

Title	食道癌集学的治療の現況と展望
Sub Title	
Author	北川, 雄光(Kitagawa, Yuko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2009
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.2 (2009. 4) ,p.127- 135
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20090400-0127

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

綜 説

食道癌集学的治療の現況と展望

慶應義塾大学医学部外科学

きた がわ ゆう こう
北川 雄 光

はじめに

開胸を行うことすら極めて危険であった 20 世紀初頭においてすでに食道切除術に挑んだ先達がいる。1930 年代には手術死亡率は 50% という高率であり、食道癌治療は困難を極めていた。1960 年代に入り、千葉大学中山恒明教授らが手術手技を大きく発展させ、我が慶應義塾大学外科は、当時の赤倉一郎教授の指導の下、千葉大学、東北大学と並んで食道外科御三家と称されるようになった。食道癌は消化器癌の中でも生物学的悪性度が高く、解剖学的な局在から外科的治療における侵襲も高度である。手術療法自体や周術期管理が大幅に発展し、今日では長期成績が改善されたものの切除例の 5 年生存率は、専門的な施設でも 60% 程度に留まっているのが現状である。一方、食道癌は他の消化器癌に比して化学療法や放射線療法などの非外科的治療も比較的奏効することもよく知られている。近年、高齢化社会の進行によって、耐術能不良症例も増加し、食道癌の遠隔治療成績の向上のためには、集学的治療の適正な導入、最適化に向けた臨床試験の遂行が極めて重要となってきている。治療の標準化からさらに個別化に向けて食道癌の集学的治療の現状と展望について述べる。

食道癌の疫学—最近の動向—

食道癌の組織型や占居部位などの臨床特性がアジア諸国と欧米では大きく異なる。本邦においては、扁平上皮癌が全体の 90-95% を占め、解剖学的局在としては胸部中部食道癌が約半数を占める。一方、欧米では胸部下部、腹部食道、あるいは食道胃接合部の腺癌が多く、近年の肥満傾向、これに伴う胃食道逆流症の頻度の増加から、Barrett 腺癌を含む食道腺癌が増加している¹⁾。したがって、欧米で展開されている臨床試験の結果をその

表 1 食道扁平上皮癌と腺癌

危険因子	扁平上皮癌	腺 癌
Definite		
Barrett 食道	None	40-fold increased risk
喫煙 (Current)	[HR] 9.2	[HR] 3.7
(Former)	[HR] 4.35	[HR] 2.82
飲酒*	[OR] 24.5	No Evidence
Body Mass Index	low BMI (低栄養)	high BMI (胃食道逆流との関連)
食道アカシヤ	increased risk	ncreased risk
Controversial		
<i>H. pylori</i> 感染	increased risk	decrease risk (gastric atrophy)

HR : hazard ratio, OR : odds ratios

まま本邦の食道癌治療戦略に応用することは困難である。食道扁平上皮癌と腺癌では背景となるリスクファクターも大きく異なる。食道扁平上皮癌では喫煙、アルコール摂取、低栄養が危険因子となるが、腺癌ではアルコールとの関連は明確でなく、肥満傾向が危険因子となる(表 1)。また、治療に際して、扁平上皮癌と腺癌では、リンパ節転移分布、生物学的特性も異なり、外科的切除に際してのアプローチ、集学的治療の位置づけも異なることに注意が必要である。

食道表在癌に対する治療戦略

図 1 に日本食道学会による食道癌診断・治療ガイドラインにおける治療アルゴリズムを示す²⁾。リンパ節転移の可能性のない、一定の条件を満たす粘膜癌は内視鏡的治療の対象となり、遠隔臓器転移を伴う切除不能進行癌は化学療法、化学放射線療法などが行われる。これらについてはあまり議論の余地のないところである。アルゴリズムにおけるこれら以外の中間病期の食道癌の治療方

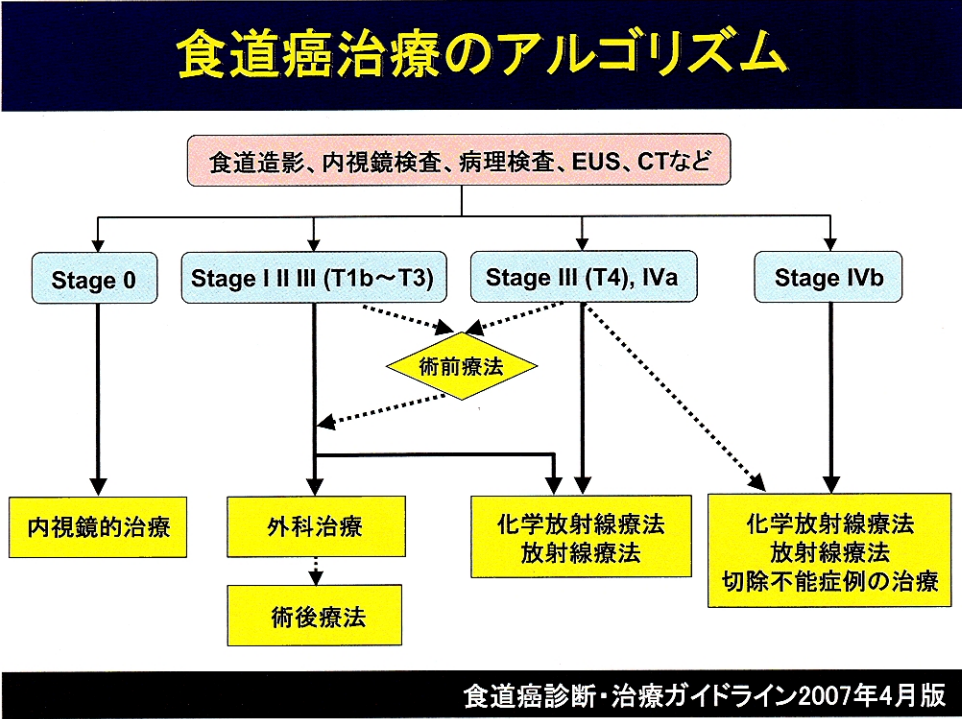


図1 食道癌診断・治療ガイドラインにおける治療アルゴリズム

針ははまだ一定の結論に収束していない。現在、これを検討するための臨床試験が複数進行中である。

食道扁平上皮癌においては、粘膜癌でも粘膜筋板に達するとリンパ節転移を認めることが知られている。したがって内視鏡的粘膜切除術 (Endoscopic mucosal resection, EMR) や内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal resection, ESD) などの内視鏡的治療の絶対的適応は深達度が粘膜固有層までにとどまる粘膜癌に限定される。深達度 M3 以深の表在食道癌については、その潜在的リンパ節転移のリスクを考慮して臨床的にリンパ節転移陰性 (cN0) でも広範なリンパ節郭清を伴う根治術の対象となってきた。しかし、高度の外科的侵襲を伴う根治術では、合併症による他病死も無視できない。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) では従来、耐術能不良例や手術拒否例に対して行われていた cT1N0 食道癌に対する根治的放射線の第 II 相臨床試験を施行した (JCOG9708)。その結果、従来の手術療法に匹敵する長期成績が観察され、現在、臨床病期 I (cT1bN0M0) の胸部食道扁平上皮癌を対象に食道切除術と根治的放射線療法とのランダム化比較試験が JCOG0502 として開始されている。この試験では非ランダム化部分のデータ登録を取り入れている。極めて性質の異なる 2 つの治療法をランダム化することの困

難性を予想した研究デザインとなっている。ところが、実際に試験を開始してみると、この 2 つの異なる治療のランダム化に同意する症例は予想以上に少なく、こうした性質の第 III 相臨床試験の困難性が浮き彫りとなった。

リンパ節転移が否定し得ないが、その頻度が比較的低い M3/SM1 癌の治療方針に関しては、近年多くの議論がある。局所に関しては内視鏡的治療で制御可能な病変に対して、まず診断的な EMR/ESD を施行してその病理組織所見から追加治療を決定する試みもなされている。そうした観点から計画された JCOG0508 (図 2) は、SM 1-2 が疑われる食道扁平上皮癌を対象に、まず EMR を行って病理組織学的所見を確認した上で、経過観察、予防的放射線療法、根治的放射線療法という段階的な治療方針が選択される。より負担の少ない治療から段階的に適用する戦略として、合理的かつ魅力的な治療戦略である。

食道表在癌においては、潜在的リンパ節転移の有無が治療方針に大きく影響することは明らかであるが、治療前の画像診断によって確定診断を得ることは困難である。また、リンパ節転移部位は、広範かつ多彩であり、腫瘍の占居部位からその症例における転移危険部位を予測することは容易でない。そこで、慶大外科では、センチネルリンパ節 sentinel node, SN) の概念をこの領域に応

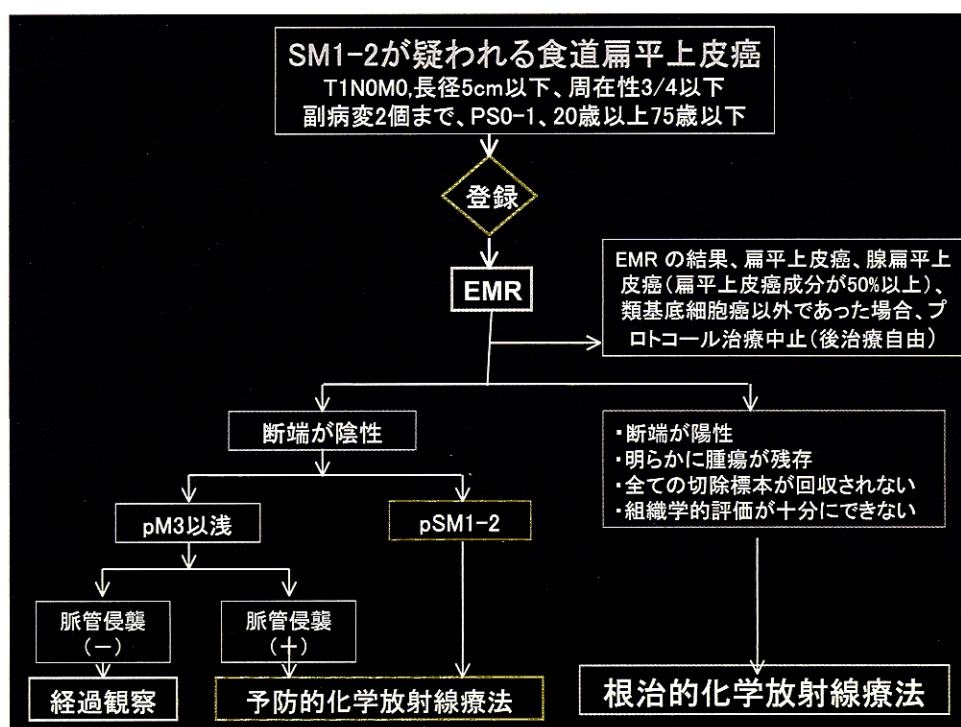


図2 JCOG 0508：粘膜下層浸潤臨床病期I期（T1N0M0）食道癌に対するEMRと化学放射線併用治療（CRT）の有効性に関する第II相試験

用することを検討してきた。

SNとは、腫瘍から最初のリンパ流が到達するリンパ節のことであり、最初のリンパ節微小転移が発生する場所と考えられている（図3）。このSN理論が正しければ、SNにリンパ節転移がない場合、その他のリンパ節転移は生じていないと判断することが可能である。sentinel node navigation surgery（SNNS）とは、SNの分布とSN生検による転移の有無を指標として、リンパ節郭清を個別的に縮小ないし省略し、それに伴って切除範囲を最小限とすることを目的とした手法である。

すでに悪性黒色腫や乳癌では、SN理論の妥当性、臨床的有用性が実証され、乳癌におけるSN転移陰性例での腋窩リンパ節郭清の省略など、SN転移診断に基づく個別化縮小手術が実践されている。消化器癌では早期胃癌において単施設報告ではあるものの、良好なSN生検の報告がなされており、現在SNNS研究会による早期胃癌におけるSN理論の妥当性を検証する多施設共同研究が行われ、その結果が注目されている。一方、食道癌でSN理論が成立するのかは現時点で明確なエビデンスがないのが現状である。われわれは1999年より食道癌に対するSN同定を試み、食道癌ではじめてその臨床的有用性を報告している⁹⁾。食道癌におけるSN同定・

生検法として、術前内視鏡下に^{99m}テクネシウムスズコロイドを病変直下の粘膜下層に0.5 mlずつ全周4箇所注入している。このradioisotope法ではトレーサーを病変部へ投与した後、SN同定のための術前シンチグラフィにより、SNの撮像、同定が可能である。とくに食道癌に対しては、その多彩なリンパ節転移分布状況から、術前のシンチグラフィによりSNの部位を把握しておくことはきわめて有効である。さらに術中、SNに移行した^{99m}テクネシウムスズコロイドのradioactivityを小型ガンマプローブにて検索し、SNを同定している。われわれは2007年までに約100例の食道癌根治手術症例に対してSN生検を施行しており、cT1N0、cT2N0食道癌症例では良好なSN同定率、リンパ節転移検出正診率を報告した⁹⁾。一方でcT3症例やcN1・sN1症例、術前化学放射線療法例では、本来存在したリンパ流が腫瘍や照射により破壊、変更されたことによるSN同定不能例や偽陰性例（SNに転移がみられないのに実際はSN以外のリンパ節に転移が認められる症例）が時折みられるため、現時点でのSN同定・生検の適応として慎重であるべきと考えている⁹⁾。

これまでの成績からcT1bN0食道癌においてはSN分布状況、転移状況に応じて、画一的な3領域郭清を避

食道癌におけるセンチネルリンパ節理論

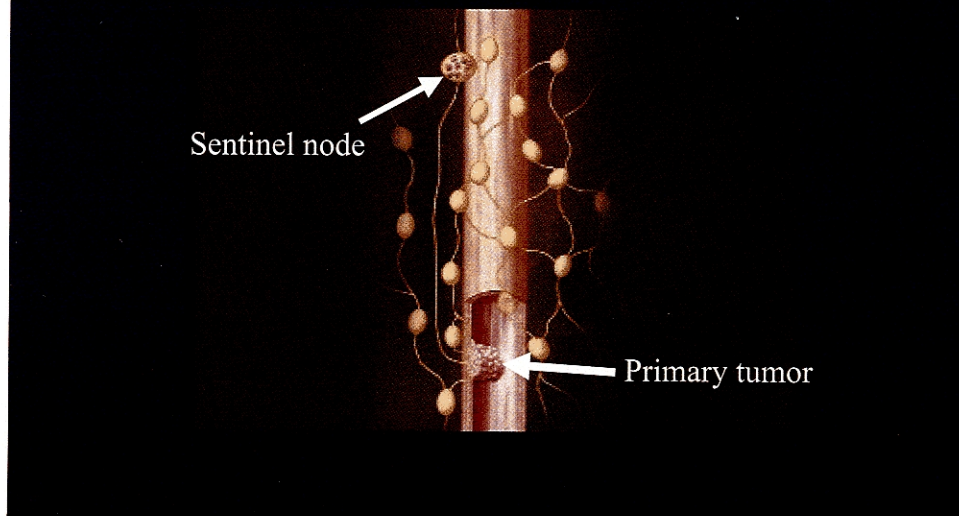


図3 食道癌におけるセンチネルリンパ節

け、個別的な郭清省略領域を策定することが可能である。例えば食道胃接合部癌においてSNが腹部だけに存在し、しかもSNに転移が認められない場合は縦隔リンパ節郭清を省略することが可能である。一方SNが縦隔内に存在する場合はSNを含めた縦隔リンパ節郭清を積極的に施行すべきであろう。今後、進行食道癌でのSN生検の精度を上げていく工夫が必要であるが、少なくともlymphatic mappingは表在癌のリンパ節郭清領域の設定に有用であると考えられる。

外科的切除を主軸とした 進行食道癌治療戦略の動向

本邦においては切除可能な臨床病期Ⅱ・Ⅲ食道癌治療に対する治療は外科的切除を中心に行われてきた。扁平上皮癌切除例におけるリンパ節転移分布について蓄積されたデータから頸部・胸部・腹部に渡る広範かつ多彩なリンパ節転移の実態が明らかとなった⁶⁾。1980年代中頃からは、頸・胸・腹3領域リンパ節郭清が導入され一定の成果を上げている^{7,8)}。胸部食道の扁平上皮癌については欧米でもこの術式の治療的意義を支持する報告もなされている⁹⁾。一方、胸・腹の2領域リンパ節郭清に頸部リンパ節郭清を加えることの予後改善効果について

大規模なランダム化比較試験は行われていない。1980年代後半からの本邦における胸部食道扁平上皮癌切除例遠隔成績の向上は、3領域郭清導入によって、最も重要な上縦隔の反回神経周囲リンパ節郭清の徹底化、質の向上がなされた結果であると推測されている。一方、欧米において頻度の高い胸部下部食道、食道胃接合部腺癌については頸部、上縦隔へのリンパ節転移が比較的少ないことが知られている¹⁰⁾。したがって、開胸や広範な縦隔リンパ節郭清を回避して経腹的アプローチによる経裂孔的非開胸食道切除・再建術が広く行われてきた¹¹⁾。本邦においては、低肺機能など耐術能の問題から開胸術が行えない症例や、リンパ節転移の可能性が少ない広範な粘膜癌などを対象にこの術式が採用されてきた。しかし、後述の化学放射線療法の導入、内視鏡的治療の進歩に伴い、根治的なリンパ節郭清が行えないにもかかわらず、食道を温存することができない本術式は本邦においてはほとんど行われなくなった。一方、欧米においてはリンパ節郭清、局所制御効果には限界があるものの、集学的治療の一環として本術式は一定の役割を果たしている。オランダのHulscherらは¹²⁾食道胃接合部腺癌に対する経裂孔的食道切除術と開胸による縦隔郭清、食道切除術のランダム化比較試験を施行した。食道癌手術において最も留意すべき合併症である呼吸器合併症の頻度は、開

JCOG 9204 臨床病期Ⅱ・Ⅲ食道癌に対する術後化学療法

手術単独 vs. 術後化学療法 (CDDP+5FU)

1992年～1997年

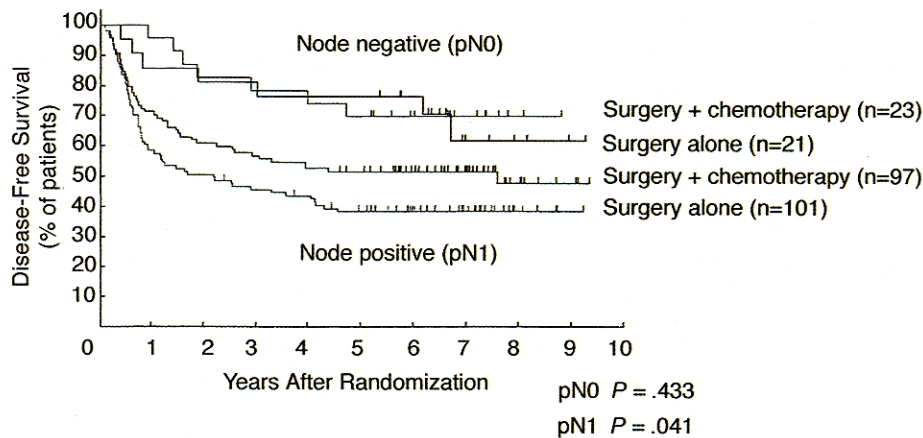
Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. *J Clin Oncol* 21: 4592-4596, 2003

図4 JCOG9204 臨床病期Ⅱ・Ⅲ胸部食道癌に対する手術単独療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験 (文献17より)

胸を行わない経裂孔的食道切除術では有意に低く、在院日数も少なかった。経裂孔的食道切除術の低侵襲性、安全性が示されたが、遠隔成績においては開胸による縦隔郭清、食道切除群が良好な傾向が示された。最近、本研究の長期成績が報告され¹³⁾、全体では両群の生存期間に有意差を認めなかったものの、1-8個のリンパ節転移陽性例においては、開胸による縦隔郭清、食道切除群は経裂孔的食道切除群に比して有意に良好な予後を示した。一方、リンパ節転移を認めない場合や、8個以上の高度なリンパ節転移を認めた場合は、両術式の長期成績に差は認めなかった。すなわち、食道胃接合部腺癌といえども、個々の症例におけるリンパ流や転移状況に応じた個別的な術式選択が必要であることが示されたといえる¹⁴⁾。いずれにせよ、本邦と欧米における外科的切除療法の局所制御効果には大きな相違がある。前述のごとく臨床特性が大きく異なるので単純に比較はできないが、すでに報告されている多くの臨床試験における外科手術単独の成績を見る限り、欧米における外科手術単独の局所制御効果は本邦のそれに比して一般的に低いのが事実である。

欧米に比して成績のよい本邦の胸部食道扁平上皮癌に対する3領域リンパ節郭清は、一定の予後改善効果を確認したが、5生率は60%台で頭打ちとなっている。食道癌治療成績のさらなる向上を目指すには集学的治療の導

入が必要であることは言うまでもない。集学的治療における外科治療の役割も、本邦と欧米では大きく異なる。過去20年を振り返ってみるとJCOG食道がんグループは、主に外科的治療を中心として術後補助療法の上乗せ効果を検討するランダム化比較試験を展開してきた。JCOG9204では外科的切除可能な臨床病期Ⅱ・Ⅲ食道癌治療を対象として外科切除単独療法と5-FU, CDDPによる術後補助化学療法の上乗せ効果の有無が比較検討された¹⁵⁾。両群の全生存期間に有意差がなかったものの、無再発生存期間は術後化学療法群で有意に改善し、とくにこの効果はリンパ節転移陽性例において明らかであった(図4)。このデータに基づいて、本邦における切除可能臨床病期Ⅱ・Ⅲ食道癌に対する標準治療として、まず外科的切除を行い、病理組織診断によってリンパ節転移が証明された症例については化学療法の適応を検討するという戦略が一般的に採用されてきた。さらにJCOG9907によって化学療法施行時期についての標準化の検証が行われ、術前化学療法群が術後化学療法群に比して全生存期間、無再発生存期間ともに優れることが示された¹⁶⁾。すなわち現時点では、切除可能臨床病期Ⅱ・Ⅲ食道癌に対してまず5-FU, CDDPによる術前化学療法を行ったのち根治術を施行する戦略が標準となった。これまでまず外科的切除を行ったうえで術後補助療法を行う

という本邦の食道癌治療戦略が、術前療法へと大きく転換した点で本研究の意義は大きい。一方、術前化学療法による生存率改善効果の有無を検証したランダム化比較試験の報告は、欧米では数多くみられる²⁾。それらランダム化比較試験を基にしたメタアナリシスについても、エンドポイントの設定により生存率向上への効果は一定しない^{17,18)}。食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版では、これらメタアナリシスの結果を総合的に解析し、「切除可能例に対する術前化学療法の効果は明確でない」と記載されているが²⁾、今後 JCOG9907 の結果、さらにはさらなる術前化学療法レジメの改良により一定の効果が示される可能性がある。試験治療としては現在、切除不能または再発食道癌に対する臨床第 I/II 相試験が行われている (JCOG0807) docetaxel, CDDP, 5-FU の 3 剤併用療法の術前化学療法への応用などが模索されている。

本邦では術前化学放射線療法の意義を検証したランダム化比較試験は施行されていない。本来切除可能な食道癌に対して、質の高い切除、リンパ節郭清によりその治療効果を追求してきた本邦の外科医にとって、局所制御を目的として放射線療法を術前に加える意義が明確でなかったことが背景になっている。一方、前述のように外科的切除の局所制御効果の限界をある程度認識してきた欧米では、術前化学放射線療法に関するランダム化比較試験が 1980 年代後半より積極的に行われてきている。アイルランドのグループが食道腺癌を対象として行ったランダム化比較試験では、術前 40 Gy の化学放射線療法群が手術単独群に比して有意に良好な 3 年生存率を示した¹⁹⁾。しかし、手術単独群の 3 年生存率が 6% と極めて不良であり、本邦の外科医はこの試験で行われた手術療法の質に疑問を抱いている。しかし、その他多くのランダム化比較試験のデータを基にしたメタアナリシスの結果では、術前化学放射線療法は切除可能例の 3 年目以降の生存率を向上させると考えられる²⁰⁾。

これまで本邦の外科医は局所制御効果の高い手術療法を第一に考え、化学放射線療法を術前療法として導入することに関して消極的であった。手術療法の局所制御効果に関する認識の相違が、集学的治療における手術療法の位置づけの違いに大きな影響を及ぼしているといえるが、今後放射線療法自体の安全性、効果が向上することにより、術前療法としての役割を果たすことも十分想定される。

切除可能食道癌に対する非手術療法の意義と今後の展望

近年、食道温存療法すなわち非手術療法に対する期待も高まっている。この分野では欧米におけるエビデンスの本邦への導入が積極的に行われてきた。米国 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) での放射線単独療法 (64 Gy) と同時化学放射線療法 (5-FU, CDDP, 50 Gy) のランダム化比較試験 (RTOG8501) では、同時化学放射線療法の成績が有意に良好であり、非手術療法の標準治療として認識された²¹⁾。本邦においても根治的放射線療法として JCOG9906 が 2000 年から開始され、CR 割合: 68%, 3 年生存割合: 46% という結果が報告された²²⁾。現在の外科的切除 +/- 化学療法による治療成績を凌駕するものではないが、食道温存療法としての意義が注目されている。本治療の遠隔成績のさらなる向上のためには晩期有害事象の軽減や安全な Salvage surgery の積極的導入が期待される。さらに RTOG を中心に行われた化学放射線療法における照射量に関するランダム化比較試験 (標準量: 50.4 Gy vs 高用量: 64.8 Gy) において標準量は 50.4 Gy であると結論づけられた²³⁾。本邦においても従来行われてきた 60 Gy 照射による根治的放射線療法にかわって、この国際標準である RTOG レジメを導入した化学放射線療法の第 II 相臨床試験が行われ晩期毒性や salvage surgery における合併症が、相当程度軽減されている。本邦においては、従来危険視されてきた salvage surgery を適切な時期に安全に施行することでさらなる治療成績の向上を図る努力が内科医、放射線治療医、外科医の合同チームによってなされようとしている。現在、筆者は、JCOG 食道癌グループの次期第 II 相試験として、切除可能臨床病期 II・III 食道癌で一次治療としては手術療法を希望しない症例を対象に、まず RTOG レジメによる根治的放射線療法を行い、遺残ないし再発した場合に適切かつ迅速に救済治療 (salvage surgery もしくは salvage EMR/ESD) を施行する臨床試験を計画している (図 5)。可能な症例には食道温存を行った非手術的根治をはかりつつ、放射線化学療法が奏効しなかった症例には的確に救済治療を行って遠隔成績の向上を図る方針である。一方、欧米においては化学放射線療法後の追加外科手術に関して、治療効果よりも危険性を懸念する報告が多いのが現状である。

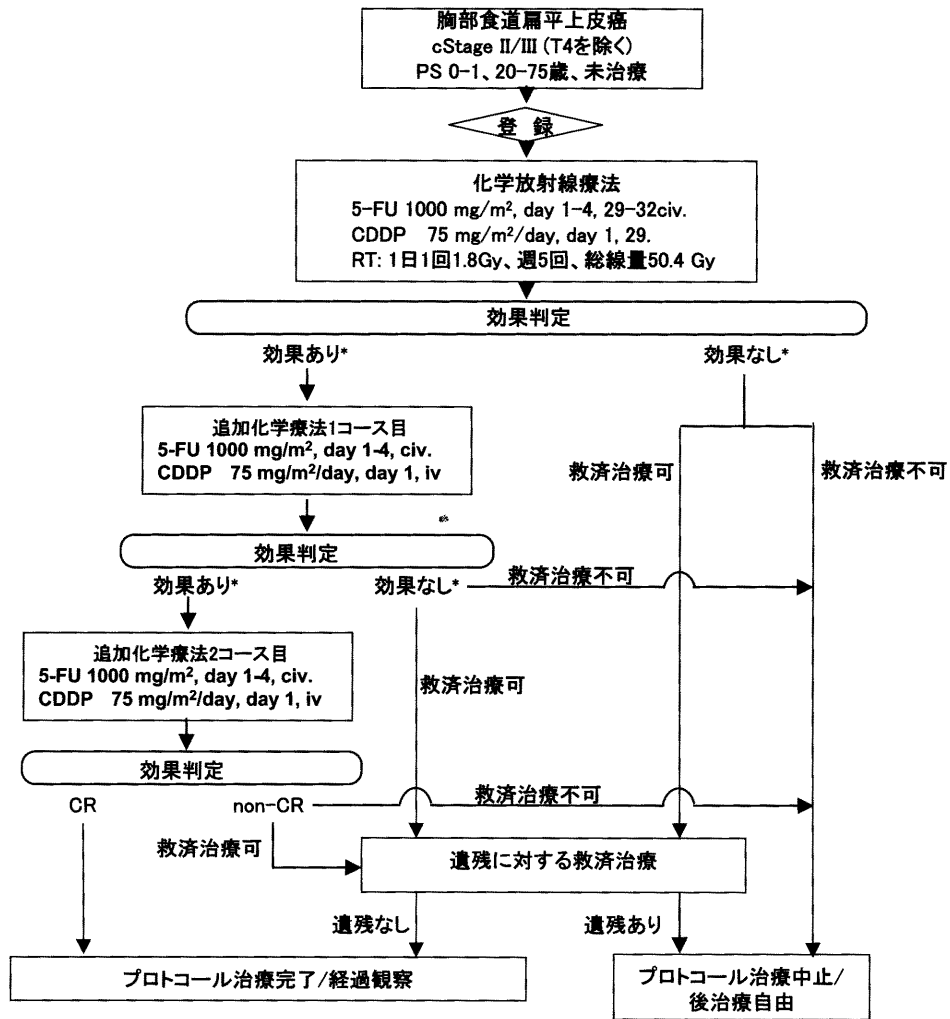


図5 臨床病期II・III胸部食道癌に対する根治的chemoradiotherapy +/- 救済治療

進行食道癌集学的治療戦略個別化の可能性

切除可能な進行食道癌に根治的chemoradiotherapyを施行した場合、最終的に手術療法を回避してCRとなる症例は全体の30-40%に過ぎない。その他の症例では、リスクの高いsalvage surgeryを要するか手術療法も適応できない再発をきたすこととなる。したがって進行食道癌の個別的治療戦略を考えるうえで、chemoradiotherapyに対する治療反応性の予測は極めて重要な課題である。現在、癌組織の遺伝子発現プロファイルなどから、治療反応性を予測する研究が進行中であるが、現時点では結果が得られていない。FDG-PETは腫瘍の代謝活性を評価する指標として、すでに広く臨床応用されている。chemoradiotherapyや、術前chemoradiotherapyの前と開始早期にFDG-PETを施行し、主病巣へのFDGの取り込み (standard

uptake value, SUV) の変化から治療反応を予測する研究が行われている²⁴⁾ (図6)。chemoradiotherapyや術前chemoradiotherapyの反応性が低いと予想される切除可能症例には早期に根治手術を適応することにより、有害事象や手術リスクを軽減し、結果として長期成績を改善することが期待される。本邦では、JCOG9907の結果を受けて、術前chemoradiotherapyが標準治療となった。この術前chemoradiotherapyにおける反応をより早期に鋭敏に評価し、chemoradiotherapyでCRが得られる症例を選別することが可能になれば、合理的な個別的集学的治療戦略となることが期待される。今後、induction chemotherapyによる治療反応性の評価が、進行食道癌における臨床研究の焦点になるものと考えられる。治療開始早期に鋭敏に変化する有用なバイオマーカーの同定が求められる。

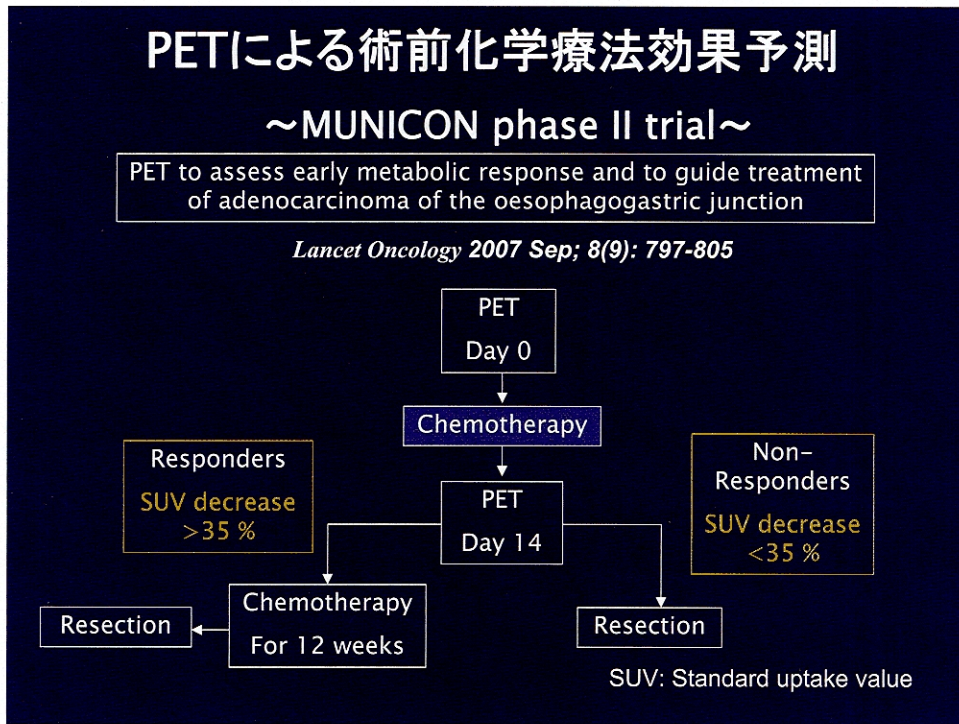


図6 FDG-PETによる術前化学療法の治療効果判定 (文献24より)

おわりに

従来、外科的切除を主軸として行われてきた食道癌治療は急速に集学的治療の時代に入っている。切除可能な食道癌に対する非手術的療法、すなわち根治的放射線療法は放射線照射技術の進歩、化学療法の開発により今後さらに改良されることが期待され、現在の標準治療である術前化学療法+根治切除の長期成績に迫っていくことが予想される。術前治療を施行する中で治療反応性を評価して、個別的治療を展開するストラテジーの確立が強く求められている。質の高い臨床試験を積み重ね、最終的には画一的な治療でなく個別的な食道癌治療戦略が確立することが必要である。

文 献

- 1) Pohl H, Welch HG : The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 97 : 142-146, 2005.
- 2) 日本食道学会 : 食道癌診断・治療ガイドライン 2007年4月版, 金原出版, 東京.
- 3) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al : The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin N Am*, 80 : 1799-1809, 2000.

- 4) Takeuchi H and Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 56 : 393-6, 2008.
- 5) Takeuchi H, Kitagawa Y : Sentinel node navigation surgery for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 56 : 393-396, 2008.
- 6) Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, et al : Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 232 : 225-232, 2000.
- 7) Akiyama H : Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg*, 220 : 364-373, 1994.
- 8) Watanabe H, Kato H, Tachimori Y, et al : Significance of extended systemic lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma in Japan. *Recent Results Cancer Res* 155 : 123-133, 2000.
- 9) Altorki N, Kent M, Ferrara C, et al : Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 236 : 177-183, 2002.
- 10) Siewert JR, Feith M, Werner M, et al : Adenocarcinoma of the esophagogastric junction : results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 232 : 353-361, 2000.
- 11) Stein HJ, Feith M, Mueller J, et al : Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 232 : 733-742, 2000.

- 12) Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al : Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 347 : 1662-1669.
- 13) Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al : Extended Transthoracic Resection Compared With Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Mid/Distal Esophagus *Ann Surg* 246 : 992-1000, 2007.
- 14) Kitajima M, Kitagawa Y : Surgical treatment of esophageal cancer-The advent of the era of individualization. *N Eng J Med* 21 : 1705-1709, 2002.
- 15) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al : Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus : The Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG 9204. *J Clin Oncol* 21 : 4592-4596, 2003.
- 16) Igaki H, Kato H, Ando N, et al : A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Meeting Proceedings Supplement 4510, 2008.
- 17) Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, et al : Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2 : 35, 2004.
- 18) Urschel JD, Vasani H, Blewett CJ, et al : A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 183 : 274-279, 2002.
- 19) Ubra SG, Orringer MB, Turrisi A, et al : Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 19 : 305-313, 2001.
- 20) Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al : Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma : a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8 : 226-234, 2007.
- 21) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al : Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer : Long-term follow-up of prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 281 : 1623-1627, 1999.
- 22) Muro K, Ohtsu A, Ishikura N, et al : A phase II study of chemoradiotherapy in patients with II, III esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) : (JCOG9906). *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Meeting Proceedings Supplement 15137, 2007.
- 23) 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* 20 : 1167-1174, 2002.
- 24) Lordick F, Otto K, Krause BJ, et al : PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction : the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 8 : 797-805, 2007.