

Význam chemoterapie u karcinomu jícnu

Milada Zemanová

Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN Praha

Význam chemoterapie u karcinomu jícnu spočívá v jejím zařazení do kombinované léčby lokalizovaných stadií, nebo ji lze podat jako paliativní léčbu. U metastazujícího dlaždicového karcinomu je přínos chemoterapie pro prodloužení života nejistý, u adenokarcinomů je prokázán prospěch několika měsíců. Chemoterapii zde indikujeme u pacientů v dobrém stavu, s aktivním přístupem k terapii, věk nad 70 let není kontraindikací. Doporučeny jsou kombinace založené na cisplatině a 5-fluorouracilu. Jsou známa data podporující podávání stejného režimu u dlaždicových karcinomů jako u adenokarcinomů. Nově byly publikovány studie fáze III dokládající prospěch kombinací s docetaxelem, oxaliplatinou a kapecitabinem. U dlaždicových karcinomů nebyl prokázán prospěch předoperační ani pooperační chemoterapie. U adenokarcinomů prodlužuje přežití předoperační podání 2–3 cyklů nebo perioperační chemoterapie 3 cykly před a 3 cykly po operaci. Při neoperační léčbě prodloužila konkomitantní chemoradioterapie 1leté přežití o 10 % oproti radioterapii samotné, sekvenční chemoradioterapie tento efekt nemá. Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie zlepšuje přežití u dlaždicových nádorů i adenokarcinomů oproti operaci samotné, zatímco předoperační sekvenční chemoradioterapie není statisticky významně lepší než operace samotná.

Klíčová slova: karcinom jícnu, chemoterapie, chemoradioterapie, neoadjuvantní terapie.

The role of chemotherapy in the management of esophageal cancer

The role of chemotherapy in the management of esophageal cancer is in combined modality treatment of localized disease and in the palliation of metastasizing stages. Benefit of chemotherapy in metastatic disease is less clear in squamous cell cancer than in adenocarcinoma. We treat the patients regardless age if they are in good performance status and have positive attitude to the treatment. The combinations based on cisplatin and 5-fluorouracil are standard of care. Some data support the same chemotherapy regimen in squamous cancer as well as in adenocarcinoma. New phase III trials documented benefit of combinations with docetaxel, oxaliplatin and capecitabine. Neither preoperative nor adjuvant chemotherapy is beneficial in squamous cell carcinoma. In adenocarcinoma, 2–3 cycles of neoadjuvant chemotherapy or perioperative chemotherapy (3cycles pre- and 3 cycles postoperative treatment) prolong survival comparing to surgery alone. Concurrent chemoradiotherapy prolongs 1-year survival in 10 % comparing to radiotherapy alone, sequential chemo and radiotherapy is not beneficial. Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy has benefit for survival comparing to surgery alone, but preoperative sequential chemoradiation has the same result as surgery.

Key words: esophageal cancer, chemotherapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant therapy.

Onkologie 2009; 3(3): 177–180

Úvod

Incidence karcinomu jícnu stoupá, za posledních 20 let se zdvojnásobila, v ČR je v současné době diagnostikováno přibližně 400 nových případů ročně. V posledních letech se zvyšuje podíl adenokarcinomů s lokalizací v distálním jícnu, v západní Evropě a USA přesahuje podíl adenokarcinomů v publikovaných souborech 50 %. U nás je tento trend zatím méně nápadný a statistické údaje nejsou zveřejňovány v ročence ZN, ale podle zdrojů onkologického registru také v ČR podíl adenokarcinomu v incidenci nádorů jícnu vzrostl – z 5 % v roce 1985 na 17 % v roce 2000 (Onkologický registr, 2004, osobní komunikace). Resekce jícnu je standardním léčebným postupem pro nemocné s operabilním nálezem, ale bohaté lymfatické zásobením vede k časnému metastazování do regionálních uzlin, v době operace je pozitivita uzlin až 80 % a velmi často je přítomný mikrometastatický rozsev. To je příčinou recidiv, ať lokoregionálních, nebo vzdálených. Přitom asi u 50 % nemocných jsou

přítomny vzdálené metastázy již v době stanovení diagnózy a celkově dlouhodobě přežívá jen 5 % nemocných. Snaha zlepšit léčebné výsledky vede k zavádění dalších modalit do léčebného postupu. Význam chemoterapie spočívá jednak v jejím zařazení do kombinované léčby lokalizovaných stadií, jednak jako možnosti paliativní terapie.

Paliativní chemoterapie

U nemocných s karcinomem jícnu ve IV. klinickém stadiu je chemoterapie účinná, ale její vliv na prodloužení života je nejistý a vedlejší účinky významné (1). Cytostatiky aktivními v monoterapii jsou zejména cisplatin, 5-fluorouracil, mitomycin, adriamycin a epirubicin, metotrexat a etoposid. Nejčastěji užívanou kombinací pro léčbu dlaždicového nádoru jícnu je cisplatin plus 5-fluorouracil s četností odpovědí 25–45 % a mediánem přežití kolem 7 měsíců (2). V klinických studiích z poslední doby figurují také cytostatika poslední generace, jako je paklitaxel,

docetaxel, irinotekan, oxaliplatin a kapecitabin. Součástí těchto novějších studií je hodnocení kvality života a ovlivnění symptomů, z kterých vyplývá, že zmírnění dysfagie koresponduje s četností protinádorové odpovědi v rozsahu cca 40–50 % a u těchto nemocných dochází též k příznivému ovlivnění kvality života. Tato data se opírají zejména o studie fáze II a chybějí dostatečně robustní studie fáze III, které by prokázaly, že chemoterapie u metastazujících dlaždicových karcinomů jícnu vede k prodloužení přežití ve srovnání s podpůrnou léčbou.

Adenokarcinomy distálního jícnu a gastroezofageální (GE) junkce jsou často zařazovány do studií s karcinomy žaludku a léčeny stejnými kombinacemi. Ani u adenokarcinomů gastroezofageálních nebyl dosud stanoven jediný referenční režim pro zkoumání účinnějších kombinací ve studiích fáze 3 a existuje několik přístupů vycházejících z regionálních odlišností zdravotních systémů, tradice v určité preskripci a dalších vlivů.

Studie fáze III založené na epirubicinu

Epirubicin, jako zástupce skupiny antracyklinů, byl studován v několika studiích III. fáze. Za zmínku stojí zvláště studie z roku 1997, ve které byla kombinace epirubicin, cisplatina a 5-fluorouracil (ECF) porovnávána se starší kombinací 5-fluorouracil, metotrexat a doxorubicin (FAMTX). ECF prokázal statisticky signifikantně delší medián přežití než FAMTX (8,9 versus 5,7 měsíce) (3). V další studii, organizované stejnou skupinou z britského Royal Marsden Hospital, byla kombinace ECF srovnávána s jinou často užívanou kombinací mitomycin, cisplatina a 5-fluorouracil u 580 pacientů, se srovnatelnými výsledky v mediánu přežití (9,4 versus 8,7 měsíce) (4). V tomto režimu bylo zavedeno podávání 5-fluorouracilu v dlouhodobé kontinuální infuzi nízké denní dávky 200 mg/m², což snižuje toxicitu a možná zvyšuje účinnost (5). Kombinace ECF je na podkladě těchto studií často doporučována jako standard v terapii gastroezofageálních karcinomů. Přitom stojí za zmínku, že zastoupení karcinomů jícnu plus GE junkce převyšuje ve studiích této skupiny četnost tumorů žaludku a že jsou zde zařazeni i nemocní s dlaždicovými karcinomy s četností kolem 10%. Přínos epirubicinu nebyl ale nikdy testován porovnáním režimu ECF s kombinací cisplatina plus 5-fluorouracil.

Studie fáze III založené na kapecitabinu a oxaliplatině

Ačkoli cisplatina a 5-fluorouracil jsou nejčastěji užívané látky pro léčbu rakoviny jícnu, jejich použití není bez problémů a pochyb. Toxicita 5-fluorouracilu je závislá na způsobu podávání. Pětidenní infuze 5-fluorouracilu je často spojena s výraznou slizniční reakcí a přispívá k neutropenii, zatímco více prodloužená infuze může vyvolat kožní a slizniční toxicitu také a přitom je spojena s nutností implantace centrálních katétrů. Cisplatina má své vlastní spektrum nežádoucích účinků a s narůstajícím věkem pacientů je její tolerance stále obtížnější. Z tohoto pohledu je velmi významná studie REAL-2 (6), rovněž publikovaná britskou skupinou, která našla úspěšnou náhradu 5-fluorouracilu a cisplatinu. 5-fluorouracil byl nahrazen kapecitabinem a cisplatina byla nahrazena oxaliplatinou. Jako referenční rameno byl opět zvolen režim ECF, a v designu 2 × 2 bylo v dalších ramenech randomizováno celkem 1002 pacientů ke kombinacím epirubicin, oxaliplatina, fluorouracil (EOF), epirubicin, cisplatina a kapecitabin (ECX) nebo epirubicin, oxaliplatina a kapecitabin (EOX).

Primárním cílem bylo celkové přežití a průkaz non-inferiority oxaliplatinu (EOF plus EOX není horší než ECF plus ECX) a kapecitabinu (ECX plus EOX není horší než ECF plus EOF). Medián přežití byl podobný ve všech ramenech studie, 9,9 měsíce u ECF, 9,3 měsíce u EOF, 9,9 měsíce u ECX a nejdelší, ve srovnání s referenční kombinací statisticky významně, 11,2 měsíce u EOX. Také tato studie zařazovala i nemocné s dlaždicovým karcinomem jícnu – opět cca 10% z celkového počtu. Výsledky studie prokazují, že u karcinomu jícnu, žaludku a GE junkce lze nahradit fluorouracil kapecitabinem a cisplatinu oxaliplatinou.

Docetaxel ve studiích fáze III

Docetaxel prokázal účinnost zejména u gastroezofageálních adenokarcinomů v monoterapii ve studiích fáze II – v první i druhé linii a byl pak testován v randomizovaných studiích v kombinaci. V roce 2007 byla publikována randomizovaná studie fáze II porovnávající jako standardní režim ECF s dvěma režimy na bázi docetaxelu – docetaxel plus cisplatina (DC) a docetaxel, cisplatina plus 5-fluorouracil (7). Docetaxel byl podáván nejprve v dávce 85 mg/m², ale pro vysoký výskyt febrilních neutropenií byla dávka snížena na 75 mg/m². Nejvyšší četnost odpovědí (36%) byla zaznamenána v rameni DCF, v kombinacích s docetaxelem byl také vyšší medián přežití (10,4 měsíce u DCF, 11 měsíců u DC a 8,3 měsíce u ECF), ale rozdíly nebyly signifikantní. Dlužno dodat, že tato studie byla prováděna jen u karcinomů žaludku.

Jako „výběrové řízení“ pro určení vhodného komparativního režimu k porovnání se standardní kombinací cisplatina plus 5-fluorouracil proběhla studie fáze II (8), která porovnávala u 158 nemocných s karcinomy žaludku nebo GE junkce kombinaci docetaxel 85 mg/m² plus cisplatina 75 mg/m² den 1 (DC) s kombinací docetaxel 75 mg/m² plus cisplatina 75 mg/m² plus 5-fluorouracil 750 mg/m²/den v kontinuální infuzi den 1–5 (DCF), oba režimy podávané každé tři týdny. DCF byl lepší ve smyslu četnosti objektivních odpovědí (43% versus 26%) a o něco delšího mediánu doby do progresu (5,9 versus 5,0 měsíce), ale celkové přežití bylo nesignifikantně delší u DC (10,5 měsíce versus 9,6 měsíce). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 byla neutropenie (86% versus 87%) a zažívací obtíže (56% versus 30%), to ale bylo pokládáno za zvládnutelné. Pro další zkoumání ve studii fáze III byla vybrána kombinace DCF a porovnávána s režimem cisplatina 100 mg/m² den 1 plus 5-fluorouracil 1 000 mg/m²/den v kontinuální infuzi den 1–5 každé 4 týdny. Tato studie známá jako TAX 325 (9) prokázala,

že režim DCF je statisticky významně lepší než CF ve smyslu doby do progresu (5,6 versus 3,7 měsíců, $p = 0,0004$) i celkového přežití (9,2 versus 8,6 měsíce, $p = 0,02$), i když byl také spojen s vyšší, zejména hematologickou toxicitou a rizikem febrilní neutropenie.

Irinotecan ve studiích fáze III

U irinotecanu byla prokázána účinnost také proti gastroezofageálním karcinomům a byla ukončena jedna studie fáze III. V této studii (10) nebyla kombinace irinotecan plus 5-fluorouracil/folinic acid úspěšnější než standardní cisplatina plus 5-fluorouracil, noninferiorita byla hraniční.

Chemoterapie a operace

Chemoterapie je nejčastěji užívaná forma adjuvantní systémové léčby u jiných nádorových lokalizací, u karcinomu jícnu byla v pooperačním podání zkoumána v několika randomizovaných studiích, ve všech studiích byl podáván režim obsahující cisplatinu. V žádné jednotlivě ani v metaanalýze ze dvou z nich nebyl zjištěn významný rozdíl na riziko úmrtí ve 3 letech (11), a adjuvantní chemoterapie se po operaci karcinomu jícnu nedoporučuje.

Další možností je podání chemoterapie předoperačně. I tento postup byl ověřován randomizovanými studiemi, významná je zejména pozitivní studie MRC (12), ve které byl celkem u 804 pacientů zjištěn významný rozdíl v přežití v případě podání dvou cyklů chemoterapie ve složení cisplatina 80 mg/m² den 1 plus 5-fluorouracil 1 000 mg/m² den 1–4 v kontinuální infuzi předoperačně ve srovnání s operací samotnou, a to u karcinomů jícnu dlaždicové i žlázoové histologie. V recentně publikované metaanalýze (13) bylo zjištěno, že předoperační chemoterapie v dávce 2–3 cykly, vždy v kombinaci s cisplatinou, statisticky významně zlepšila přežívání u adenokarcinomů (HR 0,78, $p = 0,014$), ale nikoli u dlaždicových karcinomů jícnu (HR 0,88, $p = 0,12$). Další pozitivní studii, dokládající efekt před pooperační chemoterapie adenokarcinomů jícnu, která není zahrnuta v uvedené metaanalýze, je studie MAGIC (14), ve které je dosaženo statisticky významného prodloužení života podáním chemoterapie ECF (epirubicin, cisplatina a 5-fluorouracil) v dávce 3 cykly předoperačně a 3 cykly pooperačně. Na podkladě těchto důkazů je možno doporučit u adenokarcinomů jícnu předoperační nebo perioperační chemoterapii.

V roce 2008 byly na ASCO konferenci prezentovány výsledky japonské studie, která dokládá zlepšení přežití po předoperační chemoterapii

2 cykly cisplatiny a 5-fluorouracilu ve srovnání s operací následovanou stejnou chemoterapií také u dlaždicových karcinomů hrudního jícnu (15). Nicméně tyto výsledky jsou zatím k dispozici pouze v abstraktu a v diskuzi ke studii zazněla kritika uspořádání studie, kdy část nemocných randomizovaných k pooperační chemoterapii tuto ve skutečnosti neobdržela, protože měli patologický nálezn negativních uzlin. Proto je zde stále otázkou nejen to, zda je předoperační chemoterapie účinnější než pooperační, ale zdali je účinná vůbec.

Chemoradioterapie definitivní, předoperační nebo pooperační

Chemoterapie v kombinaci s radioterapií (RT) má u karcinomu jícnu významnou účinnost, což prokázaly klinické studie porovnávající radioterapii samotnou s chemoradioterapií u nemocných s kontraindikací operace. Bylo zjištěno, že konkomitantní chemoradioterapie (CHRT) má lepší účinek než RT samotná s absolutní redukcí 1leté úmrtnosti z 67 na 56 % a s redukcí četnosti lokálních recidiv z 69 na 55 %, ale sekvenční chemoradioterapie se svým efektem od RT samotné nelišila (16). Vedlejší účinky, zejména gastrointestinální a hematologické, byly výraznější u nemocných léčených konkomitantní CHRT, ale nebyl rozdíl v pozdní toxicitě mezi oběma léčebnými skupinami. Dlouhodobé přežívání nemocných po konkomitantní CHRT je 16–26 % s mediánem kolem 15 měsíců. Tyto výsledky se blíží výsledkům udávaným v chirurgických souborech. Pro tyto důkazy je konkomitantní chemoradioterapie doporučována jako standardní postup u inoperabilních pacientů nebo u vysokého operačního rizika při lokalizovaném karcinomu.

Relativně příznivé výsledky konkomitantní chemoradioterapie umožnily organizování klinických studií porovnávajících definitivní chemoradioterapii s operací samotnou nebo s předoperační chemoradioterapií, avšak nejvíce prozkoumaným kombinovaným postupem, který je dnes preferován, je konkomitantní chemoradioterapie s následnou resekcí.

Randomizovaných studií porovnávajících operaci samotnou s předoperační chemoradioterapií a resekcí je ale poměrně málo, jsou většinou málo početné a jejich výsledky nejsou konzistentní. Proto mají pro rozhodování o léčebném standardu velký význam metaanalýzy, kterých bylo v letech 2002–2007 uveřejněno minimálně 5. Zejména poslední z nich (13) prokázala jednoznačně významný přínos předoperační konkomitantní chemoradioterapie

pí v léčbě dlaždicových karcinomů i adenokarcinomů jícnu. Poměr rizika úmrtí po neoadjuvantní CHRT ve srovnání s operací samotnou podle této metaanalýzy je 0,81 (95 % konfidenční interval 0,70–0,93, $p = 0,002$), což odpovídá 13 % absolutnímu rozdílu v přežití ve 2 letech, s podobnými výsledky pro dlaždicové karcinomy i pro adenokarcinomy. Problémem zůstává stále vysoká četnost vzniku vzdálených metastáz, která ukazuje na nedostatečnou systémovou účinnost této léčby, sestávající většinou z dvou cyklů cisplatiny a 5-fluorouracilu podávaných konkomitantně po dobu radioterapie.

Pooperační chemoradioterapie byla úspěšně testována u adenokarcinomů žaludku a GE junkce ve studii fáze III SWOG/Intergroup 0116 (17) u 556 pacientů, se zastoupením junkce ve 20 %, 70 % pacientů mělo stadium T3–4 a 85 % bylo pN1. Medián přežití byl 36 versus 27 měsíců ve prospěch adjuvantní CHRT ($P = 0,005$) a medián přežití bez recidivy byl 30 versus 19 měsíců. Studie je kritizována pro suboptimální kvalitu operací, toxicitu a relativní zastaralost režimu CHT a suboptimální techniku RT. 54 % všech pacientů mělo D0 resekci, což může být příčina nízkého přežití v chirurgickém rameni. Při posuzování studií MAGIC a SWOG/Intergroup 0116 společně je nastolena otázka, zda by pooperační chemoradioterapie ovlivnila příznivě přežití i v případě předoperační chemoterapie a D1 resekce. Byla iniciována randomizovaná studie fáze III v tomto uspořádání.

Další možností, jak zlepšit léčebné výsledky, je zařazení nových cytotoxických látek do kombinovaných režimů.

Paclitaxel, irinotekan a oxaliplatin a v konkomitantní chemoradioterapii

Paklitaxel prokázal aktivitu u karcinomu jícnu, v monoterapii byla dosažena četnost odpovědi 32 % (18) u lokálně pokročilých inoperabilních a metastazujících případů. Podávání paklitaxelu s cisplatinou (19) nebo paklitaxelu s cisplatinou a 5-fluorouracilem (20) konkomitantně s hyperfrakcionovanou RT vedlo ovšem k nadměrné eskalaci nežádoucích účinků. Nejúčinnější se jevila kombinace karboplatina, paklitaxel a 5-fluorouracil podávaný v dlouhodobé kontinuální infuzi konkomitantně s radioterapií u nemocných s karcinomem jícnu stadia I–III, kteří byli potenciálně resekabilní a operabilní (21). Ačkoli byl paclitaxel součástí chemoradioterapie u karcinomu jícnu u několika dalších studií fáze II, neexistuje randomizovaná studie posuzující vliv přidání paklitaxelu ke kombinaci platinového derivátu s fluorouracilem. V retrospektivní studii

(22) byl srovnán výsledek dvou režimů – cisplatina plus 5-fluorouracil nebo karboplatina plus paclitaxel s totožnými výsledky (26 % nebo 31 % 3leté přežití).

Jiná prospektivní studie u adenokarcinomů porovnávala chemoradioterapii s cisplatinou a irinotekanem s CHRT na bázi cisplatiny a paklitaxelu. V obou ramenech léčby byl neobvykle nízký počet patologických kompletních remisí (14 % a 16 %). Přežití bylo delší v režimu s irinotekanem (medián 34,9 versus 20,9 měsíce), ale rozdíl nebyl statisticky významný. Autoři uzavírají, že ani jeden z těchto dvou režimů nemá pravděpodobně přednost před standardní chemoradioterapií s cisplatinou a 5-FU (23). Slibnou se zdá být záměna cisplatiny za oxaliplatinu, a to nejen u adenokarcinomů pokročilého stadia, jak bylo uvedeno výše. V případě studie II. fáze s chemoradioterapií u lokalizovaných stadií, kde 81 % pacientů představovali nemocní s dlaždicovým tumorem, bylo randomizováno celkem 97 nemocných k definitivní CHRT s režimem buď cisplatina/5-fluorouracil nebo oxaliplatin/leukovorin/5-fluorouracil (FOLFOX 4) (24). Dávka radioterapie byla 50 Gy/25 frakcí/5 týdnů. Byla hodnocena četnost endoskopicky kompletních remisí, medián doby do progresu a celkové přežití, ve všech ukazatelích byly zřetelně lepší výsledky v režimu s oxaliplatinou. Tato kombinace je doporučována do studie fáze III, která probíhá.

V těchto novějších studiích fáze II je často podáváno více cyklů chemoterapie, protože 2 cykly jsou pokládány za nedostatečně efektivní pro eliminaci mikrometastáz mimo ozařovaný objem.

Závěr

V této souvislosti začíná být stále jasnější, že jsme pravděpodobně dosáhli meze úspěšnosti, které může být dosaženo konvenční cytostatickou terapií. Do budoucna se klinický výzkum zaměřuje na identifikaci molekulárních nádorových markerů, které předpovídají rezistenci k CHT a na identifikaci molekulárních nádorových cílů, které by mohly být zasaženy novými látkami. Zájem je také o hodnocení odpovědi na chemoterapii nebo chemoradioterapii za použití nových zobrazovacích metod, jako je PET.

Literatura

1. Levard H, Pouliquen X, Hay JM, Fingerhut A, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous carcinoma: a multicentre randomized controlled trial. The French Association for Surgical Research. Eur J Surg 1998; 164: 849–857.
2. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil versus cisplatin alone in

advanced squamous cell esophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1216–1219.

3. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261–267.

4. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin and protracted venous infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1996–2004.

5. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301–308.

6. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.

7. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil; Docetaxel and Cisplatin; and Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil As Systemic Treatment for Advanced Gastric Carcinoma: A Randomized Phase II Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3217–3223.

8. Ajani J, Fodor M, Tjulandin S, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5660–5667.

9. Ajani J, Moiseyenko V, Tjulandin S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3205–3209.

10. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcino-

ma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1450–1457.

11. Malthaner R, Wong RKS, Rumble RB, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer. Practice Guideline Report #2/11, April 16, 2002. http://www.cancercare.on.ca/access_PEBBC.htm.

12. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727–1734.

13. 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: 226–234.

14. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.

15. Igaki H, Kato H, Ando N, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907) *J Clin Oncol* 2008; 26(15S): 215 s (4510).

16. Wong RKS, Malthaner RA, Zuraw L, et al. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(4): 930–942.

17. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345(10): 725–730.

18. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1086–1091.

19. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicky LA, et al. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil–based therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2032–2039.

20. Wright CD, Wain JC, Lynch TJ, et al. Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy: a phase I and II study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 811–816.

21. Meluch AA, Greco FA, Gray JR, et al. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J*. 2003; 9(4): 251–260.

22. Fréchette E, Buck DA, Kaplan BJ, et al. Esophageal cancer: outcomes of surgery, neoadjuvant chemotherapy, and three-dimension conformal radiotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 87: 68–74.

23. Kleinberg L, Powell ME, Forastiere AA, et al. Survival outcome of E120: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S): 211 s (4532).

24. Conroy T, Yatahene Y, Etienne PL, et al. Definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX 4 or 5-FU/cisplatin as first line treatment for patients with inoperable esophageal cancer: Final results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 205 s (4532).

MUDr. Milada Zemanová

*Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
milada.zemanova@vfn.cz*
