

# RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA (YPT0 YPN0) APÓS QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA NEOADJUVANTES SEGUIDO DE ESOFAGECTOMIA NO CARCINOMA EPIDERMÓIDE AVANÇADO DO ESÔFAGO: RESULTADOS E SOBREVIDA

*Pathologic complete response (ypt0 ypn0) after chemotherapy and radiotherapy neoadjuvant followed by esophagectomy in the squamous cell carcinoma of the esophagus*

Nelson Adami **ANDREOLLO**<sup>1</sup>, Giovanni de Carvalho **BERALDO**<sup>1</sup>, Iuri Pedreira Filardi **ALVES**<sup>1</sup>, Valdir **TERCIOTI-JUNIOR**<sup>1</sup>, José Antonio Possato **FERRER**<sup>1</sup>, João de Souza **COELHO-NETO**<sup>1</sup>, Luiz Roberto **LOPES**<sup>1</sup>

Como citar este artigo: Andreollo NA, Beraldo GC, Alves IPF, Terciotti-Junior V, Ferrer JAP, Coelho-Neto JS, Lopes LR. Resposta patológica completa (ypt0 ypn0) após quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes seguido de esofagectomia no carcinoma epidermoide avançado do esôfago: resultados e sobrevida. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(4):e1405. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1405

Trabalho realizado na 'Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

**DESCRITORES** - Esofagectomia. Carcinoma do esôfago. Radioterapia. Quimioterapia. Terapêutica neoadjuvante.

## Correspondência:

Nelson Adami Andreollo  
E-mail: nandreollo@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 04/07/2018  
Aceito para publicação: 24/08/2018

**HEADINGS** - Esofagectomy. Esophageal carcinoma. Radiotherapy. Chemotherapy. Neoadjuvant therapy.

**RESUMO - Racional:** O carcinoma epidermoide do esôfago é neoplasia de natureza agressiva, que requer tratamento multidisciplinar e tem taxas de sobrevida e prognóstico ainda não satisfatórios. A resposta patológica completa à neoadjuvância com quimioterapia e radioterapia é considerada fator de bom prognóstico e a esofagectomia está indicada. **Objetivo:** Análise de sobrevida dos casos com resposta patológica completa (ypT0 ypN0) à neoadjuvância com quimioterapia e/ou radioterapia, submetidos à esofagectomia. **Métodos:** Entre 1983-2014, 222 esofagectomias foram realizadas e 177 foram submetidas ao tratamento neoadjuvante. Em 34 pacientes, a resposta patológica foi considerada completa. Os prontuários dos pacientes foram revisados retrospectivamente quanto ao tipo de quimioterapia aplicada, quantidade de radioterapia, intervalo entre a terapia neoadjuvante e a operação, índice de massa corporal (IMC), complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar e sobrevida. **Resultados:** A idade média foi de 55,8 anos. Vinte e cinco pacientes foram submetidos a quimioterapia e radioterapia e nove à radioterapia neoadjuvante. A dose total de radiação variou de 4400 até 5400 cGy. A quimioterapia foi realizada com 5FU, cisplatina e carbotaxol, concomitantemente à radioterapia. A esofagectomia foi transmediastinal, seguida da esofagogastroplastia cervical realizada em média 49,4 dias após a terapia neoadjuvante. O tempo de internação hospitalar foi em média de 14,8 dias. Durante o período de seguimento, 52% dos pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia estavam livres de doença, com 23,6% apresentando sobrevida maior que cinco anos. **Conclusão:** O tratamento neoadjuvante seguido de esofagectomia, nos pacientes com resposta patológica completa, oferece benefícios na sobrevida de portadores de carcinoma epidermoide do esôfago.

**ABSTRACT - Background:** Esophageal squamous cell carcinoma is an aggressive neoplasia that requires a multidisciplinary treatment in which survival and prognosis are still not satisfactory. The complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy is considered a good prognosis factor, and esophagectomy is indicated. **Aim:** Survival analysis of cases with pathologic complete response (ypT0 ypN0) to neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy, submitted to esophagectomy. **Methods:** Between 1983-2014, 222 esophagectomies were performed, and 177 were conducted to neoadjuvant treatment. In 34 patients the pathologic response was considered complete. Medical records of the patients were retrospectively reviewed regarding type of chemotherapy applied, amount of radiotherapy, interval between the neoadjuvant therapy and the surgery, body mass index; postoperative complications; hospital admission time and survival. **Results:** The average age was 55.8 years. Twenty-five patients were subjected to chemotherapy and radiotherapy, and nine to neoadjuvant radiotherapy. The total radiation dose ranged from 4400 until 5400 cGy. The chemotherapy was performed with 5FU, cisplatin, and carbotaxol, concomitantly with the radiotherapy. The esophagectomy was transmediastinal, followed by the cervical esophagogastroplasty performed on an average of 49.4 days after the neoadjuvant therapy. The hospital admission time was an average of 14.8 days. During the follow-up period, 52% of the patients submitted to radiotherapy and chemotherapy were disease-free, with 23.6% of them presenting more than five years survival. **Conclusions:** The neoadjuvant treatment followed by esophagectomy in patients with pathologic complete response is beneficial for the survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma de esôfago é câncer agressivo com baixa taxa de sobrevida, considerado o sexto na mortalidade e o oitavo em incidência em todo o mundo. O carcinoma epidermoide (CEC) esofágico é o tipo histológico mais comum, com incidência aumentando com a idade e pico na sétima década, associado na maioria dos pacientes com tabagismo e etilismo<sup>31,48</sup>.

A terapia neoadjuvante seguida de esofagectomia vem apresentando resultados promissores, e alguns estudos relatam aumento tanto na sobrevida quanto do tempo

livre de doença, além da redução de sua recorrência. A resposta à quimioterapia e radioterapia neoadjuvante varia entre os pacientes, sendo considerados respondedores ou não respondedores. Os respondedores podem mostrar resposta completa ou incompleta. A resposta patológica tumoral completa à terapia neoadjuvante é determinada pela ausência de células tumorais no espécime pós-esofagectomia, que é um bom fator prognóstico no tratamento do câncer de esôfago<sup>2,8,38,44</sup>.

A esofagectomia associada à linfadenectomia tem sido indicada e defendida como uma boa alternativa por vários autores para pacientes com resposta patológica completa tumoral ao neoadjuvante, respeitando um intervalo de aproximadamente oito semanas entre o término da radioterapia e a operação<sup>21,46</sup>. Trata-se de procedimento que apresenta alta morbimortalidade, alto custo e deve ser realizado em serviços de saúde com unidades de terapia intensiva, além de cuidados pré e pós-operatórios, e de equipe de enfermagem médica treinada para realizá-lo regularmente<sup>16,25,40,41</sup>.

O objetivo desta pesquisa foi analisar os resultados e taxa de sobrevida da esofagectomia em pacientes com carcinoma epidermoide de esôfago avançado e que tiveram resposta patológica completa à quimioterapia e radioterapia neoadjuvante

## MÉTODO

De 1983 a 2014, 222 esofagectomias foram realizadas no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil em pacientes com carcinoma epidermoide de esôfago. O tratamento neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia foi indicado para 177 pacientes, dos quais 34 (19,2%) apresentaram resposta completa patológica (ypT0ypN0). Esses casos tiveram ausência completa de células tumorais na análise histopatológica pós-operatória.

Os prontuários dos pacientes foram revisados retrospectivamente quanto ao tipo de quimioterapia, quantidade de radioterapia, intervalo entre a terapia neoadjuvante e índice de massa corporal, complicações pós-operatórias, tempo de admissão hospitalar, e taxa de sobrevivência.

### Análise estatística

A análise de sobrevivência foi realizada através da ANOVA (unidirecional) seguida do teste de comparação múltipla de Dunnett, empregando o GraphPad Prism Versão 6.00 para Windows, (GraphPad Software, La Jolla Califórnia, EUA, www.graphpad.com), com nível de significância de 5% (p<0,05).

## RESULTADOS

A localização predominante do tumor foi no terço médio do esôfago em 24 casos de 34 (70,6%); 28 dos pacientes eram homens com idades entre 39 e 68 anos (média de 55,8, Tabela 1).

TABELA 1 - Distribuição dos pacientes quanto à localização e neoadjuvância

Localização do tumor	Neoadjuvância				Total	
	RTX		RTX + QTX		n	%
Médio	9	26,5	15	44,1	24	70,6
Inferior	0	0	10	29,4	10	29,4
Total	9	26,5	25	73,5	34	100

Noves pacientes receberam radioterapia neoadjuvante exclusiva, enquanto outros receberam quimiorradioterapia. A dose total de radiação foi acima de 4.000 cGy em 88% dos pacientes durante o tratamento, variando de 4400-5400 cGy, divididos em 25-30 sessões de 180 cGy por dia. A Tabela 2 mostra as doses recomendadas de radioterapia de acordo

com a localização do tumor.

Os agentes quimioterápicos foram cisplatina e 5FU (esquema Al Sarraf – n=21) e carbotaxol e cisplatina (n=13=); este tratamento foi combinado com radioterapia<sup>1,11,12,15,23,43</sup>.

TABELA 2 - Distribuição dos pacientes quanto à dose de radiação de acordo com a localização do tumor no esôfago

Localização	Radioterapia (cGy)						Total	
	<4000		4001 – 4500		>4500		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
Médio	4	11,8	9	26,5	11	32,3	24	70,6
Inferior	0	0	5	14,7	5	14,7	10	29,4
Total	4	11,8	14	41,2	16	47,0	34	100

A esofagectomia foi realizada durante 30 e 60 dias após a realização da terapia neoadjuvante na maioria dos casos, com tempo médio de 49,4 dias. A esofagectomia transmediastinal foi acompanhada pela esofagogastroplastia cervical e jejunostomia para nutrição enteral pós-operatória em todos os casos. A média do IMC no momento da operação foi de 20,9, variando de 15,8 a 33,3. O tempo de internação hospitalar foi em média de 14,8 dias.

As principais complicações gerais e locais foram: broncopneumonia (n=6, 17,6%); infecção do trato urinário (n=2, 5,9%); fistula cervical da anastomose esofágico-gástrica (n=7, 20,7%); e infecção da ferida (n=4,11,7%). As fístulas cervicais foram tratadas conservadoramente e todos os casos apresentaram boa recuperação sem a necessidade de intervenção.

A Tabela 3 mostra o tempo de sobrevida e o seguimento dos dois grupos. Até a data atual, todos os pacientes submetidos à radioterapia morreram. No entanto, no grupo submetido à quimiorradioterapia neoadjuvante, 11 pacientes morreram até 36 meses após a operação (48%), e 13 (52%) continuam sem doença.

TABELA 3 - Tempo de sobrevida e seguimento dos pacientes com resposta patológica completa à radioterapia (RTX) e quimiorradioterapia (RTX + QTX)

Sobrevida (meses)	RTX	RTX + QTX	Total (%)
Acima de 36	4	17	21 (61,7%)
36 to 60	3	2	5 (14,7%)
> 60	2	6	8 (23,6%)

A Figura 1 mostra a taxa de sobrevivência de pacientes com resposta patológica completa à radioterapia e quimiorradioterapia

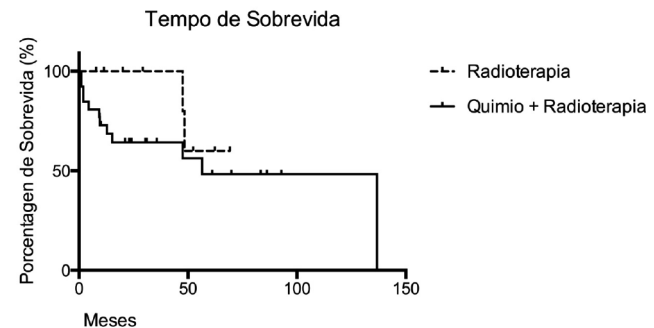


FIGURA 1 - Curva de sobrevida de pacientes com resposta patológica completa após radioterapia e quimiorradioterapia

A análise estatística das curvas de sobrevivência não mostrou diferença estatística (p>0,05) entre os tratamentos. No entanto, o número de pacientes submetidos a RTX + QTX com sobrevida e seguimento de 60 meses foi maior em comparação aos submetidos apenas à radioterapia.

## DISCUSSÃO

A neoadjuvância como estratégia terapêutica no carcinoma epidermoide do esôfago é utilizada há muitos anos<sup>11,23</sup>. Esta neoadjuvância pode ser apenas radioterapia pré-operatória na área tumoral ou, mais recentemente, a utilização de esquemas com radioterapia e quimioterapia associados, atingindo portanto a área tumoral e possíveis metástases<sup>15,43</sup>.

Inúmeros trabalhos foram publicados avaliando o papel da neoadjuvância no carcinoma epidermoide<sup>2,17,20,36,39,44,47</sup> quanto ao intervalo e sobrevida livre de doença. O PET-CT tem sido sugerido como método para essa avaliação, ainda com resultados inconclusivos<sup>16,19,24,29</sup>. No entanto, dúvidas em relação ao benefício na sobrevida global nestes pacientes ainda persistem<sup>14,35,45</sup>. Além disso, existe necessidade de separar os pacientes que apresentam alguma resposta de redução tumoral à neoadjuvância e aqueles que não apresentam nenhum tipo de redução tumoral<sup>4,9</sup>.

A escala RCIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – habitualmente utilizada na avaliação destas respostas tumorais à neoadjuvância mostrou-se de pouco valor prático devido às especificidades do esôfago e das suas lesões. Fatores como a diminuição tumoral esofágica ser um evento tardio e a presença de tecido fibrótico ou necrótico após a neoadjuvância prejudicam a utilização de tomografias computadorizadas a fim de estimar a redução tumoral clinicamente<sup>3</sup>.

Neste contexto, existe a proposta de utilizar a análise histopatológica da peça cirúrgica no pós-operatório a fim de se melhorar a acurácia desta redução tumoral, identificando com precisão os pacientes que realmente apresentaram resposta tumoral à neoadjuvância<sup>6,30</sup>. Os com ausência de células tumorais no espécime cirúrgico foram definidos como resposta completa e respondedores, e presumivelmente teriam o maior benefício em termos de sobrevida global (28).

Alguns autores agrupam os que responderam à terapia neoadjuvante em: a) pacientes que apresentaram alguma redução no tamanho do tumor na peça cirúrgica em comparação com o período clínico pré-operatório<sup>18</sup>; e b) os que tinham ausência completa de células tumorais na análise histopatológica pós-operatória<sup>7</sup>. Ainda salientam que pacientes com resposta patológica completa, sem dúvida, têm o maior benefício da terapia neoadjuvante, devido ao aumento da taxa de sobrevida e intervalo livre de doença<sup>10,13,32,34,42</sup>. Além disso, a resposta patológica completa é independente do intervalo entre a esofagectomia e a neoadjuvância<sup>34</sup>.

Stahl et al.<sup>37</sup> já em 2005 na Alemanha em um estudo avaliando os resultados da neoadjuvância no câncer de esôfago já haviam encontrado que um terço dos pacientes apresentaram resposta patológica completa após quimioradioterapia pré-operatória. Concluíram sugerindo que os pacientes com carcinomas epidermoides localmente avançados deveriam ser considerados para neoadjuvância e tratamento cirúrgico.

Meredith et al.<sup>22</sup> em 2010 nos EUA em um estudo retrospectivo multicêntrico, identificaram 262 pacientes submetidos à neoadjuvância e esofagectomia. Deste grupo, 106 pacientes (40,5%) tiveram resposta patológica completa; 95 (36,3%) parcial; e 61 (23,3%) sem resposta a neoadjuvância. A taxa de ressecções R0 foi maior entre os pacientes com resposta patológica completa (100%) comparados a 94,7% naqueles com parcial ( $p=0,02$ ) e 87,5% naqueles sem resposta tumoral ( $p=0,0007$ ). Houve 15 (14,2%) recorrências nos com resposta patológica completa; 22 (23,7%) nos com resposta parcial; e 17 (28,8%) naqueles sem resposta tumoral ( $p=0,04$ ). Os pacientes com resposta patológica completa obtiveram sobrevida em cinco anos livre de doença e sobrevida global de 52% e 52%, respectivamente, em comparação com 36% e 38% naqueles com resposta parcial, e 22% e 19% naqueles sem resposta ( $p<0,0001$ ,  $p<0,0001$ ). Os autores, portanto, concluíram que os tratados com neoadjuvância e que obtiveram resposta

patológica completa apresentaram taxa maior de ressecções R0, taxa menor de recorrências e sobrevidas maiores.

Em uma tentativa de quantificar o benefício da resposta patológica completa na sobrevida, Scheer et al.<sup>32</sup> em 2012 reuniram dados de 22 artigos previamente publicados. Após a análise estatística, estes autores encontraram que a sobrevida global dos pacientes com resposta patológica completa foi de 93,1%, 75,0% e 50,0% em 2, 3 e 5 anos, respectivamente. Entretanto, esta sobrevida nos mesmos períodos foi de 36,8%, 29,0% e 22,6% nos pacientes com tumor residual ( $p<0,025$ ). Os tempos de sobrevida em média para os pacientes com resposta patológica completa foram significativamente maiores do que aqueles com tumor residual ( $p=0,011$ ). Os autores deste estudo concluíram, então, que os dados sugeriam que os pacientes com resposta patológica completa possuem probabilidade duas a três vezes maior de sobrevida em comparação com os pacientes com tumor residual na esofagectomia.

Orditura et al.<sup>26</sup> em 2012 na Itália revisaram retrospectivamente 113 pacientes com câncer de esôfago submetidos à radioquimioterapia pré-operatória. Encontraram que a diferença na sobrevida entre pacientes com resposta patológica completa e com resposta parcial ou sem resposta tumoral após a neoadjuvância foi estatisticamente significativa ( $p=0,0002$ , HR=0,21, 95% CI 0,18-0,60). Acrescentam, ainda, que na análise multivariada, a resposta patológica completa foi uma das variáveis associadas com o aumento da sobrevida global. Estes autores concluíram que os pacientes com resposta patológica completa obtiveram probabilidade de sobrevida significativamente maior após a neoadjuvância em comparação com os pacientes com resposta parcial ou sem resposta.

Siddiqui et al.<sup>39</sup> em 2014 nos E.U.A. analisaram retrospectivamente um grupo de 106 pacientes submetidos a neoadjuvância e esofagectomia. Foi observado neste estudo a ocorrência de resposta patológica completa em 29% dos casos ( $n=31$ ) os quais obtiveram sobrevida global de 52 meses. Esta sobrevida foi muito superior aos 31,2 meses de sobrevida global de todo o grupo. E, ainda, também superior aos 40 meses de sobrevida dos pacientes que apresentaram algum grau de redução tumoral sem, no entanto, a resposta patológica completa.

Uma extensa revisão sobre a quimioradioterapia neoadjuvante realizada por Smithers et al.<sup>36</sup> em 2013 concluíram sobre o papel da resposta patológica completa: a) os pacientes que apresentaram a resposta patológica completa após quimioradioterapia pré-operatória tiveram prognóstico melhor que aqueles com respostas parciais; b) pacientes com resposta patológica completa após quimioterapia pré-operatória tiveram sobrevida melhor em comparação com os que não apresentaram resposta tumoral; c) as taxas de resposta patológica completa após quimioradioterapia pré-operatória variaram entre 13-49%, sem uma clara relação com a histologia (espinocelular ou adenocarcinoma), dose de radiação, agentes quimioterápicos (até 2010) e o intervalo de tempo entre a ressecção e o final da terapêutica neoadjuvante; d) as taxas de resposta patológica completa aumentam com o aumento da dose total de radioterapia, com tempos menores de tratamento, com pacientes mais jovens e doses maiores de quimioterápicos; e) as taxas de resposta patológica completa são maiores após quimioradioterapia pré-operatória em comparação com quimioterapia pré-operatória.

A análise final caso a caso dos resultados mostrou que 19,2% dos tumores tratados tinham resposta completa patológica. Comparando as taxas de sobrevida dos dois grupos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. No entanto, a curva de sobrevida de pacientes previamente submetidos à radioterapia e quimioterapia indicou que mais pacientes tinham mais de cinco anos de sobrevida<sup>36</sup>.

A revisão da literatura mostra que os autores recomendam a esofagectomia em pacientes com resposta patológica completa, e são eles os com melhor sobrevida com o tratamento neoadjuvante. Ressaltam que a esofagectomia deve ser indicada em serviços de saúde com equipes médicas especializadas

e em hospitais com recursos de terapia intensiva onde esse procedimento é feito rotineiramente<sup>9,10,11,14,18,22,27,28,32,34</sup>.

O'Sullivan et al.<sup>27</sup> revisaram os métodos para classificar a resposta tumoral aos tratamentos neoadjuvantes e concluíram que a endoscopia, a TC e a PET-TC não são suficientemente sensíveis para confirmar a resposta completa, e, por isso, é essencial identificar os biomarcadores da presença ou ausência de doença neoplásica em pacientes que podem se beneficiar da esofagectomia.

Bollschweiler et al.<sup>5</sup> discutem a importância do desenvolvimento de métodos de previsão de resposta do tumor, a fim de identificar respondedores antes de iniciar tratamentos neoadjuvantes. Vários estudos retrospectivos empregam marcadores moleculares para predição de resposta; no entanto, eles não são clinicamente utilizáveis. Outra questão é a avaliação da resposta tumoral após o protocolo de tratamento neoadjuvante. Perspectiva futura pode ser a combinação de técnicas de imagem e marcadores moleculares especiais para terapia individualizada<sup>5</sup>

Diante dos resultados limitados de sobrevida no tratamento cirúrgico exclusivo no CEC de esôfago, a neoadjuvância se consolida como boa estratégia terapêutica. Portanto, o grupo de pacientes que apresentaram resposta patológica completa, como definido anteriormente, constitui-se naquele que apresenta o maior benefício com a neoadjuvância.

## CONCLUSÃO

Os resultados de sobrevida encontrados no presente trabalho encoraja a persistência na conduta de neoadjuvância no CEC de esôfago, trazendo benefícios na sobrevida, especialmente no subgrupo analisado com resposta patológica completa.

## REFERÊNCIAS

- al-Sarraf M. Cisplatin combinations in the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*. 1994;21(5 Suppl 12):28-34.
- Andreollo NA, Terciotti V, Jr., Lopes LR, Coelho-Neto J de S. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(2):101-6.
- Bain GH, Petty RD. Predicting response to treatment in gastroesophageal junction adenocarcinomas: combining clinical, imaging, and molecular biomarkers. *Oncologist*. 2010;15(3):270-84.
- Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Cecconello I. Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):138-141.
- Bollschweiler E, Hölscher AH, Schmidt M, Warnecke-Eberz U. Neoadjuvant treatment for advanced esophageal cancer: response assessment before surgery and how to predict response to chemoradiation before starting treatment. *Chin J Cancer Res*. 2015;27(3):221-30.
- Chao YK, Yeh CJ, Chuang WY, Fan KH, Hsieh MJ, Chu Y, Cheng AJ, Liu HP. Prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in pT0N0 esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):559-62.
- Chao YK, Liu HP, Hsieh MJ, Wu YC, Liu YH, Yeh CH, Chang HK, Tseng CK. Lymph node dissection after chemoradiation in esophageal cancer: a subgroup analysis of patients with and without pathological response. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3500-5.
- Chiu CH, Chao YK, Chang HK, Tseng CK, Chan SC, Liu YH, Chen WH. Interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for esophageal squamous cell carcinoma: does delayed surgery impact outcome? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4245-51.
- Dittrich GW, Weber JM, Shridhar R, Hoffe S, Melis M, Almhanna K, Barthel J, McLoughlin J, Karl RC, Meredith KL. Pathologic nonresponders after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer demonstrate no survival benefit compared with patients treated with primary esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1678-84.
- Donahue JM, Nichols FC, Li Z, Schomas DA, Allen MS, Cassivi SD, et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):392-8.
- Haisley KR, Hart KD, Nabavizadeh N, Bensch KG, Vaccaro GM, Thomas CR Jr, Schipper PH, Hunter JG, Dolan JP. Neoadjuvant chemoradiotherapy with concurrent cisplatin/5-fluorouracil is associated with increased pathologic complete response and improved survival compared to carboplatin/paclitaxel in patients with locally advanced esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2017;30(7):1-7.
- Herskovic A, Al-Sarraf M. Combination of 5-Fluorouracil and Radiation in Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 1997;7(4):283-90.
- Herskovic A, Russell W, Liptay M, Fidler MJ, Al-Sarraf M. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: review. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1095-103.
- Hsu PK, Chien LI, Huang CS, Hsieh CC, Wu YC, Hsu WH, Chou TY. Comparison of survival among neoadjuvant chemoradiation responders, non-responders and patients receiving primary resection for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: does neoadjuvant chemoradiation benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):460-6.
- Hulshof MC, van Laarhoven HW. Chemoradiotherapy in tumours of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(4):551-63.
- Jayachandran P, Pai RK, Quon A, Graves E, Krakow TE, La T, Loo BW Jr, Koong AC, Chang DT. Postchemoradiotherapy positron emission tomography predicts pathologic response and survival in patients with esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):471-7.
- Kajiyama Y, Hattori K, Tomita N, Amano T, Iwanuma Y, Narumi K, Udagawa H, Tsurumaru M. Histopathologic effects of neoadjuvant therapies for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: multivariate analysis of predictive factors and p53 overexpression. *Dis Esophagus*. 2002;15(1):61-6.
- Kim MK, Cho KJ, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Song HJ, Ryu JS, Kim SB. Initial stage affects survival even after complete pathologic remission is achieved in locally advanced esophageal cancer: analysis of 70 patients with pathologic major response after preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(1):115-21.
- Klayton T, Li T, Yu JQ, Keller L, Cheng J, Cohen SJ, Meropol NJ, Scott W, Xu-Welliver M, Konski A. The role of qualitative and quantitative analysis of F18-FDG positron emission tomography in predicting pathologic response following chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(4):612-8.
- Kuroda J, Yoshida M, Kitajima M, Yanagisawa A, Matsubara T, Yamaguchi T, Osamura Y, Ohta K, Kubota K, Beck Y, Yamashita Y. Utility of preoperative chemoradiotherapy for advanced esophageal carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27 Suppl 3:88-94.
- MacGuill M, Mulligan E, Ravi N, Rowley S, Byrne PJ, Hollywood D, Kennedy J, Keeling PN, Reynolds JV. Clinicopathologic factors predicting complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(4):273-6.
- Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, Siegel EM, McLoughlin J, Hoffe S, Marcovalerio M, Shah N, Kelley S, Karl R. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1159-67.
- Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Chow WB, Ko CY, Bentrem DJ. Use of multimodality neoadjuvant therapy for esophageal cancer in the United States: assessment of 987 hospitals. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):357-64.
- Metser U, Rashidi F, Moshonov H, Wong R, Knox J, Guindi M, Darling G. F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med*. 2014;28(4):295-303.
- Murphy CC, Incalcaterra JR, Albright HW, Correa AM, Swisher SG, Hofstetter WL. Pretreatment patient comorbidity and tobacco use increase cost and risk of postoperative complications after esophagectomy at a high-volume cancer center. *J Oncol Pract*. 2013;9(5):233-9.
- Orditura M, Galizia G, Morgillo F, Martinelli E, Lieto E, Vitiello F, Di Martino N, Pacelli R, Renda A, Ciardiello F, De Vita F. Complete response to preoperative chemoradiation and survival in esophageal cancer: a pooled analysis of three single-institution phase II trials. *Dis Esophagus*. 2012;25(2):130-6.
- O'Sullivan KE, Hurley ET, Hurley JP. Understanding Complete Pathologic Response in Esophageal Cancer: Implications for Management and Survival. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:518281.
- Park JW, Kim JH, Choi EK, Lee SW, Yoon SM, Song SY, Lee YS, Kim SB, Park SI, Ahn SD. Prognosis of esophageal cancer patients with pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):691-7.
- Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg*. 2013;258(1):66-76.
- Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, Rice DC, Roth JA, Ajani JA. Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer*. 2005;104(11):2365-72.
- Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2499-509.
- Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):996-1001.

33. Siddiqui FA, Atkins KM, Diggs BS, Thomas CR, Jr., Hunter JG, Dolan JP. Overall survival analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(2):86-91.
34. Singla S, Gabriel E, Alnaji R, Du W, Attwood K, Nava H, Hochwald SN, Kukar M. Complete pathologic response is independent of the timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(1):73-79.
35. Slater MS, Holland J, Faigel DO, Sheppard BC, Deveney CW. Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma? *Am J Surg.* 2001;181(5):440-4.
36. Smithers BM, Thomson I. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *Thorac Surg Clin.* 2013;23(4):509-23.
37. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2310-7.
38. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, Correa AM, Erasmus J, Lee JH, Liao Z, Maru D, Mehran R, Patel S, Rice DC, Roth JA, Vaporciyan AA, Walsh GL, Ajani JA. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):892-898.
39. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto J de S, Andreollo NA. New aspects of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of medical literature. *Arq Bras Cir Dig.* 2009;22:33-40.
40. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto J de S, Andreollo NA. Does neoadjuvant therapy increase postoperative complications of esophagectomy? *Arq Bras Cir Dig.* 2010;23:168-72.
41. Terciotti Junior V, Lopes LR, Coelho Neto J de S, Carvalheira JB, Andreollo NA. Local effectiveness and complications of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(4):227-34.
42. Triboulet JP, Amrouni H, Guillem P, Vandenhoute B, Lecomte-Houcke M, Adenis A. Long term results of esophageal epidermoid cancers in complete remission after preoperative chemo-radiotherapy. *Ann Chir.* 1998;52(6):503-8.
43. Tustumi F, Kimura, CMS, Takeda FR, Sallum RAA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I. Evaluation of lymphatic spread, visceral metastasis and tumoral local invasion in esophageal carcinomas. *Arq Bras Cir Dig.* 2016; 29(4), 215-217.
44. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
45. van Hagen P, Wijnhoven BP, Nafteux P, Moons J, Haustermans K, De Hertogh G, van Lanschot JJ, Lerut T. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2013;100(2):267-73.
46. Yi Y, Li B, Sun H, Zhang Z, Gong H, Li H, Huang W, Wang Z. Predictors of sensitivity to chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2010;31(4):333-40.
47. Zhang X, Watson DI, Jamieson GG, Bessell JR, Devitt PG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus.* 2005;18(2):104-8.
48. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-606.