

식도암의 항암화학요법

성균관대학교 의과대학 혈액종양내과

임영혁

Chemo Therapy of Esophageal Cancer

Young-Hyuck Im, M.D.

Department of Hematology/ Medical Oncology Samsung Medical Center
Sungkyunkwan University School of Medicine

I. 서론

식도암의 치료는 원격전이 없는 국소에 국한된 식도암의 경우 근치적 절제를 시행하는 것이 표준요법으로 알려져 왔으나 근치적 수술을 시행한 경우라도 5년 생존률이 10-35% (약 20%)로 예후가 불량하다. 최근 진단기술의 발전으로 수술 전 병기결정이 좀 더 정확하게 되었고, 수술기법의 향상으로 종양의 근치적 절제 및 광범위한 림프절 절제를 통하여 국소 조절율이 상승하였으며, 수술 후 환자관리의 향상으로 유병율과 사망률이 감소하였음에도 불구하고 수술 단독요법 만의 성적이 향상되지 못했다. 이는 진단 당시 약 50%의 환자에서 전신 전이를 보이며, 대부분의 경우 진단 당시부터 미세전이를 보여 결국 전이성 병변의 악화로 인하여 사망하므로 수술요법만으로 좋은 성적을 기대하기 어렵고, 수술과 함께 방사선요법, 항암화학요법의 다각적 치료의 전략이 필요하다.¹⁻³⁾ 본고에서는 국소진행성 식도암과 전이성 식도암에서의 항암화학요법의 역할에 관해 살펴보고자 한다.

II. 국소 진행성 식도암에서의 항암화학요법의 역할

국소진행성 식도암에서의 다각적 치료 일환으로서 항암화학요법의 역할은 다음과 같이 나누어 생각할 수 있는데, 1) 수술 전 선행요법으로서 단독 항암화학요법, 2) 수술 전 선행요법으로서 항암화학요법 및 방사선 병용요법, 3) 근치적 항암화학요법 및 방사선 병용요법 4) 수술 후 보조 항암화학요법 등으로 구분하여 볼 수 있다.

1. 수술 전 선행요법으로서의 단독항암요법 (preoperative chemotherapy)

1980년 초부터 수술 전 선행 항암 화학요법의 효과를 평가하기 위하여 수술 전 항암 화학요법을 시행하고 수술을 시행한 군과 수술만을 시행한 군을 비교한 무작위 비교 연구들이 진행되었는데, (Table 1)에 요약된 바와 같이 대부분의 연구에서 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 cisplatin, bleomycin, vindesine이나 5-fluorouracil, cisplatin 또는 cisplatin, bleomycin, vinblastine 등의 복합화학요법을 이용한 선행 항암 화학요법 후 수술을 시행한 군과 수술만을 시행한 군을 비교한 결과 일부 연구를 제외한 대부분의 초기 무작위 비교연구에서 수술 전 선행화학요법을 시행한 환자에서 생존기간의 연장을

교신저자 : 임영혁, 135-710, 서울특별시 강남구 일원동 50
서울삼성병원 혈액종양내과
전화: 02-3410-3459
E-mail: imyh@smc.samsung.co.kr

Table 1. Phase III studies comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery with surgery alone: Early randomized trials

Authors	Treatment	No. of pts	Resection rates(%)	Median Survival(mo)	Survival rates			p
					1 yr	2 yr	3 yr	
Roth (1988)	S	20		9	35	15	5	NS
	PBVe + S	19		9	47	25	25	
Nygaard (1992)	S	41	69%		34	13	9	NS
	PB + S	50	58%		31	6	3	
Schlag (1992)	S	24	79%	8	25			NS
	FP + S	22	61%	5	18			
Maipang (1994)	S	22		17			36	NS
	PBVb + S	24		17			31	

Abbreviations: S: Surgery, P: cisplatin, B: Bleomycin, Ve: Vindesine, F: 5-fluorouracil, Vb: Vinblastine, NS: not significant

Table 2. Phase III studies comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery with surgery alone: Recent randomized trials

Authors	Treatment	No. of pts	Resection rates(%)	Median Survival(mo)	Survival rates			p
					1 yr	2 yr	3 yr	
Kelsen (1988)	S	221	66%	17	62	40		NS
	FP + S	202	65%	16	62	38		
Law (1992)	S	73	95%	13		31		NS
	FP + S	74	89%	17		44		
Kok (1997)	S	74	85%	11		31		0.002
	EP + S	74	85%	19		44		
MRC, UK (2002)	S	434	54%	13.3		34		0.002
	FP + S	437	60%	16.8		43		

Abbreviations: S: Surgery, P: cisplatin, F: 5-fluorouracil, E: Etoposide, NS: not significant

관찰할 수 없었다.⁴⁻⁷⁾

1980년대 말에 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 시행된 제 3상 무작위 비교 연구들이 보고되었는데(Table 2), Kelsen(1988) 등은 수술 전 5-fluorouracil과 cisplatin 복합 항암 화학요법을 3회 시행한 후 수술을 시행한 군과 수술 만을 시행한 군을 비교한 결과 선행 항암 화학요법을 시행한 군에서 유병률, 사망률이 증가되지 않았고, 수술만 시행한 군에 비해 원격전이가 적은 경향을 보였지만(41% vs 50%, p=0.21), 생존율의 차이를 보이지 못했다.⁸⁾ Law(1997)등의 보고에서도 수술 전 5-fluorouracil과 cisplatin 복합 항암 화학요법 후 수술을 시행한 군과 수술 만을 시행한 군을 비교한 연구에서도 생존률의 차이를 관찰할 수 없었다.⁹⁾ 그러나, Kok(1997) 등¹⁰⁾의 연구에서는 etoposide와 cisplatin의 선행 복합화학요법을 시행한 군이 수술 만을 시행한 군보다 중앙생존기간이 유의하게 길어짐을 보고 하였고(11개월 대 19개월, p=0.002),

2002년 MRC (Medical Research Council)에서 802명의 대규모 환자를 대상으로 수술 전 5-fluorouracil과 cisplatin 복합 항암 화학요법을 2회 시행한 후 수술을 시행한 군과 수술 만을 시행한 군을 비교한 결과 선행 항암화학요법을 시행한 군에서 완전 절제율이 높았고(60% vs 54%, p<0.001), 중앙 생존기간도 통계적으로 유의하게 증가됨을 보고하였다(16.8개월 vs. 13.3개월, p=0.004).¹¹⁾

비교적 많은 수의 환자를 대상으로 시행된 최근의 무작위 연구에서 2개의 연구에서는 선행화학요법이 생존기간의 연장을 관찰하지 못한 반면, 2개의 연구에서는 생존기간의 연장을 보이는 등 서로 상반되는 결과를 보여 현재로서는 선행화학요법의 역할에 대해서 결론을 내리기 힘들 것으로 생각되고 좀 더 연구가 필요한 실정이다.¹²⁾

2. 수술 전 선행요법으로서의 항암 화학요법 및 방사선 병행요법

(Neoadjuvantchemoradiation)

1) Non-randomized trials의 치료성적

수술 전 항암 화학요법과 방사선요법을 시행하여 국소조절율을 높힘으로써 원격전이를 줄여 생존율을 향상시키고자 하는 노력이 시도되었다. 약 50개 이상의 연구가 시도되었는데, 대부분 single arm, non-randomized trials로서 Geh 등(2001)은 약 2,704명의 환자가 포함된 46개의 비 무작위 연구를 정리하여 보고하였는데,¹³⁾ 그 내용을 보면 초기의 방사선치료는 30 Gy의 적용량을 사용하였고, 후기의 연구에서는 45-60 Gy의 고용량을 사용하였으며 그 중 일부는 acceleration이나 hyperfractionation 기법을 사용하였다. 46개의 연구 중 38개의 연구인 대부분의 연구에서 5-fluorouracil 과 cisplatin의 복합요법이 주류를 이루었고, 치료성적은 2,704명 중 약 74%의 환자인 2,009명이 수술을 시행 받았고, 약 24%의 환자에서 병리학적 완전관해를 보였다. Non-randomized trials의 연구결과를 종합해 보면 선행 항암화학요법 및 방사선 병용요법은 국소재 발율을 줄일 수 있지만 결국 원격전이로 사망하기 때문에 전체 생존기간의 향상을 관찰할 수 없었다.

2) Randomized trials의 치료성적

현재 6개의 무작위 비교연구가 보고되어 있는데 (Table 3), 1990년대 초에 가장 먼저 발표된

Nygaard 등(1992)의 Scandinavia의 연구에서는 196명 환자를 대상으로 단독 수술군, 선행 항암 화학요법 군, 선행 방사선 요법 군, 선행 항암화학요법 및 방사선 병용요법 군의 4군으로 나누어 치료를 하였지만, 선행요법 군에서 수술 군에 비해 생존기간의 연장을 관찰하지 못했다.⁵⁾ 그 후 선행 항암화학요법 및 방사선 병용요법을 시행한 군과 수술요법을 비교한 Apinop 등(1994)의 연구나 Le Prise등(1994)의 연구에서도 생존기간의 연장을 발견할 수 없었다.¹⁶⁾

1990년 후반에 발표된 연구 중 Walsh 등(1996)의 Ireland 연구에서는 식도암 환자 중 113명의 adenocarcinoma 환자만을 대상으로 하여 수술 전 5-fluorouracil 과 cisplatin의 복합요법과 40 Gy의 방사선 병용요법을 시행한 후 수술을 시행한 군과 수술만을 시행한 군을 비교한 결과 병용요법 군의 생존율이 수술 단독요법 군에 비해 통계적으로 우월하였다(1년, 2년, 3년 생존율: 52%, 37%, 32% vs. 44%, 26%, 6%, p(0.01) 17). 무작위 비교 연구 중 유일하게 생존기간의 연장이 보고된 이 연구에서는 비교적 적은 환자의 수를 대상으로 하였고, 추적관찰 기간이 짧으며, 대조군인 수술만 시행한 군의 치료성적, 즉 3년 생존율이 6% 정도로 기존의 여러 연구에서 보고된 수술만으로 치료한 환자의 3년 생존율 21-23% 정도보다 월등히 낮았다. 뿐만 아니라 무작위 배정되기 전에 병기결정을 하는데 필요한 흉부

Table 3. Phase III studies comparing neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery with surgery alone: Randomized trials

Authors	Treatment	No. of pts	Resection rates(%)	Median Survival(mo)	Survival rates			p
					1 yr	2 yr	3 yr	
Nygard (1992)	S	41	69		34	13	9	NS
	PB + S	50	58		31	6	3	
	35 Gy + S	48	54		44	25	21	
	35 Gy + PB + S	47	66		39	23	17	
Apinop (1994)	S	34	100	7	39	23	20	NS
	40 Gy + FP + S	35	74	10	49	30	26	
Le Prise (1994)	S	45	84	10	47		14	NS
	20 Gy + FP + S	41	85	10	47		19	
Walsh (1996) Ireland	S	55		11*	44	26	6	(0.01)
	40 Gy + FP + S	58		16*	52	37	32	
Bosset (1997) EORTC	S	139		19	68	42	35	NS
	37 Gy + P + S	143		19	68	47	37	
Urba (2001) Michigan	S	50		18		39		NS
	45 Gy + FPVb + S	50		17		42		

Abbreviations: S: Surgery, P: cisplatin, B: Bleomycin, F: 5-fluorouracil, Vb: Vinblastine, NS: not significant

CT등을 모두 시행치 않은 것 등이 이 연구의 신빙성을 낮게 해주고 있다. 그 후 Bosset 등(1999)이 보고한 EORTC 연구에서 병용요법 군에서 무병생존기간이 통계적으로 유의하게 길었으나 생존기간의 연장을 관찰하지 못했고, Urba 등(2001)의 Michigan 연구에서도 생존기간의 연장을 관찰할 수 없었다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 요약컨대, randomized phase III 연구에서는 adenocarcinoma 환자를 대상으로 한 Walsh 등의 연구를 제외한 대부분의 연구에서 병용요법을 시행한 환자 군에서 통계적으로 유의한 생존기간의 연장을 관찰하지 못했다. 그러나 병용요법에 대한 완전관해(pathologic complete remission)를 보이는 환자의 경우가 10-28%의 환자에서 관찰되었고, 이들 환자들이 장기 생존을 보였으며, 병용요법에 반응을 보이는 반응군(responder)에서 비 반응군(non-responder)에 비해 생존기간의 연장을 관찰하였다. 그러나 대부분의 연구에서 대상 환자의 수가 많지 않고 추적관찰기간이 비교적 짧아 통계적으로 유의한 차이를 발견하기는 어려워 아직 결론을 내리기는 어려울 것으로 생각된다. Nygaard 연구, Bosset 연구, Le Prise 연구 등에서는 항암화학요법과 방사선요법을 순차적(sequential)으로 투여한 반면, Apinop 연구, Walsh 연구, Urba 연구에서는 동시(concurrent)에 투여하여 항암화학요법과 방사선요법의 가장 적절한 투여 방법에 대한 연구도 필요하고, 가장 적절한 방사선요법의 용량 및 투여방법, 가장 이상적인 항암요법, 그리고 paclitaxel 또는 docetaxel 같은 taxanes이나 irinotecan 등의 신약이 사용된 병용요법의 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

3. 근치적 항암화학요법 및 방사선 병용요법

경부에 국한된 식도암이나 의학적 또는 기술적으로 절제가 불가능한 식도암 또는 환자가 수술을 거부하는 경우에 방사선치료 또는 항암화학요법 및 방사선 병용요법이 고려될 수 있으나, RTOG 85-01 연구에서 방사선치료(60 Gy)만 치료한 군과 항암화학요법(5-fluorouracil과 cisplatin)과 방사선(50 Gy) 병용요법을 시행한 군을 비교한 결과 병용요법 군에서 5년 생존율이 우월함이 입증되어(26% vs 0%,

$p < 0.001$) 위와 같은 경우에 병용요법이 추천되고 있다(20)-21). 그 후 RTOG 94-05 연구에서는 항암화학요법(5-fluorouracil과 cisplatin)과 표준용량(50.4 Gy)과 고용량(64.8 Gy)의 방사선 병용요법을 비교한 결과 고용량의 방사선 병용요법이 표준용량의 방사선 병용요법에 비해 생존기간의 연장을 관찰하지 못하였다.²²⁾ 현재 근치적 항암화학요법과 방사선 병용요법이 방사선 단독요법보다는 우월함이 알려져 있고, 근치적 항암화학요법 및 방사선 병용요법과 이에 수술을 추가한 군을 비교한 결과 수술을 추가하여 추가적 이득이 없었다는 보고도 있지만 intergroup 연구에서 치료와 연관된 상 치료와 연관된 사망률(treatment-related mortality)이 9%로 비교적 높고, 4-6개월의 오랜 기간 치료가 필요하여 환자의 compliance가 떨어지며, 치료 후 병리학적 완전 관해를 알기 어렵고, 연하곤란을 완화시키는 정도가 미흡하며, 국소재발율이 35-45%로 높아 현재로서는 수술을 대체하는 표준치료로 인정되기는 어려울 것으로 생각되고, 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

4. 수술 후 보조 항암화학요법

근치적 절제가 시행된 환자들의 재발양상을 살펴보면 대부분 전신적 전이로 인한 원격전이로 인한 사망에 이르게 되기 때문에 수술 후 재발율 및 사망률의 감소를 위해 보조 항암요법의 필요성이 대두되어 왔다. 수술 후 보조 항암화학요법에 대한 연구는 비교적 적고 작은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 대부분인데,²³⁾⁻²⁵⁾ (Table 4)와 같이 대부분의 연구에서 수술 후 보조 항암화학요법을 시행하여도 무병생존기간이나 생존기간의 연장을 관찰하지 못했다. JCOG(1999) 연구에 의하면 40.4개월의 추적관찰기간 중 전체 환자의 생존기간의 연장을 관찰하지 못했으나, 국소 림프절 양성인 환자 아군 분석에서는 수술 후 보조 항암화학요법을 시행한 군에서 생존기간이 연장되는 경향을 보였다(생존율 53% vs. 35%, $p = 0.068$). 현재 대부분의 연구에서 수술 후 보조항암요법이 생존기간의 연장을 관찰하지 못했으나 항암화학요법의 횟수가 대개 2-3회로 불충분할 가능성이 있고, 사용된 항암제의 효과가 떨어져 좀더 효

Table 4. Phase III studies comparing adjuvant chemotherapy after curative resection with surgery alone

Authors	Treatment	No. of pts	5y DFS(%)	Overall Survival	p
Poulliquen (1996)	S	38		5 YSR 17%	NS
	S +FP	24		5 YSR 10%	
JEOG (1993)	S + RT 50Gy	128		3 YSR 50%	NS
	S+ VinP	130		3 YSR 52%	
Ando JCOG (1997)	S	100		5 YSR 45%	NS
	S + VinP	105		5 YSR 48%	
Ando JCOG (1999)	S	122	46%	5 YSR 51%	NS
	S + FP	120	58%	5 YSR 61%	
				LN(+) subgroup 5 YSR 35% 5 YSR 53%	

Abbreviations: S: Surgery, P: cisplatin, F: 5-fluorouracil, Vin: Vindesine, DFS: Disease Free Survival, OS: Overall Survival, 5 YSR: 5 year survival rates, NS: not significant

Table 5. Single agents chemotherapy for esophageal cancer

	Histology	No. of pts	Response Rates(%)	95% C.I.(%)
Bleomycin	SCC	80	15%	7-23%
Mitomycin	SCC	58	26%	15-37%
5-Fluorouracil	SCC	26	15%	1-29%
Vindesine	SCC	86	22%	14-32%
Vinorelbine	SCC	30	20%	6-34%
	SCC	152	28%	20-35%
Cisplatin	SCC	12	8%	0-26%
	AC	18	28%	8-48%
Paclitaxel	SCC	32	34%	15-51%

Abbreviations: SCC: squamous cell carcinoma, AC: adenocarcinoma, C.I: confidence interval

Table 6. Combination chemotherapy for unresectable or metastatic esophageal cancer

	Histology	No. of pts	Response Rates(%)	95% C.I.(%)
CDDP/Bleomycin	SCC	27	17%	3-31%
CDDP/Vindesine/Bleomycin	SCC	47	32%	19-45%
CDDP/Vinblastine/Bleomycin	SCC/AC	51	29%	17-41%
CDDP/5-FU	SCC	69	35%	24-46%
CDDP/VP-16	SCC/AC	92	48%	38-58%
CDDP/5-FU/LV/VP-16	SCC/AC	38	45%	22-54%
CDDP/5-FU/Paclitaxel	SCC/AC	38	45%	22-54%
CDDP/Paclitaxel	SCC/AC	20	50%	28-72%
CDDP/CPT-11	SCC/AC	17	53%	29-77%

Abbreviations: SCC: squamous cell carcinoma, AC: adenocarcinoma, LV: Leucovorin, C.I: confidence interval, JCOG: Japanese Clinical Oncology Group

과적인 항암제를 사용하였을 때의 효과에 대한 평가가 불충분하다. 따라서 림프절 양성인 경우는 재발의 위험성이 높으므로 well-designed clinical trials 을 시행해 봄이 바람직하겠다.

5. 전이성 식도암에서의 항암화학요법

전이성 식도암은 그 예후가 불량하고 항암화학요법으로 완치를 기대하기는 매우 어렵다. 단일제제

로는 5-fluorouracil, cisplatin, bleomycin, mitomycin, methotrexate 등이 사용되고 있으나 반응율이 낮아 15-30% 정도에 그치고 있고 (Table 5), 이들 제제의 복합화학요법은 5-fluorouracil과 cisplatin의 복합화학요법이 가장 대표적인 복합요법으로 약 30-50%의 반응율을 보인다 (Table 6).²⁶⁾⁻²⁹⁾ 최근에 개발된 taxanes, irinotecan 등의 약제가 식도암에 효과

적이라고 알려져 있고, 이들 약제를 이용한 복합 화학요법이 제 2상 연구에서 기존의 약제보다 반응율이 높은 것처럼 보이나 반응유지기간이 짧고, 작은 수의 환자를 대상으로 하였기 때문에 좀더 연구가 필요한 실정이다. 그 외에도 vinorelbine, oxaliplatin, gemcitabine, capecitabine 등의 항암제의 식도암에 대한 효과에 대해서도 연구가 진행 중이고 이들 항암제에 대한 반응을 예측할 수 있는 예후인자(p53, p27, thymidylate synthase, MIB1 등)에 대한 연구도 진행 중이다.

참고문헌

1. Entwistle J, Goldberg M. Multimodality therapy for resectable cancer of the thoracic esophagus. *Ann Thorac Surg* 73:1009-1015, 2002
2. Lehnert T. Multimodality therapy for squamous carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 86:727-739, 1999
3. Refaely Y, Krasna M. Multimodality therapy for esophageal cancer. *Surg Clin N Am* 82:729-746, 2002
4. Roth JA, Pass H, Flanagan MM, et al. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *Cardiovasc Surg* 96:242-248, 1998
5. Nygaard K, Hagen S, Hansen SH 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* 16:1104-1111, 1992
6. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Arch Surg* 127:1446-1450, 1992
7. Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, et al. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 56:191-197, 1994
8. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *New Engl J Med* 339:1979-1984, 1998
9. Law S, Fok M, Chow S, et al. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:210-217, 1997
10. Kok TC, Lanschot JV, Siersema PD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized controlled study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:277a, 1997
11. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 359:1727-1733, 2002
12. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 183:274-279, 2002
13. Geh JI, Crellin AM, Glynne-Jones R. Preoperative(neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg* 88:338-356, 2001
14. Blom D, Peters JH, DeMeester TR. Controversies in the current therapy of carcinoma of the esophagus. *J Am Coll*

- Surg 195(2):241-250, 2002
15. Geh JI. The use of chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Eur J Cancer* 38:300-313, 2002
 16. Le prise E, Etienne PL, Meunier B et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73:1779-1784, 1994
 17. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335:462-467, 1996
 18. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 337:161-167, 1997
 19. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. A randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal cancer. *J Clin Oncol* 19:303-313, 2000
 20. Herskovic A, Martz LK, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *New Engl J Med* 326:1593-1598, 1992
 21. 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). *JAMA* 281:1623-1627, 1999
 22. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: High dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20:1167-1174, 2002
 23. Japanese Esophageal Oncology Group. A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal cancer. *Chest* 104:203-207, 1993
 24. Pouliquen X, Levard H, Hay JM, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 223:127-133, 1996
 25. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: the Japanese Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 205-209, 1997
 26. Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 26(5 suppl 15):12-20, 1996
 27. Weiner LM. Paclitaxel in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 26(1), Suppl 2:106-108, 1999
 28. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 16:1826-1834, 1998
 29. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 17:3270-3275, 2000