

食管鳞状细胞癌术后辅助治疗研究进展

许亚萍 综述, 毛伟敏 审校

(浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室, 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:手术是可切除食管癌的主要治疗手段,但单纯手术疗效较差。CROSS 研究的发表使新辅助放化疗成为食管癌研究的热点,并成为以腺癌为主的西方国家的标准治疗手段。而我国,90% 以上的患者为鳞状细胞癌。近年来,术后辅助治疗在食管鳞状细胞癌中也进行了较为深入的研究。文章主要就食管鳞状细胞癌术后辅助治疗的研究进展进行综述。

主题词:食管肿瘤;鳞状细胞癌;外科手术;辅助治疗

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2015)01-0056-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.01.B013

The Current Status of Adjuvant Therapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma Postoperation

XU Ya-ping, MAO Wei-min

(Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis & Treatment Technology on Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Surgery is the preferred therapeutic strategy for esophageal cancer. But, most of patients still die of recurrence or distant metastases even in the presence of radical resection and extended lymph node dissection. Since the Chemoradiation therapy for Oesophageal cancer followed by Surgery Study (CROSS), preoperative chemoradiation therapy is considered the standard of care in Western countries where most of esophageal cancer cases are adenocarcinoma. However, more than 90% of esophageal cancer is pathologically diagnosed as squamous cell carcinoma in China. For several decades, there have been numerous efforts on adjuvant therapy to improve poor outcomes of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. In this article, the current status of adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma postoperation are reviewed.

Subject words: esophageal neoplasms; squamous cell carcinoma; surgery; adjuvant therapy

食管癌是常见的恶性肿瘤,占全球恶性肿瘤发病的第8位,是第3位常见的消化道恶性肿瘤、第6位癌症死亡原因。在我国,食管癌也属于高发和导致癌症死亡的常见恶性肿瘤之一。据《2012 中国肿瘤登记年报》报道^[1],我国食管癌发病居全国恶性肿瘤发病的第5位,死亡居第4位。尽管过去的几十年,食管癌的治疗还是以单纯手术治疗为主,但其较高的局部复发和远处转移率,促使研究者探索多学科综合治疗以进一步提高疗效。虽然东西方国家在食管癌的治疗模式上有较大区别,但目前大家已达成的共识是:单纯手术治疗不应继续作为食管癌的标准治疗模式,应根据循证医学证据,合理运用手术、

放疗、化疗等有效治疗手段进行以手术为主的食管癌多学科综合治疗,从而进一步提高其长期生存率。

CROSS 研究的发表使新辅助放化疗成为食管癌研究的热点,并成为以腺癌为主的西方国家的标准治疗手段。而在我国,90%以上的食管癌患者为鳞状细胞癌。近年来,术后辅助治疗在食管鳞状细胞癌中也进行了较为深入的研究,以期降低肿瘤复发及改善患者生存。本文就食管鳞状细胞癌术后辅助治疗的研究进展进行综述。

1 辅助化疗的研究

由于食管癌手术治疗的创伤相对较大,患者术后不良反应以及治疗相关性死亡发生率也较其他部位实体瘤高,这些原因可能限制了辅助化疗临床研

通讯作者:毛伟敏,主任医师,博士生导师,硕士;浙江省肿瘤医院胸外科,浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路38号(310022);E-mail: maowm1218@163.com

收稿日期:2014-11-25

究的开展。因此,临床上有关食管癌辅助化疗临床价值的前瞻性研究报道相对较少。现已发表的几个临床试验主要比较了辅助化疗与单纯手术,辅助化疗与辅助同步放化疗以及辅助化疗与新辅助化疗的疗效。

1.1 辅助化疗与单纯手术

两项日本 JCOG 试验比较了食管鳞状细胞癌术后患者行辅助化疗与单纯手术的疗效。在第一项研究中,205 例食管鳞状细胞癌术后患者被随机分入两个组,一组接受 2 个周期的辅助化疗[顺铂(DDP) 70mg/m² d₁, 长春地辛 3mg/m² d₁,21d 为 1 个周期,105 例],另一组为观察组(100 例),结果显示辅助化疗组并没有显著的总生存获益(5 年生存率分别为 48.1% 和 44.9%, $P=0.55$)。进一步对 151 例淋巴结阳性患者(辅助化疗组 77 例,对照组 74 例)进行分析,5 年生存率分别为 43.7%和 35.5%,辅助化疗组有生存获益趋势,但两组差异无统计学意义($P=0.15$)^[2]。另一项 JCOG 9402 研究,将 242 例食管鳞状细胞癌术后患者随机分入两个组,一组接受 2 个周期的辅助化疗(DDP 60 mg/m² d₁,5-Fu 1000mg/m² d₁₋₄,21d 为一个周期,120 例),另一组为观察组(122 例),结果显示辅助化疗显著提高了患者的疾病无进展生存(progression-free survival,PFS)(从 45%提高到 55%, $P=0.037$)和 pN1 亚组的 5 年生存率(从 38%提高到 52%, $P=0.041$),然而,5 年总生存两组差异无统计学意义(辅助化疗组为 61%,观察组为 52%, $P=0.13$)^[3]。

在 Zhang 等^[4] 的比较辅助化疗与单纯手术的 Meta 分析中,一共包括了 6 个随机对照研究 1001 例食管癌术后患者,辅助化疗组患者无显著的生存获益,比值比(odd ratios,OR)为 0.961,95% 可信区间(CI)为 0.741~1.246;对淋巴结阳性患者的进一步分析也提示,辅助化疗组与单纯手术组相比尽管有生存获益趋势,但差异无统计学意义(OR: 0.763,95% CI:0.538~1.083)。

1.2 辅助化疗与辅助同步放化疗

Tachibana 等^[5]进行了一项小型随机对照研究比较辅助化疗与辅助同步放化疗的疗效。将 45 例 R0 术后食管鳞状细胞癌患者随机分入辅助化疗组(23 例)和辅助同步放化疗组(22 例)。辅助化疗方案为 DDP 50mg/m² d_{1,15};5-Fu 300mg/m² 每天,持续 5

周。辅助同步放化疗组放疗剂量 45~50Gy,同步化疗方案与辅助化疗组相同,中位随访时间 35 个月。辅助化疗组与辅助同步放化疗组的生存率比较差异无统计学意义(1、3、5 年总生存分别为 100%、63% 和 38% vs 80%、58% 和 50%, $P=0.97$)。而且,两组复发率也无差异,辅助化疗组和辅助同步放化疗组各有 4 例患者死于局部复发。故作者认为辅助同步放化疗较辅助化疗在延长患者总生存和提高肿瘤局控方面均无显著优势。

1.3 辅助化疗与新辅助化疗

日本的 JCOG9907 研究^[6]主要为了评估围手术期的最佳化疗时序,比较了术前新辅助化疗与术后辅助化疗的疗效。330 例 II/III 期食管鳞状细胞癌患者随机分入新辅助化疗组(164 例)及辅助化疗组(166 例)。新辅助化疗组在术前采用 DDP 80mg/m² d₁,5-Fu 800mg/m² d₁₋₅连续泵注,21d 为 1 个周期,共两个周期化疗;辅助化疗组在术后采用相同化疗方案化疗,N₀ 者不辅助化疗。新辅助化疗组与辅助化疗组相比其完成化疗的比例更高($P=0.04$),5 年无病生存(disease-free survival,DFS)有升高趋势(44% vs 39%, $P=0.22$),5 年总生存(overall survival,OS)明显高于辅助化疗组(43% vs 55%, $P=0.04$)。两组术后并发症无差异。作者认为术前新辅助化疗较术后辅助化疗提高了患者总生存,DDP 加 5-Fu 的新辅助化疗可作为 II/III 期食管鳞状细胞癌患者的标准治疗方案。

综上所述,目前已完成的辅助化疗随机对照研究多采用氟尿嘧啶类及含铂类药物化疗,周期数多为两个。这些方案的辅助化疗与单纯手术相比总生存相似,仅特定亚组患者有生存获益。近年来一些报道提示含紫杉类药物的术后辅助化疗较单纯手术在病理证实为淋巴结阳性^[7]或淋巴结分期为 N₂^[8]的患者中可显著提高其总生存。在今后的研究中,有必要对不同化疗方案及不同亚组患者进行随机化研究以寻找最佳术后辅助化疗方案及真正能从辅助化疗中获益的个体化人群。

2 辅助放疗的研究

辅助放疗有助于杀灭手术残留的肿瘤细胞,其与新辅助治疗相比的优点在于能根据术后病理分期

选择合适的患者进行放疗。术后放疗的不利因素包括胃上提致正常组织的耐受性受限,以及瘤床区缺乏血供致放射治疗敏感性下降。

2.1 前瞻性随机研究结果

近 30 年来的前瞻性随机研究并不提示术后预防性放疗确实能改善患者生存。法国 Teniere 等^[9]评估了 221 例中、下段食管鳞状细胞癌患者辅助放疗的价值。患者被随机分入两个组,一组接受 45~55Gy 剂量的辅助放疗(102 例),另一组为观察组(119 例)。结果提示:虽然局部控制率从 15%提高到了 30%,但辅助放疗组并没有显著生存获益。而在 Fok 等^[10]的研究中,130 例食管鳞状细胞癌患者被随机分入两个组,一组为观察组,另一组为辅助放疗组,放射治疗剂量 49.5Gy, 3.5Gy/f。结果提示:虽然辅助放疗组局部失败率从 31%下降到 15%($P=0.06$),但中位生存时间却更短,分别为 15.2 个月和 8.7 个月($P=0.02$)。这个试验也因为其每次的高照射剂量而被外界所质疑,因为这可能会增加放射治疗相关性死亡的发生。Zieren 等^[11]将 68 例食管鳞状细胞癌患者随机分入辅助放疗组或单纯手术组,结果发现辅助放疗显著增加了食管纤维化及狭窄的发生,但并不延长患者 OS 和 PFS。我国 Xiao 等^[12]将 495 例食管鳞状细胞癌患者随机分入两个组,一组为单纯根治性切除,另一组为接受术后辅助放疗(剂量 50~60Gy, 2Gy/f)。结果再次证实术后辅助放疗并没有显著生存获益,其 5 年生存率单纯手术组为 31.7%,而辅助放疗组为 41.3%, $P=0.447$ 。然而在 Xiao 等^[12]的研究中,分层分析发现Ⅲ期患者术后辅助放疗有显著的生存获益,其 5 年生存率从 13%提高到了 35%($P=0.003$)。

Malthaner 等^[13]对包括了以上随机试验的 995 例患者进行了 Meta 分析,结果发现术后辅助放疗并不提高 OS,其 1 年死亡风险比为 1.23 (95%CI: 0.95~1.59, $P=0.11$)。然而, Teniere 等^[9]和 Zieren 等^[11]的试验组均包含了伴有腹腔淋巴结转移的患者(M_1),这些患者有潜在较高的远处转移风险,因而获得生存获益的概率也更小,该 Meta 分析也存在上述缺陷。

2.2 回顾性研究结果

近年来的系列回顾性研究得出了与上述相类似的结果。Chen 等^[14]回顾性分析了 1715 例食管癌扩大根治术、三野淋巴结清扫鳞状细胞癌患者的生存情况,其中 1675 例为 R0 切除^[14]。单纯手术组 1277

例,辅助放疗组 438 例,辅助放疗组与单纯手术组相比较,全部患者的总生存率无改善,但伴不良预后因素如 ≥ 3 个淋巴结阳性、AJCC 六版分期为Ⅲ期、Ⅳ期及 T_4 患者的总生存率均提高。Chen 等^[15]又对其中 945 例淋巴结阳性患者进行了进一步的分析,结果显示辅助放疗组 5 年生存率高于单纯手术组 (32.8% vs 29.6%, $P=0.001$),尤其是淋巴结转移 ≥ 3 个的患者生存显著获益;辅助放疗使锁骨上、中上纵隔淋巴结区域复发概率降低。浙江省肿瘤医院 Xu 等^[16]报道了一项回顾性研究的结果,725 例食管鳞状细胞 R0 切除术后 258 例接受术后辅助性放疗 50Gy,照射野包括双侧锁骨上、纵隔、隆凸下、瘤床,结果显示,接受辅助放疗组的中位生存期 29 个月,单纯手术组 23 个月,3 年生存率分别为 43%与 36%,亚组分析显示对于Ⅲ期食管鳞状细胞癌患者($T_{1-2}N_2M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$, $T_4N_{1-3}M_0$)可显著改善其总生存($P=0.02$),但对Ⅱ期患者($T_{1-2}N_1M_0$)生存未见明显改善。

综上所述,食管鳞状细胞癌术后辅助放疗对总生存的影响目前仍存在争议。分析原因可能与术后辅助放疗时的照射范围大小不同相关,食管鳞状细胞癌根治术后首次复发的部位主要是双侧锁骨上、气管食管沟以及上纵隔淋巴结^[17,18]。锁骨上区域及上纵隔区域神经分布广泛,淋巴管网丰富,毗连周围重要大血管和器官,因而增加了手术淋巴结清扫的难度,清扫不彻底致使一些亚临床病灶残留并出现日后的复发。这可能是术后单纯照射瘤床(如法国 Teniere 等^[9]的研究)与照射范围包括上纵隔及锁骨上区域的照射(如 Xiao^[12]、Chen^[15]和 Xu^[16]等的研究)对总生存有不同影响的主要原因。根据目前的研究结果,建议对术后伴有区域淋巴结转移及 T_3/T_4 患者予选择性的区域淋巴结预防性照射。

3 辅助同步/序贯放化疗的研究

由于食管鳞状细胞癌术后辅助化疗和辅助放疗的地位均不十分明确,有关食管癌术后辅助同步/序贯放化疗的文献报道相对更少,且多为一些小样本的报道。

3.1 辅助同步放化疗与单纯手术

Rice 等^[19]的前瞻性研究共入组了 31 例食管癌患者,其中 80%以上为 T_3 、 N_1 、腺癌, R0 切除率 74%。

放疗剂量为 50.4~59.4Gy,1.8Gy/f,联合 DDP/5-Fu 同步化疗(DDP 20mg/m² d₁₋₄,5-Fu 1000mg/m² d₁₋₄,3 周方案,共 2 周期),对照组为 52 例与之匹配的单纯手术患者。术后同步放化疗组与单纯手术组相比,中位无复发生存时间显著延长(22 个月 vs 10 个月, $P=0.02$),中位总生存时间也有显著延长趋势(28 个月 vs 15 个月, $P=0.05$)。

3.2 辅助同步放化疗与辅助放疗

另有一项 Liu 等^[20]报道的非随机前瞻性的样本研究比较了辅助放疗和辅助放化疗治疗食管鳞状细胞癌的结果,共 60 例患者分入辅助放疗组(55~60Gy,30 例)和辅助放化疗组(55~60Gy 放疗,同步 DDP 30mg/m² 每周,随后继续全身系统化疗 4 周期,DDP 20mg/m² d₁₋₅,5-Fu 1000mg/m² d₁₋₅,每月 1 周期,共 30 例)。结果提示辅助放化疗较辅助放疗显著延长了 OS(中位生存时间分别为 30.9 个月和 20.7 个月;3 年生存率分别为 70.0%和 33.7%; $P=0.003$)。

3.3 辅助同步放化疗与新辅助同步放化疗以及单纯手术

Lv 等^[21]将临床分期为 II~III 期的食管鳞状细胞癌患者 238 例,随机分为术前新辅助同步放化疗组(80 例)、术后辅助同步放化疗组(78 例)与单纯手术组(80 例)。新辅助放化疗组与辅助放化疗组的放疗剂量均为 40Gy,联合同步 PTX+ DDP 化疗。新辅助放化疗组与辅助放化疗组的中位 DFS($P=0.0331$)和中位 OS($P=0.0153$)均高于单纯手术组,但新辅助放化疗组与辅助放化疗组相比较,DFS 及 OS 的差异均无显著统计学意义。

Zheng 等^[22]最近发表了一个 Meta 分析结果,共包括与辅助同步/序贯放化疗相关的 7 项研究 523 例患者^[5,19,20,23-26](仅 2 项研究是随机对照研究^[5,26],其余的均为回顾性研究或非随机的前瞻性研究),入组患者大部分研究为鳞状细胞癌(仅 3 项研究同时包含鳞状细胞癌和腺癌)。结果提示接受辅助放化疗组较未接受辅助放化疗组显著提高了 1 年(OR:1.65,95%CI:1.01~2.71, $P=0.05$)、3 年(OR:2.44,95%CI:1.45~4.09, $P=0.0008$)和 5 年(OR:3.25,95%CI:1.80~5.85, $P<0.0001$)生存率;辅助放化疗较单纯手术组显著提高了 5 年生存率(OR:2.17,95%CI:1.34~3.49, $P=0.001$),较单纯辅助放疗组显著提高了 3 年生存率(OR:2.60,95%CI:1.31~5.18, $P=0.007$);

接受辅助放化疗组较未接受辅助放化疗组患者显著降低了肿瘤局部区域复发率(OR:0.49,95%CI:0.31~0.76, $P=0.002$)。同时该项 Meta 分析还提示辅助放化疗与较高的并发症发生率相关,常见的 3~4 级不良反应有白细胞减少(9%~32%),贫血(0~16.7%),血小板减少(0~6.5%),恶心/呕吐(0~18.2%),食管炎(0~19.4%)和口腔炎(0~4.5%)。

随着新辅助放化疗逐渐成为近年来食管癌研究的热点,临床上对食管癌术后辅助放化疗的研究相对被忽视。根据最近报道的 Meta 分析结果,有研究者建议对食管鳞状细胞癌患者行术后辅助放化疗^[27]。但由于辅助放化疗相对较高的治疗相关并发症发生率,所以,在患者选择的时候需同时考虑患者对治疗不良反应的耐受性。

4 小 结

到目前为止,尚没有大样本的随机对照临床研究提示食管鳞状细胞癌辅助化疗、辅助放疗或辅助同步/序贯放化疗较单纯手术治疗可显著延长患者 OS。大量的术后辅助治疗数据表明,只有部分选择性的局部晚期的食管鳞状细胞癌患者才能真正从辅助放疗或辅助化疗中获益;术后辅助放化疗的小样本 Meta 分析结果令人鼓舞。今后食管癌的临床研究应重视如何在减轻治疗相关不良反应和改善患者生活质量的基础上个体化选择术后辅助治疗方案。有必要开展更多的多中心随机临床试验获得共识,从而使食管癌患者真正从现代的多学科综合治疗中获益。

参考文献:

- [1] He J,Zhao P,Chen WQ. 2012 Chinese cancer registration report [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012. [赫捷,赵平,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012.]
- [2] Ando N,Iizuka T,Kakegawa T,et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus;the Japan Clinical Oncology Group Study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997,114(2):205-209.
- [3] Ando N,Iizuka T,Ide H,et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus;a Japan Clinical Oncology Group Study—JC09204 [J]. J Clin Oncol,

- 2003, 21(24):4592-4596.
- [4] Zhang J, Chen HQ, Zhang YW, et al. Adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer: a meta-analysis and experience from the Shanghai Cancer Hospital [J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(5):875-882.
- [5] Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(7):580-587.
- [6] Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1):68-74.
- [7] Hashiguchi T, Nasu M, Hashimoto T, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil adjuvant chemotherapy following three-field lymph node dissection for stage II/III N1, 2 esophageal cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(5):719-724.
- [8] Lyu X, Huang J, Mao Y, et al. Adjuvant chemotherapy after esophagectomy: is there a role in the treatment of the lymph node positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma?[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(7):864-868.
- [9] Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 173(2):123-130.
- [10] Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study[J]. *Surgery*, 1993, 113(2):138-147.
- [11] Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study[J]. *World J Surg*, 1995, 19(3):444-449.
- [12] Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(2):331-336.
- [13] Malhaner RA, Wong RK, Rumble RB, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2004, 2:35.
- [14] Chen J, Zhu J, Pan J, et al. Postoperative radiotherapy improved survival of poor prognostic squamous cell carcinoma esophagus[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(2):435-442.
- [15] Chen J, Pan J, Zheng X, et al. Number and location of positive nodes, postoperative radiotherapy, and survival after esophagectomy with three-field lymph node dissection for thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1):475-482.
- [16] Xu Y, Jiang Y, Yu X, et al. Analysis of new N-category on prognosis of oesophageal cancer with positive lymph nodes in a Chinese population[J]. *Radiol Oncol*, 2013, 47(1):63-70.
- [17] Liu G, Xu YJ, Lai XJ, et al. Recurrent pattern in 111 cases with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after radical esophagectomy [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2011, 17(6):438-440. [刘冠, 徐裕金, 赖霄晶, 等. 111例胸段食管癌患者根治术后复发规律的探讨[J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(6):438-440.]
- [18] Chen G, Wang Z, Liu XY, et al. Adjuvant radiotherapy after modified Ivor-Lewis esophagectomy: can it prevent lymph node recurrence of the mid-thoracic esophageal carcinoma?[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(6):1697-1702.
- [19] Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(5):1590-1596.
- [20] Liu HC, Hung SK, Huang CJ, et al. Esophagectomy for locally advanced esophageal cancer, followed by chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(34):5367-5372.
- [21] Lv J, Cao XF, Zhu B, et al. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(13):1649-1654.
- [22] Zheng B, Zheng W, Zhu Y, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy in treatment of resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(6):1178-1182.
- [23] Saito T, Shigemitsu Y, Kinoshita T, et al. Cisplatin, vindesine, pemetrexed and concurrent radiation therapy following esophagectomy with lymphadenectomy for patients with an esophageal carcinoma [J]. *Oncology*, 1993, 50(4):293-297.
- [24] Mukaida H, Hirai T, Yamashita Y, et al. Clinical evaluation of adjuvant chemoradiotherapy with CDDP, 5-FU, and VP-16 for advanced esophageal cancer [J]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 46(1):11-17.
- [25] Bedard EL, Inculet RI, Malhaner RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 91(12):2423-2430.
- [26] Cao XF, Lu J, Zhu B, et al. A prospective comparison between surgery alone and postoperative chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2010, 32(6):452-455. [曹秀峰, 吕进, 朱斌, 等. 局部晚期食管鳞状细胞癌术后放疗和化疗的前瞻性研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(6):452-455.]
- [27] Gwynne S, Wijnhoven BP, Hulshof M, et al. Role of chemoradiotherapy in oesophageal cancer—adjuvant and neoadjuvant therapy [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(9):522-532.