

三维适形放疗同步替吉奥治疗中国老年食管癌的荟萃分析

邱恩毅¹, 赵喜越², 金璋¹, 吴剑¹, 翁欣然¹, 沈洁¹

(1. 温州医科大学定理临床学院, 温州市中心医院, 浙江 温州 325000;

2. 温州医科大学附属第一医院, 浙江 温州 325000)

摘要: [目的] 分析替吉奥联合三维适形放疗与单纯三维适形放疗治疗我国老年食管癌的疗效和不良反应。[方法] 在万方、中国期刊网、维普、PubMed、Medline、Cochrane Library 等国内外有关数据库, 查找符合条件的临床随机对照试验, 检索时限为 2005 年 1 月至 2014 年 1 月, 收集相关三维适形放疗联合替吉奥同步放化疗与单纯放疗治疗我国老年食管癌患者的临床随机对照试验。根据 Cochrane 系统评价手册 5.0 对纳入的研究进行质量评价。在 RevMan5.1 软件中对相应的研究指标进行 Meta 分析。[结果] 8 个独立的随机对照试验, 共 540 例患者, 纳入 Meta 分析。同步组在近期有效率和 1、2 年生存率上均显著优于放疗组 ($P < 0.05$); 其 RR 分别为 1.39 (95% CI: 1.25~1.54)、1.35 (95% CI: 1.17~1.56)、1.61 (95% CI: 1.26~2.07)。在 3 年生存率方面有改善趋势, 但无明显统计学差异 ($P > 0.05$)。3~4 级不良反应少见, 大多可以耐受。在 3~4 级粒细胞减少方面同步组显著增多 ($P < 0.05$), RR 为 6.14 (95% CI: 1.63~23.12)。同步组较放疗组在 3~4 级消化道反应及急性放射性食管炎方面有增加趋势, 但没有统计学意义。两组均没有 3~4 级放射性气管炎或肺炎的发生。漏斗图表明各项指标未有显著性发表偏倚。[结论] 三维适形放疗同步替吉奥治疗我国老年食管癌患者, 较单纯放疗在有效率和生存率方面均有显著提高, 不良反应有所增加, 但在可耐受范围。

关键词: 食管肿瘤; 老年; 三维适形放疗; 替吉奥; Meta 分析

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)10-0819-09

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.10.B009

A Meta-analysis of Concurrent 3-DCRT Plus S-1 in Treatment of Elderly Patients with Esophageal Cancer in Chinese Population

QIU En-yi¹, ZHAO Xi-yue², JIN Zhang¹, et al.

(1. Dingli Clinical Institute of Wenzhou Medical College, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the efficacy and safety of concurrent three-dimensional conformal radiotherapy (3-DCRT) plus S-1 vs 3-DCRT in elderly patients with esophageal cancer in Chinese population. [Methods] We searched the relevant decade data (2005.1~2014.1) from domestic and foreign relevant databases (PubMed, Medline, Cochrane Library, Wanfang Data, Chinese Journal Database, VMIS), meeting the conditions of the clinical randomized controlled trials, and evaluated the quality of each document according to the Cochrane Review's handbook 5.0. We used Meta-analysis method to analysis the published literatures about clinical randomized controlled trials, which were concurrent three-dimensional conformal radiotherapy plus S-1 in treatment of elderly patients with esophageal cancer. RevMan5.1 statistical analysis software was used to analyze corresponding research index. [Results] Eight separate clinical randomized controlled trials including 540 cases were enrolled in the Meta-analysis. The overall response (CR+PR) rates, 1-year overall survival rate and 2-year overall survival rate of cCRT group were superior to RT group ($P < 0.05$). The RR values were 1.39 (95% CI: 1.25~1.54), 1.35 (95% CI: 1.17~1.56), 1.61 (95% CI: 1.26~2.07) respectively. But the 3-year overall survival rates were no statistically significant differences ($P > 0.05$). The grade 3~4 gastrointestinal adverse reactions were relatively rare and manageable. The grade 3~4 neutropenia were more severe in the cCRT group than that in the RT group ($P < 0.05$), the RR was 6.14 (95% CI: 1.63~23.12). But the grade 3~4 gastrointestinal adverse reactions and radiation esophagitis were no statistically significant differences ($P > 0.05$). There were no grade 3~4 radiation bronchitis or pneumonitis in both groups. The funnel plot showed no significant publication bias in each indexes. [Conclusions] The short-term response rates and survival rates of patients with esophageal cancer treated by cCRT are superior to RT, but at the cost of manageable

通讯作者: 沈洁, 主任医师, 学士; 温州医科大学定理临床学院放疗科, 浙江省

温州市大简巷 32 号 (325000); E-mail: jieshen111@gmail.com

收稿日期: 2014-12-21; **修回日期:** 2015-02-25

increasing acute adverse reactions.

Subject words: esophageal neoplasms; elder; three-dimensional conformal radiotherapy; S-1; Meta analysis

我国是食管癌的高发国家,占全球半数的患者^[1,2]。食管癌好发于中老年患者,多数不能接受手术^[3,4]。目前,同步放化疗方案是这些非手术食管癌的标准治疗方案,较单纯放疗相比,同步放化疗可以明显提高患者的3年生存率^[5,6]。随着放疗技术的进展,三维适形放疗在食管癌治疗中较常规放疗显示出更好的剂量学分布和疗效^[7-9]。近年来,新一代的氟尿嘧啶类药物替吉奥(S-1)被逐渐应用于食管癌的化疗,它较传统的氟尿嘧啶有更好的药理作用和疗效。那么,在三维适形放疗基础上加用口服替吉奥化疗能否给老年患者带来更多获益呢?不少肿瘤中心开展了这方面的一些随机对照试验,以探讨我国老年食管癌放化疗的适宜治疗模式^[10-19]。然而,仍缺少大规模、多中心的Ⅲ期临床研究。此次研究收集并分析三维适形放疗联合替吉奥同步放化疗与单纯放疗治疗我国老年食管癌的随机对照研究,旨在从Meta分析的角度为老年食管癌的同步放化疗提供一定的临床指导意义。

1 资料与方法

1.1 检索策略

在万方、中国期刊网、维普等中文数据库进行全文检索,检索时间为2005年1月至2014年1月,以“食管癌、食管肿瘤、食道癌、食道肿瘤、老年、放疗、三维适形、调强放疗、替吉奥、化疗、放化疗、同步、联合、同期”等检索词进行检索。并在PubMed、Medline、Cochrane Library数据库进行检索,检索时间为2005年1月至2014年1月,以“esophageal cancer; esophageal neoplasm; esophagus cancer; esophagus neoplasm; elderly; elder; radiotherapy; three dimensional conformal radiotherapy; intensity modulated radiation therapy; S-1; chemotherapy; chemoradiotherapy; concurrent”等英文检索词进行英文检索。通过手工检索期刊文献,必要时向作者或公司索取。

1.2 文献筛选

先阅读题目及摘要,初步剔除不符合纳入标准的文献。逐步筛选与本研究有关的文献,获取原文。阅读全文,结合排除标准,确定进入本次Meta分析的试验。

1.3 研究对象、纳入标准及排除标准

从2005年1月至2014年1月,公开发表的、符合纳入标准的应用三维适形放疗联合替吉奥同步放化疗与单纯放疗治疗我国老年食管癌患者的临床随机、对照研究^[12-19],限中英文文献。纳入标准:①须为随机对照试验;②经病理或影像学确诊的初治食管癌患者;③老年人(中国标准年龄大于或等于60岁)^[20],描述其他基线资料并有可比性;④明确为中国患者研究,或中心所在地为中国;⑤如由多组病例构成,只选择其中所需的两组;⑥同步组与放疗组放疗方案一致,放疗方式为三维适形放疗或调强适形放疗(调强),放疗为根治性剂量,剂量可有差异,主要差别在于放疗的同期是否同步替吉奥化疗,用法和剂量可有差异;⑦研究结果根据近期疗效(有效率)、远期疗效(1年生存率、2年生存率及3年生存率)和3~4级不良反应(消化道反应、放射性食管炎、放射性气管炎或肺炎、粒细胞减少)等统计指标进行分类;不良反应分级评价采用美国肿瘤放疗协作组急性放射损伤分级标准。排除标准:①病例数过少,小于20例;②伴有其他可能直接影响此次食管癌治疗的疾病;③同步组联合其他化疗药物;④该研究试验结果已被更新;⑤重复发表的文献。

1.4 质量评价

根据Cochrane评价手册5.0提供的GRADE评估方法进行质量评价^[21]。由2个人先独立阅读入选的文献,对所纳入的试验进行质量评级。由先独立阅读评级,再综合评级(A、B、C)。质量评价标准如下:①是否采用正确的随机分配方法;②是否正确地分配隐藏;③是否采用盲法,以及对哪些人进行了盲法;④随访及失访情况。如果所有4条质量评价标

准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小,为A级;如果其中一条或多条质量评价标准仅为部分满足或不清楚,则该研究存在中度偏倚的可能性,为B级;如果其中一条或多条质量评价标准完全不满足,则该研究存在高度偏倚的可能性,为C级。

1.5 统计学处理

利用Cochrane协作网提供的RevMan 5.1软件对各项指标进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR),计量资料以均差(MD)或标准化均差(MD)。合并相对危险度RR值及95%可信区间(95%CI),绘制RR值分布森林图。通过Q检验对P值、I²值进行异质性分析:不存在异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型(Fixed);如存在异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$),则采用随机效应模型(Random),进一步分析异质性的不同来源,分层处理。必要时采用敏感性分析,以检验结果的稳定性。对发表偏倚进行测定分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及特征

2.1.1 文献检索结果

根据题目及摘要,查出与本研究有关的文献共16篇,获取原文。仔细阅读全文后,对照排除标准,排除了8篇(Figure 1)。6篇研究入组患者最低年龄

小于60岁为非老年患者,被排除;1篇研究试验组采用的放疗技术是调强放疗,而对照组是常规照射(非三维适形放疗),被予排除;另1篇研究,纳入食管癌患者均合并矽肺,考虑到矽肺对食管癌放疗中放射性肺炎发生可能的影响,予以排除。共8个独立的随机对照试验研究,包括540例患者,进入了本次Meta分析(Table 1)。其中同步组283例,单纯放疗

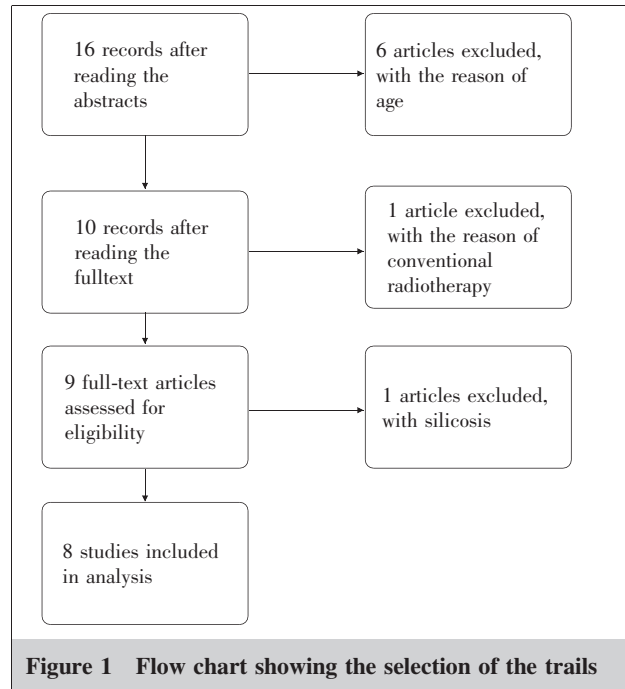


Table 1 Summary of studies included in the Meta-analysis

Studies	Radiotherapy	Chemotherapy	Groups	N	ORR (%)	1-OS (%)	2-OS (%)	3-OS (%)	GAR	RE	RBP	Np
Wang XQ ^[12]	56~64Gy IMRT	S-1 60mg/m ² d ₁₋₁₄ q3w	C	30	83.3	76.7	56.7	NR	0	1	0	0
		None	R	30	60.0	53.3	30.0	NR	0	0	0	0
Wang GM ^[13]	60~70Gy	S-1 40~60mg/m ² d ₁₋₁₄ q3w	C	40	87.5	80.0	57.5	NR	0	0	0	0
		None	R	34	67.7	58.8	35.3	NR	0	0	0	0
Jiang XD ^[14]	60Gy IMRT	S-1 60mg/m ² d ₁₋₂₈ q6w	C	40	90.0	74.3	NR	NR	0	5	0	5
		None	R	40	70.0	59.1	NR	NR	0	5	0	0
Yang JC ^[15]	56~62Gy	S-1 40mg bid d ₁₋₁₄ q3w	C	30	90.0	NR	NR	NR	NR	6	0	2
		None	R	30	66.7	NR	NR	NR	0	1	0	0
Li XY ^[16]	60Gy	S-1 50mg bid d ₁₋₂₈ q3w	C	38	89.5	81.6	57.9	NR	3	6	0	3
		None	R	40	70.0	57.5	35.0	NR	2	4	0	1
Gao L ^[17]	56~60Gy	S-1 80mg/m ² d ₁₋₁₄ q3w	C	26	60.0	76.9	57.7	42.0	0	NR	NR	NR
		None	R	20	31.3	75.0	55.0	40.0	0	NR	NR	NR
Zhang YX ^[18]	50.4Gy/28F	S-1 60mg bid d ₁₋₁₄ q3w	C	40	85.0	75.0	50.0	32.5	9	11	0	NR
		None	R	40	65.0	52.5	28.5	12.5	6	8	0	NR
Zhang XQ ^[19]	50.4Gy/28F	S-1 80 mg/m ² d _{1-5,8-12,15-20,22-26} q6w	C	39	72.0	NR	NR	NR	2	3	0	6
		None	R	23	44.0	NR	NR	NR	0	1	0	0

Note: C:CCRT;R:RT;ORR:overall response (CR+PR) rate;OS: overall survival;NR:no report;GAR:Grade 3~4 gastrointestinal adverse reactions;RE:Grade 3~4 radiation esophagitis;RBP:Grade 3~4 radiation bronchitis or pneumonitis;Np:Grade 3~4 neutropenia.

组 257 例。所有病例均确诊为食管癌,均为行根治性放疗的初治患者。在 8 个试验中,有 2 个没有生存随访记录,6 个进行了 1 年以上的随访,其中 5 个已随访 2 年以上,另有 2 个达 3 年以上随访。

2.1.2 纳入试验的基本特征

质量评价结果,共 5 篇 B 级,3 篇 C 级(Table 2)。8 篇文献均提到随机对照研究,有 3 篇提及分层区组或随机数字等分组方法,有 3 篇作截尾数据处理(失

访或末次随访时患者尚存活或非肿瘤死亡病例)。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 同步组与放疗组的近期有效率

经异质性检验, P 值为 0.93, $I^2=0\%$,故采用固定效应模型分析。Meta 分析显示,同步组近期有效率优于放疗组,RR 为 1.39(95%CI:1.25~1.54)($P<0.00001$) (Figure 2)。漏斗图显示各研究分布基本对称(Figure 3)。

Table 2 Literature quality of studies included in the Meta-analysis

Studies	Random	Allocation concealment	Double blind	Withdrawal	Follow up	Assessment
Wang XQ 2013	Number	NR	NR	n=3	95.0%	B
Wang GM 2013	Number	NR	NR	No	100.0%	B
Jiang XD 2012	NR	NR	NR	n=7	91.3%	B
Yang JC 2013	NR	NR	NR	NR	NR	C
Li XY 2013	NR	NR	NR	n=4	95.0%	B
Gao L 2013	NR	NR	NR	NR	Yes	C
Zhang YX 2012	Stratification	NR	NR	n=3	95.0%	B
Zhang XQ 2013	NR	NR	NR	NR	NR	C

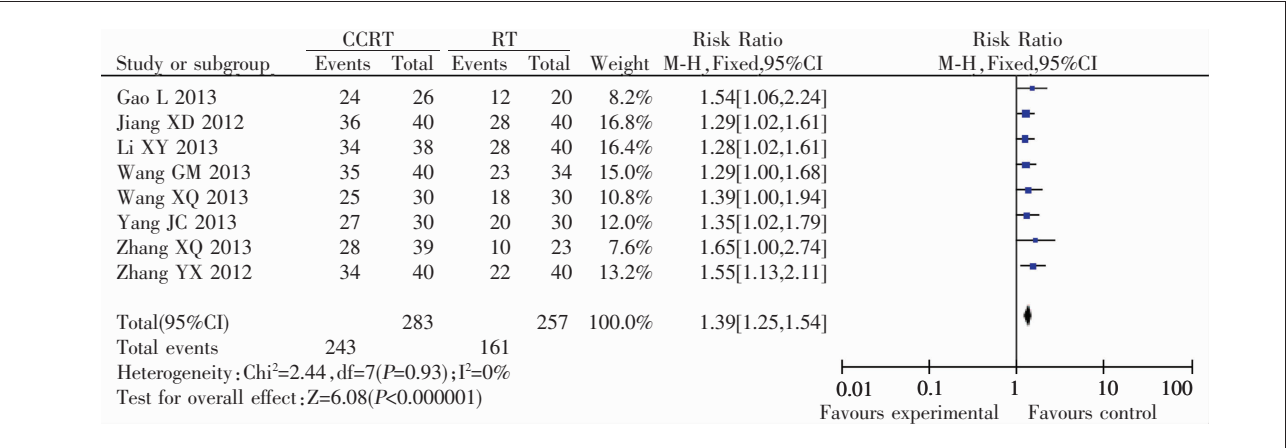


Figure 2 Forest plot displaying the results of Meta-analysis of overall response rate

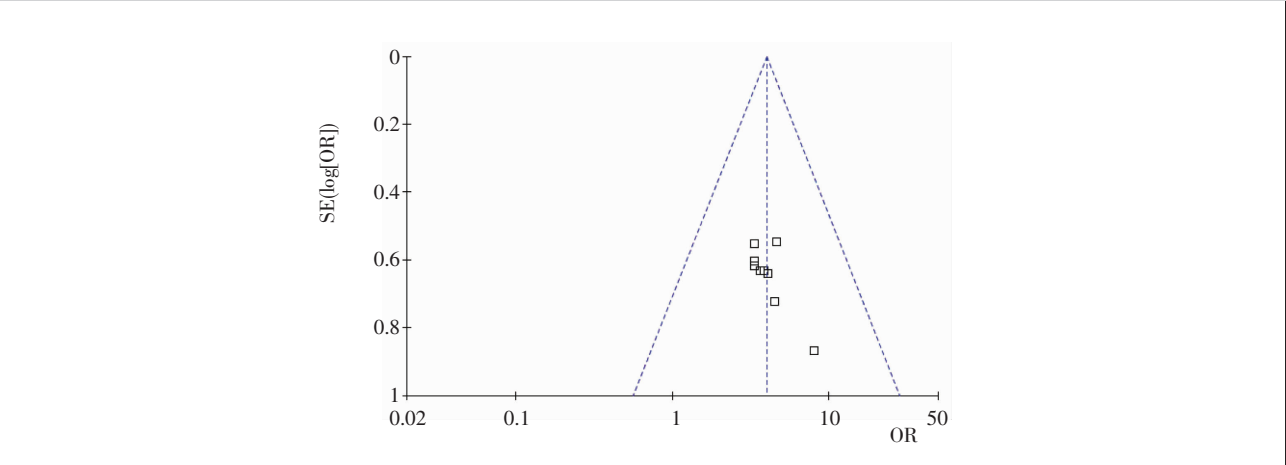


Figure 3 Funnel plot of all studies comparing the results of Meta-analysis of overall response rate

2.2.2 同步组与放疗组的 1 年生存率

6 个试验均报道 1 年生存率 (Figure 4), 经异质性检验, $P=0.58$, $I^2=0\%$, 故采用固定效应模型分析。经荟萃分析显示, 同步组 1 年生存率优于放疗组, RR 为 1.35 (95%CI: 1.17~1.56) ($P<0.00001$)。

2.2.3 同步组与放疗组的 2 年生存率

5 个试验报道 1 年生存率 (Figure 5), 经异质性检验, $P=0.48$, $I^2=0\%$, 故采用固定效应模型分析。经荟萃分析显示, 同步组 2 年生存率优于放疗组, RR 为 1.61 (95%CI: 1.26~2.07) ($P=0.0002$)。

2.2.4 同步组与放疗组的 3 年生存率

仅 2 个试验纳入 3 年生存率, 经异质性检验, $P=0.12$, $I^2=58\%$, 可采用随机效应模型分析。经 Meta 分析显示, 同步组 3 年生存率优于放疗组, RR 为 1.57 (95%CI: 0.64~3.85) ($P=0.32$), 无明显统计学差异。

2.3 同步组与放疗组 3~4 级不良反应的比较

2.3.1 同步组与放疗组的 3~4 级消化道反应

各试验均报道 3~4 级消化道反应 (Figure 6), 经

异质性检验, $P=0.96$, $I^2=0\%$, 故采用固定效应模型分析。经 Meta 分析显示, 同步组 3~4 级消化道反应多于放疗组, 但无明显统计学差异, RR 为 1.83 (95%CI: 0.87~3.85) ($P=0.11$)。

2.3.2 同步组与放疗组的 3~4 级急性放射性食管炎

各试验均报道 3~4 级急性放射性食管炎 (Figure 7), 经异质性检验, $P=0.77$, $I^2=0\%$, 故采用固定效应模型分析。经 Meta 分析显示, 同步组 3~4 级急性放射性食管炎多于放疗组, RR 为 1.62 (95%CI: 0.96~2.73) ($P=0.07$), 没有统计学意义。

2.3.3 同步组与放疗组的 3~4 级粒细胞减少

各试验均报道 3~4 级粒细胞减少 (Figure 8), 经异质性检验, $P=0.91$, $I^2=0\%$, 故采用固定效应模型分析。经 Meta 分析显示, 同步组 3~4 级粒细胞减少的发生率多于放疗组, RR 为 6.14 (95%CI: 1.63~23.12) ($P=0.007$)。根据分析结果, 提示同步放化疗较单纯放疗 3~4 级粒细胞减少的发生率明显增加。

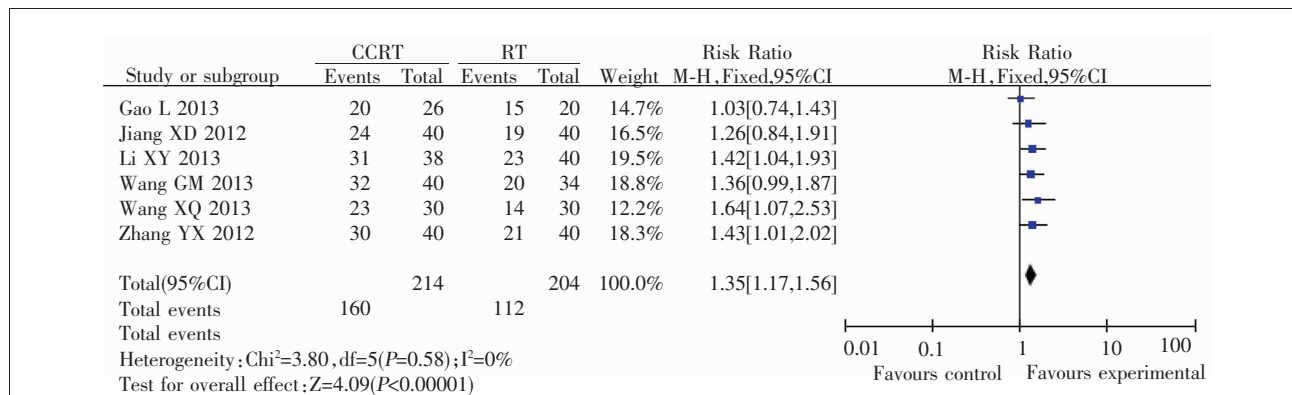


Figure 4 Forest plot displaying the results of Meta-analysis of 1-year overall survival

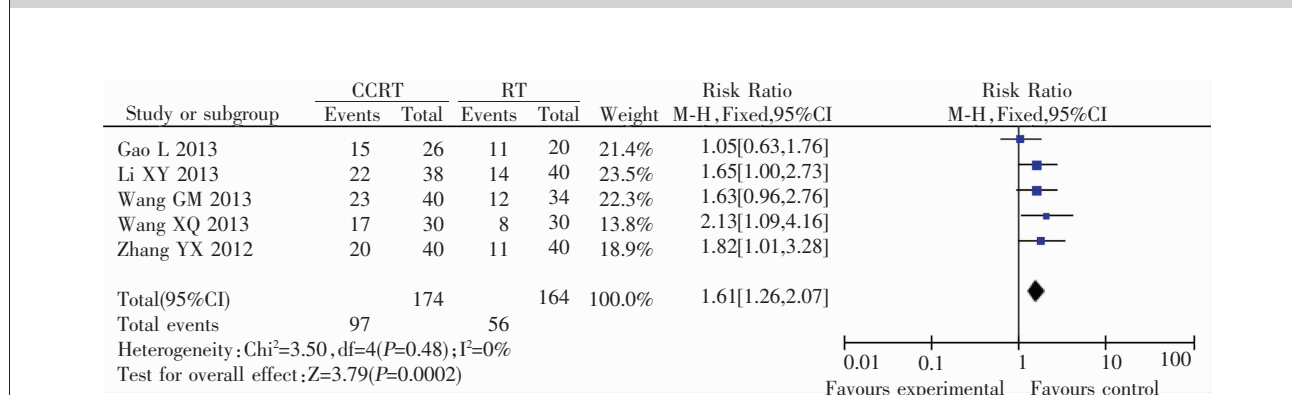


Figure 5 Forest plot displaying the results of Meta-analysis of 2-year overall survival

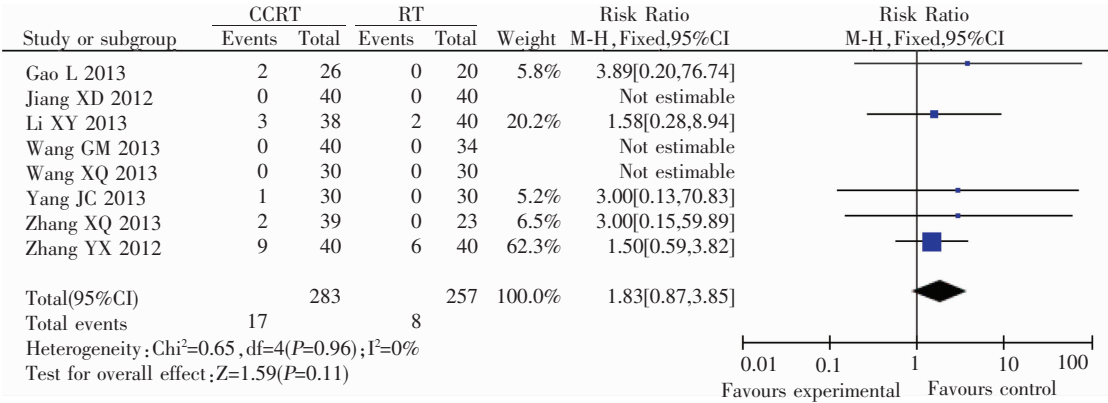


Figure 6 Forest plot displaying the results of Meta-analysis of 3~4 gastrointestinal adverse reaction

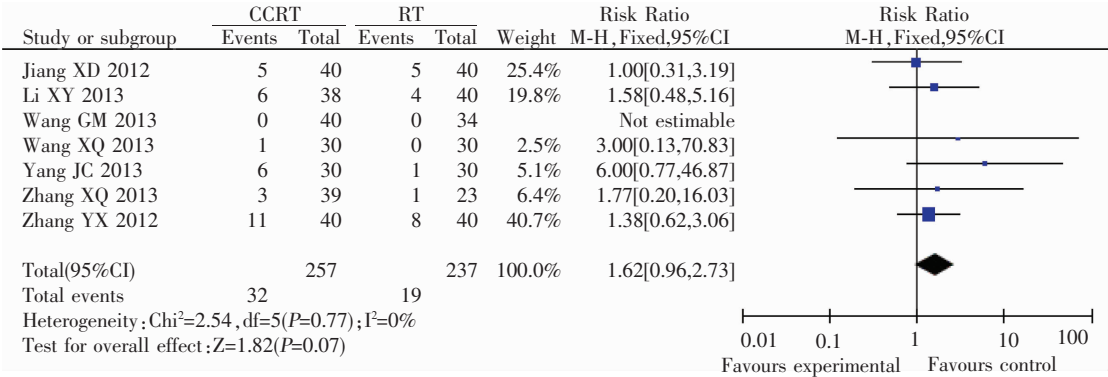


Figure 7 Forest plot displaying the results of Meta-analysis of grade 3~4 radiation esophagitis

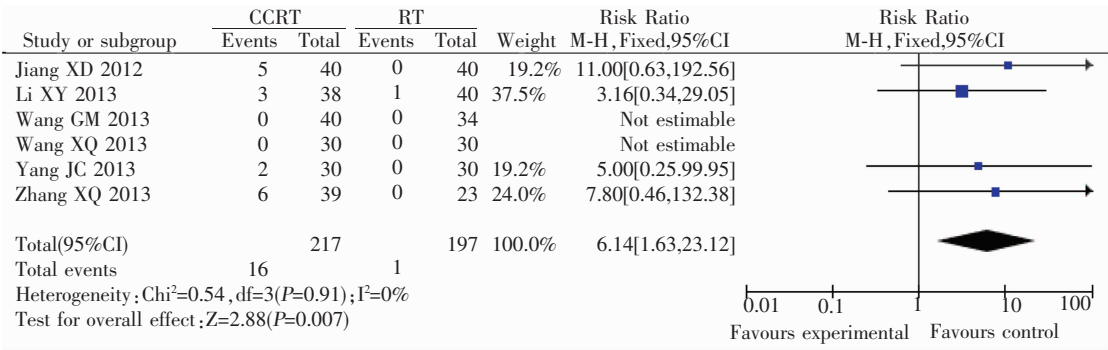


Figure 8 Forest plot displaying the results of Meta-analysis of grade 3~4 neutropenia

2.4 发表偏倚

漏斗图示较对称,并表现为下宽上窄,表明未见发表偏倚(Figure 3)。

3 讨论

食管癌好发于中老年人,随着人口的老龄化,老

年患者的诊治已成为食管癌领域的重要课题。老年食管癌患者需要有效又安全、低毒的治疗手段^[4,7]。Steyerberg 等^[4]回顾性分析了 3 538 例老年食管癌患者,发现与非老年患者相比,老年食管癌患者较少接受手术治疗,更多接受放疗及化疗。基于大量研究证据,目前同步放化疗是国内外非手术食管癌的标准治疗^[5,6,22-24]。化疗对于放疗有协同效应,两种手段的同时进行,对远处亚临床转移灶和局部病灶均不存在治疗上的延迟^[1]。Wong 等^[25]对 19 个非手术食管癌的随机对照研究进行了荟萃分析,分析显示放化疗结合优于单纯放疗,可以降低 2 年死亡率,减少局部复发,但同步放化疗的不良反应增加。那么,对于老年食管癌患者同步放化疗是否同样优于单纯放疗呢?对于这个问题,近年来开展的一些研究证实了老年食管癌患者进行同步放化疗的可行性^[4,10-19,26-28]。

我们对近十年来三维适形放疗联合替吉奥治疗老年食管癌的随机对照研究进行了 Meta 分析。结果表明同步组在近期有效率和 1、2 年生存率上均显著优于放疗组 ($P<0.05$);其 RR 分别为 1.39 (95%CI: 1.25~1.54)、1.35 (95%CI: 1.17~1.56)、1.61 (95%CI: 1.26~2.07);在 3 年生存率方面有改善趋势,尚无明显统计学差异 ($P>0.05$)。3~4 级不良反应少见,大多可以耐受。在 3~4 级粒细胞减少方面同步组显著增多 ($P<0.05$),RR 为 6.14 (95%CI: 1.63~23.12)。同步组较放疗组在 3~4 级消化道反应及 3~4 级急性放射性食管炎方面有增加趋势,但没有统计学意义。两组均没有 3~4 级放射性气管炎或肺炎的发生。同步替吉奥化疗的获益,在本研究得到验证。各试验的同步组在 1、2 年生存率方面存在明显优势,分别达到了 75%~81.6%、57.9%~50%,不逊于 RTOG-9405 试验^[6]报道的 2 年生存率(40%),可能与近年来三维适形放疗技术的发展以及新一代氟尿嘧啶类药物替吉奥的应用有关。

本研究各组食管放疗技术均为三维适形放疗。由于近来该技术以及调强放疗的应用,使目前食管癌放疗较常规放疗有了更好的剂量分布和疗效,成为食管癌放疗的主流。局部未控和复发是食管癌治疗失败的重要因素,而局控率又往往与放疗的剂量相关。因此,放疗剂量学的研究也成为食管癌同步放化疗的关注热点。本研究各组的放疗剂量多为 56~66Gy 之间,最高达到 70Gy。有 2 组采用了 NCCN 所

推荐的 50.4Gy 剂量,从有效率(72%、85%)来看略低于总体水平,可能与较低的放疗剂量有关。Kawashima 等^[27]回顾分析了 51 例 80 岁高龄的食管癌患者,采用较高剂量的外放疗:66Gy/33F/6.5W,取得了不错的效果,92%能按计划完成放疗,3 年生存率达 39%。研究提示对老年食管癌患者进行较高剂量的放疗安全、有效。综上所述,同步放化疗时 60~66Gy 的放疗剂量仍是适合老年患者的。

替吉奥胶囊(S-1)是替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾的复方制剂。替吉奥起初被应用于胃肠肿瘤,近年来在肺、食管、胃、胰腺等恶性肿瘤的中也取得不错的疗效^[11,29-33]。Chang 等^[29]的研究同样采用替吉奥联合顺铂与放疗同步治疗食管癌,2 年生存率达 48%。Takigawa 等^[30]报道替吉奥单药同步放化疗治疗 22 例老年肺癌,均为局部晚期,中位无进展生存时间达 11.5 个月。Ji 等^[10]报道了一项放疗同步替吉奥治疗老年食管癌的 I 期研究,目的是要探讨同步放化疗下,替吉奥的最大耐受剂量。试验根据替吉奥的不同剂量分为 3 个组:60mg 组 6 例(60mg/m²/d)、70mg 组 6 例(70mg/m²/d)和 80mg 组 5 例(80mg/m²/d),均分为两次服用,在第 1~14 天和第 29~42 天进行,共 2 个周期。放疗总剂量 54Gy/30F/6W。80mg 组有 3 例出现剂量相关性不良反应,其中 2 例为 3 级放射性食管炎,1 例为血液学不良反应。试验结果表明 70mg/m²/d 为推荐剂量。其结果仍待进一步随机对照研究证实。

当然,我们也看到此次 Meta 分析研究的局限性:①本研究采用中英文检索,因此可能造成对其他语种相关研究的漏检;②纳入的研究总体质量不高,未提及是否采用盲法、分配隐藏,造成的实施偏倚不能避免,部分文献缺少长期随访;③难以获得各试验的原始资料,导致选择偏倚;④各组间同步替吉奥化疗剂量及方式上差异,以及放疗的剂量和方法亦有所不同;使得本研究存在一定临床异质性。因此,本研究的结论存在一定偏倚,尚不能提供非常可靠的循证医学证据。期待更多严谨、科学的随机对照双盲试验及 III 期临床研究等进一步验证。

综上所述,三维适形放疗同步替吉奥治疗老年食管癌较单纯放疗在有效率和生存率方面均有显著提高,在不良反应方面有所增加,但在可耐受范围。

参考文献:

- [1] Yin WB, Yu ZH. Radiation oncology[M]. The fourth edition. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008. 545-546, 1338-1343.[殷蔚伯, 余子豪. 肿瘤放射治疗学[M]. 第四版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008. 545-546, 1338-1343.]
- [2] Panel of experts in clinical staging of non-surgical treatment of esophageal cancer. Clinical staging of non-surgical treatment of esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2010, 19(3): 179-180.[中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管癌的临床分期标准[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(3): 179-180.]
- [3] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [4] Steyerberg EW, Neville B, Weeks JC, et al. Referral patterns, treatment choices, and outcomes in locoregional esophageal cancer: a population-based analysis of elderly patients[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(17): 2389-2396.
- [5] Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group [J]. JAMA, 1999, 281(17): 1623-1627.
- [6] 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]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1167-1174.
- [7] Tougeron D, Hamidou H, Scotté M, et al. Esophageal cancer in the elderly: an analysis of the factors associated with treatment decisions and outcomes[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 510.
- [8] Wang YX, Zhu SC, Su JW, et al. Prognostic analysis of three-dimensional conformal radiotherapy for elderly patients with esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2010, 29(2): 131-143. [王玉祥, 祝淑钗, 苏景伟, 等. 老年人食管癌三维适形放射治疗疗效分析[J]. 中华老年医学杂志, 2010, 29(2): 131-134.]
- [9] Wang L, Han C, Zhu SC, et al. Dosimetry study on conventional and three dimensional conformal radiotherapy for esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2006, 15(3): 176-180.[王澜, 韩春, 祝淑钗, 等. 食管癌常规照射与三维适形放疗的剂量学研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(3): 176-180.]
- [10] Ji Y, Du X, Qiu G, et al. A phase I trial of S-1 with current radiotherapy in elderly patients with esophageal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(2): S168.
- [11] Yuan X, Tong JD, Yin XD, et al. TS-1 combined with three-dimensional conformal radiotherapy for treatment of advanced esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 20(18): 1644-1648.[袁昕, 童建东, 殷旭东, 等. 替吉奥联合三维适形放疗治疗中晚期食管癌的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 20(18): 1644-1648.]
- [12] Wang XQ, Cai J, Gu HF, et al. Clinical observation of radiotherapy combined with S-1 for elder patients with esophageal cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2013, 18(5): 434-437.[王向前, 蔡晶, 顾红芳, 等. 放疗同步联合替吉奥治疗老年食管癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(5): 434-437.]
- [13] Wang GM. Clinical observation of S-1 combined with three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of elderly patients with esophageal carcinoma during the same period[J]. Anhui Medical Journal, 2013, 34(7): 920-922.[王光明. 替吉奥联合三维适形同期放疗治疗老年食管癌的临床观察[J]. 安徽医学, 2013, 34(7): 920-922.]
- [14] Jiang XD, Dai P, Wu J, et al. S-1 combined with intensity modulated radiation therapy (IMRT) for elder patients with esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2012, 32(2): 130-133. [蒋晓东, 戴鹏, 吴瑾, 等. 替吉奥联合调强放疗治疗老年食管癌的临床研究[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(2): 130-133.]
- [15] Yang JC, Zhang YY, Wu WL, et al. S-1 combined with radiotherapy in the treatment of elderly patients with esophageal carcinoma[J]. Guide of China Medicine, 2013, 11(29): 458-459.[杨俊昌, 张玉亚, 吴伟莉, 等. 替吉奥同期化疗治疗老年性食管癌的临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(29): 458-459.]
- [16] Li XY, Bu XZ, Zhou C, et al. Clinical study of S-1 and 3-dimensional conformal radiotherapy for old patients with esophageal cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2013, 21(10): 2263-2265.[李向阳, 卜祥兆, 周冲, 等. 三维适形放射治疗联合替吉奥治疗老年食管癌的临床观察[J]. 现代肿瘤学, 2013, 21(10): 2263-2265.]
- [17] Gao L, Xu ZQ, Yi ZY, et al. Efficacy analysis of S-1 combined with radiotherapy for locally advanced esophageal cancer[J]. Cancer Research and Clinic, 2013, 25(11): 763-768.[高玲, 徐志巧, 弋振营. 替吉奥联合放疗治疗局部晚期食管癌疗效分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(11): 763-768.]
- [18] Zhang YX, Liu SY, Li JY, et al. Efficacy of gimeracil and

- oteracil potassium capsules on the treatment of elderly esophageal cancer with concomitant radiation therapy[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(9):686-688.[张永喜, 刘淑媛, 李君艳, 等. 老年食管癌替吉奥同期放疗的临床疗效观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(9):686-688.]
- [19] Zhang XQ, Xu Y, Chen MX. Intensity modulated radiation therapy combined with S-1 in the treatment of elderly patients with esophageal carcinoma[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2013, 22(21):2322-2323.[张信强, 徐燕, 陈明祥. 三维适形放疗联合替吉奥同步化疗治疗老年食管癌疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(21):2322-2323.]
- [20] Legislative Affairs Office of the State Council. Chapter 1 General Provisions. Law of the People's Republic of China on Protection of the Rights and Interests of the Elderly[M]. Beijing: China Legal Publishing House, 2013, 1-10.[国务院法制办公室. 第一章总则. 中华人民共和国老年人权益保障法[M]. 北京: 中国法制出版社, 2013, 1-10.]
- [21] Julian PTH, Sally G. Assessing risk of bias in included studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[EB/OL]. Available at: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm.
- [22] Gao XS, Wan J, Xiao ZF, et al. Treatment guideline of radiotherapy for Chinese esophageal carcinoma (draft)[J]. Chinese Journal of Cancer, 2010, 29(10):855-859.
- [23] Wang J, Yu JM, Jing SW, et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2013, 22(6):446-449.[王军, 于金明, 景绍武, 等. 食管鳞癌同期放化疗荟萃分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(6):446-449.]
- [24] Qiu EY, Zhao XY, Zhang XY, et al. Meta-analysis of concurrent versus sequential radiochemotherapy for esophageal cancer in Chinese population[J]. Journal of Wenzhou Medical College, 2013, 43(8):519-525.[邱恩毅, 赵喜悦, 张筱骅, 等. 同步与序贯放化疗治疗食管癌的 Meta 分析[J]. 温州医学院学报, 2013, 43(8):519-525.]
- [25] Wong R, Malhaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus[J]. Cochrane Data base Syst Rev, 2006, 1: CD002092.
- [26] Anderson SE, Minsky BD, Bains M, et al. Combined modality chemoradiation in elderly oesophageal cancer patients[J]. Br J Cancer, 2007, 96(12): 1823-1827.
- [27] Kawashima M, Kagami Y, Toita T, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(4):1112-1121.
- [28] Hiraki M, Tanaka M, Sato S, et al. A complete response in small cell carcinoma of the esophagus treated by s-1/cisplatin combined chemotherapy and radiotherapy[J]. J Gastrointest Cancer, 2010, 41(4):275-280.
- [29] Chang H, Shin SK, Cho BC, et al. A prospective phase II trial of S-1 and cisplatin-based chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer [J]. Cancer Chemothe Pharmacol, 2014, 73(4):665-671.
- [30] Takigawa N, Kiura K, Hotta K, et al. A phase I study of S-1 with concurrent thoracic radiotherapy in elderly patients with localized advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2011, 71(1): 60-64.
- [31] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine[J]. New Engl J Med, 2007, 357(18): 1810-1820.
- [32] Li XP, Zheng LZ, Zhang L, et al. Comparison of S-1 plus cisplatin versus FOLFOX4 regimens in the treatment for advanced gastric cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(3): 230-233.[李小平, 郑磊贞, 章莉, 等. 替吉奥联合顺铂与 FOLFOX4 方案治疗晚期胃癌的疗效比较[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(3):230-233.]
- [33] Boku N, Fukutomi A, Uesaka K, et al. JASPAC 01: Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15_suppl): 4008.
- [34] Maeda A, Boku N, Fukutomi A, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 in patients with resected pancreatic cancer: Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC-01) [J]. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(3):227-229.