

식도암에서의 항암제 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실, 연세암센터 종양학과

라 선 영 · 김 주 항

서 론

식도암의 50%는 loco-regional disease로, 나머지 50%는 진행성 병변으로 완치가 불가능한 상태로 진단된다. 그러나, 임상적으로 국소병변을 보이는 식도암 환자들의 경우에도 높은 사망율을 보이는 것은 대부분의 환자들이 진단 당시 이미 occult dissemination이 되어 있음을 의미한다. 또한 식도암은 모든 장기에 전이가 가능하며, 완전 절제가 되고 절제변연에 암세포가 관찰되지 않은 경우에는 5년 생존율이 20%에 이르나, 모든 수술대상자를 고려하였을 때 이는 5~10%로 감소한다. 즉 식도암은 진단 당시 80% 이상의 환자에서 전신에 퍼져있음을 의미하며, 이는 식도암의 치료에 전신적인 항암약물요법이 중요한 역할을 하리라는 가정을 하게된다.

지난 15년간 식도의 선암 발생율이 증가하며, 식도암의 대부분을 차지하던 편평상피암의 빈도는 감소하는 추세이고, 지금까지 식도암에서의 항암약물요법에 대한 결과들은 주로 편평상피암을 대상으로 시행되어왔다. 아직 두 가지 세포조직형의 생물학적 특성이나 항암제에 대한 감수성 등의 차이가 명백하지 않아 지금까지의 결과들을 두가지 세포형에 동일하게 적용하는 것은 타당하지 않으며, 최근에는 선암과 편평상피암을 대상으로 신약의 개발 및 병용 항암약물요법의 효과가 연구되고 있다.

현재까지 사용되고 있는 항암제들의 식도암에 대한 효과는 단독으로는 효과가 충분치 못하여, 최근에는 식도암의 완치율을 올리기 위하여 항암약물 병용요법뿐 아니라 항암약물요법을 국소치료 전에 투여하거나 방사선 치료와 같이 하는 등의 노력이 계속되고 있다. 즉 식도암에서의 항암약물요법은 그 목적에 따라 Neoadjuvant chemotherapy(수술전 항암약물요법), Postoperative adjuvant chemotherapy(수술후 보조항암요법), Primary chemotherapy(일차 항암요법), Palliative chemotherapy(보존적 항암요법)의 4가지로 나눌 수 있다.

Chemotherapeutic Agents

이전에 치료를 받지 않았던 식도암 환자를 대상으로 단일제제에 대한 반응율(완전관해+부분관해)이 최소한 20%에 달하면 효과가 있다고 판정할 수 있다. 식도암에 단독으로 효과가 있다고 평가된 8가지 약제들은 Table 1과 같으며, 이들 중 paclitaxel만이 식도선암에 대한 적절한 임상연구 결과를 가지고 있다. 식도암에서 단일제제의 효과는 15~30% 정도이며, 약제에 의한 survival benefit은 보고되지 않았다. bleomycin, 5-FU, mitomycin, cisplatin 등이 단독 혹은 다제요법, 방사선 치료와의 상승 효과 등으로 인해 식도암에서 흔히 쓰이는 항암제들이다. 이들 모두 재발된 환자보다 새로 진단된 환자에서 효과적이며 수술전

Table 1. Single-Agent Chemotherapy

Drug	Total	
	Patients	Responses
Adriamycin	38	7
Bleomycin	81	24 (30%)
CCNU	19	3
Carboplatin	30	2
Cisplatin	231	56 (24%)
Dichloromethotrexate	27	0
Etoposide	20	0
5-FU	39	15 (38%)
Ifosfamide	32	2
Methyl-GAG	64	15 (23%)
Mitomycin	33	11 (33%)
Methotrexate	70	25 (36%)
Paclitaxel	39	12 (31%)
Trimetrexate	24	3
Vindesine	84	19 (26%)

항암약물요법으로 이용하였을 때 더 높은 반응율을 보고하고 있다.

식도암의 항암약물요법의 기본이 되는 cisplatin은 주로 편평상피세포암을 대상으로 연구되었으나 이는 편평상피세포암 뿐 아니라 선암에 대한 병용요법의 근간으로도 이용되고 있다. cisplatin의 대표적인 독성인 오심과 구토는 새로운 항구토제, 정주요법, multiple-day regimen 등의 개발로 조절이 가능하며, 적절한 수액요법으로 신독성 등의 치료제한 독성이 감소하고 있다. cisplatin의 cumulative response rate는 21%이며 divided dose와 single dose 간에는 효과 차이가 없음이 밝혀졌다. EORTC에서 시행한 randomized phase II trial 결과, cisplatin-5-FU 병용요법을 시행한 군이 cisplatin 단독 사용군에 비해 치료반응율은 36% vs. 18%로 높았으나 생존율에는 차이가 없음을 보고하였다.

과거 식도암의 치료에 많이 사용되었던 bleomycin은 호흡기계, 피부, 관절 등의 부작용으로 인해 수술전 항암 치료를 포함한 초치료에는 사

용되지 않고 있다. 선암과 편평상피세포암 모두에 항암효과를 나타내리라 생각되는 mitomycin-C도 microangiopathic hemolytic anemia, cumulative thrombocytopenia 등으로 인해 초치료에는 사용되지 않고 있다. Methotrexate는 단일제제로 편평상피세포 식도암에 대해 저용량(50mg/m², weekly)에 비해 30%의 효과를 나타내었으며 ECOG trial 결과 고용량(200 mg/m², D1, D10) 투여시 12% vs. 48%의 치료 반응율 향상을 보고하였다. 그러나 구내염 및 골수억제 등의 부작용이 심하므로 leucovorin rescue, 혈중농도 측정 등의 보존적 치료에 유의하여야 한다. 식도암에서 많이 쓰이는 5-FU의 단독치료효과에 대한 연구결과는 많지 않으나 최근 저용량 계속 정주요법이 효과적임이 보고되고 있다.

연구 개발중인 약제로는 semisynthetic vinca alkaloid인 vinorelbine으로 식도암에서 20%의 반응율이 관찰되었으며, microtubule assembly를 증진시키는 taxane paclitaxel은 진행성 식도암에서 32%의 반응율이 관찰되었다. 또한 paclitaxel은 선암에 34%, 편평상피 세포암에 28%의 반응율을 보이고 있으며, 현재 가장 효과적인 infusion schedule 결정을 위한 trial과 5-FU 등 타약제와의 병용요법에 대한 효과 평가가 지속되고 있다. 반면 cisplatin analogue인 carboplatin은 식도암에는 효과가 없음이 판명되었다.

Postoperative adjuvant chemotherapy

식도암 완치율을 올리기 위해 수술후 항암약물요법이 시도되었으나 그 효과는 기대에 미치지 못하고 있다. Iizuka 등은 curative resection 후 보조방사선치료군과 cisplatin, vindesine의 보조약물치료군으로 randomize하여 그 효과를 비교하였다. 독성은 보조항암약물군이 많았으며 생존기간에는 차이가 없었고 재발 양상은 국소재발은 항암치료군에서, 간전이와 방사선치료군에서 더 많이 관찰되어 수술후 보조요법으로 항암약물치료는 방사선치료에 비해 더 좋은 효과를 나타내지는 못하

Table 2. Preoperative Chemotherapy Trials

Investigator	Regimen	Patient No.	Operability (%)	Resectability (%)	Operative Mortality (%)	Major Response/Path.CR (%)	Median Survival(mo)	5-Year Survival (%)
Phase II Trials								
Coonley	CDDP-BL	34	100	76	11	17/0	10	6
Kelsen	CDDP-BL-VDS	34	100	82	5.6	53/3	16	17.5
Kelsen	CDDP-M-VDS	14	93	86	7	NS/7	8	NS
Forastiere	CCDP-M-VLB	27	86	86	0	44/3	14	21
Kies	CDDP-FU	25	54	38	0	42/0	17.8	17
Hilgenberg	CDDP-FU	35	89	77	4	57/7	NS	54
Phase III Trials								
Roth	CDDP-BL-VDS	17	89	35	12	47/6	9	25
	Surgery	19	95	21	0	-	9	5
Schlag	CDDP-FU	29	83	71	21	47/NS	8	NS
	Surgery	40	100	77	12	-	9	NS
Nygard	CDDP-BL	50	82	58	15	NS	NS	3
	Surgery	41	93	69	13	-	NS	9
	RT 3,500 cGy	48	75	54	11	NS	NS	21
	RT/CDDP-BL	47	72	66	24	NS	NS	17

CDDP, cisplatin; BL, bleomycine; VDS, vindesine; M, mitoguzone; VLB, vinblastine; FU, 5-fluorouracil; RT, radiation therapy

고 있다. 이후 수술만 시행한군과 수술후 cisplatin, vindesine의 보조약물치료군간의 효과를 비교하는 연구가 진행중이다. 현재까지 26개월 관찰한 결과 보조항암약물치료군이 생존율이 좋은 것처럼 보이나 통계적 의의는 없으며 부작용이 더 심하여 장기간 관찰결과를 기다려야 한다.

Preoperative chemotherapy (수술전 약물요법)

식도암은 진단당시 T3 또는 T4의 locally advanced 병변으로 완전절제가 불가능한 환자가 75%이며, 종양이 점막하층에 국한된 T1의 30%에서 임파절 전이를 관찰할 수 있다. 즉 localized disease라도 수술만으로는 생존율이 높지 않으며 원격전이의 조기 발생으로, 수술전의 항암약물요법의 필요성이 대두되었다. 수술전 약물요법의 장점에는 1) 병기저하로 인한 수술적 절제용이, 2) 국소조절의 향상, 3) 미세전이 근절, 4) 생체내 항암제 감수성 조사 등이 있으며, 단점으로는 약제 내성 크론의 발현 및 국소적 치료의 지연 등이 있다. 수술전 항암약물요법의 효과를 극대화 하기 위해서는 정확한 진단과 적절한 대상 환자 설정이 필요하다. 수술전 항암약물요법으로 cisplatin을 근간으로 하는 2상 임상 결과 및 randomized trial의 결과는 Table 2과 같다.

Kelsen 등은 cisplatin, vindesine, bleomycin의 3제 조합으로 1-3회의 수술전 항암요법후 53%의 반응율과 16개월의 중앙생존기간을 보고하였다. 같은 조합으로 Roth 등은 수술만 시행한 군과 치료결과를 비교해 보았다. 수술전 항암요법을 시행한 군의 반응율은 47%였으나 survival benefit은 없었으며 항암치료에 효과가 있었던 환자군에서만 생존기간의 연장을 관찰할 수 있었다. bleomycin의 pulmonary toxicity로 초치료 사용이 불가능하게 되어 이후 5FU + DDP를 이용한 임상연구들이 진행되었다. Ajani 등은 34명의 편평상피세포암 환자를 대상으로 5FU + DDP를 1-6 cycle 시행후 반응율 66%, 절제가능율 53%, 중앙생존기간 28개월을 보고하였다. 그간의 연구결과들을 종합해 보

면 cisplatin-based preoperative chemotherapy 결과, 반응율 17~66%, 수술가능율 50~100%, 절제가능율 40~90%인 반면 수술관련 치사율은 5~10%로 기존의 수술에 의한 치사율과 같았다. 즉 수술전 항암약물요법은 비교적 안전하며 이후 시행되는 수술에 나쁜 영향을 미치지 않는다. 그러나 수술전 항암약물을 시행한 환자군의 전체 중앙생존기간은 10~26개월로 historical control에 비해서는 약 2배의 생존율 연장이 있는 듯하나 실제 3상 비교연구로 시행한 결과들은 전체 생존율의 연장 효과는 보이지 않고 있다. 그러나 항암약물에 효과를 보였던 환자군에서는 비교적 장기생존을 관찰할 수 있으므로, 향후 좀더 효과적인 항암제의 조합 및 적절한 투여 횟수, 수술후 보조요법의 추가 여부 등에 대한 연구가 지속되어야 한다. 최근에는 수술전에 항암제와 방사선 치료를 같이하여 그 효과를 극대화 하려는 노력이 시도되고 있다. Wayne State group은 51명의 환자를 대상으로 방사선 치료와 함께 5-FU, DDP를 이용한 항암약물요법을 2 cycle 시행후 수술을 시행하였다. 그 결과 수술율 90%, 병리학적 완전관해 20~24%, 중앙생존기간 18개월을 보고한 이후, 여러기관에서 이를 시도하였으나 중앙생존기간이 12~17개월로 기대에 이르지 못하는 못하였다. Forastiere 등은 5-FU, DDP, Vinblastin 정주요법과 방사선 치료를 21일간 지속한 후 수술을 시행하여 수술가능율 95%, 반응율 42%(병리학적 완전관해 24%), 중앙생존기간 29개월로 의의있는 결과를 보고하였다.

Chemoradiation as primary treatment

식도암의 근본적인 치료로 방사선 치료와 항암약물요법의 복합치료는 수술적 치료에 비해 몇 가지 장점을 가지고 있다. Chemoradiation은 1) 넓은 적응증, 2) 초기에 국소 및 전신의 조절가능, 3) 낮은 치료 관련 사망율, 4) 국소치료 실패시 수술가능 등의 장점을 갖는 반면 심한 급성 부작용, 수술에 의한 효과적인 국소조절 불가, 방사선 치료후 항암약물요법의 효과 감소 등의 단점을

Table 3. Phase II Trials of Concurrent Chemoradiation

Study	No. of		Radiation Total Dose	Chemotherapy		Median Survival (months)	2-Year (%)
	Pts	Stage		Drugs	of Cycles		
Byfield	6	I-III	60	5-FU	6		50
Coia	57	I, II	60	5-FU	2	18	29
				mito	1		
	33	III, IV	50	5-FU	2	8	3
				mito	1		
Keane	20	I-IV	45-50	5-FU/mito	2		13
				5-FU/mito	1		
Chan	21	I-IV	40-50	5-FU	2	13	28
				mito	1		
Richmond	25	I-IV	56-60	5-FU	3	12	37
				cis-pt	1		
				cis-plat.	3		
John	30	I-III	41-50	5-FU/mito	2	11	29
				5-FU/cis-pt	1		
Seitz	35	I-III	40	5-FU	2	17	41
				cis-pt	2		
Gill	36	I-III	54-60	5-FU	2	17.6	65
				cis-pt	2		
Lokich	13	I-III	44-69	5-FU	-	16	22
Zenone	55	I-III	64	5-FU	3 or 4	18	37
				cis-pt	3 or 4		

들 수 있다. 항암약물요법과 방사선 치료의 순서에 따라 concurrent, sequential, alternating의 3가지 방법이 있으며 각각의 장·단점에 따라 식도암의 치료에 가장 효과적인 방법을 찾고자 노력중이다.

1) Concurrent chemoradiotherapy

1980년 Coia 등은 stage I, II 57명을 대상으로 5-FU, MMC와 방사선 치료를 병행하여 중앙생존기간 18개월, 3년생존율 29%로 historical surgery group에 비해 향상된 결과를 보고하였다. Richmond 등은 방사선 치료에 비해 방사선과 항암약물요법 병행군에서 생존 연장의 효과가 있으며 이에 수술을 추가하였을 때 더 나은 효과는 관찰

되지 않음을 보고하였다(각각 중앙생존기간 5, 12, 13개월, 2년 생존율 0, 37, 38%)(Table 3). 2개의 큰 randomized trial 결과 방사선 치료단독군에 비해 약물치료와 방사선치료 병행군의 생존율이 증가함을 보고하였다. 즉 ECOG는 방사선치료와 항암약물요법 투여시 중앙생존기간이 9개월에 비해 15개월로, RTOG는 2년 생존율이 10% vs. 42%로 의의있게 증가함을 보고하였다. Her-skovic 등도 5-FU, DDP의 항암약물요법을 방사선치료와 병행한 군에서 방사선 치료만 시행한 군에 비해 생존연장 및 재발감소가 있음을 보고하였다. 그러나 부작용으로 인한 morbidity는 64% vs. 28%로 병행치료군이 높았다. 즉 locally ad- vanced

Table 4. Randomized Trials of Chemoradiation Versus Radiation Alone

Study	No. of Pts	Radiation Total Dose (Gy)	Chemotherapy Drugs	Median Survival (months)	2-YSR (%)
Kolaric	24	40 to 50	bleo	11	
		60 to 70	None	9	
Earle(ECOG)	40	50 to 60	bleo daily for 14d	6.2	11
		50 to 60	None	6.4	12
Sischy (ECOG)	65	60	5-FU, mito	14.9	30
	62	60	None	9.3	12
Herscovic (RTOG)	61	50	5-FU, cis-pt	12.5	38
	62	60	None	8.9	10
Araujo	28	50	5-FU, mito, bleo	NS	38
	31	50	None	NS	22

Table 5. Combination Chemotherapy

Drug Combination	Total Patients	Responses
Adriamycin + cisplatin + 5-FU	21	7 (33%)
Adriamycin + cisplatin + etoposide	26	13 (50%)
Ara-C + cisplatin + 5-FU	32	13 (41%)
Bleomycin + cisplatin + vindesine	150	72 (48%)
Bleomycin + cisplatin + methotrexate + methyl-GAG	14	9 (64%)
Bleomycin + cisplatin + methotrexate	44	13 (30%)
Bleomycin + methotrexate	5	3
Cisplatin + methotrexate	42	32 (76%)
Cisplatin + bleomycin	70	11 (16%)
Cisplatin + folinic acid + methotrexate + vincristine	28	19 (68%)
Cisplatin + methyl-GAG + vindesine	73	32 (44%)
Cisplatin + 5-FU	142	87 (61%)
Cisplatin + 5FU + etoposide	35	17 (49%)
Cisplatin + 5-FU + interferon-alpha	25	13 (52%)
5-FU + interferon-alpha	37	10 (27%)

epidermoid esophageal cancer의 경우 방사선치료 단독보다는 chemoradiation이 더 좋은 효과를 기대할 수 있으며 또한 esophagectomy의 대체요법으로 추천할 만하다. 그러나 adenocarcinoma에 대한

연구 및 chemoradiation과 surgery 단독 치료군간의 randomized phase III study가 부족한 실정이다.

2) Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy

진행성 또는 수술불가능한 식도암 환자를 대상으로 선행항암약물요법후 근치적 방사선치료를 시행하여 생존율을 높이하고자 하는 시도가 되고 있으나 방사선 치료만을 시행한 대조군에 비해 생존율 향상은 관찰되지 않았다.

3) Neoadjuvant chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy

Likich 등은 5-FU 치료후 5-FU와 방사선 치료를 병행하여 13예 모두 완전관해가 유도되었고 중앙생존기간 16개월, 3년 생존율 22%를 보고하였다. Zenone 등은 5-FU, cisplatin 2 cycle후 동일한 약제로 chemoradiation을 시행하여 18개월의 중앙생존기간을 보고하였다.

Palliative chemotherapy

재발성, 진행성 및 전이성 식도암 환자들의 증상 완화 및 생명연장을 위해 다제병용 항암약물요법이 시도되고 있다. 식도암에서의 다제 병용요법 역시 주로 편평상피 세포형을 대상으로 연구가 되어있다(Table 5). 재발성 및 전이성 환자에서 cisplatin을 근간으로 하는 병용요법은 거의 대부분이 부분관해만을 보이며 3-6개월의 짧은 response duration을 보이고 있다. 가장 많이 사용되고 있는 cisplatin (100 mg/m², D1-D5, CI) 조합은 재발 및 전이암에서 35%의 부분관해를 보이나 수술전 항암약물요법으로 사용되었을때는 40~60%의 효과를 보이고 있다. 이 차이는 환자의 better performance status, nutrition, 수술 가능한 환자에서의 적은 tumor volume 등이 기인한다고 할 수 있다. 최근 5-FU modulation을 위해 interferon- α 2와 병용한 연구결과 25~38%의 치료율을 편평상피세포암과 선암 모두에서 관찰하였다. 또한 paclitaxel, cisplatin, 5-FU 3제 병용요법으로 45%의 반응율을 보고하였으나 이는 각 제제 단독의 효과에 비해 의의있는 결과가 아니며, 이를 정확히 평가하기 위해 많은 환자를 포함하는 비교연구와 paclitaxel 주입법의 변화에 따른 효과 비교가 필요하다. 이들 모든 결과들은 진행된 재발성 또는

전이성 식도암 환자들의 30~40%에서 cisplatin-based combination chemotherapy에 효과가 있음을 보여주고 있으나 대부분의 환자에서 부분관해만을 보이므로 response duration은 짧다. 최근 편평상피세포암 과 선암 두 세포형 모두에 5FU + cisplatin 조합이 표준 초치료로 생각되고 있으며 paclitaxel을 포함하는 조합은 dose-schedule에 대한 trial이 필요하다. 식도의 선암은 위선암과는 다른 생물학적 특성을 갖고 있으므로 이들을 대상으로 하는 항암제 병용요법에 대한 평가도 필요하다.

결론

발병율이 증가하고, 적절한 치료후에도 재발과 전이가 많아 생존율이 낮은 식도암의 완치율을 높이기 위해 multimodality treatment는 필수적이다. 이를 위해서는 정확한 효과판정을 위한 적절하고 효과적인 검사방법과 동일한 효과판정 기준의 확립이 필요하다. 최근 증가하는 선암을 포함하여 세포형에 따른 natural history, 생물학적 성상 및 약제 감수성 등의 식도암에서의 biochemistry와 molecular biology를 이해하여 biomarker나 치료의 target을 찾아내는 것도 중요한 과제중의 하나이다. 또한 기존의 약제들의 dose, schedule, combination에 대한 연구와 신약개발로 가장 효과적인 항암약물요법의 개발이 시급하며, 방사선치료, 수술등 기타 치료법과의 적절한 병용으로 치료효과를 극대화하기위해 randomized clinical trial의 노력이 필요하다.

참고 문헌

1. Ajani JA, Ilson D, Dougherty K, et al: Paclitaxel is active against carcinoma of the esophagus. Report of a Phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 13:192, 1994
2. Ajani JA, Roth JA, Ryan MB, et al: Intensive preoperative chemotherapy with colonystimulating factor for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. J Clin Oncol 11:22-28, 1993

3. Ajani JA, Roth JA, Putnam JB, et al: Feasibility of five courses of preoperative chemotherapy in patients with resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Proc AACR* 33:218, 1992
4. Ajanj JA, Ryan B, Rich TA, et al: Prolonged chemotherapy for localised squamous carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 28A:880-884, 1992
5. Bleiberg H, Jacob J, Bedenne L, et al: Randomized phases II trial of 5-fluorouracil and cisplatin versus cisplatin alone in advanced esophageal cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 10:145, 1991(abstr)
6. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al: Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 265:1287-1289, 1991
7. Coia LR, Engstrom P, Paul A, et al: Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20:29-36, 1991
8. Coonley CJ, Bains M, Hilaris B, et al: Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. A final report. *Cancer* 54:2351-2355, 1984
9. David H. Ilson and David P. Kelsen: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Seminars in Oncology* 21:493-507, 1994
10. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al: Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy for local-regional cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 8:119-127, 1990
11. 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* 326: 1593-1598, 1992
12. Jaffer A. Ajani : Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus :results and commentary. *Seminars in Oncology* 21:474-482, 1994
13. Kelsen D, Hilaris B, Coonely C, et al: Cisplatin, vindesine, and bleomycin chemotherapy of local-regional and advanced esophageal carcinoma. *Am J Med* 75: 645-652, 1983
14. Kelsen D, Lovett D, Wong J, et al: Interferon alfa-2a and fluorouracil in the treatment of patients with advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 10:269-274, 1992
15. Kelsen D, Minsky B, Smith M, et al: Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy vs radiation. *J Clin Oncol* 8:1352-1361, 1990
16. Kelsen DP, Bains M, Cvitkovic E, et al: Vindesine in the treatment of esophageal carcinoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 63: 2019-2021, 1979
17. Kelsen DP, Minsky B, Smith M, et al: Preoperative therapy for esophageal cancer. A randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 8:1352-1361, 1990
18. Kolaric K, Maricic Z, Roth A, et al: Chemotherapy versus chemoradiotherapy in inoperable esophageal cancer. Results of three controlled studies. *Oncology* 37: 77-82, 1990(suppl 1)
19. Lawrence R. Coia: Chemoradiation as primary management of esophageal cancer. *Seminars in Oncology* 21: 483-492, 1994
20. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: A potentially curative approach. *J Clin Oncol* 2:75-79, 1984
21. Lokich J, Shea M, Chaffey J: Sequential infusional 5-fluorouracil followed by concomitant radiation for tumors of the esophagus and gastroesophageal junction. *ancer* 60:275-281, 1987
22. Poplin E, Fleming T, Leichman L, et al: Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus, a southwest oncology group study(SWOG-8037). *J Clin Oncol* 5:622-628, 1987
23. Richmond J, Seydel HG, Bae Y, et al: Comparison of three treatment strategies for esophageal cancer within a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1617-1620, 1987
24. 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* 96:242-248, 1988
25. Toshifumi Iizuka: Surgical adjuvant treatment of esophageal carcinoma: a Japanese esophageal oncology group experience. *Seminars in Oncology* 21:462-466, 1994
27. Urba SG, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al: Concurrent preoperative chemotherapy and radiation therapy in localized esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 69: 285-291, 1992
27. Vokes EE, Weichselbaum RR: Concomitant chemoradiotherapy: rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 8:911-934, 1990
28. Whittington R, Close H: Clinical experience with mitomycin-C. *Cancer Chemother Rep* 54: 195-198, 1970
29. Zenone T, Romestaing P, Lambert R, et al: Curative nonsurgical combined treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Eur J Cancer* 28A:1380-1386, 1992