

Overlevelse hos pasienter med spiserørskreft
behandlet ved Kreftavdelingen i perioden år 2000-
2010.

5.årsoppgave stadium IV- Profesjonsstudiet i medisin ved
Universitetet i Tromsø.

Kristine Løkse Helgesen, MK-06.

Loekse@gmail.com

Kreftavdelingen ved Universitetssykehuset i Tromsø.

Veileder Tone Nordøy, førsteamanuensis, avdelingsoverlege ved
Kreftavdelingen.

Sammendrag

Spiserørskreft er en sykdom med dårlig prognose. Tidligere var kurativ behandling av spiserørskreft kirurgi alene, eventuelt neoadjuvant(preoperativ) strålebehandling og etterfulgt av kirurgi ved lokalavansert sykdom. De siste 20 til 30 årene har man prøvd å bedre behandlingsresultatene ved å introdusere radiokjemoterapi (kjemoterapi og stråling) før kirurgi. Fra 2002 startet kreftavdelingen ved UNN med denne behandlingen. Vi ønsket med denne retrospektive undersøkelsen å se om endret behandlingspraksis har ført til bedre overlevelse for pasientgruppen.

Pasientmaterialet ble hentet fra en database ved Stråleterapiavdelingen og ytterligere informasjon hentet fra DIPS (elektronisk pasientjournalssystem). Analyser ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS. Av 98 pasienter i undersøkelsen fikk 50 pasienter behandling med kurativt siktemål. 10 pasienter i denne gruppen ble behandlet i perioden år 2000 til 2002 og 40 pasienter ble behandlet i perioden år 2002 til 2010. For 22 av pasientene var det planlagt neoadjuvant radiokjemoterapi og kirurgi og 16 pasientene gjennomførte behandlingen.

1års og 5årsoverlevelsen for pasientgruppene direkte kirurgi, neoadjuvant stråling og kirurgi, neoadjuvant radiokjemoterapi, er henholdsvis 90%, 25%, 80% og 15%, 0% og 5%. Pasientmaterialet er lite og det kan derfor ikke trekkes statistiske konklusjoner. Undersøkelsen er i midlertidig en viktig kvalitetskontroll for avdelingen.

Før år 2002 ble pasienter ved UNN med lokalavansert spiserørskreft behandlet med stråleterapi og deretter øsofagusreseksjon med kurasjon som siktemål. Overlevelse i pasientgruppen var likevel dårlig. I år 2002 ble behandlingspraksis intensivert med tillegg av kjemoterapi gitt samtidig med strålebehandling før operasjon. Dette med ønske om å bedre behandlingsresultatet. Det er gjort flere studier med sprikende resultat vedrørende nytten av denne behandlingen. Av den grunn anbefaler ikke NGICG(Norsk Gastro Intestinal Cancer Gruppe)/ nasjonale retningslinjer, denne behandlingen rutinemessig, men anbefaler at pasienter inngår i studier. Behandlingsopplegg som velges er opp til det enkelte behandlingssenter (2). De fleste behandlingssenter i Norge benytter lignende behandlingskombinasjon som UNN. Vi ønsket med denne undersøkelsen å se om endret behandlingspraksis har ført til bedre overlevelse for pasientgruppen.

Bakgrunn

Forekomst

Ca 26 000 nordmenn får stilt diagnosen kreft hvert år. Tohundre av disse får stilt diagnosen spiserørskreft og årlig dør 180 av sykdommen (1). Spiserørskreft er to ganger hyppigere hos menn enn hos kvinner. 5 års overlevelsen blant menn i Norge har økt fra 4,3 % i 1984-88 til 8,4% i 2004-08 (1). 20% av pasientene som opereres for kreft i midtre del av spiserøret er i live 3 år etter operasjon. Rundt 30 % av pasientene som opereres for kreft i nedre del av spiserøret er i live 3 år etter operasjon (3).

Histologi, stadieinndeling og spredningsmønster.

Det finnes to typer spiserørskreft, plateepitelcarcinom og adenocarcinom. Plateepitelcarcinom utgår fra plateepitel med tobakk og alkohol som risikofaktorer, mens adenocarcinom utgår fra sylinderepitel med refluks og Barretts øsofagus som risikofaktorer. Tidligere var plateepitelcarcinom dominerende, mens nå er adenocarcinom den kreftformen som prosentvis øker mest i verden, også i Norge. Adenocarcinom og plateepitelcarcinom forekommer nå like hyppig. Økende antall overvektige gir økt forekomst av refluks, en risikofaktor for å utvikle Barretts øsofagus. (4).

Stadieinndeling av spiserørskreft gjøres med TNM- klassifikasjon hvor T (tumor)-status angir tumorstørrelse og infiltrasjon. N(node) -status eventuell spredning til lymfeknuter og M (metastaser)-status beskriver eventuell spredning av sykdommen (3). Se figur 1. Spiserør mangler i motsetning til resten av GI-traktus serosa som gjør at spredning til naboorgan underlettes. Direkte innvekst i mediastinum, trachea, bronkier eller hjertet er vanlig. Spiserøret omgis av et rikt lymfatisk nettverk og tumorcellene kan spres til lymfeknuter i øvre abdomen, mediastinum og cervikalt. Hematogen spredning skjer først og fremst til lever og lunger (3).

Symptomer.

Det vanligste symptomet ved spiserørskreft er økende svelgbesvær. Pasientene har gjerne vage svelgbesvær i flere måneder som etter hvert forverres. Når svelgbesvær inntreffer har svulsten som regel omgitt $\frac{1}{2}$ til $\frac{2}{3}$ av spiserørets omkrets. Vekttap er et vanlig symptom. Da overvekt er en risikofaktor for adenokarsinom er imidlertid flere av pasientene overvektige ved diagnosetidspunktet. Det er også typisk at pasientene har hatt langvarige reflukssymptomer. Smerter i spiserøret samt heshet er sene tegn (3,4).

Utredning

Diagnosen stilles ved hjelp av øsofagoskopi, samt biopsier. Multiple biopsier er ofte nødvendig (4,6). Videre utredning gjøres ved hjelp av CT thorax, abdomen og collum, samt EUS (endoskopisk ultralyd) og PETscan(positron emission tomography). PETscan er ved denne kreftformen mer sensitiv for å påvise spredning enn andre undersøkelser. Da kurativ behandling er beheftet med mye bivirkninger, er det viktig at alle pasienter utredes optimalt for å unngå over- og underbehandling (2,3). Det anbefales at utredning og behandling planlegges i tverrfaglige team bestående av radiolog, kirurg, onkolog og patolog (4).

Behandling

Valg av behandling avgjøres av sykdomsutbredelse, samt faktorer som komorbiditet, alder, allmenntilstand og pasientens eget ønske.

Behandlingsintensjonen er enten kurasjon eller palliasjon.

Kurativ behandling

Pasienter i god allmenntilstand med liten primærtumor (T1-2,N0), kan opereres direkte uten tilleggsbehandling. Pasienter med lokalavansert sykdom (T3-4,N0-1,M0) får ved UNN strålebehandling kombinert med kjemoterapi før øsofagusreseksjon. Ved UNN Tromsø gis fire cytostatikakurer med 3 ukers intervaller, Cisplatin og 5FU(5-fluorouracil) infusjon over 5 dager.

Doseplanlegging og feltoppsett gjøres CT-basert. Målvolum er primærtumor og regionale lymfeknutestasjoner. Makroskopisk sykdom får vanligvis 25 fraksjoner a 2 Gy, totaldose 50 Gy (2,4). Strålebehandlingen går over 5 uker hvor man mottar to av cellegiftkurer samtidig, deretter to kurer etter avsluttet strålebehandling. Pasientene innkalles til vurdering for operasjon 4-6 uker etter endt radiokjemoterapi.

Spiserøret kan fjernes kirurgisk med tilgang via brysthulen eller via mellomgulvet. Som erstatning for spiserøret lager man et rør av magesekken ved å trekke det opp på halsen hvor det skjøtes sammen. Alternativt kan tykktarm brukes som substitusjon for spiserøret. I tillegg gjøres lymfeknudedisseksjon i abdomen og mediastinum (4). Behandlingsperioden ved kurativt siktemål strekker seg over 3- 4 måneder. I tillegg beregnes flere måneder på rekonvalesens.

Palliativ behandling.

Palliativ behandling skal lindre pasientenes plager. Dette er aktuelt for pasienter med lokalavansert ikke- operabel sykdom, spredning og/eller pasienter som ikke tåler kirurgi. Ved symptomer som smerter og dysfagi pga primærtumor, kan innlegging av stent og/eller stråling være aktuelt. Vanlig stråledose er 10- 13 fraksjoner a 3 Gy mot primærtumor. I enkelte tilfeller gis 2 Gy x 25 til pasienter som er i god allmentilstand, men ikke kandidat for kurativ behandling. Palliativ cytostatika behandling gis til pasienter i god allmenntilstand med tumorrelaterte symptomer. I tillegg er medikamentell symptomlindring viktig (2,4). Ernæring er ofte et problem og må tas på alvor, med mindre forventet levetid er svært kort.

Materiale og metode

Pasientene med spiserørskreft ble identifisert ved å søke på diagnosekoden C15 spiserørskreft fra en database ved Stråleterapiavdelingen ved UNN. Perioden fra år 2000 til 2009 ble valgt da alle journalene forelå elektroniske fra og med år 2000. Datainnsamlingen foregikk fra høsten 2009 til sommer 2010. Av 101 pasienter ble tre pasienter ekskludert pga annen diagnose. Alle pasienter med spiserørskreft hvor stråleterapi var planlagt ble inkludert i databasen. Annen pasientinformasjon ble hentet fra DIPS og papirjournaler. Ytterligere opplysninger angående histologi ble hentet fra Sympathy, avdeling for patologis arkivsystem. Ved manglete journalføring av TNM-klassifikasjon ble røntgenbilder og annen info benyttet til TNM-klassifikasjon i vår database.

Statistikkprogrammet SPSS 16.0 ble brukt til analyser. Kaplan Meier analyse ble brukt til beregning av overlevelse.

Resultater

Behandling 2000 til 2002.

Se tabell 1 og figur 2 for informasjon om pasientmaterialet. I tidsperioden fra år 2000 - 2002 mottok 10 pasienter behandling i kurativ hensikt. Ingen av pasientene var i live 22.07.10 som var endetidspunkt for datainnsamling. 6 pasienter med liten primær tumor (T1-2) ble behandlet med operasjon alene. Tid fra operasjon til død for disse 6 pasientene var 1,5 – 7,3 år (range) og median var 2,6 år.

De resterende 4 pasientene mottok preoperativ strålebehandling, men ble ikke operert. Årsaken til dette var: manglende respons på strålebehandling, progresjon under behandling, teknisk umulig å fjerne tumoren og hos en av pasientene manglet denne informasjonen i journalen.

Behandling 2002 til 2010.

40 pasienter ble behandlet med kurativ behandlingintensjon i perioden 2002-2010. 13 pasienter ble behandlet med kirurgi alene. Tid fra operasjon til død/endetidspunktet for datainnsamling i denne gruppen var 1,1 – 7,5år (range) og median 2,3 år. Tre av pasientene var i live ved endetidspunktet.

6 pasienter mottok preoperativ stråling i kurativ hensikt før planlagt operasjon. Kun 1 av 6 pasienter ble operert. Årsak til ingen operasjon var nedsatt allmenntilstand hos en av pasientene og fire pasienter hadde sykdomsprogresjon under strålebehandling.

For 22 av pasientene bestod behandling av preoperativ radiokjemoterapi og øsofagusreseksjon. 16 av 22 pasienter gjennomførte behandlingen. I denne pasientgruppen var tid fra operasjon til død/endetidspunktet 4,4 måneder – 5,5 år (range) og median 1,1år. Tre pasienter var i live ved endetidspunktet. Seks av pasientene gjennomførte ikke behandlingen. Årsaker til ikke gjennomført behandling var progresjon under behandling (3 pasienter), nedsatt allmenntilstand (1 pasient), og operasjon teknisk umulig å gjennomføre (1 pasient). En motsatte seg operasjon etter endt preoperativ radiokjemoterapi. Denne pasienten levde 2 år etter avsluttet strålebehandling.

Sammenligning av overlevelse før og etter år 2002.

Se tabell 2 for oppsummering av overlevelsesdata. Overlevelsesanalyser med inndeling av pasienter behandlet i kurativ hensikt før og etter 2002 viser en ikke signifikant forskjell med p-verdi 0,68. 1 års overlevelsen til pasienter behandlet før år 2002 var 60%, mens 1 års overlevelse blant pasienter behandlet etter år 2002 var 48%. 3 års overlevelsen i pasientgruppen behandlet før år 2002 var 20% og etter år 2002 var 3 års overlevelsen 36%. 5 års overlevelsen i pasientgruppen behandlet før år 2002 og etter år 2002 var begge 5%.

Sammenligning av overlevelse ved ulike behandlingsformer.

Ett års overlevelse hos pasienter som gikk direkte til kirurgi var 90%, 3 års overlevelse var 33%, mens 5 års overlevelsen var 15%. Overlevelse hos pasienter hvor planlagt behandling var neoadjuvant strålebehandling og deretter kirurgi, var

1 års overlevelsen 25%, 3 års overlevelsen 10% og ingen av pasientene overlevde i 5 år. Overlevelse hos pasienter hvor planlagt behandling var neoadjuvant radiokjemoterapi etterfulgt av kirurgi var 1 årsoverlevelsen 80%, 3 års overlevelsen 35%, mens 5 års overlevelsen var 5%. Se figur 3.

Ved endetidspunktet var seks av pasientene i live. 15 av 50 pasienter byttet behandlingsmål fra kurasjon til palliasjon underveis i den kurative behandlingen.

Overlevelsesanalyse med inndeling av pasienter behandlet etter kurativ og palliativ behandlingsopplegg viser signifikant forskjell med p-verdi på $<0,01$. I den kurative gruppen er 1 års overlevelsen 72 %, 3 års overlevelsen var 32% og 5 års overlevelsen 12%. I den palliative gruppen er 1 års overlevelsen 30 % 3 års overlevelsen 7% og 5 års overlevelsen 2%. Se figur 4.

Diskusjon

Da spiserørkreft fortsatt er en sykdom med dårlig prognose på tross av intensivering av behandling, er det viktig å gjennomføre en kvalitetskontroll på tross lite pasientmateriale. Pasientene i de ulike gruppene er ikke sammenlignbare da de har ulik utgangspunkt med tanke på TNM, alder, allmenntilstand og 29 av pasientene manglet journalføring av TNM-klassifisering. Det er derfor ikke riktig å trekke statistiske konklusjoner og undersøkelsen er derfor mer av deskriptiv art.

Studier har vist økt overlevelse ved neoadjuvant radiokjemoterapi etterfulgt av kirurgi sammenlignet med kirurgi alene (7,8,9,10,11). Undersøkelsen viser at pasientene i gruppen neoadjuvant radiokjemoterapi etterfulgt av kirurgi har tilnærmet lik overlevelse sammenlignet med kirurgi alene, men disse gruppene er vanskelig å sammenligne i vårt materiale. Dette fordi pasientene som gikk direkte til kirurgi var blant de med best utgangspunkt da denne gruppen inneholder pasienter med minst primærtumor, minst komorbiditet og god allmenntilstand. Gruppen som mottok neoadjuvant stråling før planlagt kirurgi består av en betydelig andel pasienter som har lokalavansert tumor og som ikke er i form til å motta konkomitant radiokjemoterapi. Gruppen som mottok radiokjemoterapi etterfulgt av kirurgi bestod av pasienter som er vurdert til å være i god nok

allmenntilstand til å motta svært toksisk behandling og var trolig den gruppen hvor pasientene var i best allmenntilstand. Dermed vil gruppeinndelingen og resultatene være farget av dette.

I undersøkelsen er det ingen data angående livskvalitet og toksisitet ved behandlingen. Av klinisk erfaring ser man at mange pasienter får bivirkninger av behandlingen som påvirker livskvaliteten. En studie utgående fra Haukland universitetssykehus viste toksisitetsgrad 3 og 4 (gradert etter National Cancer Institut Common Terminology Criteria,) ble observert ved 47,5% og 40% av pasientene som mottok konkomitant radiokjemoterapi (12). Studiet viste at pasienter som mottok radiokjemoterapi etterfulgt av kirurgi hadde signifikant dårligere livskvalitet og mer fatigue sammenlignet med blant annet pasienter som mottok neoadjuvant stråling. Pasientene hadde sterkere intensitet av symptomer som smerter, insomnia, kvalme/oppkast, diare og forstoppelse, sammenlignet med pasienter som mottok kun kirurgi (13). Da overlevelsen er svært dårlig vanskeliggjør dette undersøkelser av livskvalitet en tid etter endt behandling. Enkelte studier viser nedsatt livskvalitet i tiden etter operasjon, men at livskvaliteten er lik den generelle befolkningen et år etter operasjonen (14). Videre viser også studier at livskvaliteten 5 år etter endt behandling er lik den gjennomsnittlige befolkningen (15,16).

16 av 22 pasienter gjennomførte planlagt radiokjemoterapi etterfulgt av øsofagusreseksjon. Sammenlignet med studien fra Haukland hvor 50% gjennomførte behandlingen (12). På en annen side var det 6 pasienter som brukte den siste delen av sitt liv på å motta toksisk behandling, som ikke førte til kurasjon og kanskje heller dårligere livskvalitet i livets slutfase. Dette kan være et tegn på at seleksjonen for hvem som havner i kurativ gruppe burde vært strengere. Under en studie ble PET scan tatt i bruk 2 uker etter oppstart av cytostatikabehandlingen for å skille mellom de pasientene som responderte på behandlingen og de pasientene som hadde liten eller ingen respons. Pasientene med god respons kontinuerte cytostatikabehandlingen, mens non-respondere gikk direkte til kirurgi (17). På denne måten vil man kunne skåne non- respondere for den toksiske behandlingen. Studier har også vist at nedsatt opptak ved PET-CT etter endt radiokjemoterapi predikerer klinisk respons og bedre overlevelse. Dessverre har PETscan mange falsk positive og falsk negative ved vurdering etter

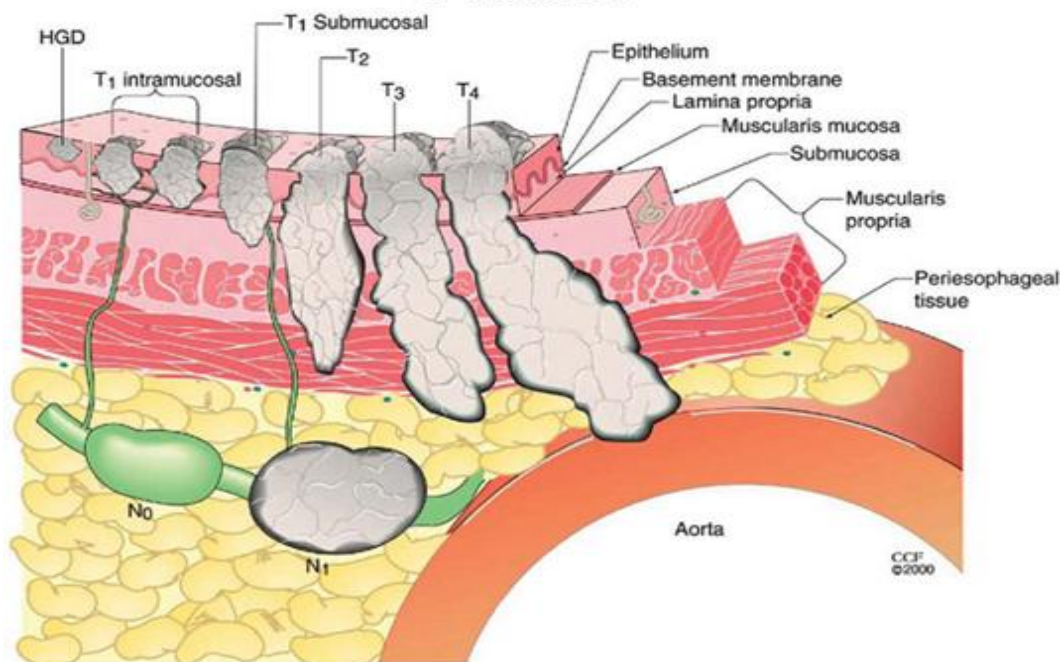
endt radiokjemoterapi og fullstendig remisjon ved PET korrelerer ikke med patologisk fullstendig remisjon. PET har heller ikke evne til å fange opp mikrometaser (18, 19, 20, 21). Altså har man ingen god undersøkelse for å selektere ut respondere.

Andre studier har sammenlignet neoadjuvant radiokjemoterapi og øsofagusreseksjon med øsofagusreseksjon alene og ikke funnet bedre overlevelse (22, 23, 24). På bakgrunn av dette lar NGICG valg av behandlingsregimet være opp til de ulike behandlingssentrene. Flere studiene viser sprikende resultater og flere av dem er metaanalyser hvor studiene tar i bruk ulik cellegifttyper og dose, stråledose og pasientene har ulik stadier. Altså kan studiene være farget av at pasientgruppene ikke er sammenlignbare.

Konklusjon

Spiserørskreft er fortsatt en sykdom med dårlig prognose på tross av intensivering av behandling. Studier viser sprikende resultater angående nytten av intensivert behandling, men metodene som er brukt gjør gruppene lite sammenlignbare. Også våre undersøkelser er farget av dette. Pasienter bør i framtiden inngå i studier slik at behandlingsgruppene blir sammenlignbare og analyser mer pålitelige. Dette er svært viktig da dagens behandling er beheftet med mye toksisitet og nytten er usikker.

T and N



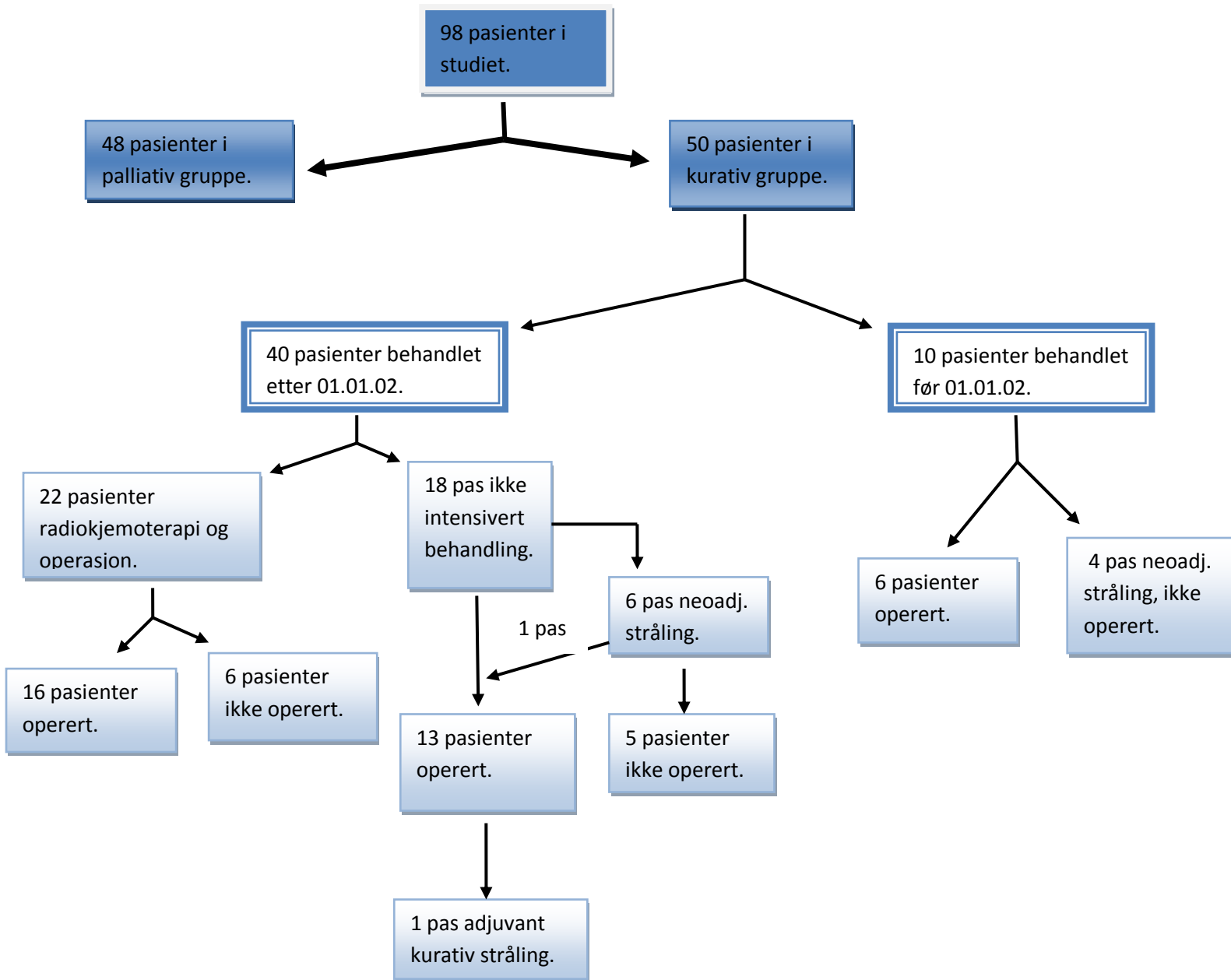
Figur 1. Tumorinfiltrasjon og N-status. Publisert av Cleveland Clinic, Ohio, USA.

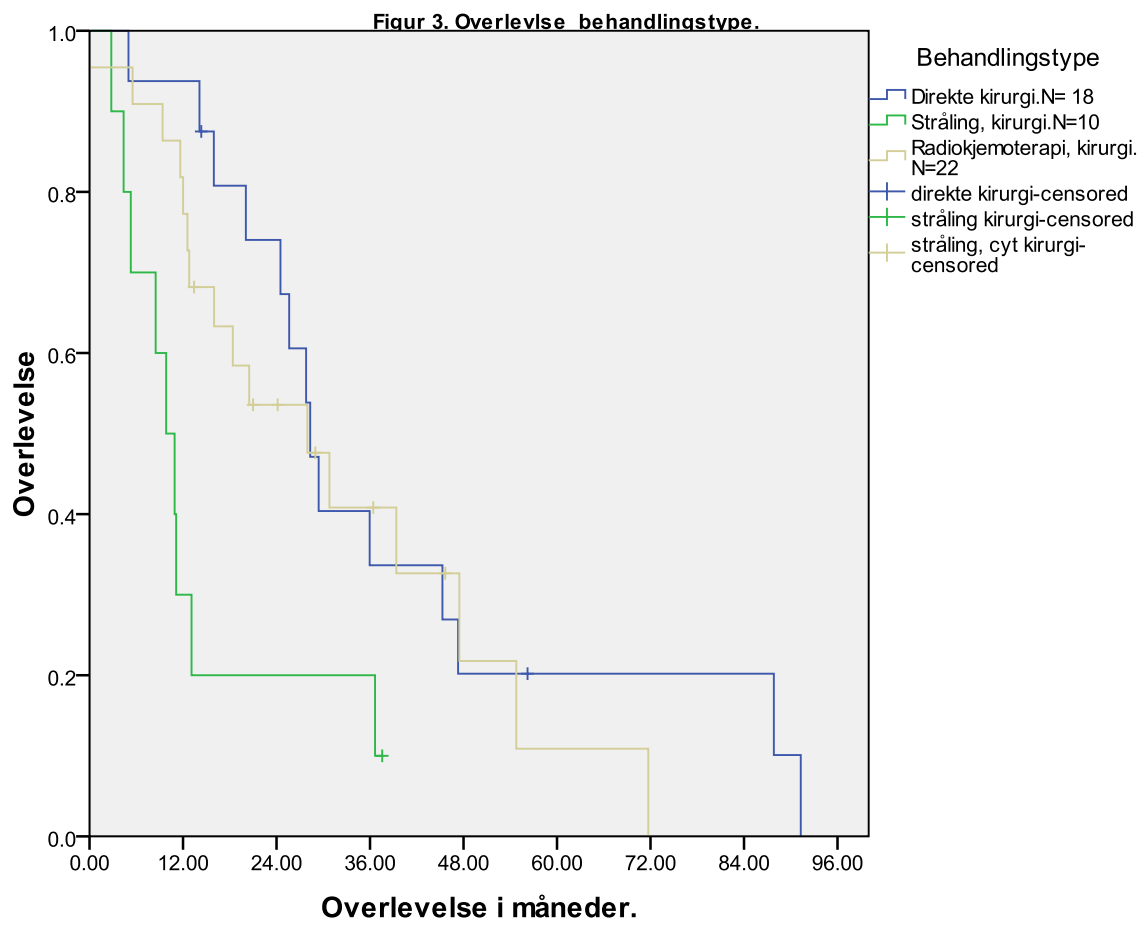
<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/esophageal-cancer/>

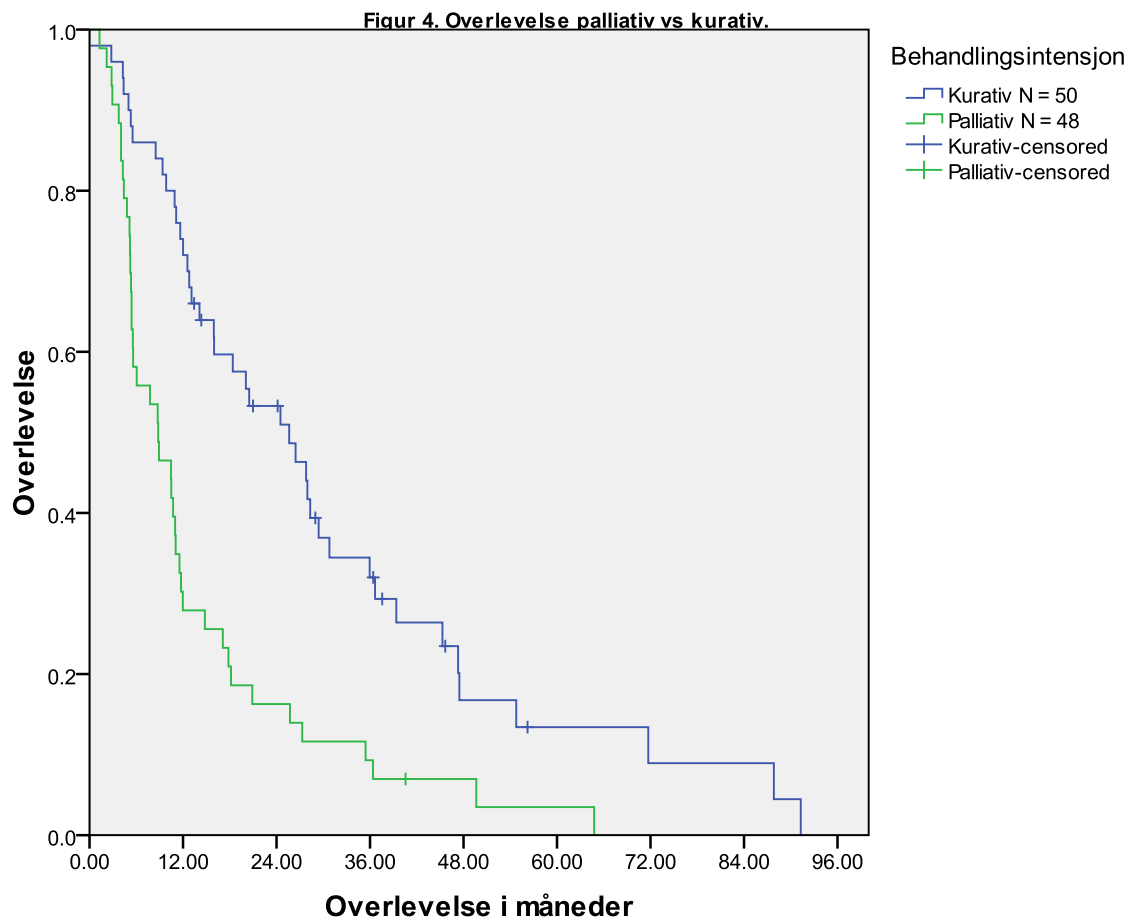
Pasientkarakteristikker.	
Total antall pasienter	98
Kjønn	
Menn	77
Kvinner	21
Alder ved diagnostetidspunkt (år)	
Median	66
Range	41-87
Histologi	
Platteepitelcarcinom	58
Adenocarcinom	37
Uavklart histologi	3
TNM-klassefiskasjon	
TNM ikke journalført	29
TNM ikke registrert(palliativ beh)	31
T1-2,N0-2,M0	6
T3,N0-1,M0	32
T3,N2,M0	1
T3,N01-2,M1	10
T4,N0-1,M0	7
T4,N1-2,M1	6
Risikofaktorer	
Røykere	36
Tidligere røykere	38
Overforbruk av alkohol	15
Tidligere alkoholikere	4
Refluks	9

Tabell 1. Pasient karakteristikk.

Figur 2. Oversikt over hvilken behandling pasientene fikk.







	1-årsoverlevelse	3-årsoverlevelse	5-årsoverlevelse
Kurativ behandling			
Før 2002 n=10	60 %	20 %	5 %
Etter 2002 n=40	48 %	36 %	5 %
Behandlingsmetode			
Direkte til kirurgi. n=18	90 %	33 %	15 %
Neoadj.stråling og kirurgi. n=10	25 %	10 %	0 %
Neoadj.radiokjemo. og kirurgi. n=22	80 %	35 %	5 %
Kurativ vs palliativ			
Kurativ intensjon n=50	72 %	32 %	12 %
Palliativ intensjon n=48	30 %	7 %	2 %

Tabell 2. Overlevelse i de ulike pasientgruppene.

Litteraturliste:

1. Kreftregisteret for Norge.
Url: <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/> (24.08.11)
2. Faglige anbefalinger for strålebehandling ved øsofagus-cancer. Utarbeidet av Norsk GastroIntestinal Cancer Gruppe, NGICG og KValitetssikring I Stråleterapi, KVIST. 2009. Url: <http://www.nrpa.no/dav/bceaa9c914.pdf> (24.06.11)
3. Oncolex, et oppslagsverk for onkologisk helsepersonell.
Url: <http://www.oncolex.no/Spiseror.aspx> (23.08.11)
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av øsofagus-cancer. Url:
http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00021/Nasjonalt_handlingsp_21459a.pdf
(03.09.11)
5. Saltzman J.R., Gibson M.K. Diagnosis and staging of esophageal cancer.
Url:http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-staging-of-esophageal-cancer?source=search_result&selectedTitle=2~114 (03.09.11)
6. NEL, Norsk Elektronisk Legehåndbok. Url: <http://legehandboka.no/mage-tarm/tilstander-og-sykdommer/spiseror/spiserorskraft-2339.html>
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199206113262403> (24.08.11)
7. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al.: Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-30.
8. Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer. Interim analysis of a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*; 1996; 14, 829-837.
9. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al.: Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1086-92.
10. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 462-7.
11. Walsh TN, Grennell M, Mansoor S, Kelly A: Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Diseases of the esophagus* 2002; 15: 121-4.

12. Hurmuzlu M, Monge O.R., Smaaland R. et al. High-dose definitive concomitant chemoradiotherapy in non-metastatic locally advanced esophageal cancer: toxicity and outcome. *Diseases of the esophagus*: April 2010; 23:244-52.
13. Hurmuzlu M, Aarstad H.J., Aarstad A.K et al. Health-related quality of life in long-term survivors after high-dose chemoradiotherapy followed by surgery in esophageal cancer. *Diseases of the esophagus*; september 2010; 24:39-47.
14. de Boer AG, van Lanschot JJ, van Sandick JW, et al.: Quality of life after transhiatal compared with extended transthoracic resection for adenocarcinoma of the esophagus. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 4202-8.
15. McLarty AJ, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Pairolero PC, Harmsen WS: Esophageal resection for cancer of the esophagus: long-term function and quality of life. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997; 63: 1568-72.
16. Moraca RJ, Low DE: Outcomes and health-related quality of life after esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal cancer. *Archives of Surgery*. 2006; 141: 545-9; discussion 549-51.
17. Lordick F, Ott K, Krause B.J. et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *The Lancet Oncology*; september 2007; 8:797-805.
18. Mamede M, Abreu ELP, Oliva MR, Nose V, Mamon H, Gerbaudo VH: FDG-PET/CT tumor segmentation-derived indices of metabolic activity to assess response to neoadjuvant therapy and progression-free survival in esophageal cancer: correlation with histopathology results. *American Journal of Clinical Oncology*. 2007; 30: 377-88.
19. McLoughlin JM, Melis M, Siegel EM, et al.: Are patients with esophageal cancer who become PET negative after neoadjuvant chemoradiation free of cancer? *Journal of the American College of Surgeons*. 2008; 206: 879-86; discussion 886-7.
20. Swisher SG, Erasmus J, Maish M, et al.: 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1776-85.
21. Hurmuzlu M. Multimodal treatment of esophageal cancer: Outcome and toxicity of dose escalation of chemoradiotherapy. Doktoravhandling. Bergen. Department of Surgical Sciences, University of Bergen, Norway 2010.

22. Hurmuzlu M, Øvrebø K, Monge O et al. High-dose chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone in esophageal cancer: a retrospective study. *World Journal of Surgical Oncology* 2010;8:46
23. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M: Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 305-13.
24. Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, et al.: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncology* 2005; 6: 659-68.