

절제 불가능한 식도암에서 고선량 외부조사 방사선 치료의 결과

가천의과학대학교 길병원 *방사선종양학과, †혈액중양내과, ‡흉부외과
이승헌* · 이석호*, 이규찬* · 신동복† · 심선진† · 이재익‡

Treatment Results of Increased Dose External Beam Radiation Therapy for Unresectable Esophageal Cancer

Seung Heon Lee, M.D.*, Seok Ho Lee, M.D.*, Kyu Chan Lee, M.D.*, Dong Bok Shin, M.D.†, Sun Jin Shim, M.D.†, and Jae Ik Lee, M.D.‡

*Department of Radiation Oncology, †Department of Internal Medicine Division of Hematology and Oncology, and ‡Department of thoracic surgery, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Purpose : To evaluate the treatment outcome for patients with locally advanced, unresectable esophageal cancer treated with relatively high dose radiation therapy(RT)

Materials and Methods : From January 2000 to December 2008, 32 patients with locally advanced unresectable or medically inoperable esophageal cancer were treated with radiation therapy(RT) with or without concurrent chemotherapy. Ten patients were excluded from analysis because of distant metastasis and drop off. Patient distributions according to AJCC stages II, III, IVa were 7(31.8%), 12(54.6%), 3(13.6%) respectively. The locations of tumor were cervical/upper thorax 3 (13.6%), mid thorax 13(59.1%), and lower thorax/abdominal 6(27.3%), respectively. Eleven patients received RT only, and 11 patients received cisplatin based concurrent chemoradiotherapy(CCRT). Median radiation dose was 65 Gy(range 57.6~72 Gy).

Results : The median follow-up was 9.1 months(range 1.9~43.8 months). The response rates for complete response, partial response, stable disease and Persistent disease were 6(27.3%), 11(50.0%), 4(18.2%) and 1(4.5%), respectively. Two patients(9.1%) suffered from esophageal stenosis and stents were inserted. Two patients(9.1%) had Grade 3 radiation pneumonitis and one of them expired due to acute respiratory distress syndrome(ARDS) at 36 days after completion of radiation therapy. The recurrence rate was 11(50.0%). The patterns of recurrence were persistent disease and local progression in 5(22.7%), local recurrence 3(13.7%) and concomitant local and distant recurrence in 3(13.7%). The overall survival(OS) rate was 32.1% at 2 years and 21.4% at 3 years(median 12.0 months). Disease free survival(DFS) rate was 17.3% at 2 and 3 years. All patients who had no dysphagia at diagnosis showed complete response after treatment and 100% OS at 3 years($p=0.0041$). The OS for above 64.8 Gy group and 64.8 Gy or below group at 3 years were 60.6% and 9.1%($p=0.1341$). The response to treatment was the only significant factor affecting OS($p=0.004$).

Conclusion : Relatively high dose radiation therapy in unresectable esophageal cancer tended to have a better outcome without increased complication rate. Further study with more patients is warranted to justify improved result.

Key words : unresectable, esophageal cancer, high dose, CCRT

I. 서 론

교신저자 : 이규찬, 인천광역시 남동구 구월동 1198번지
가천의대길병원 방사선종양학과
Tel: 032-460-3030 Fax: 032-460-3029
E-mail: kyu22@gilhospital.com

수술이 가능한 식도암 환자의 경우 수술적 절제가 우선적인 치료법이며 수술 전 항암화학요법 또는 방사선 치료를 고려할 수 있다. 종양이 국

소적으로 진행되어 절제 불가능하거나 내과적인 요인으로 수술이 불가능한 경우 Radiation Therapy Oncology Group(RTOG)이 시행한 전향적 무작위 3상 연구인 RTOG 85-01의 결과에 따라 동시병용 항암화학방사선 치료가 표준 치료법으로 확립되었다. 이 연구에서 환자들은 50 Gy의 방사선 치료와 함께 fluorouracil(5-FU), cisplatin을 사용한 군과 64 Gy의 방사선 단독 치료군으로 무작위 배정되었으며 동시병용 항암화학방사선 치료를 시행한 군에서 통계적으로 유의하게 국소제어율 및 생존율의 향상을 보였다. 그러나 국소 실패율이 47%로 보고되었고 최적의 방사선 조사선량은 명확히 정의되지 않았다.¹⁾

RTOG 85-01의 결과를 기반으로 한 RTOG 94-05 연구에서는 국소 진행된 식도암 환자에서 동시병용 항암화학방사선 치료 시 방사선 조사선량에 따른 국소제어율과 전체 생존율을 조사하였으나 고선량군(50.4 Gy)과 표준선량군(64.8 Gy)에서 통계적으로 유의한 차이가 없었고 오히려 고선량군에서 높은 사망률과 국소실패율을 나타내었다.²⁾ 그러나 RTOG 94-05의 고선량군에 속한 사망자 11명 중 7명은 50.4 Gy 이하의 선량을 받은 환자들이었으며, 고선량군의 환자들은 방사선 치료 기간만큼 전체 치료 기간이 증가하였고 계획된 것보다 적은 5-FU 용량이 투여되었다.

국소진행된 종양에서 50.4 Gy는 치료 효과를 기대하기 어려운 선량이지만 식도협착, 천공, 유착등의 부작용에 대한 우려로 충분한 선량을 조사하지 못하고 있는 실정이며 최적의 방사선 선량이 정립되지 않아 각 치료기관은 54~72 Gy를 사용하거나 근접치료(Brachytherapy)를 시행하고 있다. 이에 본과에서는 절제 불가능한 국소 진행된 식도암 환자에서 외부조사 방사선 치료의 선량을 중간선량 64.8 Gy로 높여 치료한 성적을 알아보고 방사선 선량과 생존율의 상관관계를 분석해 보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

2000년 1월부터 2008년 12월까지 본원에서 절제 불가능한 국소 진행된 식도암 또는 내과적으

로 수술이 불가능한 식도암으로 진단 받고 외부조사 방사선치료를 시행 받은 32명을 대상으로 하였다. 이 중 25.2 Gy 치료후 자의로 방사선 치료를 중단한 1명과 진단 당시 IVb 병기인 9명을 제외한 22명을 후향적으로 분석하였다.

병기 설정은 AJCC staging system(6th edition)을 사용하였고³⁾ 이를 위하여 흉부 방사선 촬영, 식도조영술, 식도내시경, 식도내시경 초음파, 흉부 및 복부 전산화 단층촬영을 시행하였으며 필요시 PET-CT)을 시행하였다.

방사선치료는 6 MV 및 10 MV 선형가속기를 이용하였으며 3차원입체방사선치료를 시행하였다. 일반적으로 3개의 방사선 조사영역(anterior field, two posterior oblique fields)을 사용하였고 분할선량 1.8~2 Gy를 계획용표적체적에 처방하여 1일 1회 주 5일간 57.6~72 Gy(중앙값 64.8)를 조사하였다.

표적체적은 영상학적으로 보이는 병변의 상하로 5cm, 둘레로 2cm의 변연을 두었으며 주변림프절을 포함하였다. 원발병소가 상흉부식도에 위치한 경우는 양측 쇄골상부림프절을 포함하였고 하흉부식도의 원발병소의 경우는 복강 림프절을 포함하였다. 주로 45~50.4 Gy에서 조사영역을 축소하여 원발병소 중심으로 1~2cm의 변연을 두었다.

Cisplatin을 근간으로 하는 동시항암화학치료를 시행하였으며 고령이거나 환자의 전신상태가 좋지 않은 경우, 환자가 약물치료를 거부한 경우는 항암화학치료를 시행하지 않았다.

치료에 대한 반응은 방사선 치료의 종료 후 1~2개월 시점에서 임상적인 증상 완화 및 식도내시경, 생검, 식도조영술 및 전산화 촬영을 이용하였다. 내시경이나 영상의학적 검사상 종양이 완전 소실된 경우를 완전관해로 정의하였고, 부분관해는 50% 이상 감소한 경우로 정의하였다.

생존기간은 방사선치료 시작일을 기준으로 Kaplan-Meier법을 이용하여 계산하였고 Cox proportional hazard model을 이용한 다변량 분석으로 예후인자를 평가하였으며 유의수준은 0.05 이내로 정의하였다. 추적조사기간은 1.9~43.8개월(중앙값: 9.1)이었다.

III. 결과

1. 환자의 임상특성

환자들의 나이는 52~87세(중앙값: 71)이었으며 병변의 위치는 주로 중부에 위치하였다. 병기는 III기가 가장 많았으나 IVa 환자도 3명이었다 (Table 1). 16명의 환자에서 치료 전 연하곤란 증상이 있었고 방사선 단독 치료를 시행 받은 환자는 11명, cisplatin을 근간으로 하는 동시항암화학 치료를 병행한 환자는 11명이었다. 모든 환자는 병리소견상 편평상피세포암으로 진단받았다.

2. 치료독성

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE)에 의하여 치료에 따른 독성

을 평가하였다(Table 2). Grade III 이상의 anemia와 leukopenia가 각각 9.1% 및 18.2%의 환자에서 발생하였다. 방사선 치료로 인한 식도협착이 2명의 환자에서 발현하여 각각 방사선 치료 종료 후 3개월과 7개월에 스텐트를 삽입하였고 삽입 2~3개월 후 사망하였다. 식도협착이 발생한 2명의 방사선 조사량은 63 Gy였고 1명은 동시항암화학 치료를 시행하였다. 2명의 환자에서 Grade III 이상의 방사선 폐렴이 있었고 1명은 방사선 단독으로 63 Gy, 다른 1명은 64.8 Gy로 동시병용 항암 화학방사선 치료를 시행하였다. 방사선 단독으로 63 Gy를 받은 환자는 기관지확장증 과거력이 있었으며 급성호흡곤란중후군으로 방사선 치료 종료 후 36일째 사망하였다.

3. 임상적 반응도

방사선 치료 종료 후 완전관해 및 부분관해가 각각 6명(27.3%), 11명(50.0%)이었고 무반응 및 진행이 각각 4명(18.2%)과 1명(4.5%)이었다(Table 3). 64.8 Gy 이하의 선량을 받은 환자의 반응률(완전관해 및 부분관해)은 81.8%, 64.8 Gy 초과 선량을 받은 환자의 반응률은 72.7%였으나 완전관해를 보인 비율은 각각 4.5%, 45.5%이었다.

Table 1. Patients characteristics

Characteristics		No. of patients(%)
Age, years		
Range		52~87
Median		71
Sex	Male	19 (86.4)
	Female	3 (13.6)
T stage	T2	4 (18.2)
	T3	17 (77.3)
	T4	1 (4.5)
N stage	N0	5 (22.7)
	N1	17 (77.3)
M stage	M0	19 (86.4)
	M1	3 (13.6)
AJCC stage	II	7 (31.8)
	III	12 (54.6)
	IV	3 (13.6)
Tumor location	Upper thoracic	3 (13.6)
	Mid thoracic	13 (59.1)
	Lower thoracic	6 (27.3)
Tumor length	≤5 cm	16 (72.7)
	> 5 cm	6 (27.3)
Radiation dose	> 64.8 Gy	11 (50.0)
	≤ 64.8 Gy	11 (50.0)
CCRT	Yes	11 (50.0)
	No	11 (50.0)

Table 2. Complications

		No. of patients (%)	
Anemia	Grade I/II	19	(86.4)
	Grade III/IV	2	(9.1)
Leukopenia	Grade I/II	11	(50.0)
	Grade III/IV	4	(18.2)
Esophageal stenosis(Grade III)		2	(9.1)
Radiation pneumonitis (Grade III/IV)		2	(9.1)

Table 3. Clinical response

	No. of patients(%)	
Complete response	6	(27.3)
Partial response	11	(50.0)
Stable disease	4	(18.2)
Persistent disease	1	(4.5)

4. 재발양상

11명(50.0%)에서 재발이 관찰되었으며 원발병소가 지속적으로 잔존한 경우 5명(22.8%), 국소재발한 경우 3명(13.6%), 국소 및 원격 재발이 모두 있는 경우가 3명(13.6%)으로 재발한 모든 환자에서 국소실패가 관찰되었다(Table 4).

5. 생존율 및 예후 인자

전체 환자의 2년 및 3년 생존율은 각각 32.1%, 21.4%이었고 2년 및 3년 무병 생존율은 각각 17.3%, 17.3%이었다(Fig.1). 전체 환자의 중앙생존기간은 12개월이었다. 진단 당시 연하곤란이 없었던 모든 환자는 치료 후 완전관해가 되었으며 치료 후 완전관해가 된 경우와 되지 않은 경우의 3년 생존율은 100%, 7.0%로($p=0.0041$) 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나 동시병용항암화학치료를 받은 군과 받지 않은 군의 2년 생존율은 각각 52.0%, 14.6%로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.1859$). 방사선 조사 선량에 따른 3년

생존율은 64.8 Gy 초과 시행 받은 환자에서 60.6%, 64.8 Gy 이하를 시행 받은 환자에서 9.1%로 나타나 방사선 조사 선량이 높을수록 생존율이 높아지는 경향을 보였다($p=0.1341$).

예후 인자에 대한 다변량 분석 결과 종양의 위치, 길이, 림프절 병기는 생존율에 유의한 영향을 끼치지 못하였다(Table 5). 진단 당시 연하곤란이 없는 경우와 치료 후 완전관해 유무가 생존율에 유의한 영향을 끼치는 인자였다($p=0.004$, hazard ratio=43.453). 동시병용항암화학치료여부($p=0.186$), 64.8 Gy 초과 방사선 선량($p=0.134$), 병기($p=0.062$)는 생존율에 영향을 미치는 경향을 나타내었다.

Table 4. Patterns of failure

	No. of patients(%)	
Persistent and/or local progression	5	(22.8)
Local recurrence	3	(13.6)
Local recurrence + Distant metastasis	3	(13.6)

Table 5. Prognostic factors in overall survival by multivariate analysis

		No. of patients(%)		p-value
Response	CR(No dysphagia)	6	(27.3)	0.004
	< CR	16	(72.7)	
Radiation dose	> 64.8 Gy	11	(50.0)	0.134
	≤ 64.8 Gy	11	(50.0)	
CCRT	Yes	11	(50.0)	0.186
	No	11	(50.0)	
AJCC Stage	II	7	(31.8)	0.062
	III	12	(54.6)	
	IV	3	(13.6)	
Tumor location	Upper	3	(13.6)	0.880
	Mid	13	(59.1)	
	Lower	6	(27.3)	
Tumor length	≤5cm	16	(72.7)	0.296
	>5cm	6	(27.3)	
N-stage	N0	5	(22.7)	0.370
	N1	17	(77.3)	

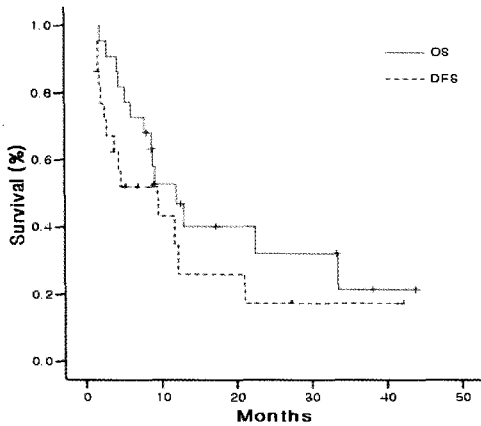


Fig. 1. Overall survival and Disease free survival.

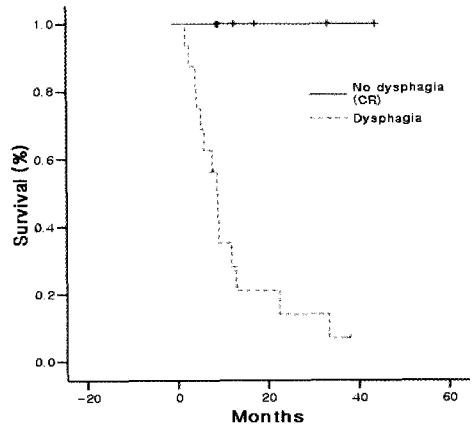


Fig. 2. Overall survival according to the presence of dysphagia at diagnosis. All patients who had no dysphagia reached complete response after treatment. Significant difference was observed($p=0.0041$).

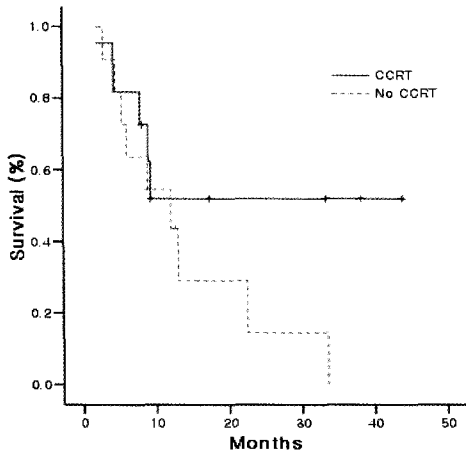


Fig. 3. Overall survival according to the concurrent chemotherapy. Although no significant difference was observed between the two treatments ($p=0.1859$), a trend toward better overall survival was found for the concurrent chemoradiotherapy group.

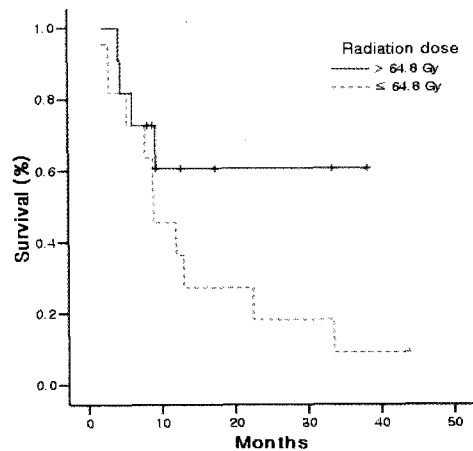


Fig. 4. Overall survival according to the radiation dose. Although no significant difference was observed between the two treatments ($p=0.1341$), a trend toward better overall survival was found for the higher radiation dose group.

IV. 고안 및 결론

식도암에서 주된 실패양상은 국소실패(Local failure)이다.⁴⁾ 따라서 국소제어율을 높이는 것은

환자의 생존율을 향상시키는데 매우 중요하다. 그러나 식도암 치료에 있어 최적의 방사선 선량에 대해서는 여전히 논쟁의 여지가 있다.

RTOG 85-01 연구는 cisplatin 기반의 동시병용

항암화학방사선 치료를 받는 식도암 환자의 방사선 조사량을 50 Gy로 제한하였다.¹⁾ 동시병용항암화학방사선 치료를 받는 군은 50 Gy를 조사하였고 방사선 단독 치료를 받는 군은 64 Gy를 조사하였으며 5년 생존율은 각각 26%와 0%였다. 그러나 국소재발률은 각각 68%와 45%로 나타나 여전히 개선의 여지가 있는 결과였다. 이러한 결과를 향상시키기 위하여 RTOG 90-12(INT 0122) 연구에서는 5-FU 지속 주입 기간을 4일에서 5일로, 항암치료 횟수를 4회에서 5회로 늘리고 3회의 5-FU와 cisplatin을 이용한 선행보조 화학요법(neoadjuvant chemotherapy)을 사용하면서 방사선 조사량을 64.8 Gy로 증가시켰다.⁵⁾ 치료반응, 국소재발률, 생존율은 RTOG 85-01과 비슷한 것으로 보고되었으나 치료와 연관된 사망률은 2%에서 오히려 9%로 증가하였다. RTOG 94-05 연구에서는 85-01 연구의 동시병용 항암화학방사선 치료군과 동일한 조건에서 방사선 조사량을 50.4 Gy와 64.8 Gy의 두 군으로 나누어 결과를 비교하였으나 두 군에서 2년 생존율과 국소재발률은 각각 31% vs. 40%, 50% vs. 55%로 통계학적인 차이를 보이지 않았고 오히려 사망률이 증가(2명 vs. 11명)한 결과를 보여 식도암 환자의 동시병용 항암화학방사선 치료의 표준선량을 50.4 Gy로 기술하였다.²⁾ 그러나 고선량군에서 발생한 11명의 사망자 중 7명은 50.4 Gy 이하의 선량을 받았고, 고선량군에서 방사선 치료 기간만큼 전체 치료 기간이 증가하였으며 계획된 것보다 적은 5-FU 용량이 투여되었다. 저자들은 이러한 요인들이 고선량을 받은 환자들에서 낮은 생존율과 높은 국소재발률에 영향을 미쳤을 것이라고 기술하였다.

본원에서는 50.4 Gy는 종양을 제어하기 위하여 부족한 선량으로 판단하여 63~66.6 Gy를 기본으로 조사하였으며 종양의 위치와 크기 등 상태를 고려하여 선량을 증가시켰다. 본 연구의 치료성적은 중앙생존기간이 12개월, 2년과 3년 생존율이 32.1%, 21.4%로서 다른 연구들과 비교 시 비슷한 성적을 보여주고 있다. 노 등의 연구에서는 중앙생존기간 11.1개월, 2년과 5년 생존율을 각각 31.8%, 14.2%로 보고하였다.⁶⁾ 대부분의 환자가 수술적 절제가 불가능한 국소진행성 병기이며

절반에서만 동시병용 항암화학방사선 치료가 시행된 점을 고려하면 나쁘지 않은 성적으로 생각된다.

Sun 등은 II~III 병기의 식도암 환자에서 방사선 치료를 시행하였을 때 5년 생존율의 결과를 60~69 Gy 를 조사한 군에서 10.6%, 50~59 Gy 를 조사한 군에서 2% 로 보고하였고⁷⁾ Zhang 등은 II-III 병기 식도암의 동시병용 항암화학방사선 치료에서 방사선 조사량을 51 Gy 이상으로 하였을 때 국소제어율, 무병생존율 및 생존율이 통계학적으로 의미 있게 증가한다고 보고하였다⁸⁾. 본 연구에서는 전체환자에서 국소재발률은 50.0%였으나 조사량(≤ 64.8 Gy vs. >64.8 Gy)에 따른 결과는 54.5%, 45.5%로 방사선 선량이 높을수록 국소재발률이 낮아지는 경향을 나타내었고 3년 생존율은 전체 환자에서 21.4%, 64.8 Gy 이하를 시행 받은 환자에서 9.1%, 64.8 Gy 초과 시행 받은 환자에서 60.6%로 나타나 방사선 조사 선량이 높을수록 생존율이 높아지는 경향($p=0.1341$)을 보였으나 통계학적 차이는 없었다. 이는 본 연구에 포함된 환자의 수가 적기 때문으로 생각되며 좀 더 많은 환자를 포함할 경우 통계학적으로 의미 있는 차이를 보일 것으로 기대된다.

Ancona 등은 meta-analysis을 시행하여 방사선 조사 선량이 높을수록 병리학적 완전관해율이 향상된다고 보고하였고⁹⁾ Zhang 등은 51 Gy이상의 방사선 조사군에서 47%의 완전관해율을 보고하였다.⁸⁾ 본 연구에서는 6명(27.3%)의 환자에서 완전관해가 나타났고 추적관찰기간 중 사망자는 없었다(8.8~43.8개월). 이 중 64.8 Gy 초과 방사선량을 받은 환자가 5명이었으며 나머지 1명은 63 Gy 를 조사하였다.

Zhang 등은 방사선량과 국소제어율과의 상관관계를 보고하면서 선량이 증가에 따른 국소제어율의 기울기가 고선량영역에서 감소하며 방사선량 증가에 따른 중앙반응의 역치가 존재할 것이라고 가정을 하였으나 이를 증명하기 위해서는 좀 더 연구가 필요할 것이라는 결론을 내렸다.⁸⁾ 이러한 역치를 찾는 것은 중앙반응을 증가시키고 방사선 치료에 따른 부작용을 최소화하기 위하여 매우 중요하다. 본 연구에서 방사선 치료로 인해

식도협착이 발생한 환자들의 방사선 조사량은 63 Gy로 모두 스텐트를 삽입하였으며 삽입 2~3개월 후 사망하였다. 중간선량 64.8 Gy를 기준으로 할 때 이보다 낮은 63 Gy에서 식도협착이 발생하였으며 전체 환자에서의 식도협착 발생률은 9.1%로 노 등의 연구(13.8%, 중간선량 60 Gy),⁶⁾ Zhang 등의 연구(7.2%, 중간선량 30 Gy & 59.4 Gy)⁸⁾와 비교하여 특별한 식도협착 발생률의 증가를 보이지는 않았다. 향후 식도암 환자의 동시병용 항암화학방사선 치료를 위한 방사선 조사량의 결정시 식도협착을 포함한 심각한 부작용을 일으킬 수 있는 방사선량을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

치료부위가 식도암과 비슷한 폐암의 동시병용 항암화학방사선 치료시 폐와 식도에 허용되는 방사선량은 폐에서 Mean Lung dose(MLD) < 20 Gy, V₂₀ < 35%, V₁₀ < 45%, V₅ < 65%, 식도에서 최대방사선량(D_{max}) < 75Gy, V₆₀ < 50%로 알려져 있다.¹⁰⁾ 모든 환자에서 식도의 허용 방사선량 이하의 방사선을 조사하였고 방사선 폐렴이 발생한 환자들 중 사망한 환자의 방사선량은 MLD=17.3 Gy, V₂₀=16.4%, 회복된 환자의 방사선량은 MLD=18.8 Gy, V₂₀=41%로서 방사선량의 크기보다 환자의 기저질환이 환자의 예후에 더욱 큰 영향을 주는 것으로 사료된다.

결론적으로 절제 불가능한 국소 진행성 식도암에서 방사선 치료선량을 높이는 것은 특별한 합병증의 증가 없이 시행할 수 있었고 생존율에 있어 향상된 경향을 보였다. 통계학적으로 유의한 생존율의 차이는 없었지만 이는 연구 대상 환자수가 적었기 때문에 생각되며 통계학적으로 유의미한 차이를 얻고 방사선량에 대한 종양반응의 역치를 결정하기 위하여 좀 더 많은 환자들 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Cooper J, Guo M, Herskovic A, et al., for the Radiation Therapy Oncology Group. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;281:1623-1627.
2. Minsky B, Pajak T, Ginsberg R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of ombinedmodality therapy for esophageal cancer: High-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-1174.
3. Frederick L. Greene, David L. Page, Irvin D. Fleming, April Fritz, Charles M. Balch, Daniel G. Haller, Monica Morrow. *AJCC Cancer Staging Manual, 6th ED. Springer, pp91-98, 2002*
4. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th ED. Lippincott Williams & Wilkins, pp1134, 2007*
5. Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, et al. Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:517-523
6. O Kyu Noh, Hyoung Uk Je, Sung Bae Kim, Gin Hyug Lee, Seung Il Park, Si Yeol Song, et al. Results of Definitive Chemoradiotherapy for Unresectable Esophageal Cancer. *The journal of the Korean society for therapeutic radiology and oncology* 2008;26(4):195-206.
7. Sun D. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: Analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:329-334.
8. Zhang Z, LIAO Z, JIN J, et al. Does response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:656-664.
9. 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;91:2165-2174.

10. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady. *Perez and Brady's Principles and*

Practice of Radiation Oncology, 5th ED.
Lippincott Williams & Wilkins, pp1102-1104,
2007