดงให้เห็นถึง tumor sensitivity ต่อ chemotherapy ในผู้ป่วยรายนั้นๆ และผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดได้ดีกว่าการให้หลังผ่าตัด ส่วนข้อจำกัดของ pre-operative chemotherapy มีได้แก่ การเพิ่มความเสียหายของ peri-operative morbidity การทำให้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะได้รับ definitive surgery นานออกไปถ้าผู้ป่วยเกิด toxicity จากยาเคมีบำบัดและเพิ่มความเสียหายของ disease progression ในช่วงที่ให้ pre-operative treatment ซึ่งข้อจำกัดดังกล่าวอาจถูกกำจัดไปได้ด้วยการใช้ประโยชน์ของ 18-FDG PET ในการประเมินการตอบสนอง early response ของยาเคมีบำบัด³

จาก meta-analysis ของ 8 randomized trial (จำนวนผู้ป่วย 1,724 ราย) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังที่ผ่าตัดได้โดยการให้ neoadjuvant chemotherapy เปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวพบว่ามี HR สำหรับการเสียชีวิต 0.90 (95%CI: 0.81, 1.00, p = 0.005) และพบว่าประโยชน์ของการให้ neoadjuvant chemotherapy ตกอยู่ในกลุ่ม adenocarcinoma (HR 0.78; 95%CI: 0.64, 0.95, p = 0.014) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม squamous cell carcinoma มี HR 0.88 (95%CI: 0.75, 1.03, p = 0.12)⁴

จาก meta-analysis นี้มีการศึกษาที่สำคัญได้แก่

- US Intergroup 113 trial⁵

ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย resectable esophageal หรือ EGJ adenocarcinoma ระยะ I-III จำนวน 440 ราย ที่ถูกสุ่มให้ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ pre-operative cisplatin 100 mg/m² วันที่ 1 ร่วมกับให้ infused 5-FU 1000 mg/m² วันที่ 1-5 ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 3 cycles แล้วตามด้วยการผ่าตัด และหลังจากนั้นในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ pre-operative therapy ยังได้รับ post-operative cisplatin 75 mg/m² ร่วมกับ infused 5-FU จำนวน 2 cycles พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวได้รับการผ่าตัด 95.6% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับ neoadjuvant CF chemotherapy ได้รับการผ่าตัด 80.3% ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวมี median OS 16.1 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant CF แล้วตามด้วยการผ่าตัดมี median OS 14.9 เดือน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.53)

- MRC OEO2 trial⁶

เป็นการศึกษาในผู้ป่วย resectable esophageal carcinoma โดยมีผู้ป่วยจำนวน 802 ราย แบ่งเป็น adenocarcinoma ร้อยละ 66 และ squamous cell carcinoma ร้อยละ 31 โดยสุ่มผู้ป่วย ให้ได้รับ pre-operative

cisplatin 80 mg/m², 4-hr infusion, ในวันแรก ร่วมกับให้ infused 5-FU 1000 mg/m²/day วันที่ 1-4 ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 2 cycles ตามด้วยการผ่าตัด เปรียบเทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว โดยผู้ป่วยสามารถได้รับ pre-operative radiation ได้ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มได้รับ pre-operative radiation เพียง 9% ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ pre-operative chemotherapy ร่วมด้วย มี disease-free survival (DFS) สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว (HR = 0.75, p = 0.001) และผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมี 2-yr survival ร้อยละ 43 และ ร้อยละ 34 ตามลำดับ และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ R0 resection มีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ R1, R2 resection หรือที่ไม่ได้รับการผ่าตัด และในการประชุม ASCO GI 2008 ได้มีการรายงานผล update ของ MRC OEO2 trial นี้ พบว่าภายหลังจากระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยยาวนานขึ้นจาก 3 ปี เป็น 6 ปีนั้น DFS ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ pre-operative chemotherapy ก็ยังสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว (HR = 0.82, p = 0.003) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ pre-operative chemotherapy ร่วมด้วย มี 5-yr survival ร้อยละ 23 ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเฉพาะการผ่าตัด มี 5-yr survival ร้อยละ 17 (HR 0.84; 95%CI 0.72, 0.98; p = 0.03) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ R0 resection มี survival ยาวกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ R1 resection ถึง 2-3 เท่า และเมื่อพิจารณาความแตกต่างทาง histology ระหว่าง squamous และ adenocarcinoma พบว่าไม่มีความแตกต่างในการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม histology นี้ แต่จุดอ่อนของการศึกษานี้คือการจำแนกระยะของโรคและตำแหน่งของเนื้องอกที่ไม่ได้รายงานไว้อย่างชัดเจน⁷

ในการประชุม ASCO 2007 ได้มีการเสนอผลการศึกษา meta-analysis ของการศึกษาต่างๆที่เปรียบเทียบการให้ preoperative chemotherapy ใน resectable esophageal cancer โดยใช้ individual patient data-based analysis จากผลการศึกษาพบว่า preoperative chemotherapy สามารถเพิ่ม absolute 5-year survival benefit ได้ 4.3%⁸

ส่วนการศึกษาที่กำลังดำเนินการเพื่อตอบคำถามในเรื่องสูตรยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมสำหรับ pre-operative chemotherapy ระหว่าง CF (ที่ใช้ในการศึกษา MRC OEO2) กับ ECX (ที่ใช้ใน MAGIC trial) ได้แก่ MRC OEO5 trial ที่จะทำการศึกษาใน resectable esophageal หรือ EGJ (type I หรือ II) adenocarcinoma จำนวน 842 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่าง ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับ pre-operative CF จำนวน 2 cycles แล้วตามด้วยการผ่าตัด เปรียบเทียบกับ pre-operative ECX จำนวน 4 cycles แล้วตามด้วยการผ่าตัด

2. Postoperative adjuvant chemotherapy

การศึกษาระยะเปรียบเทียบประโยชน์ ระหว่างการให้ postoperative adjuvant chemotherapy กับ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่สำคัญ มีตัวอย่างเช่น

การศึกษา JCOG-9907 จากประเทศญี่ปุ่น โดยมีที่มา คือ จากการศึกษาของ JCOG-9204 ก่อนหน้า ที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ postoperative adjuvant chemotherapy กับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ adjuvant chemotherapy ช่วยเพิ่ม DFS⁹ การศึกษา JCOG-9907 นี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินว่าการให้ adjuvant chemotherapy ในระยะเวลาใดจึงจะเหมาะสมที่สุดระหว่าง pre-operative และ post-operative โดยมี primary endpoint ได้แก่ progression-free survival (PFS) และ secondary endpoint ได้แก่ overall survival (OS), adverse event ระหว่างที่ได้รับเคมีบำบัด, operative morbidity และ mortality, % complete resection (R0) การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย thoracic ESCC ระยะ II-III (ที่ไม่รวม T4) ที่สามารถทำการผ่าตัด complete resection ได้ จำนวน 330 ราย

และมี PS 0-1 เปรียบเทียบระหว่างการให้ post-operative cisplatin 80 mg/m², D1 + 5 FU 800 mg/m², D1-5, CI (FP) จำนวน 2 cycles (แต่ถ้าผู้ป่วยเป็นระยะ pN0 จะไม่ได้รับ chemotherapy) กับการให้ preoperative chemotherapy ด้วยยาสูตร FP 2 cycles เช่นกัน แล้วตามด้วยการผ่าตัด โดยการผ่าตัดที่ใช้ได้แก่ transthoracic esophagectomy with lymphadenectomy (\geq D2) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม post-operative chemotherapy ทั้งหมด 166 ราย และ 119 ราย (71.7%) completed treatment (มีผู้ป่วย 38 ราย ไม่ได้รับเคมีบำบัดเนื่องจากเป็น stage pN0) ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม pre-operative chemotherapy มี 164 ราย และมี 147 ราย (89.6%) completed treatment ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ pre-operative chemotherapy มี 5-yr survival ดีกว่ากลุ่มที่ได้ post-operative chemotherapy (ร้อยละ 60 เทียบกับร้อยละ 38 โดยมี IIR = 0.64, p = 0.014) และ subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยระยะ 2 ได้รับประโยชน์ในแง่ของ survival benefit มากกว่าผู้ป่วยระยะ 3 แต่ progression-free survival (ซึ่งเป็น primary endpoint ของการศึกษา) ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในส่วนของ toxicity grade 3-4 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ post-operative chemotherapy มี toxicity ในเรื่องของ leukopenia, thrombocytopenia, increased creatinine, diarrhea, mucositis สูงกว่ากลุ่มที่ได้ pre-operative chemotherapy ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ pre-operative chemotherapy มี increased AST, ALT, infection without neutropenia สูงกว่า เมื่อพิจารณาเรื่อง tumor response ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ pre-operative chemotherapy พบว่า overall response rate เท่ากับ 37.8% และเมื่อพิจารณา operative morbidity และ mortality พบว่าในช่วงเวลา intraoperative ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีปริมาณการเสียเลือดใกล้เคียงกัน (446-450 ml) และในช่วงเวลา post-operative ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ post-operative chemotherapy มี wound infection, anastomotic leakage มากกว่า ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม pre-operative chemotherapy มี pneumonia, recurrent nerve palsy และ renal dysfunction มากกว่า ส่วน treatment-related death เกิดขึ้นกลุ่มละ 1 ราย (TE fistula และ aortic perforation) จุดอ่อนของการศึกษานี้คือในกลุ่มควบคุม (post-operative chemotherapy) ผู้ป่วยจำนวนถึงร้อยละ 30 ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด และมีผู้ป่วยอีกจำนวนร้อยละ 23 ซึ่งไม่ได้รับยาเคมีบำบัดเนื่องจากผลพยาธิวิทยาเป็นระยะ pN0 ส่วนในกลุ่มศึกษามีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 12 เท่านั้นที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดครบตามกำหนด¹⁰

3. Peri-operative chemotherapy

จากการศึกษา MAGIC trial ที่ศึกษาในผู้ป่วย gastric, EGJ, หรือ lower esophageal adenocarcinoma จำนวน 503 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว กับผู้ป่วยที่ได้รับ pre-operative ECF (Epirubicin 50 mg/m² d1, cisplatin 60 mg/m² d1, 5-FU 200 mg/m²/d d1-21, ทุก 21 วัน) จำนวน 3 cycles ตามด้วยการผ่าตัด แล้วตามด้วย post-operative ECF อีก 3 cycles โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด ได้รับการผ่าตัด esophagogastrectomy 26.5%, D1 resection 17.8%, D2 resection 42.5% และ non-resectional 13.2% ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ได้รับการผ่าตัด esophagogastrectomy 21.8%, D1 resection 21%, D2 resection 47.1% และ non-resectional 16.8% ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ peri-operative chemotherapy มีระยะเวลาปลอดจากการลุกลามของโรค (progression free survival, PFS) (HR 0.66; 95%CI 0.53, 0.81; p = 0.0001) และระยะเวลาในการรอดชีพ (overall survival, OS) (HR 0.75; 95%CI 0.60, 0.93; p = 0.009) ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับเฉพาะการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว โดย median overall survival

ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ peri-operative chemotherapy ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับเฉพาะการผ่าตัด 4 เดือน (24 เดือนเทียบกับ 20 เดือน) โดย 5-yr overall survival เพิ่มขึ้นจาก 23% เป็น 38%¹¹

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา peri-operative chemotherapy ของ FNLCC ACCORD 07-FFCD 9703 trial ที่รายงานในการประชุม ASCO 2007 โดยสุ่มผู้ป่วย resectable gastric, EGJ หรือ lower esophageal adenocarcinoma จำนวน 224 ราย ให้ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบกับการให้ pre-operative CF จำนวน 2-3 cycles ตามด้วยการผ่าตัด แล้วตามด้วย post-operative CF ในผู้ป่วยที่มี partial response ต่อ pre-operative therapy หรือในผู้ป่วยที่มี stable disease ที่มี node positive histology ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ peri-operative chemotherapy มี absolute 5-year overall survival ดีขึ้น 14% (38% เทียบกับ 24%, $p = 0.04$; HR 0.69, $p = 0.021$) และ 5-year disease free survival ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย (34% เทียบกับ 21%; HR 0.65, $p = 0.0033$) นอกจากนี้ R0 resection rate ยังสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว (84% เทียบกับ 73%, $p = 0.04$)¹²

ประเด็นที่น่าสนใจจากสองการศึกษาของ peri-operative chemotherapy คือความจำเป็นที่จะต้องให้ epirubicin หรือไม่ในการรักษา peri-operative chemotherapy ข้อมูลจากการศึกษาของ ECF ใน advanced disease พบว่าการเพิ่ม epirubicin จะช่วยเพิ่ม survival เมื่อเทียบกับ CF regimen และจากการศึกษา MAGIC trial พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม EGJ adenocarcinoma ได้ประโยชน์สูงสุดสำหรับการรักษาด้วยวิธี peri-operative chemotherapy แต่ใน MAGIC trial มีผู้ป่วยกลุ่ม EGJ adenocarcinoma เพียง 11.5% เมื่อเทียบกับในการศึกษา FNLCC-ACCORD 07 ซึ่งมีผู้ป่วยกลุ่มนี้ถึง 64% ดังนั้นคำตอบสำหรับสูตรยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมสำหรับ peri-operative chemotherapy จึงยังต้องติดตามกันต่อไป

สำหรับการศึกษาที่สำคัญที่อยู่ระหว่างการดำเนินการอยู่เพื่อเปรียบเทียบประโยชน์ของการให้ adjuvant chemotherapy ในลักษณะต่างๆ มีตัวอย่างเช่น

1. การศึกษา ST03 (MAGIC B)

เป็นการศึกษาที่วางแผนที่จะทำการศึกษาในผู้ป่วย resectable gastric หรือ type III EGJ adenocarcinoma จำนวน 1,100 ราย โดยสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับ pre-operative ECX จำนวน 3 cycles ตามด้วยการผ่าตัด แล้วตามด้วย post-operative ECX จำนวน 3 cycles เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ pre-operative ECX + bevacizumab จำนวน 3 cycles แล้วตามด้วยการผ่าตัด จากนั้นตามด้วย post-operative ECX + bevacizumab จำนวน 3 cycles

2. การศึกษา CRITICS

เป็นการศึกษาที่กำลังดำเนินการอยู่ในปัจจุบัน โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย resectable gastric หรือ type III EGJ adenocarcinoma จำนวน 778 ราย เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ pre-operative ECX 3 cycles แล้วตามด้วยการผ่าตัด จากนั้นได้รับ post-operative ECX อีก 3 cycles กับผู้ป่วยที่ได้รับ pre-operative ECX ก่อนการผ่าตัด แล้วตามด้วย post-operative CRT (CX+RT 45 Gy)

3. การศึกษาของ CALGB

วางแผนที่จะทำการศึกษาในผู้ป่วย resected gastric หรือ EGJ adenocarcinoma ระยะ Ib-IV (M0) จำนวน 824 ราย โดยสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับ post-operative adjuvant 5FU/LV 1x28 วัน cycle ตามด้วย 5FU/LV chemoradiation นาน 5 สัปดาห์ แล้วตามด้วย 2x28 วัน cycle ของ 5FU/LV เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ

post-operative adjuvant ECF 1x21 วัน cycle ตามด้วย 5FU/LV chemoradiation นาน 5 สัปดาห์ แล้วตามด้วย 2x21 วัน cycle ของ ECF

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (adjuvant chemoradiation)

1. Neoadjuvant chemoradiation

ข้อมูลของ preoperative chemoradiation จากการศึกษา Phase III ยังมีน้อยและยังสรุปไม่ได้ชัดเจน แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant chemoradiation แล้วตามด้วยการผ่าตัด สามารถเพิ่ม โอกาส curative resection ได้มากขึ้นและลดโอกาส local recurrence โดยมี pathologic CR ได้ 10-40% ขณะที่ 5-yr overall survival 25-35% จากการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วยจำนวน 1,209 ราย จาก 10 randomized trials ที่เปรียบเทียบระหว่าง neoadjuvant chemoradiation กับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ neoadjuvant chemoradiation มี HR สำหรับการเสียชีวิต 0.81 (95%CI: 0.70, 0.93, $p = 0.002$) โดยพบว่าประโยชน์ที่ได้รับในผู้ป่วยกลุ่ม adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma ใกล้เคียงกัน⁴

การศึกษาสำหรับ neoadjuvant chemoradiation ส่วนใหญ่ที่ positive มักเป็นการศึกษานขนาดเล็ก ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Walsh และคณะ ที่เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวกับการให้ neoadjuvant concurrent chemoradiation (ให้ infused 5-FU 15 mg/kg/day วันที่ 1-5 และ cisplatin 75 mg/m² วันที่ 7 ในสัปดาห์ที่ 1 และ 6 ร่วมกับ radiation 40 Gy) แล้วตามด้วยการผ่าตัด ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma โดยมีผู้ป่วยในการศึกษานี้เพียง 113 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant chemoradiation มี median OS 16 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวมี OS 11 เดือน ($p = 0.01$) และพบว่าผู้ป่วยมี pathological complete response rate 25% ในกลุ่มที่ได้รับ neoadjuvant chemoradiation¹³

อีกตัวอย่างหนึ่งของการศึกษานขนาดเล็กสำหรับ neoadjuvant chemoradiation ได้แก่ การศึกษา CALGB 9781 โดย Tepper และคณะ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย operable esophageal หรือ EGJ adenocarcinoma จำนวน 56 ราย (จากที่วางแผนไว้ 475 ราย) โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด esophagectomy และ node dissection กับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ neoadjuvant concurrent 5-FU 1000 mg/m²/day วันที่ 1-4 และ cisplatin 100 mg/m² ในสัปดาห์ที่ 1 และ 5 ร่วมกับการฉายรังสี 50.4 Gy แล้วตามด้วยการผ่าตัด พบว่าผู้ป่วยที่ได้ chemoradiation มี median OS 4.48 ปี เทียบกับ 1.79 ปี ($p = 0.002$) ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ chemoradiation มี 5-years OS 39% (95%CI: 21, 57%) เทียบกับ 16% (95%CI: 5.33%) ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว¹⁴

บทบาทของ neoadjuvant chemoradiation เมื่อเปรียบเทียบกับ neoadjuvant chemotherapy เพียงอย่างเดียวยังคงต้องหาคำตอบต่อไปในอนาคต จากการศึกษาที่มีมาในอดีต พบว่าอัตราของการทำ R0 resection ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับ preoperative chemotherapy อย่างเดียว เปรียบเทียบกับ preoperative chemoradiotherapy นอกจากนี้จากผลของ multi-institutional trials พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ preoperative chemoradiation มี อัตราของ postoperative mortality สูงขึ้น ข้อมูลใหม่ ๆ ที่มีรายงานในการประชุม ASCO 2007 โดย Stahl M. และคณะ ได้รายงานผลของการเปรียบเทียบ preoperative chemotherapy กับ preoperative chemoradiotherapy ในผู้ป่วย locally advanced esophagogastric adenocarcinoma พบว่าแม้แต่อัตราของ

การทำ R0 resection ไม่มีความแตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ preoperative chemoradiation มีแนวโน้มของ 3-year overall survival ดีขึ้นกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะ preoperative chemotherapy (47.4% เปรียบเทียบกับ 27.7%; HR 0.67, p = 0.07) และยังมีแนวโน้มของ local progression-free survival ดีขึ้นด้วย¹⁵

ยาเคมีบำบัดสูตรใหม่ ๆ ที่กำลังทำการศึกษาใน chemoradiation trial สำหรับ esophageal cancer ได้แก่ irinotecan/cisplatin, paclitaxel/cisplatin, oxaliplatin/5-FU ส่วน molecularly targeted agent ที่มีการศึกษาโดยให้ร่วมกับ chemoradiation มีตัวอย่างเช่น cetuximab และ gefitinib เป็นต้น ซึ่งน่าสนใจที่จะติดตามผลกันต่อไป

2. postoperative chemoradiation

จากข้อมูลการศึกษาในอดีตสรุปได้ว่า การให้ adjuvant postoperative chemoradiation ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว การศึกษา SWOG 9008/Intergroup 0116 trial ได้เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย gastric cancer หรือ esophagogastric junction (EGJ) cancer ระยะ Ib-IV (M0) จำนวน 556 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด โดยกลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับการ observation เปรียบเทียบกับการให้ postoperative 5-FU/LV chemoradiation (45 Gy) โดยผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแยกตามระดับต่างๆ ได้แก่ น้อยกว่า D1=54%, D1=36% และ D2=10% พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ 5-FU/LV chemoradiation มี median OS 35 เดือน ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการ observation ที่มี OS 27 เดือน¹⁶

ส่วนประโยชน์ของการให้ ECF chemotherapy ร่วมกับ radiation นั้นยังต้องติดตามการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ของ CALGB 80101 ที่เปรียบเทียบ postoperative adjuvant chemoradiation ระหว่างการให้ concurrent 5-FU, leucovorin (LV) และ radiation แล้วตามด้วย adjuvant 5-FU/LV กับการให้ concurrent 5-FU และ radiation แล้วตามด้วย adjuvant ECF กันต่อไป

การรักษาหลักด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (definitive chemoradiation)

สำหรับคำถามที่ว่าสามารถเลี่ยงการผ่าตัดได้หรือไม่ในมะเร็งหลอดอาหารที่เนื้องอกจำกัดอยู่เฉพาะที่ (localized disease) นั้น เมื่อพิจารณาถึงการรักษาเมเร็งหลอดอาหาร มีความจำเป็นต้องพิจารณาความแตกต่างของผู้ป่วยที่เนื้องอกเป็นชนิด esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) หรือ esophageal adenocarcinoma (EAC) เนื่องจากมีลักษณะทางระบาดวิทยาต่างกัน ตำแหน่งเริ่มต้นของเนื้องอกและวิธีการแพร่กระจายแตกต่างกัน การศึกษาส่วนใหญ่ที่มีรายงานประกอบด้วยผู้ป่วย ESCC โดยส่วนมาก เช่น การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง chemoradiation และ radiation พบว่าร้อยละ 86 เป็น ESCC ส่วนการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่าง chemoradiation ตามด้วยการผ่าตัด และ การผ่าตัด เพียงอย่างเดียว พบว่า ร้อยละ 68 เป็น ESCC

การศึกษาที่ทดสอบประสิทธิผลของการให้ definitive chemoradiation เปรียบเทียบกับการผ่าตัดโดยตรง มีตัวอย่าง เช่น FFCO 9102 trial ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยระยะ T3N0-1M0 thoracic esophageal cancer จำนวน 444 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วย concurrent chemoradiation ได้แก่ 5-FU/cisplatin จำนวน 2 cycles ร่วมกับ conventional radiation 46 Gy รวม 23 fractions หรือได้รับเป็น split course radiation (15 Gy 5 fractions ในวันที่ 1-5 และวันที่ 22-26) จากนั้นจึงส่งผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาออกเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับการผ่าตัดเพียง

อย่างเดียว หรือได้รับ chemoradiation ต่อ ด้วย 5-FU/cisplatin จำนวน 3 cycles ร่วมกับ conventional radiation (20 Gy รวม 10 fractions) หรือได้รับเป็น split course radiation (15 Gy ใน 5 fractions) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ definitive chemoradiation (n = 130) มี median OS 19.3 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant chemoradiation แล้วตามด้วยการผ่าตัดมี median OS (n = 129) 17.7 เดือน และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ definitive chemoradiation มี 2-years OS ไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ neoadjuvant chemoradiation (p = 0.03) จึงสามารถสรุปได้จากการศึกษานี้ว่า definitive chemoradiation เป็นการรักษาที่ให้ผลดีเทียบเท่ากับ neoadjuvant chemoradiation ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการให้ chemoradiation โดยอาจไม่จำเป็นต้องทำการผ่าตัดตามหลัง¹⁷

ข้อมูลจากบางการศึกษาที่สนับสนุนประโยชน์ของ primary chemoradiation ว่าเหนือกว่า primary radiation เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่เนื้องอกเป็นเฉพาะที่ (localized) มีเช่น รายงานผลของ Meta-analysis ของ Wong และคณะ ใน Cochrane database ปี ค.ศ. 2001 และ update ในปี ค.ศ.2006¹⁸ หรือ จากการศึกษา RTOG 85-01 ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง radiation อย่างเดียวกับ chemoradiation โดยไม่ทำการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่โรคลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) พบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ยืนยาวได้ทั้งในกลุ่ม adenocarcinoma (5-yr survival 13%) และ squamous cancer (5-yr survival 21%)¹⁹

คำแนะนำเพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ได้รับการรักษาด้วย definitive chemoradiation แล้ว ยังมี residual disease ได้แก่ การพิจารณาความเป็นไปได้ของการผ่าตัดสำหรับ residual disease นั้น เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถมีโอกาสได้รับการกำจัดรอยโรคทั้งหมดออกไป นอกจากนี้การพิจารณาใช้ 18-FDG PET scan ในการยืนยันผลการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย ว่ามี complete response จริงหรือไม่ ก็เป็นทางเลือกหนึ่งที่มีผลการศึกษา ยืนยันถึงประโยชน์ของ PET scan ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยผู้ป่วยที่มี complete metabolic response ต่อ chemoradiation จากการทำ PET scan มี DFS และ OS ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี complete metabolic response

การรักษาโดยใช้ molecular targeted therapy

การศึกษาที่ใช้ molecular targeted therapy มาร่วมในการรักษามะเร็งหลอดอาหารเริ่มมีรายงานออกมาอย่างต่อเนื่องในปัจจุบัน มะเร็งหลอดอาหารจึงเป็นมะเร็งอีกชนิดหนึ่งที่ยังสามารถพัฒนาผลการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ได้ต่อไป โดยสามารถแบ่งกลุ่มของ molecular targeted therapy ที่ใช้ในการศึกษาออกได้เป็น

1.1 EGFR family inhibitor

EGFR family inhibitor ไม่ว่าจะเป็น monoclonal antibody หรือ anti-EGFR TKI สามารถออกฤทธิ์เป็น antigrowth signal โดยการศึกษาที่มีรายงานของการใช้ยาในกลุ่ม EGFR family inhibitor ร่วมกับยาเคมีบำบัด และ/หรือ การฉายรังสี ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารแล้วในปัจจุบันส่วนใหญ่ เป็นการศึกษาระยะ 2 ขนาดเล็ก ดังที่สรุปไว้ในตาราง 1

ตาราง 1 แสดงผลการศึกษาของการใช้ EGFR family inhibitor ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารและมะเร็ง ส่วน esophagogastric junction

Target	Treatment	จำนวนผู้ป่วย	CCR(%)	Comment
HER2	Paclitaxel + cisplatin + trastuzumab + RT (Safran et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006)	19	57	Locally advanced และระยะ M1a median OS 24 เดือน
EGFR	Paclitaxel + cisplatin + cetuximab + RT (Safran et al. Proc ASCO GI 2006)	54	76 (32 pCR)	Median PFS 7.6 เดือน Median OS 9.5 เดือน
EGFR	Paclitaxel + carboplatin + cetuximab + RT (Wanebo et al. Proc ASCO GI 2008)	57	67 (23 pCR)	-
EGFR	Oxaliplatin + gefitinib + RT (Pande et al. Proc ASCO GI 2007)	8	13 (25 cOR)	Locally advanced median PFS 8.4 เดือน median OS 10.8 เดือน
EGFR	Cisplatin / CPT-11 + cetuximab (Ku et al. Proc ASCO GI 2008)	7	0	ระยะ M1 ที่เป็น cisplatin / CPT-11 refractory

และปัจจุบันมีการศึกษาในระยะที่ 3 ที่กำลังดำเนินการอยู่ได้แก่ RTOG0436 ที่เปรียบเทียบระหว่าง paclitaxel + cisplatin + RT กับ paclitaxel + cisplatin + RT + cetuximab ซึ่งจะได้ติดตามผลของการศึกษา เพื่อให้ทราบถึงประโยชน์ของการเพิ่ม antiEGFR เข้าไปร่วมกับยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารและ EGJ adenocarcinoma กันต่อไป

ส่วน EGFR TKI ได้แก่ gefitinib และ erlotinib นั้น ก็ได้มีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ในการศึกษาในระยะ 2 จำนวนหนึ่ง ดังสรุปได้ในตาราง 2

ตาราง 2 แสดงการศึกษาที่ให้ gefitinib หรือ erlotinib ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร (EC) ทั้งชนิด adenocarcinoma (AC) และ squamous cell carcinoma (SCC) และผู้ป่วยมะเร็ง gastroesophageal junction (GEJC)

ยา	จำนวนผู้ป่วย	ชนิดมะเร็ง / Histology	Pretreated	ORR(%)	median TTP (เดือน)	median OS (เดือน)
Erlotinib (Dragovich et al, J Clin Oncol 2006)	70	GC / GEJC AC 100%	NA	0/9	1.8	3.5 GC 5.7 GEJC
Gefitinib (Janmeat el al. J Clin Oncol 2006)	36	EC AC71%/SCC 25%	100%	3	1.8	5.5
Gefitinib (Adelstein et al. Proc ASCO 2005)	23	GEJC/EC AC 96%/SCC 4%	78%	17	NA	5.0
Gefitinib (Ferry et al, Clin Cancer Res 2007)	27	EC AC 100%	67%	11	1.9	NA
Erlotinib (Tew WP et al Proc ASCO GI 2005)	20	EC AC 65%/SCC 35%	NA	15 (SCC)	NA	1.6 (AC) 3.3 (SCC)

สำหรับ targeted therapy อื่น ๆ ในการรักษามะเร็งหลอดอาหารที่น่าสนใจและกำลังดำเนินการศึกษาอยู่ทั้งระดับ pre-clinical และ clinical trial มีตัวอย่างเช่น insulin-like growth factor receptor (ILGF1R) TKI, c-Met inhibitor, PI3K-Akt-mTOR inhibitor, bortezomib (inhibitor ของ nuclear factor ของ KB (NF-KB)) เป็นต้น

1.2 Anti-angiogenesis

การศึกษาระยะ 2 สำหรับการใช้ angiogenesis inhibitor ได้แก่ bevacizumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ VEGF ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร โดยให้เป็น first-line therapy สรุปได้ดังตาราง 3

ตาราง 3 แสดงการศึกษาระยะ 2 ของการใช้ bevacizumab ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร (EC) และผู้ป่วยมะเร็ง gastroesophageal junction (GEJC)

Treatment	จำนวนผู้ป่วย	ORR (%)	Survival
Cisplatin + irinotecan + bevacizumab (Shah et al. J Clin Oncol 2006)	47 (35)	65	Median PFS 8.3 เดือน, median OS 12.3 เดือน
Docetaxel + cisplatin + irinotecan + bevacizumab (Ezinger et al. Proc ASCO GI 2008) (EC, GC & GEJC)	26 (22)	68	NA
Docetaxel + oxaliplatin + bevacizumab (Hammed et al. Proc ASCO GI 2008) (GC & GEJC)	8	50	NA
FOLFOX + bevacizumab (Cohenuram et al Proc ASCO GI 2008) (EC, GC & GEJC)	16	63	Median TTP 7 เดือน, median OS 8.9 เดือน
mDCF + bevacizumab (Jhaver et al. Proc ASCO GI 2008)	21 (14)	71	6 m PFS 81%
Cisplatin / FU + bevacizumab (Yen et al. Proc ASCO GI 2008)	13	69	mPFS 5 เดือน
Docetaxel + bevacizumab (first & second-line) (Enzinger et al. Proc ASCO GI 2006)	26 (17)	24	NA

กล่าวโดยสรุป แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารโดยการผสมผสานการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกับการรักษาด้วยวิธีอื่น มีบทบาทสำคัญได้แก่ ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma ที่สามารถผ่าตัดได้ (operable esophageal adenocarcinoma) สามารถให้ pre-operative chemotherapy ด้วย CF ได้ ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม lower one-third esophageal adenocarcinoma หรือ EGJ carcinoma นั้น การให้ peri-operative chemotherapy ด้วยยาสูตร ECF หรือ ECX ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีพได้ถึง 13% นอกจากนี้ยังสามารถแนะนำการให้ pre-operative chemoradiation เป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งให้แก่ผู้ป่วยได้ สำหรับกลุ่ม operable esophageal squamous cell

carcinoma นั้น ในกลุ่มที่รอยโรคอยู่บริเวณ upper และ middle one-third ของหลอดอาหารนั้น การรักษาด้วย definitive chemoradiation เป็นการรักษาที่นิยมกันในปัจจุบันมากกว่าการผ่าตัดและสามารถใช้การผ่าตัดเฉพาะในผู้ป่วยที่ยังเหลือรอยโรค (residual disease) หลังจาก definitive chemoradiation ส่วนในผู้ป่วยที่รอยโรคอยู่บริเวณ lower one-third ของหลอดอาหาร อาจใช้วิธีการรักษาด้วย definitive chemoradiation หรือการให้ neoadjuvant chemotherapy แล้วตามด้วยการผ่าตัด สำหรับความก้าวหน้าของ molecular targeted therapy ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร พบว่า trastuzumab ซึ่งเป็น anti-HER2 monoclonal antibody มีความน่าสนใจที่จะทำการศึกษาต่อไป ส่วน EGFR TKI มีประสิทธิผลในระดับพอใช้ และ anti-EGFR monoclonal antibody ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB: Cancer Incidence in Five Continents, vol 8. Lyon, International Agency for Research and Cancer (IARC), 2002.
2. Sriplung H: Cancer incidence in Thailand: Esophagus, in Kuhuaprema T, Sriwatanakul P, Sriplung H et al (eds): Cancer in Thailand vol. IV 1998-2000. Bangkok, Bangkok medical publisher, pp 30-31, 2007.
3. Lordic F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncology* 2007; 8(9): 797-805.
4. Gebski B, Burmeister B, Smithers B, et al. Survival benefit from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007; 226-34
5. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak T, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-84.
6. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-33.
7. Allum WH, Fogarty PJ, Stenning SP, et al. Long term results of the MRC OEO2 randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in resectable esophageal cancer. *Proc ASCO GI* 2008; Abs#9
8. Thirion PG, et al. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 4512
9. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study- JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4592-6.

10. Ando N, Kato H, Shinoda M, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). Proc ASCO GI 2008; Abs #10
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355(1): 11-20.
12. Boige V, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. J Clin Oncol 2007; 25(18S): 4510
13. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodality therapy and surgery in esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1996; 335: 462-7.
14. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol 2008; 26: 1086-92.
15. Stahl M, et al. Preoperative chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTX) in locally advanced esophagogastric adenocarcinomas: First results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2007; 25(18S): 4511
16. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345(10): 725-30.
17. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus : FFCD 9102. J Clin Oncol 2007; 25(10): 1160-8.
18. Wong, et al. Cochrane database of systemic reviews 2006, issue 1
19. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, 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 1999; 281(17):1623-7.