

# Quimiorradiación del cáncer de esófago

BEGOÑA NAVALPOTRO, JOSEP GARRE, JORDI GIRALT

*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona*

## RESUMEN

El cáncer de esófago es una de las neoplasias con peor pronóstico. La resección quirúrgica ha sido el estándar para tumores localizados, aunque las recurrencias sistémicas y locales son frecuentes. Para mejorar este pronóstico, se ha planteado la necesidad de complementar el tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia. Numerosos ensayos han evaluado las diferentes modalidades en el tratamiento del cáncer de esófago localmente avanzado. Los resultados de los últimos estudios proporcionan una fuerte evidencia del beneficio de la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, la terapia trimodal es el estándar actual en los pacientes con enfermedad localmente avanzada. La quimiorradioterapia exclusiva sigue siendo la opción de tratamiento para pacientes con tumores de esófago localmente avanzados irresecables o en pacientes no operables. Los resultados de estos estudios deben ayudar en la toma de decisiones sobre el manejo del paciente y en el diseño de futuros ensayos.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de esófago. Radioterapia. Quimioterapia. Quimiorradioterapia. Neoadyuvante.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es una de las neoplasias con peor pronóstico; es la sexta causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo. La American Cancer Society estima 19.260 nuevos casos de cáncer de esófago en Estados Unidos en 2021, así como 15.530 muertes esperadas por esta enfermedad (1). En España se estiman 2368 nuevos diagnósticos de cáncer de esófago para 2021 (2). En las últimas décadas, se ha observado

## ABSTRACT

*Esophageal cancer is a neoplasm with one of the worse prognoses. Surgical resection has been the standard treatment for localized tumors, although systemic and local recurrences are common. To improve this prognosis, the need to complement the treatment with radiotherapy and/or chemotherapy had been raised. Numerous clinical trials have evaluated different modalities in the treatment of locally advanced esophageal cancer. Results of the latest studies provide strong evidence of the benefit of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery with trimodal therapy being the current standard of care in patients with locally advanced disease. Exclusive chemoradiotherapy remains the treatment option for patients with unresectable, locally advanced esophageal tumors or in non-operable patients. The results of these studies should help in making decisions regarding patient management and the design of future trials.*

**KEYWORDS:** Esophageal cancer. Radiation. Chemotherapy. Chemoradiotherapy. Neoadjuvant.

un aumento en la incidencia del adenocarcinoma de esófago distal en los países occidentales, en comparación con el carcinoma escamoso, que presenta una incidencia relativamente estable (3). Al diagnóstico, menos de la mitad de los pacientes con cáncer de esófago tiene una enfermedad resecable. La resección quirúrgica ha sido el estándar para tumores localizados, aunque las recurrencias sistémicas y locales son frecuentes y las tasas de supervivencia a los cinco años raramente superan el 20-30 % (4,5). Para mejorar este pronóstico, numero-

Los ensayos clínicos han abordado la secuencia de tratamiento en el manejo del cáncer de esófago localmente avanzado. El objetivo de esta publicación es hacer un repaso sobre los numerosos estudios de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT) pre y posoperatoria; de los datos sobre quimiorradioterapia neoadyuvante y de la quimiorradioterapia exclusiva en pacientes con carcinoma de esófago.

#### TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

##### *RADIOTERAPIA PREOPERATORIA*

En un intento de mejorar el control de la enfermedad y la supervivencia, varios estudios prospectivos y aleatorizados han comparado la radioterapia antes de la esofagectomía frente a la cirugía sola. La radioterapia preoperatoria no ha mostrado diferencia en la resecabilidad del tumor o mejoría en la supervivencia comparada con la cirugía sola (6-10). Un metaanálisis (12) basado en 5 estudios (1147 pacientes) que compararon radioterapia preoperatoria más esofagectomía con la cirugía sola, no demostró mejoría en la supervivencia al añadir la radiación. Con una mediana de seguimiento de 9 años, se detecta una reducción del riesgo de muerte del 11 % y un beneficio de supervivencia absoluto del 3 % a los 2 años y del 4 % a los 5 años, pero este resultado no es estadísticamente significativo ( $p = 0,062$ ) (11,12).

##### *QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA*

En varios ensayos aleatorizados se ha demostrado el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de esófago con la intención de aumentar la tasa de R0 y un mejor control de la enfermedad micrometastásica (21-31).

En el estudio fase III OEO2 del Medical Research Council (MRC) (13), 802 pacientes con cáncer de esófago resecable fueron aleatorizados a recibir 2 ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) seguido por resección quirúrgica o resección sola. La supervivencia global fue mayor en el grupo de quimioterapia, con una mediana de supervivencia de 23 % frente a 17 % en el grupo de cirugía con un HR de 0,84 ( $p = 0,03$ ). El efecto se apreciaba tanto en adenocarcinomas como en carcinomas escamosos.

Otro estudio más reciente sobre 169 pacientes con carcinoma escamoso de esófago, el tratamiento preoperatorio con 2-4 ciclos de cisplatino y etopósido demostró, con una mediana de seguimiento de 15 meses, que la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 0,72 [IC 95 % 0,52-1]  $p = 0,02$ ) y la supervivencia global (SG) (HR 0,71 [IC 95 % 0,51-0,98]  $p = 0,03$ ) eran superiores en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia se-

guida de cirugía (14).

En el estudio MAGIC (15) 503 pacientes fueron aleatorizados a quimioterapia perioperatoria (epirubicina, cisplatino y 5-fluoracilo) o a cirugía sola. La mayoría de los pacientes tenían un cáncer gástrico, pero en aproximadamente el 26 % de los pacientes incluidos el tumor se localizaba en unión gastroesofágica o esófago inferior. La quimioterapia consistió en 3 ciclos pre y posoperatorios. La supervivencia global fue significativamente mejor en el brazo de quimioterapia perioperatoria (36 % vs. 23 %). Este esquema de quimioterapia fue comparado en el estudio FLOT-4 (16), estudio fase III, con el esquema docetaxel, oxaliplatino, leucovorin y 5-FU en tumores gástricos y de la unión gastroesofágica, con un aumento de la supervivencia a 5 años de un 36 % a un 45 % con una HR de 0,77 ( $p = 0,012$ ) con el esquema FLOT, siendo actualmente el tratamiento de elección para los tumores gástricos y de la unión gastroesofágica.

##### *QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIA*

Los pobres resultados asociados con la cirugía sola y la alta tasa de recidiva locorregional con la quimiorradioterapia sola, hizo que se evaluara la quimiorradioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de esófago resecable. Se han realizado múltiples ensayos que comparan la quimiorradioterapia preoperatoria seguida de cirugía, con cirugía sola como brazo control (10,34,37-42). Los pacientes tenían enfermedad resecable quirúrgicamente en el momento de la inclusión, y la mayoría eran carcinomas escamosos, con la excepción de dos estudios (34,39). A pesar de la heterogeneidad de la quimioterapia administrada, de la dosis total de radiación y de la técnica quirúrgica, todos los estudios estaban bien diseñados y tenían la cirugía como brazo control.

Dos estudios, uno de Nygaard (10) y otro de Le Prise (37) evaluaron la quimioterapia y radioterapia secuencial antes de la cirugía. El ensayo de Le Prise aleatorizó 84 pacientes con carcinoma escamoso a cirugía sola o a recibir 2 ciclos de cisplatino más 5-FU, con 20 Gy de radiación administrada entre los 2 ciclos de quimioterapia, seguida de cirugía. La mediana de supervivencia fue de 10 meses en ambos brazos, mientras que la supervivencia a los 3 años fue de 13,8 % en el brazo de solo cirugía en comparación con el 19,2 % en el de tratamiento multimodal, lo cual no es estadísticamente significativo. En la mayoría de los estudios de quimiorradioterapia preoperatoria, del 20 % al 25 % de los pacientes logran una respuesta completa patológica; en este estudio, la respuesta completa patológica es del 10 %, lo que podría ser reflejo de la menor dosis de radiación utilizada y del orden secuencial de la quimioterapia y la radioterapia. Teniendo en cuenta los resultados de estos 2 estudios, la administración secuencial de la radioterapia y la quimioterapia antes de la cirugía es

inferior a la administración simultánea.

Varios estudios prospectivos aleatorizados han evaluado la radioterapia y quimioterapia concomitante como tratamiento neoadyuvante antes de la resección quirúrgica. El ensayo de Walsh (34) aleatorizaba a 123 pacientes con adenocarcinoma a cirugía sola o radioterapia (40 Gy en 15 fracciones) más cisplatino en el primer día y 5-FU cinco días, seguidos de cirugía. Se logró una respuesta completa patológica en el 25 % de los pacientes del grupo de tratamiento multimodal. La mediana de supervivencia en el grupo de quimiorradioterapia era de 16 meses frente a 11 meses del grupo de cirugía sola. Además, la supervivencia global a los 3 años fue del 32 % para los pacientes que recibían neoadyuvancia frente al 6 % con cirugía sola. A pesar de estos resultados, los datos son interpretados con cierta cautela dada la inesperada baja tasa de supervivencia para el brazo de cirugía sola.

En el estudio de la EORTC (38), 282 pacientes con carcinoma escamoso de esófago se trataron con cirugía o quimiorradioterapia (37 Gy en 2 semanas concurrentes con 2 ciclos de cisplatino) seguida de cirugía. La mediana de supervivencia fue de 18,6 meses en ambos grupos y la supervivencia global también fue similar. Sin embargo, una menor tasa de mortalidad por cáncer en el grupo de radioquimioterapia fue compensada por una mayor mortalidad posoperatoria (17 muertes en comparación con 5 en el grupo control  $p = 0,012$ ). Los autores lo explicaron por el posible efecto de la alta dosis por fracción de la radioterapia 3,7 Gy/día.

Burmeister (40) publicó un estudio de 256 pacientes que se asignaban a recibir cisplatino y 5-FU más 35 Gy de radioterapia, 3 semanas antes de la cirugía frente a la cirugía sola. La mediana y la supervivencia global a los 3 años de la quimiorradioterapia preoperatoria y del brazo de cirugía eran de 22 frente a 19 meses y 36 % frente a 33 %, respectivamente. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, pero la supervivencia a los 3 años en el brazo de cirugía era de 33 % frente al 6 % en el estudio de Walsh (34).

Para comprender mejor los riesgos y beneficios de la quimiorradioterapia neoadyuvante en el cáncer de esófago se han realizado varios metaanálisis con los datos de los ensayos que comparan la quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía con la cirugía sola (28,29,43-45).

El metaanálisis de Fiorica (44) incluía 6 ensayos y 764 pacientes. La quimiorradioterapia seguida de cirugía redujo significativamente la mortalidad (OR 0,53; IC 95 % 0,31-0,93;  $p = 0,03$ ). Sin embargo, el riesgo de mortalidad posoperatoria fue mayor en el brazo de tratamiento trimodal, atribuido en gran parte a la inusualmente alta mortalidad posoperatoria en el ensayo de la EORTC. Un análisis excluyendo este ensayo mostró una pérdida de significación para la mortalidad posoperatoria (OR 1,62; IC 95 % 0,81-3,24;  $p = 0,17$ ) y se concluyó que el beneficio en la supervivencia su-

peraba el riesgo de mortalidad posoperatoria. Ambos metaanálisis confirmaban un beneficio de supervivencia a los 3 años con quimiorradioterapia neoadyuvante concomitante sin significativo aumento en la mortalidad perioperatoria.

Posteriormente, en el metaanálisis de GebSKI (45), en el que se incluyeron 10 estudios que compararon la quimiorradioterapia neoadyuvante vs. cirugía sola, con un total de 1209 pacientes, encontraron un beneficio significativo en la supervivencia para la quimiorradioterapia preoperatoria (HR de 0,81; IC 95 %, 0,70-0,93;  $p = 0,002$ ), lo que corresponde a una diferencia absoluta del 13 % en la supervivencia a los dos años. Los resultados eran aplicables para el carcinoma escamoso y para el adenocarcinoma.

El metaanálisis más reciente de Sjoquist (29), una actualización del anterior, incluyó 12 ensayos randomizados que comparaban quimiorradioterapia neoadyuvante vs. cirugía sola (1854 pacientes). La HR para mortalidad por cualquier causa de la quimiorradioterapia neoadyuvante fue de 0,78 (IC 95 % 0,70-0,88;  $p < 0,0001$ ). Este análisis también comparó la quimiorradioterapia neoadyuvante con quimioterapia, con un beneficio en supervivencia evidente para la quimiorradioterapia neoadyuvante, pero no estadísticamente significativo ( $p = 0,07$ ). Este metaanálisis actualizado proporciona una fuerte evidencia del beneficio en la supervivencia de la quimiorradioterapia neoadyuvante frente a la cirugía sola en pacientes con carcinoma de esófago.

En 2012 se publicó el estudio fase III (estudio CROSS) (35,36), en el que 368 pacientes con neoplasia de esófago potencialmente reseccable (273 adenocarcinoma, la mayoría de esófago distal) fueron randomizados a quimiorradioterapia preoperatoria utilizando paclitaxel semanal 50 mg/m<sup>2</sup> más carboplatino y radioterapia concomitante (41,4 Gy en 23 fracciones de 1,8 Gy) o a cirugía sola. La tasa de resección completa (R0) fue mayor con la quimiorradioterapia (92 % frente al 69 %), y se logró respuesta completa patológica en el 29 % de los pacientes que se operaron después de la quimiorradioterapia. Las complicaciones posoperatorias fueron similares en ambos grupos, al igual que la mortalidad hospitalaria. En 2015 fue publicada la actualización de los datos del estudio, obteniendo una mediana de supervivencia global en el grupo de neoadyuvancia de 48,6 meses, frente a 24 meses para la cirugía sola. Los pacientes con carcinoma escamoso tuvieron una mediana de supervivencia global de 81,6 meses, frente a aquellos con adenocarcinoma con 43,2 meses, en comparación con 21 y 27 meses en los brazos de cirugía sola, respectivamente.

Actualmente y en base a estas publicaciones, el tratamiento multimodal con quimiorradioterapia preoperatoria debe considerarse el tratamiento de elección en el cáncer de esófago localmente avanzado.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE

Teniendo en cuenta que el tratamiento de elección en el cáncer de esófago localmente avanzado es el tratamiento con radioterapia y quimioterapia neoadyuvante, hay pocos estudios de tratamiento adyuvante y la gran mayoría son retrospectivos, con un bajo número de pacientes, metaanálisis y consenso de expertos.

## RADIOTERAPIA POSOPERATORIA

La cirugía seguida de radioterapia también se ha comparado con cirugía sola en varios ensayos aleatorizados. Son estudios con una población heterogénea, incluyendo pacientes con ganglios celiacos positivos y cirugía R1. La radiación se administraba de 6 a 12 semanas después de la cirugía. Estos ensayos tuvieron resultados contradictorios, dos estudios no demostraron beneficio en supervivencia con la radioterapia adyuvante (17,18). La radioterapia aumentaba la incidencia de estenosis de la anastomosis y retrasaba la recuperación de los pacientes, la calidad de vida fue mejor en el brazo de la cirugía sola (18). Otro estudio encuentra una peor supervivencia en los pacientes que recibieron radioterapia (19). Sin embargo, un cuarto estudio (20) que aleatorizó 495 pacientes a cirugía sola o a cirugía más radioterapia, concluía que la radioterapia posoperatoria mejoraba la tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes con ganglios linfáticos positivos y en pacientes con enfermedad en estadio III en comparación con pacientes similares que no recibieron radioterapia.

## QUIMIOTERAPIA POSOPERATORIA

Los ensayos aleatorizados que han evaluado la quimioterapia postoperatoria y la cirugía en comparación con la cirugía sola son escasos. Pouliquen (32) no encontró mejoría en la supervivencia con la quimioterapia postoperatoria (cisplatino/5-FU) en pacientes con carcinoma escamoso. Otro ensayo aleatorizado llevado a cabo en Japón comparaba la cirugía sola *versus* cirugía seguida de cisplatino/5-FU en 242 pacientes con carcinoma escamoso de esófago (33). La supervivencia libre de la enfermedad a los 5 años era mejor en el grupo de tratamiento adyuvante (55 % *vs.* 45 %,  $p = 0,037$ ), sin embargo, la supervivencia global no alcanzó significación estadística (61 % *vs.* 52 %  $p = 0,13$ ). Aproximadamente el 25 % de los pacientes no completó el tratamiento adyuvante y la reducción del riesgo por la quimioterapia posoperatoria era más marcada en el subgrupo con metástasis ganglionares.

En abril de 2021 se han publicado los resultados del estudio CheckMate 577, demostrando el beneficio de

nivolumab adyuvante (51). Se incluyeron 794 pacientes que habían recibido quimiorradioterapia neoadyuvante para el cáncer de esófago o de la UEG, con cirugía R0 pero con enfermedad patológica residual. Se asignó a los pacientes de forma randomizada 2:1, a nivolumab (240 mg) o placebo cada 2 semanas durante 16 semanas seguido de nivolumab 480 mg o placebo cada 4 semanas; la duración máxima del tratamiento fue de 1 año. Con una mediana de seguimiento de 24,4 meses, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue 2 veces superior con nivolumab (22,4 frente a 11 meses). La HR de progresión de enfermedad o muerte fue de 0,69; IC del 95 %: 0,56 a 0,86, y los beneficios se observaron en todos los subgrupos de pacientes independientemente de la histología, ubicación del tumor, estadio de la enfermedad inicial y posterior al tratamiento, y la sobreexpresión de PD-L1 o no. Aunque los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron frecuentes, la mayoría fueron de grado 1 o 2 y solo el 9 % de los pacientes interrumpieron el nivolumab debido a efectos adversos.

## QUIMIORRADIOTERAPIA EXCLUSIVA

Un número significativo de los pacientes con cáncer de esófago se diagnostican con enfermedad localmente avanzada irresecable o son pacientes no candidatos a cirugía por comorbilidad. La quimiorradioterapia concomitante ha sido una opción para la mayoría de estos pacientes. Aunque no hay ensayos aleatorizados que comparen la quimiorradioterapia definitiva con la cirugía, el tratamiento no quirúrgico ofrece la oportunidad de curación con menos morbilidad y mortalidad (46).

El estudio fase III, RTOG 85-01 (47) comparó la radioterapia sola, a una dosis total de 64 Gy *versus* radioterapia a 50 Gy y quimioterapia concurrente (2 ciclos de cisplatino/5-FU). La quimiorradioterapia se asoció con una mediana de supervivencia (12,5 frente a 9 meses) y una supervivencia a 5 años (27 frente a 0 por ciento) significativamente mejor (48,49). Un año después del tratamiento, la tasa de persistencia o recurrencia de la enfermedad fue de 62 % *versus* 44 % a favor del grupo de quimiorradioterapia ( $p = 0,01$ ). La mejora en el control local también se asoció con un menor riesgo de fracaso a distancia (38 % *vs.* 22 %,  $p = 0,005$ ). Estos resultados ayudaron a establecer la quimiorradioterapia concomitante como un estándar aceptado de manejo no quirúrgico del cáncer de esófago.

En el ensayo fase III INT 0123 (RTOG 94-05) (50) se evaluó el aumento de dosis de radiación. Los 236 pacientes (85 % carcinoma escamoso y 15 % adenocarcinoma) fueron asignados a quimioterapia (5-FU y cisplatino) y radioterapia (50,4 Gy) o la misma quimioterapia con radioterapia (64,8 Gy). El esquema de radioterapia se modificó ligeramente respecto del estudio

RTOG 85-01, siendo el fraccionamiento de 1,8 Gy en lugar de 2 Gy y reduciendo los campos de tratamiento, con un margen de 5 cm proximal y distal al tumor esofágico documentado. La supervivencia global a dos años (31 % vs. 40 %) y el fallo locorregional (56 % vs. 52 %) no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento. La equivalencia en la supervivencia fue claramente influenciada por un número desproporcionado de muertes intercurrentes entre los pacientes del grupo de escalada de dosis (11 vs. 2 muertes). Este resultado sugiere un efecto perjudicial asociado con el aumento de la dosis, pero en realidad, la mayoría de las muertes en el grupo de dosis alta se produjo en los pacientes durante el tratamiento y antes de recibir una dosis acumulada mayor de 50 Gy. Este ensayo fase III confirmó la eficacia de la radioterapia y quimioterapia concomitante. La dosis de 50,4 Gy sigue siendo el estándar en los esquemas de radioquimioterapia actuales.

#### CONCLUSIONES

A pesar de las recientes mejoras en las técnicas de cirugía y de radioterapia, y de las opciones de tratamiento sistémico, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer de esófago sigue siendo pobre. La resección quirúrgica ha sido el estándar para tumores localizados y sigue siendo el punto de referencia con el cual se comparan las otras terapias. Los resultados de los últimos estudios proporcionan una fuerte evidencia del beneficio de la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía frente a la cirugía sola. Por consiguiente, se recomienda que actualmente los pacientes con enfermedad localmente avanzada (T2 o mayor y/o ganglios positivos) reciban tratamiento multimodal. La quimiorradioterapia es ampliamente reconocida como la opción de tratamiento en pacientes con tumores irresecables o en pacientes no operables.

Varias preguntas quedan todavía por responder, ya que la mayoría de los ensayos mencionados anteriormente incluye grupos heterogéneos de pacientes con adenocarcinomas y carcinomas escamosos, sin estudios de estadificación previos adecuados a las normas actuales (PET-TC o ecografía endoscópica).

La innovación en las técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT, VMAT y SBRT), de imagen guiada (IGRT) y la adicción de la inmunoterapia al tratamiento de quimiorradioterapia abre el futuro a nuevas expectativas.

La toma de decisiones sobre el manejo del paciente con cáncer de esófago debe hacerse de forma individualizada, basándose en las comorbilidades y los posibles efectos secundarios del tratamiento; decisiones que deben ser tomadas en comités de grupos multidisciplinarios.

CORRESPONDENCIA:  
Begoña Navalpotro Yagüe  
Servicio de Oncología Radioterápica  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Passeig de la Vall d'Hebron, 119  
08035 Barcelona  
e-mail: bnavalpotro@vhebron.net

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Statistics for Esophageal Cancer. Esophageal Cancer Stats. Cancer.Org 2021
2. Las cifras del cáncer en España 2021. Seom.Org; 2021, [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_España\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf)
3. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1468-70.
4. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:2-9.
5. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl.5):v50-7. DOI: 10.1093/annonc/mdw329
6. Fok M, McShane J, Law SYK, et al. Prospective randomised study in the treatment of oesophageal carcinoma. *Asian J Surg* 1994;17:223-9.
7. Launois B, Delarue D, Campion JP, et al. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153(5):690-2.
8. Gignoux M, Roussel A, Paillet B, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the EORTC World J Surg 1987;11(4):426-32.
9. Wang M, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):325-7.
10. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy: the second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16(6):1104-10.
11. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992;24(2):108-13.
12. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M. Preoperative Radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:579-83.
13. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
14. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181.
15. 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.
16. Al-Batran, Homann N, Pauligk, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil plus capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-57.

17. Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173(2):123-30.
18. Zieren HU, Müller JM, Jacobi CA, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg* 1995;19(3):444-9.
19. Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993;113(2):138-47.
20. Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75(2):331-6.
21. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus: the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992;127(12):1446-50.
22. 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* 1997;114(2):210-7.
23. Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, et al. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1994;56(3):191-7.
24. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91(11):2165-74.
25. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339(27):1979-84.
26. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, et al. 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(2):242-8.
27. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5062-7. DOI:10.1200/JCO.2009.22.2083
28. 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* 2002;183(3):274-9.
29. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-92.
30. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011;98:768-83.
31. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo(radio) therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013;49:3149-58.
32. Pouliquen X, Levard H, Hay JM, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus: a multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 1996;223(2):127-33.
33. 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.
34. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(7):462-7.
35. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-84.
36. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy plus Surgery versus Surgery Alone for Oesophageal or Junctional Cancer (CROSS): Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8. DOI:10.1016/s1470-2045(15)00040-6
37. 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* 1994;73(7):1779-84.
38. 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* 1997;337(3):161-7.
39. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):305-13.
40. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6(9):659-68.
41. Lee JL, Park SI, Kim SB, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(6):947-54.
42. 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(7):1086-92.
43. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomised controlled that compared neo-adjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for respectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-54.
44. Fiorica F, DiBona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-30.
45. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(2):226-34.
46. Coia L, Engstrom P, Paul A. Long-term results of infusional 5-FU mitomycin- C and radiation as primary management of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36.
47. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326(24):1593-8.
48. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84. Erratum in *J Clin Oncol* 1997;15:866.
49. 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;281:1623-7.
50. 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* 2002;20:1167-74.
51. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191.