

TRATAMENTUL MULTIMODAL AL CANCERULUI ESOFAGIAN LOCAL AVANSAT

L. Miron, M. Marinca

Disciplina de Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
Secția clinică Oncologie Medicală, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași

MULTIMODAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER (Abstract): Although significant advances have been made in the staging and clinical treatment of patients with esophageal cancer, the outcome for these patients remains poor. Surgery alone is appropriate for patients at good risk with stage I and II disease. In patients with loco-regional advanced disease, surgery is appropriate in combination with either neoadjuvant or adjuvant chemotherapy and radiation. Current data on tri-modality therapy for local-advanced esophageal carcinoma have revealed a trend to increase treatment-related mortality with only slightly increased overall survival. Patients with locally advanced disease may benefit from preoperative chemotherapy or, particularly, preoperative chemo-irradiation, with increasing rates of complete tumor resection, improving local tumor control and survival in phase III trials. It is a matter of debate whether radiation adds to survival benefit compared with preoperative chemotherapy alone and which patients may not benefit from surgery in esophageal adenocarcinoma.

KEY WORDS: ESOPHAGEAL CANCER, SURGERY, CHEMO-RADIOTHERAPY, SURVIVAL

Corespondență: Conf. Dr. Lucian Miron, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Secția clinică Oncologie Medicală, Bd. Independenței No. 1, Iași, 700111; email: lucmir@gmail.com *

INTRODUCERE

Cancerul esofagian (CE) reprezintă circa 1% dintre toate cancerurile și 6% dintre toate cancerurile gastrointestinale; mortalitatea înaltă rivalizează cu cea prin cancer pancreatic și este de circa 4 ori mai crescută față de a cancerelor rectale. Incidența brută (6,6/100000 locuitori/an) și mortalitatea (6,1/100.000 locuitori/an) sunt în creștere în Uniunea Europeană; vârsta medie de apariție este de 67 ani (rar sub 25 ani) [1].

În întreaga lume sunt consemnate în prezent circa 500.000 cazuri de CE, dar există o marcată variație geografică; regiunile cu incidență crescută includ China (Linxian), Iran, Franța și Africa de Sud [2].

CHIRURGIA CU INTENȚIE CURATIVĂ

Chirurgia este mijlocul cel mai important în tratamentul CE cu extensie locală sau loco-regională și reprezintă cea mai bună șansă pentru vindecarea, paliatia disfagiei și/sau controlul local. Esofagectomia poate fi realizată prin diferite tehnici chirurgicale, incluzând abordul transhiatal sau toracotomia dreaptă (Ivor-Levis). Procedurile chirurgicale includ o varietate de rezecții radicale largi (R0, margini de rezecție > 5 cm în țesut sănătos) ale tumorii primare, cu limfadenectomie regională. Chirurgia esofagului toracic implică esofagectomia totală sau subtotală, fiind întreprinsă pentru tumorile localizate în esofagul toracic mijlociu și inferior și joncțiunea gastro-esofagiană. Pacienții cu tumori în stadiul I-III și stadiul IV A sunt frecvent evaluați pentru o rezecție potențial curativă; totuși, invazia marilor vase, cordului, traheii pot

* received date: 10.06.2009

accepted date: 25.06.2009

face imposibilă această intervenție. Fiecare tehnică prezintă avantajele și dezavantajele sale.

Avantajele abordului transtoracic rezidă în mai buna vizualizare, cu accesul și rezecția treimii superioare a ganglionilor esofagienei și mediastinali. Abordul transhiatal este asociat cu o morbiditate mai redusă decât toracotomia, inclusiv în ceea ce privește funcția respiratorie, și accesul mai ușor pentru anastomoza din regiunea cervicală [3].

Există o relație demonstrată între volumul rezecției tumorale și rezultatele obținute, rezecția incompletă prezentând doar un beneficiu minim sau nici un avantaj. Intervenția optimă în CE constă în excizia „în bloc” a tractusului esofagian, cu ≥ 10 cm de țesut sănătos în amonte și aval de neoplazie. Concomitent se extirpă întreg țesutul mediastinal posterior care înconjoară esofagul. În funcție de experiența chirurgicală, se va practica limfadenectomia lărgită, de la plexul celiac (inferior) până la vasele pulmonare (superior). În general, pacienții cu CE cervicale nu sunt considerați candidați pentru rezecția locală [3,4]. Vârsta singură nu mai reprezintă o contraindicație a chirurgiei.

Deși chirurgia radicală oferă cea mai bună șansă pentru controlul local și paliatia disfagiei pentru majoritatea pacienților cu CE localizat, recidivele locale și sistemice sunt frecvente când chirurgia este singura modalitate terapeutică utilizată [4].

După rezecția chirurgicală singură, recidiva loco-regională este modalitatea cea mai frecventă de eșec. Studiile clinice randomizate actual au comunicat rate de recidivă regională de 32-45%. Într-un studiu pe 500 pacienți cu tumori esofagiene rezecate transtoracic, cu margini negative, rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 29% comparativ cu 0% la pacienții cu margini invadate [5,6].

Controverse:

- tipul de abord: toracotomie, transhiatal, minim invaziv etc.;
- extensia rezecției (axială, radială, limfatică);
- metodele de reconstrucție;
- validitatea conceptului de esofagectomie „de salvare” [3,5].

Mortalitatea postoperatorie este de 5-10%, iar supraviețuirea pe termen lung nu depășește 25% dacă sunt invadați ganglionii regionali. La pacienții la care rezecția completă este posibilă (25-30%), supraviețuirea la 5 ani este de 15-30%. Supraviețuirea generală la 5 ani la pacienții cu CE operați variază între 5 și 20% [6].

RADIOTERAPIA EXTERNĂ POSTOPERATORIE

Carcinomul epidermoid al esofagului este radiosensibil. Radioterapia externă (RTE) ca singură modalitate terapeutică postoperatorie nu a confirmat beneficii în CE. Rămâne totuși indicată când rezecția chirurgicală este incompletă sau marginile de rezecție sunt pozitive; RTE scade semnificativ riscul de recidivă (de la 35% la 10%) la pacienții cu ganglioni negativi după rezecția curativă, fără efect aparent pe supraviețuire. RTE preoperatorie singură nu se recomandă în afara studiilor clinice și nu are indicații în practica curentă actuală [7].

Radioterapia definitivă

RTE poate fi utilizată în tumorile inoperabile cu extensie inferioară, cu intenție curativă la 5-10% din cazurile fără metastaze sau fistule traheo-bronșice (DT ≥ 50 -60 Gy, fracționare convențională). RTE cu intenție curativă este recomandată și în cazurile cu tumori limitate dar cu contraindicații medicale, sau cu o localizare anatomică care face dificil abordul chirurgical.

Persistența sau recidiva tumorii primare după RTE se întâlnesc în 56-85% din cazuri. Pacienții care răspund la RTE pot fi propuși pentru rezecția chirurgicală.

Supraviețuirea pacienților tratați cu RTE singură nu s-a modificat substanțial în ultimele două decade: ratele de supraviețuire la 1, 2 și 5 ani sunt de 33%, 8% și respectiv, 7%, iar supraviețuirea mediană este de circa 12 luni [19].

RTE singură este considerată paliativă, și se recomandă la pacienții incapabili să tolereze CHT-RT concomitentă [20].

CHIMIOTERAPIA ADJUVANTĂ

Esofagectomia este asociată cu morbiditate perioperatorie considerabilă, comparativ cu cancerul mamar, de exemplu, ceea ce limitează uneori opțiunile terapeutice ulterioare. Chimioterapia (CHT) adjuvantă a fost evaluată în două studii care au inclus numai pacienți cu carcinoame epidermoide; nu au fost observate diferențe în termenii supraviețuirii. CHT postoperatorie nu este recomandată ca practică de rutină [8].

Asocierea chimio-radioterapiei postoperatorii

Rezultatele nesatisfăcătoare după chirurgia singură, datorate în mare parte tehnicilor chirurgicale inadecvate, au concentrat atenția asupra tratamentelor asociate (chimio-radioterapia, CHT-RT) preoperatorii, mai ales în stadiile II-III de CE. Această modalitate rămâne controversată, datorită atât dificultății de a dispune preoperator de o stadializare corectă, cât și rezultatelor contradictorii din studiile clinice randomizate [9].

Rolul asocierii CHT-RT după rezecția CE nu este de asemenea clar definit. Mai frecvent se utilizează un singur ciclu de CHT cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin, urmat de RTE (doză totală de 45 Gy) urmată de încă două cicluri de CHT cu 5-FU și leucovorin [10].

CHT-RT adjuvantă a fost testată într-un studiu randomizat (US Intergroup INT0116, 556 pacienți) ce demonstrează ameliorarea supraviețuirii fără boală și a supraviețuirii la 3 ani numai la pacienții cu limfadenectomie extensivă (D2) și CHT-RT. Totuși se remarcă toxicitatea hematologică severă (grad 3/4 la 54% dintre pacienți) și toxicitatea digestivă (grad 3/4 la 33% dintre pacienți). Chimio-radioterapia adjuvantă rămâne în curs de studiu [11].

Walsh et al. au raportat rezultatele primului studiu randomizat pentru a evalua rolul asocierii CHT-RT cu chirurgia. În acest trial, 110 pacienți cu adenocarcinoame esofagiene au fost randomizați pentru a primi 5-FU și cisplatin concomitent cu RTE urmată de chirurgie, sau chirurgia singură. După CHT-RT, chirurgia a fost întreprinsă între 4 și 6 săptămâni mai târziu. Supraviețuirea mediană a fost de 16 luni cu CHT-RT preoperatorie comparativ cu 11 luni la pacienții tratați prin chirurgie singură (p=0,01). Autorii au concluzionat că și CHT-RT neoadjuvantă a fost superioară chirurgiei singure la pacienții cu adenocarcinoame esofagiene rezecabile [17].

Chimioterapia preoperatorie (neoadjuvantă)

CHT preoperatorie poate determina o creștere a rezecabilității, fără creșterea mortalității și morbidității operatorii; rata recidivelor la distanță este considerabil redusă prin CHT neoadjuvantă, dar recidivă locală a rămas nemodificată.

Se poate utiliza asociația cisplatin/5-FU, 2-3 cicluri înainte de intervenția chirurgicală (și 2 cicluri postoperator, dacă pacientul prezintă răspuns histologic sau boală staționară). Oxaliplatin ar putea deveni candidat la utilizarea în CHT preoperatorie [12].

Ratele de răspuns la polichimioterapia neoadjuvantă pot depăși 40-50%, dintre care peste 25% dintre pacienți pot obține răspuns histologic complet; totuși, supraviețuirea nu este ameliorată în CE epidermoide comparativ cu chirurgia singură (studiu pe 440 pacienți). În ciuda beneficiilor teoretice potențiale, sunt necesare alte studii care să demonstreze avantajul chimioterapiei preoperatorii în supraviețuirea pacienților cu CE rezecabil [11].

Patru studii randomizate au demonstrat rezultate contradictorii privind utilizarea CHT neoadjuvante singure în tratamentul CE. Un singur studiu a demonstrat creșterea ratelor de rezecție după CHT preoperatorie. În concluzie, rolul CHT neoadjuvante singure la pacienții cu CE rezecabile rămâne controversat, deși date disponibile actual sugerează un modest beneficiu de supraviețuire [13,14].

În cancerle epidermoide esofagiene în stadii potențial rezecabile (I-III), CHT neoadjuvantă singură nu este un tratament standard. Dovezile despre un beneficiu clinic după CHT preoperatorie au fost constatate în toate tipurile de CE, dar acesta pare mai puternic pentru adenocarcinoame. În acest tip histologic, CHT preoperatorie a devenit un standard în Marea Britanie și unele țări de Europa, în timp ce în S.U.A. acesta este chirurgia singură sau CHT-RT definitivă (fără chirurgie) [15].

În prezent, datele care să clarifice rolul CHT în formele metastatice de CE lipsesc. Terapia simptomatică, intensivă, rămâne o alternativă de preferat la vârstnici sau la pacienții cu stare generală alterată [19].

Chimio-radioterapia definitivă

Chimio-radioterapia (CHT-RT) concomitentă este considerată actual standard de tratament pentru pacienții cu CE nerezecabil, sau o alternativă la chirurgie în CE rezecabil. Rezultatele CHT-RT fără chirurgie sunt comparabile cu cele obținute prin chirurgia singură [13].

Rezultatele studiilor randomizate au demonstrat obținerea de răspunsuri complete (RC) la mai mult de 25% dintre pacienți, ca și o creștere a supraviețuirii. De exemplu, studiul RTOG 85-01 a înregistrat, după asocierea CHT cu cisplatin și 5-FU la RT, rate de supraviețuire la 5 ani de 27% vs. 0% după RT singură și o supraviețuire mediană de 14,1 vs 9,3 luni [10,15].

Deși meta-analizele recente și un studiu recent de fază III au indicat ameliorarea controlului local și un beneficiu modest de supraviețuire al CHT-RT concomitente comparativ cu chirurgia singură la pacienții cu CE rezecabile, nu este clar care pacienți (stadiu, localizare, histologie) vor beneficia după tratamentul preoperator, iar mortalitatea postoperatorie este mai crescută [16].

Fiecare pacient cu CE trebuie evaluat individual. La persoanele fără comorbidități, cu status bun de performanță, stadiu avansat și dorință de a fi tratat în manieră agresivă, chimio- și/sau radioterapia preoperatorie poate fi propusă după o discuție cu pacientul. Pacienții vârstnici, sau medical compromiși, care sunt incapabili să tolereze efectele secundare severe ale chimio-radioterapiei, vor fi tratați chirurgical [10].

Când se preconizează un tratament preoperator, este necesară o stadializare mai agresivă, prin examen endoscopic (eventual cu ultrasunete), CT, laparoscopie; frecvent este necesară montarea unei sonde de gastrostomă pentru nutriție. Asocierea concomitentă a CHT-RT determină efecte secundare importante cu impact profund asupra stării de nutriție a pacientului, fiind o cauză majoră a sindromului anorexie-cașexie în CE. Din acest motiv, instituirea precoce a terapiei nutriționale este un principiu de tratament în CE avansat [18].

Două studii randomizate au examinat dacă chirurgia este necesară după CHT-RT. Ambele au demonstrat că deși chirurgia urmând după CHT-RT pentru CE pare să amelioreze controlul local al bolii, efectul său final asupra supraviețuirii rămâne controversat [16].

Asociația cisplatin cu 5-FU este regimul actual cel mai frecvent utilizat (eventual concomitent cu RTE), atât în boala localizată cât și pentru paliația bolii metastatice.

Chimio-radioterapia definitivă trebuie utilizată la pacienții cu contraindicații medicale sau cei cu tumori nerezecabile din punct de vedere tehnic (mai ales la cei cu carcinom epidermoid), în cazul lipsei de experiență a chirurgului toracic în practicarea esofagectomiei sau al preferinței pacientului/ medicului către un tratament nechirurgical.

Pacienții ce primesc tratament concomitent chimio-radioterapic prezintă un răspuns local crescut și scăderea frecvenței recidivelor, însă cu prețul unei toxicități secundare crescute (esofagită, neuropatii, leucopenii).

Efectele secundare ale CHT-RT concomitente sunt severe în 44% din cazuri și cu risc vital în 20% din cazuri, față de 25%, și respectiv 3%, la pacienții tratați cu RT singură.

Esofagita este universală și face necesară susținerea nutrițională, prin plasarea unei sonde de enterostomie pentru alimentare (alimentarea parenterală este dificilă datorită administrărilor cvasicontinui de CHT în protocoalele de mai sus).

Din aceste motive, administrarea concomitentă a CHT-RT poate fi propusă numai pacienților cu vârste tinere, cu status de performanță bun, cu stare de nutriție acceptabilă și care își asumă o toxicitate secundară întotdeauna severă [19].

Pacienții cu adenocarcinoamele joncțiunii eso-gastrice tratați chirurgical trebuie să primească CHT-RT postoperatorie dacă stadiul inițial este IB sau mai mare, mai ales dacă tumora invadează ganglionii limfatici regionali [20].

TERAPIA MULTIMODALĂ A CE ÎN FUNCȚIE DE STADIUL BOLII

Stadiul I

Chirurgia radicală reprezintă tratamentul standard (supraviețuirea la 3 ani este de 75% în cazul unei rezecții complete, dar nu depășește 25% dacă sunt invadați ganglionii regionali). Pacienții care din motive medicale nu pot suferi intervenția chirurgicală vor fi supuși chimio-radioterapiei, cu rezultate superioare RT singure.

Stadiul IIA

În cazul adenocarcinoamelor, chirurgia este tratamentul de rutină. Chirurgia singură nu este alegerea optimă, dacă rezecția completă a tumorii nu este posibilă (30% dintre tumorile T3, și 50% dintre tumorile T4). În aceste situații se recomandă RT postoperatorie pentru a crește controlul local. Supraviețuirea pe termen lung rareori depășește 15% chiar în cazul rezecției complete. Se poate tenta chirurgia după CHT-RT, dar beneficiile acestei modalități nu au fost probate de studiile multicentrice de fază III [7].

Stadiul IIB

Se poate propune rezecția chirurgicală inițială, dar rezultatele sunt nesatisfăcătoare la pacienții cu afectare ganglionară. Se poate tenta chirurgia după chimio-radioterapie, dar beneficiile acestei modalități nu au fost probate de studiile multicentrice de fază III. CHT primară concomitentă cu RTE s-a dovedit benefică (studiul RTOG 85-01 sau studiul European) [11,12].

Stadiul III

Rezecții chirurgicale paliative pot fi luate în considerare pentru toate leziunile T3. Pacienții cu boală local-avansată ar putea beneficia de chimioterapie preoperatorie, și în special de chimio-radioterapie preoperatorie, care pot crește ratele de rezecție completă tumorală, creșterea controlului local și ameliorarea supraviețuirii. Totuși, chimio-radioterapia preoperatorie poate crește mortalitatea postoperatorie. Pacienții cu răspuns tumoral inițial la chimio-radioterapie ar putea să nu beneficieze de chirurgie, motiv pentru care ar trebui tratați numai prin chimio-radioterapie definitivă. Protocolul cisplatin cu 5-FU asociat cu RT, urmat de chirurgie, poate fi considerat cea mai bună opțiune terapeutică. În prezent nu este clar dacă RT crește supraviețuirea comparativ cu chimioterapia singură și care pacienți nu ar beneficia de chirurgie” (recomandări ESMO) [22].

Stadiul IV

La momentul diagnosticului, circa 50% din pacienții cu CE vor prezenta metastaze și sunt candidați la terapia paliativă. Pacienții cu boala metastatică prezintă o supraviețuire medie de 6 luni. Opțiunile terapeutice standard sunt:

- montarea unui stent esofagian;
- laserterapia endoluminală (distrucție tumorală prin electrocoagulare);
- radioterapia cu sau fără intubare intraluminală și dilatare (DT 30 Gy, 2 Gy/fracție, zilele 1-5, săptămânile 1-3);
- brahiterapia intraluminală;
- CHT poate obține răspunsuri parțiale la pacienții diagnosticați cu adenocarcinoame esofagiene distale metastatice. Până în prezent, nu sunt disponibile date care să clarifice rolul chimioterapiei în formele metastatice de CE. Se administrează regimuri de CHT similare cu cele utilizate în carcinoamele gastrice, sau în carcinoamele epidermoide de sferă ORL, dar cu răspunsuri obiective mai modeste. CHT nu a fost asociată cu o prelungire a supraviețuirii.
- terapia simptomatică (alternativă recomandabilă la vârstnici sau la pacienții cu stare generală alterată) [7].

TERAPIA DE SUSTINERE

Prevalența tulburărilor nutriționale, valoarea lor predictivă privind incidența și severitatea complicațiilor în timpul tratamentului este bine stabilită la pacienții cu CE. Terapia de susținere (paliativă) ocupă un loc important în tratamentul CE, cele mai frecvente simptome care necesită paliativă fiind disfagia și durerea, cu împiedicarea aportului alimentar. Incidența tulburărilor nutriționale este de 78,9%, acestea fiind datorate obstrucției mecanice, anorexiei dar și alterărilor metabolice (sindromul de anorexie-cașexie). Terapia oncologică activă contribuie la deteriorarea statusului nutrițional (radioterapia poate induce esofagită, ulterior fibroză și strictură; chimioterapia induce grețuri, vărsături, anorexie; intervențiile chirurgicale interferă cu anatomia normală, ceea ce conduce invariabil la deteriorarea statusului nutrițional).

Un număr redus de studii au abordat tratamentul nutrițional la pacientul cu cancer esofagian. Deși acestea raportează ameliorarea variabilelor biologice (greutate, balanță azotată, albumină serică), nu au demonstrat ameliorarea supraviețuirii sau scăderea mortalității asociate suplimentării nutriționale.

Evaluarea nutrițională reprezintă primul pas în identificarea și tratamentul tulburărilor nutriționale, și include: anamneza nutrițională, examinarea fizică, curba ponderală, și parametrii biofizici. În majoritatea cazurilor, nutriția enterală este preferată

datorită conservării integrității intestinale, scăderii riscului de complicații postterapeutice și a prețului de cost.

Restabilirea aportului alimentar se poate obține prin:

- intervenții chirurgicale (by-pass, gastro-/jejunostomie);
- radioterapie externă (DT 40-45 Gy), fie singură, fie în asociere cu chimioterapia, (oferă paliatia disfagiei la 80% dintre pacienți, iar 50% o mențin până la deces);
- laserterapie, dilatare (balon, bujii) sau protezare (stent) – dacă pacienții necesită paliatie rapidă;
- brahiterapie endocavitară – dacă radioterapia externă nu este posibilă;
- nutriție parenterală – utilitate neclară la pacienții tratați chimio-radioterapic (nu se recomandă ca tratament de rutină).

Decizia de a aplica nutriția enterală sau parenterală la pacienții cu boală avansată, incurabilă necesită reconsiderarea atentă a scopului și indicației intervenției nutriționale. Terapia de susținere nutrițională nu trebuie administrată la pacienții la care nu este posibil un tratament antitumoral (cel puțin paliativ) eficace; aceștia vor fi mai bine tratați cu analgezice și îngrijiri paliative ambulatorii. Terapia nutrițională precoce și abordul pluridisciplinar poate conduce la ameliorarea toleranței la tratament a pacienților cu CE tratați chimio-radioterapic [18]. Cancerul esofagian trebuie tratat într-o manieră dependentă de stadiu.

CONCLUZII

Prognosticul pacienților cu carcinoame esofagiene rămâne nefavorabil în ciuda progreselor actuale în asocierea tratamentelor loco-regionale cu cele sistemice. Nu există recomandări ferme privind tratamentul multimodal al formelor local-avansate. Datele disponibile actual sugerează că CHT neoadjuvantă și CHT-RT pot ameliora modest rezultatele pacienților cu CE candidați la chirurgie. Totuși, numeroși pacienți nu sunt capabili să tolereze chirurgia și asocierea CHT-RT ar putea fi propusă la pacienții selecționați deoarece această modalitate determină rate de supraviețuire comparabile cu chirurgia singură. Recidiva loco-regională rămâne o problemă semnificativă.

BIBLIOGRAFIE

1. Leonard DG, Kelsen DP, Allegra CJ. Esophageal cancer. In: Abraham J, Allegra CJ, Gulley J, editors, *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*, 2nd edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 61-71.
2. Alberts R.S, Goldberg RM. Gastrointestinal tract cancers. In: Casciato DA, editor, *Manual of clinical oncology*, 6th edition, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2009. p. 185-195.
3. Chau I, Cunningham D. Cancer of the oesophagus. In: Williams C, editor, *Evidence-based oncology*. Londra: BMJ Books; 2003. p. 223-242.
4. Posner MC, Minsky BD, Ilson DH. Cancer of the esophagus. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology*, 8th edition, Philadelphia: Wolter Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 994-1042.
5. Elias FH Jr. Standard resection for cancer of the esophagus and cardia. *Surg Oncol Clin N Am*. 1999; 8: 279-294.
6. Law SY, Fok M, Wong J. Pattern of recurrence after oesophageal resection for cancer: clinical implication. *Br J Surg*. 1996; 83: 107-111.
7. Miron L, Marincea M. Cancerul esofagian. In: Miron L, editor. *Terapia oncologică – opțiuni bazate pe dovezi*. Iași: Editura Institutul European; 2008. p. 169-181.
8. Urshel JD. Esophageal cancer. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, editors. *Oncology - an evidence based approach*. New York: Springer; 2006. p. 664-679.

9. Kleinberg LR, Brack MV, Jagannach SB, Forestiere AR. Cancer of the oesophagus. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*, 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p. 1399-1430.
10. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. 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): 1623-1667.
11. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, Tormey DC, Schutt AJ, Hinson J, Sischy B. 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 Biol Phys*. 1998; 42(2): 269-276.
12. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. 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(5): 1167-1174.
13. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997; 337(3): 161-167.
14. Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tepper JE. Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1996; 14(1): 156-163.
15. Kelsen DP, Bains M, Burt M. Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus. *Semin Surg Oncol*. 1990; 6(5): 268-273.
16. Willett Ch G, Czito BG. Combined-modality therapy for esophageal cancer. In: Govindan R, editor. *American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2009 Educational Book 45th Annual Meeting 2009*. Alexandria VA; 2009. p. 243-249.
17. Walsh TN, Nooman N, Hollywood D. A comparison of multi modal therapy and surgery for oesophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1996; 335: 462-467.
18. Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and esogastric junction cancer. *Moffitt Center Cancer Control J*. 1999; 6(1): 12-15.
19. Chong G, Cunninham D. Oesophageal cancer: preoperative chemotherapy. *Ann Oncol*. 2004; 15(suppl. 4): iv87-iv91.
20. Urba S. Esophageal cancer: preoperative or definitive chemoradiation. *Ann Oncol* 2004;15(suppl.4): iv983-iv996.
21. Paz BI, Hwang JJ, Iyer R. Esophageal cancer In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 10th edition. New York: CMP Medica Oncology; 2007. p. 251-271.
22. Stahl M, Oliveira J. Esophageal cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009; 20(suppl. 4): iv32-iv33.