

以手术为主的食管癌综合治疗的进展

杨弘, 傅剑华

杨弘, 傅剑华, 中山大学肿瘤防治中心 广东省广州市 510060
傅剑华, 教授, 主要从事胸部肿瘤包括: 食管癌、肺癌、纵隔肿瘤等的外科诊治及综合治疗的研究。

作者贡献分布: 本文由杨弘综述; 傅剑华审校。

通讯作者: 傅剑华, 教授, 510060, 广东省广州市东风东路651号, 中山大学肿瘤防治中心. fujh@sysucc.org.cn

收稿日期: 2012-08-28 修回日期: 2012-12-07

接受日期: 2012-12-17 在线出版日期: 2012-12-18

Progress in surgery-based multimodality therapy for resectable esophageal cancer

Hong Yang, Jian-Hua Fu

Hong Yang, Jian-Hua Fu, Department of Thoracic Oncology, Cancer Center, Sun Yat-Sen University; State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Fu, Professor, Department of Thoracic Oncology, Cancer Center, Sun Yat-Sen University; State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China. fujh@sysucc.org.cn

Received: 2012-08-28 Revised: 2012-12-07

Accepted: 2012-12-17 Published online: 2012-12-18

Abstract

The incidence of esophageal cancer is rather high in China. For patients with resectable esophageal cancer, surgery is the standard treatment. However, the overall survival of patients with locally advanced esophageal cancer remains low, which necessitates the development of multimodality therapies for this malignancy. Among currently available multimodality treatments, preoperative chemoradiotherapy followed by surgery is the most promising strategy in terms of improving the prognosis of advanced esophageal cancer. Postoperative chemotherapy or radiotherapy is also feasible for selected patients. The aim of this article is to provide a complete review of the current status of esophageal cancer treatment with the addition of chemotherapy and radiotherapy to the surgical management of resectable disease.

Key Words: Esophageal cancer; Treatment; Evidence-based medicine

Yang H, Fu JH. Progress in surgery-based multimodality

therapy for resectable esophageal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(35): 3471-3475

摘要

中国是食管癌的高发国家, 外科手术是我国食管癌的主要治疗手段, 但单纯手术对于中晚期食管癌的治疗效果不尽如人意。为了提高食管癌的疗效, 国内外学者进行了多种综合治疗模式的探索, 包括术前放疗、术前化疗、术后放疗等, 其中术前新辅助治疗的治疗模式特别引人关注, 术前新辅助治疗, 包括术前放化疗和术前化疗, 尤其是前者有望提高食管癌患者的预后。术后化疗、术后放疗在我国也有应用的经验, 本文拟对以手术为主的食管癌综合治疗的循证医学证据作一综述。

关键词: 食管癌; 手术; 循证医学

杨弘, 傅剑华. 以手术为主的食管癌综合治疗的进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(35): 3471-3475

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3471.asp>

0 引言

在我国, 手术是治疗食管癌的主要手段, 但局部晚期食管癌患者的预后不尽如人意, II A-III期的食管鳞癌单纯手术切除治疗的5年生存率仅为20.64%-34.00%^[1,2], 多数患者在手术后3年内出现转移或局部复发。中晚期食管癌单纯手术的不良预后促使医生们探索在治疗方案中加入放疗、化疗或放化疗, 但从目前的研究结果显示, 术前放疗^[3]未能提高食管癌患者的预后, 目前少有应用; 而术前放化疗和术前化疗, 尤其是前者有望提高食管癌患者的预后, 是当前研究的热点; 术后辅助治疗, 包括术后化疗或术后放疗虽然尚没有有力的循证医学证据支持其疗效, 但在临床实践亦有应用。本文拟对食管癌综合治疗近年的研究进展作一综述。

1 新辅助放化疗和新辅助化疗的理论基础

新辅助治疗有以下优点^[4]: (1)肿瘤血运完整, 有利于保持靶病灶局部化疗药物强度和氧浓度;

■背景资料

食管癌是全球第8大肿瘤疾病, 中国是食管癌高发国家。长期以来, 治疗以单纯手术为主, 但局部中晚期的食管癌疗效欠佳。促使医生们探索在治疗方案中加入放疗、化疗或放化疗。目前的研究结果显示, 术前放化疗和术前化疗, 尤其是前者有望提高食管癌患者的预后, 是当前研究的热点。

■同行评议者

张力为, 副教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

■相关报道

2012年荷兰的CROSS试验进一步明确了术前放化疗的疗效;术后辅助治疗,包括术后化疗或术后放疗虽然尚没有有力的循证医学证据支持其疗效,但在临床实践中亦有应用。

(2)术前患者耐受性较好,对比术后辅助治疗,术前新辅助治疗更容易完成;(3)可降低肿瘤病期,提高R0切除率;(4)早期消灭亚临床远处转移灶;(5)减少术中肿瘤种植转移;(6)术前放化疗还具有互相增敏的协同作用;(7)可作为肿瘤对化疗药物体内敏感性的评价。对于新辅助治疗过程中出现远处转移的食管癌患者,有的学者归咎于新辅助治疗延误手术切除的时机,导致出现病情进展,也有学者持不同观点^[5],认为新辅助治疗的2-3 mo内即出现远处转移的患者,即使首先采取手术的局部治疗手段,可能预后也不佳,新辅助治疗过程中的观察也可发现这部分患者,使其避免接受手术的创伤。多年的研究显示,病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率与安全性是影响和评价新辅助治疗疗效的两个关键因素。pCR是最为确切的评价食管癌综合治疗预后的独立因子, pCR患者的术后5年生存率可以提高到40%-60%^[6-8],影响安全性的因素主要是放疗及化疗不良与围术期死亡率,安全性的保证亦是提高预后的关键。

2 新辅助化疗

20世纪80年代开始多应用以顺铂、5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-Fu)为基础的术前联合化疗方案,目前已成为标准方案,有效率40%-58%^[9-13]。术前化疗一般为2-3个疗程, pCR率为2.5%-5.0%^[11,13,14],术前化疗与手术之间的间歇期为2-4 wk。

2011年, Sjoquist等^[15]报道的Meta分析,收集了1982-1995的10个随机研究($n = 1981$)比较新辅助化疗并手术与单纯手术的疗效,其中7个研究入组鳞癌患者,1个研究入组腺癌,另外2个研究鳞癌、腺癌患者都入组。该Meta分析选择2年生存率进行评价,结果表明,术前化疗可降低死亡风险(HR 0.87; 95%CI 0.79-0.96; $P = 0.005$),进一步分层分析显示,术前化疗可降低腺癌患者的死亡风险(HR 0.83; 95%CI 0.71-0.95; $P = 0.01$),但未能降低鳞癌患者的死亡风险(HR 0.92; 95%CI 0.81-1.04; $P = 0.18$)。这提示,术前化疗对于食管腺癌的患者疗效更为确切。关于围术期死亡率,该文献对比单纯手术组与新辅助化疗组之间的差异,结果显示,新辅助化疗并无增加患者的围术期死亡率。术前化疗具有不良反应较小,患者较易耐受,但对比术前放化疗,其有效率与病理完全缓解率均较低,因此,近年来较少见术前化疗的III期临床研究,更多的研

究关注术前放化疗的疗效。

进入20世纪90年代后期,随着紫杉醇、多西紫杉醇、伊立替康、奈达铂等新一代化疗药物的开发应用,亦应用于食管癌的新辅助化疗。Pollee等^[16]的II期临床试验中,运用紫杉醇+DDP(紫杉醇180 mg/m² i.v.d. d1和DDP 60 mg/m² i.v.d. d1 每14 d)的新辅助化疗方案治疗50例食管癌患者(47例鳞癌,3例腺癌),II A期1例,II B期16例,III期21例,12例分期不详,患者接受3疗程化疗,有效的患者再接受3疗程化疗,之后接受手术,结果显示,化疗有效率为59%, MST为20 mo,1年生存率68%,3年生存率30%。

3 新辅助放化疗

近年来,食管癌的术前放化疗越来越受关注。从治疗后的pCR率来评价,术前放化疗的疗效优于术前化疗,目前的研究表明,术前放化疗的pCR率可以达到20%-35%^[17]。

2011年Sjoquist等^[15]的Meta分析也比较了新辅助放化疗并手术与单纯手术的疗效,收集了1983-2004的12个随机研究($n = 1854$),其中7个研究入组鳞癌患者,1个研究入组腺癌,另外5个研究鳞癌、腺癌患者都入组。该文献结果表明,术前放化疗可降低死亡风险(HR 0.78; 95%CI 0.70-0.88; $P < 0.0001$),提高2年生存率8.7%。进一步分层分析显示,术前放化疗既可降低腺癌患者的死亡风险(HR 0.75; 95%CI 0.59-0.95; $P = 0.02$),但也能降低鳞癌患者的死亡风险(HR 0.80; 95%CI 0.68-0.93; $P = 0.004$)。由此可见,对于食管鳞癌,术前放化疗的疗效优于术前化疗,而且该Meta分析选择了2年生存率进行评价,如果应用3年或5年生存率,术前放化疗的优势可能更为明显。关于围术期死亡率,该文献对比单纯手术组与新辅助放化疗组之间的差异,结果显示,新辅助放化疗并无增加患者的围术期死亡率。然而,目前对术前放化疗疗效的评价,分析依据主要来源于20世纪90年代的临床研究,仅反映当时的诊治水平,普遍存在以下问题:术前分期不准确,缺乏食管超声内镜、胸腹CT、PET/CT等有效手段;入组条件未限制分期,新辅助治疗可能对于局部晚期食管癌患者的作用更大;化疗方案多为顺铂联合5-Fu等传统药物,放疗技术多为常规照射,各研究之间放疗剂量各异;各研究之间手术方式不同,缺乏对区域淋巴结清扫的重视。目前从检查手段、化疗药物、放疗技术、外科技术都有很大的发展,亟待新的高

质量的临床研究进一步明确术前放化疗的作用。

荷兰2004年启动的术前放化疗并手术与单纯手术治疗食管癌和食管胃交界癌的III期随机对照临床研究(CROSS研究)^[18], 该项目共随机入组368例T2-3N0-1M0期的患者, 最终纳入分析366例, 腺癌275例, 鳞癌84例, 大细胞癌7例, 术前放化疗组采用泰素+卡铂每周方案化疗, 同期放疗, 总剂量41.4 Gy. 该研究结果显示: 术前放化疗组的pCR率为29%, R0切除率为92%, 而单纯手术组仅为69%, 术前放化疗组的中位生存期明显长于单纯手术组(49.4 mo vs 24.0 mo), 术前放化疗组的总生存优于单纯手术组(HR 0.657; 95%CI 0.495-0.871; $P = 0.003$). 两组患者的术后并发症发生率没有明显差异, 最常见的是肺部并发症(试验组46%; 对照组44%), 吻合口瘘的发生率分别是: 试验组22%, 对照组30%. 两组患者的围术期死亡率也没有明显差异(试验组6%, 对照组7%).

中山大学肿瘤防治中心自2007年开展III期随机对照临床研究^[19], 合作中心包括: 上海交通大学附属胸科医院、上海复旦大学附属肿瘤医院、天津肿瘤医院、汕头大学附属肿瘤医院、浙江省肿瘤医院、浙江省台州医院和四川省肿瘤医院. 入组II B、III期胸段食管鳞癌患者, 随机分组为试验组(术前放化疗组)与对照组(单纯手术组). 试验组术前放化疗方案: 去甲长春花碱联合顺铂化疗, 同期采用常规分割放疗2.0 Gy/d, 5 d/wk, 总量40 Gy. 放化疗结束4-6 wk后, 施行三切口食管癌切除术. 对照组患者直接接受手术. 该项目2011年中期分析主要评价术前放化疗并手术的近期疗效与安全性, 结果显示, 已入组患者123例, 试验组54例, 对照组69例. 术前放化疗并手术的近期疗效十分确切, 试验组术前放化疗的临床有效率(PR+CR)高达90.7%, 试验组的R0切除率高于对照组(96.0% vs 85.5%, $P = 0.015$), 病理完全缓解率为29.6%. 术前放化疗对患者有明显的降期疗效. 生存分析结果显示, 术前放化疗有延长总生存与无瘤生存的趋势, 随着该研究的进一步开展, 有望取得阳性结果. 此次中期分析结果也证实了术前放化疗方案的安全性, 术前放化疗并没有增加试验组的围术期并发症发生率, 全组患者均没有出现治疗期间死亡.

总之, 术前放化疗并手术的治疗模式有望提高局部晚期食管癌的预后, 关键在于如何提高pCR率与控制围术期死亡率.

4 术前新辅助治疗的原则

针对我国食管鳞癌高发的实际情况, 由中国抗癌协会食管癌专业委员会2011编辑出版的《中国食管癌规范化诊治指南》中提出以下建议^[20]: 治疗前临床分期为T3N0M0、T1-T2伴淋巴结转移、T3-T4伴或不伴淋巴结转移的可切除的胸段食管癌患者尤其是鳞癌患者, 可采用术前放化疗, 但如何在治疗前能预先识别病人的治疗效应, 即实现个体化治疗, 有待于分子生物学或相关基因的研究. 鉴于术前化疗的作用尚无定论, 建议有条件的单位可以开展临床试验以明确其作用.

术前放化疗方案推荐: 铂类(顺铂、奈达铂、草酸铂)、5-Fu/卡培他滨、长春瑞滨、紫杉醇/多西紫杉醇, 2药联合, 3 wk重复1次, 共2个疗程; 同期进行放疗, 放射剂量: CTV剂量40 Gy(36-46 Gy).

术前放化疗中治疗相关的急性毒性来自照射区内部(如食管和胃黏膜、肺、心脏)和外部(如骨髓)快速分裂细胞的生物学效应. 血液系统毒性是最常见的毒性, 其主要是影响治疗的时限, 基本上为可逆性毒性, 同时应注意肺、食管、心脏的毒性.

因此, 由中国抗癌协会食管癌专业委员会2011编辑出版的《中国食管癌规范化诊治指南》, 已把术前新辅助治疗提到重要的地位,

5 术后辅助化疗

术后辅助化疗的机制是消除根治性手术后残留在食管癌患者体内的微小转移灶, 预防其局部复发与远处转移. 既往研究多采用顺铂联合5-Fu的化疗方案, 手术与化疗的间歇约为3-4 wk, 约为2-4疗程.

2012年毛伟敏等^[21]的Meta分析比较了手术并辅助化疗与单纯手术的疗效, 收集了1996-2010的9个随机研究, 其中6个研究入组鳞癌患者, 另外3个研究鳞癌、腺癌患者都入组. 该文献结果表明, 辅助化疗可延长患者的3年无进展生存(RR 1.225; 95%CI 1.012-1.482; $P = 0.037$), 但并未提高患者的3年、5年生存率. Ando等^[22]的JCOG9204研究比较手术并两程PF方案辅助化疗与单纯手术的疗效, 总共入组242例食管鳞癌患者, 结果显示, 辅助化疗组的5年无瘤生存率高于单纯手术组(55% vs 45%, $P = 0.037$), 而5年生存率两组差异无统计学意义(61% vs 52%, $P = 0.13$), 进一步分层分析发

■同行评价

本文对我国目前食管癌的综合治疗现状进行综述, 具有一定的临床参考价值.

现, 术后辅助化疗无法使区域淋巴结阴性的食管癌患者生存获益, 提示区域淋巴结转移的患者更可能从辅助化疗中获益. Ando等^[23]随后开展的JCOG9907研究比较新辅助化疗并手术与手术并辅助化疗的疗效, 化疗方案均为两程PF方案, 入组330例II/III期胸段食管鳞癌患者, 结果显示, 术前化疗组的5年生存率优于术后化疗组(55% vs 43%; HR 0.73; 95%CI 0.54-0.99; $P = 0.04$).

6 术后辅助放疗

局部区域淋巴结复发是食管癌术后的主要失败模式. 因此, 许多学者寄望于术后辅助放疗能控制局部复发. 毛伟敏等^[21]的Meta分析也比较了手术并辅助放疗与单纯手术的疗效, 收集了2003-2010的7个对照研究, 其中5个研究入组鳞癌患者, 另外2个研究鳞癌、腺癌患者都入组. 该文献结果显示, 辅助放疗组的3年死亡风险高于单纯手术组(RR 0.935; 95%CI 0.879-0.994; $P = 0.033$), 两组的5年生存率差异没有统计学意义(RR 0.998; 95%CI 0.821-1.188; $P = 0.897$). Chen等^[24]回顾性分析了福建省肿瘤医院1 715例食管癌患者, 均接受食管癌切除与三野淋巴结清扫术, 其中1 277例接受单纯手术, 438例接受手术并辅助放疗, 放疗总剂量为50 Gy, 常规分割25次. 结果显示: 两组患者的总生存差异没有统计学意义. 但亚组分析研究发现, 在合并不良预后因素(包括: 3个以上区域淋巴结转移、III/IV期、肿瘤巨大或深度浸润)的患者之中, 辅助放疗组的预后优于单纯手术组. 这提示, 对于高危患者, 辅助放疗可能改善其预后, 但有待于前瞻性随机对照研究进一步探索.

7 结论

对于局部可手术的食管癌治疗, 术前新辅助化疗或术前放化疗均有使患者显著获益的证据, 但新辅助放化疗可使病人获益更多; 而且新辅助放化疗对鳞癌和腺癌病人均可获益, 而新辅助化疗仅对腺癌病人有利. 可见, 对于95%以上的食管癌为鳞癌的中国, 推动开展术前放化疗并手术的治疗模式, 患者的获益将更大.

本文所引用的研究资料多开始于1994年以前, 因此诊断、分期、治疗和疗效评价的方法仅反映那一时期的临床实践. 目前临床研究计划中所关注的重要问题, 如效应大小的论证、统计学分析方法、样本大小和研究持续时间等

问题在那一时期并未严格应用. 尽管Meta分析已包含了独立估计作为敏感性检验, 但结论的可靠性有待于更加严格的、大样本量的临床随机对照研究加以验证.

治疗前应用CT、PET/CT、食管超声内镜进行更准确的分期; 加强食管癌预后及预测因子的分子生物学研究, 筛选出对放化疗敏感的合适的患者; 选择化疗活性更强的新一代的药物, 应用现代的放疗技术, 减少其不良反应; 充分的术前准备, 手术质量的严格控制, 加强围术期并发症的预防, 保障手术安全, 以上措施均有望进一步提高术前综合治疗的疗效. 我国属于食管癌高发国家, 与西方国家的食管癌相比, 在病因及发病学、病理类型、手术方式等诸多方面都有很大差异, 我们必须加快开展高质量的临床研究, 积累自己的经验, 探索出有中国特色的治疗模式, 提高我国食管癌的治疗水平.

8 参考文献

- 1 平育敏, 张毓德, 杜喜群, 张慕纲, 严嘉顺, 王其彰, 张明道, 李文起, 宋玉忱, 白世祥, 王福顺, 李保庆, 王增林, 孟宪利, 刘俊峰, 何明, 王瑞. 食管癌和贲门癌20000例外科治疗经验. 中国首届国际食管癌学术会议暨第七届全国食管癌学术会议论文集 2005: 167-171
- 2 邵令方, 高宗人, 许金良, 陈明耀, 程金华, 务森, 闫明, 王国磊, 王文光, 陈宇航, 李冰, 刘先本, 何山宏, 邢文群, 秦子敏. 食管癌和贲门癌的外科治疗15707例总结-附河南省食管癌的防治研究概况. 中国首届国际食管癌学术会议暨第七届全国食管癌学术会议论文集 2005: 40-45
- 3 Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Lanois B, Nygaard K, Parmar MK, Rousell A, Spilopoulos G, Stewart G, Tierney JF, Wang M, Rhugang Z. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001799
- 4 Campbell NP, Villalobos VM. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3793-3803
- 5 Hyngstrom JR, Posner MC. Neoadjuvant strategies for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101: 299-304
- 6 Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, Wang H, Goldberg M. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4330-4337
- 7 Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urbani SG, Zahurak M. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1118-1123
- 8 Vallböhmer D, Hölscher AH, DeMeester S, DeMeester T, Salo J, Peters J, Lerut T, Swisher SG, Schröder W, Bollschweiler E, Hofstetter W. A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for ypT0N0M0R0 esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;

- 252: 744-749
- 9 Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992; 127: 1446-1450
- 10 Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 210-217
- 11 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-1984
- 12 Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, Zaninotto G, Bonavina L, Peracchia A. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001; 91: 2165-2174
- 13 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-1733
- 14 Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 274-279
- 15 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebbski V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-692
- 16 Poley MB, Tilanus HW, Eskens FA, Hoekstra R, Van der Burg ME, Siersema PD, Stoter G, Van der Gaast A. Phase II study of neo-adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin given every 2 weeks for patients with a resectable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 2003; 14: 1253-1257
- 17 Geh JJ, Crellin AM, Glynne-Jones R. Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 338-356
- 18 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: 2074-2084
- 19 杨弘, 傅剑华, 刘孟忠, 方文涛, 王家明, 陈于平, 陈志坚, 相加庆, 杨焕军, 毛伟敏, 郑晓, 朱成楚, 孔敏, 韩泳涛, 李涛. 术前放化疗并手术与单纯手术治疗局部晚期食管鳞癌的多中心随机对照临床研究. *中华医学杂志* 2012; 92: 1028-1033
- 20 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南. 第1版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 99-104
- 21 毛伟敏, 程蕾. 食管癌术后辅助治疗的Meta分析. *肿瘤学杂志* 2012; 18: 94-99
- 22 Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4592-4596
- 23 Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, Nakamura T, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Ikeda K, Kanda T, Tsujinaka T, Nakamura K, Fukuda H. 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). *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 68-74
- 24 Chen J, Zhu J, Pan J, Zhu K, Zheng X, Chen M, Wang J, Liao Z. Postoperative radiotherapy improved survival of poor prognostic squamous cell carcinoma esophagus. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 435-442

编辑 李军亮 电编 闫晋利