

# 食管癌药物治疗的研究进展

李向柯, 樊青霞

## ■背景资料

本文主要介绍食管癌新辅助治疗、辅助治疗、根治性化疗以及靶向药物联合化疗的临床研究进展, 结合2012年NCCN指南和ASCO有关食管癌临床试验, 为临床制定合理的食管癌综合治疗方案和如何选择辅助药物提供参考。

李向柯, 樊青霞, 郑州大学第一附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450052

李向柯, 在读研究生, 主要从事恶性肿瘤基础与临床的研究。

河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201203011

作者贡献分布: 文献检索、资料分析由李向柯完成; 论文撰写由李向柯与樊青霞共同完成; 审校由樊青霞完成。

通讯作者: 樊青霞, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肿瘤科。fqx2243@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-08-28 修回日期: 2012-12-04

接受日期: 2012-12-17 在线出版日期: 2012-12-18

## Progress in medication treatment of esophageal cancer

Xiang-Ke Li, Qing-Xia Fan

Xiang-Ke Li, Qing-Xia Fan, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: the Medical Science and Technology Foundation of Henan Province, No. 201203011

Correspondence to: Qing-Xia Fan, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jiangdong East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. fqx2243@yahoo.com.cn

Received: 2012-08-28 Revised: 2012-12-04

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

## Abstract

Esophageal cancer is one of the common malignant tumors. Multimodality treatment (including surgery, chemotherapy and radiotherapy) of esophageal cancer has become a consensus. Although there is currently no standard treatment, neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery and postoperative adjuvant radiotherapy or chemotherapy based on risk factors, such as positive surgical margin and lymph node metastasis, and definitive chemoradiotherapy when inoperable, has been recommended by the NCCN Guidelines. In recent years, clinical trials show that targeted drugs can further improve the prognosis of esophageal cancer. How to choose chemotherapy drugs and develop reasonable treatment modality has become a hotspot of clinical research. This article aims to review recent progress in medication treatment of esophageal cancer.

## ■同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

**Key Words:** Esophageal cancer; Neoadjuvant therapy; Adjuvant therapy; Definitive Chemoradiotherapy

Li XK, Fan QX. Progress in medication treatment of esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3482-3487

## 摘要

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 临床应用手术、化疗及放疗等相结合的综合治疗模式治疗食管癌已成为共识, 尽管还没有标准的治疗方案, 但术前行新辅助放化疗, 再手术(三联治疗), 其中术后切缘阳性、淋巴结转移等高危因素者, 积极行术后辅助治疗, 不能手术者可行根治性放化疗, 已成为NCCN指南推荐的综合治疗模式。近年来, 临床试验研究证实靶向药物能进一步改善食管癌的预后。如何选择化疗药物、制定合理的治疗模式成为临床研究的热点, 本文就食管癌药物治疗的临床研究进展作一综述。

**关键词:** 食管癌; 新辅助治疗; 术后辅助治疗; 根治性放化疗

李向柯, 樊青霞. 食管癌药物治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(35): 3482-3487

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3482.asp>

## 0 引言

食管癌是我国常见的恶性消化系肿瘤之一, 2008年WHO资料显示, 中国食管癌发病率为16.7/10万, 居全国各类恶性肿瘤第5位, 死亡率为13.4/10万, 居第4位。食管癌早期症状不典型, 确诊时多数进入中晚期, 以手术为主的综合治疗策略已成为共识, 手术切除的5年生存率维持在30%左右<sup>[1,2]</sup>。多项临床试验显示食管癌可以从新辅助治疗中临床获益, 但对于行根治性切除的食管癌患者, 能否从术后辅助治疗中获益, 尚存在争议, 术后存在切缘阳性、淋巴结转移等高危因素者, 建议积极行术后辅助放化疗。结合2012年食管癌NCCN指南和ASCO有关食管癌

的临床研究, 对食管癌临床药物的研究进展作一简述.

## 1 新辅助治疗的临床依据

TNM分期是决定食管癌临床治疗方案的主要依据之一, 2012年NCCN和国内食管癌规范化指南推荐EUS联合PET-CT可以提高临床分期的准确性, EMR有助于指导早期食管癌分期. 对于局部中晚期食管癌. 近年来, 多项随机的III期临床试验和Meta分析表明新辅助治疗: (1)术前控制原发灶, 缩小原发肿瘤体积, 降低肿瘤临床前分期, 尤其是N分期, 近而提高R0切除率; (2)提高术后病理完全缓解率, 术前尽可能控制和消除微小或隐匿性远处转移灶, 延长生存期; (3)有利于指导术后辅助药物的选择. 另一方面, 应该注意的是新辅助治疗有可能错过切除局部病灶的最佳时机, 尤其是治疗失败后造成转移范围扩大.

## 2 新辅助治疗的药物选择

**2.1 新辅助化疗联合放疗药物的选择** 2012年NCCN指南推荐新辅助放化疗的主要化疗药物方案: 1级证据支持, 顺铂/氟尿嘧啶(5-FU或卡培他滨)、紫杉醇/卡铂(I类证据); 2A级证据, 顺铂/紫杉醇、奥沙利铂/氟尿嘧啶(5-FU或卡培他滨); 2B级证据, 卡铂/5-FU、伊立替康/顺铂、多西他赛或紫杉醇/氟尿嘧啶(5-FU或卡培他滨)、奥沙利铂/多西他赛/卡培他滨.

自1992年Herskovic等<sup>[3]</sup>报道食管癌术前放化疗的临床研究以来, 新辅助放化疗临床获益得到越来越多的试验支持. 基于2项随机的III期临床试验肯定了术前应用顺铂/氟尿嘧啶方案化疗联合放疗的临床获益, 首先是Bedenne等<sup>[4]</sup>报道的多中心、随机临床试验, 试验组术前接受顺铂/氟尿嘧啶方案化疗联合放疗, 对照组单纯手术, 中位随访时间分别为16 mo和11 mo( $P = 0.01$ ), 1、2、3年生存率分别为52%、37%、32%, 对照组为44%、26%、6%, 显示食管腺癌患者接受术前放化疗有较好的生存优势. CAL-GB9781试验研究评价顺铂与氟尿嘧啶联合同步放疗的三联治疗对照单纯手术治疗 I-III期食管癌(鳞癌或腺癌), 中位随访6年, 结果显示试验组与对照组的中位生存期4.48年和1.79年, 5年生存率(39% vs 16%), 提示新辅助放化疗联合手术的三联治疗有可能是局部晚期食管癌患者的标准治疗方案<sup>[5]</sup>. 但FFCD9901试验表明, 对于局限

的I和II期食管癌, 与单纯手术相比, 术前给予顺铂/氟尿嘧啶方案化疗联合放疗再手术并不能延长总生存, 却能增加术后死亡率<sup>[6]</sup>.

来自澳大利亚胃肠道肿瘤研究组的一项Meta分析中入选10个随机新辅助放化疗对比单纯手术试验, 共计1 209例, 2年生存率绝对值提高13%, 表明新辅助放化疗可以明显临床获益<sup>[7]</sup>. 该研究组更新的Meta分析结果同样表明: 新辅助放化疗的生存获益(HR 0.78, 95%CI 0.70-0.88,  $P < 0.0001$ ), 尚未确定新辅助放化疗相对于新辅助化疗的生存优势(HR 0.83, 95%CI 0.71-0.95,  $P = 0.01$ ), 仍需要进一步的多中心、大样本临床试验予以证实<sup>[8]</sup>. 还有一些Meta分析也显示出新辅助放化疗再手术可以明显降低3年死亡率, 减少局部复发, 并能降低肿瘤分期, 延长生存期, 表明新辅助放化疗可以明显临床获益<sup>[9,10]</sup>.

其他可供选择的一线药物还包括卡铂/紫杉醇, CROSS试验肯定该方案联合放疗治疗可切除的食管癌和食管胃结合部癌的临床获益, 与单纯手术组比较, 试验组可以提高R0切除率(92% vs 65%), 延长中位生存期(49 mo vs 26 mo), 1、2、3年生存率分别为82%、67%、59%, 而对照组依次为70%、52%、48%, 总生存优于手术组<sup>[11]</sup>. Ruppert等<sup>[12]</sup>在2012年的ASCO会议上报道卡铂/紫杉醇方案进行新辅助的临床疗效, 结果显示该方案是可以耐受的, 且不良反应发生率较氟尿嘧啶/顺铂方案组有优势, 但两方案疗效差异未见相关报道.

近年来, 抗肿瘤新药如S-1、多西他赛、伊立替康、奥沙利铂等药物在食管癌新辅助治疗中也取得了较好的效果. Emi等<sup>[13]</sup>研究表明, 多西他赛/顺铂/氟尿嘧啶联合放疗, 进行术前新辅助放化疗, 耐受性好, 治疗总有效率86%(完全缓解57%, 部分缓解29%), 有更高的病理完全缓解率, 值得临床进一步研究. 该项研究结果与Eislerer等<sup>[14]</sup>进行的II期临床研究结果相似, 提示该方案进行新辅助治疗, 是安全、可行、有效的.

2012年ASCO会议上, Yu等<sup>[15]</sup>报道的一项II期临床试验评估S-1/顺铂为基础的化疗联合放疗在局部晚期可切除的食管鳞癌中的疗效和安全性, 结果令人鼓舞, 中位随访34.6 mo, 预计OS和PFS将分别得到56.5%和45.9%, 并且有更高的病理完全缓解率, 临床获益优于传统的5-FU/顺铂为基础的方案, 将进入III期临床研究进一步证实其生存优势.

**2.2 围手术期新辅助化疗药物的选择** 2012年

### ■ 研发前沿

鉴于西方国家食管癌病理类型以腺癌为主, 而中国绝大多数为鳞癌, 因此, NCCN指南并不完全适用于国内临床实践.

## ■同行评价

本文对食管癌的术前、术后化疗方案、新辅助化疗、化疗+放疗的药物治疗方案进行了详细综述,引用循证医学证据,反映了当前的学术动态,对临床工作具有一定的指导意义。

NCCN指南建议围手术期化疗仅适用于食管下段和食管胃结合部腺癌,推荐ECF方案或ECF改良方案术前和术后辅助化疗(I类证据支持)。

ECF方案(表阿霉素/顺铂/氟尿嘧啶)在围手术期化疗的临床获益是基于英国开展的III期试验(MAGIC试验)研究结果,试验组在术前和术后给予ECF方案化疗3周期,对照组单独手术,5年生存率(36% vs 23%),研究表明ECF方案化疗提高可切除食管下段和食管胃结合部腺癌的总生存期和无疾病生存率<sup>[16]</sup>。

顺铂/氟尿嘧啶方案围手术期化疗也得到临床试验的支持,MRCOE02试验纳入802例可切除食管癌患者(鳞癌或腺癌),随机分为试验组接受5-FU/DDP方案术前化疗联合手术,对照组单纯手术,2年随访结果显示:2组R0切除率(60% vs 54%,  $P < 0.0001$ ),并显示出3.5 mo的生存优势(16.8 mo vs 13.3 mo,  $P = 0.003$ )<sup>[17]</sup>。长期随访结果6年OS及DFS均优于单纯手术组,亚组分析显示无论腺癌和鳞癌均有生存获益<sup>[18]</sup>,与INT0113试验结论不同,可能与入组的患者病理类型有关,还需要大样本的随机对照试验进一步证实。最近法国的一项III期临床研究(FFCD9703试验),入组224例可切除的食管下段和食管胃结合部腺癌,随机分为术前接受5-FU/DDP方案再手术组和单独手术组,术前化疗有效者再进行术后化疗3或4周期,中位随访时间5.7年,试验组5年DFS为(34% vs 19%),5年OS(38% vs 24%),表明5-FU/DDP方案围手术期化疗能提高可根治性切除的食管下段和食管胃结合部腺癌的DFS和OS<sup>[19]</sup>。

围手术期化疗显示出较好的生存优势,为进一步评价局部晚期食管癌新辅助化疗和术后辅助化疗的临床疗效,日本开展了JCOG9907试验,入组II/III期食管鳞癌患者330例,化疗方案(5-FU每天800 mg/m<sup>2</sup> d1-5和DDP 80 mg/m<sup>2</sup> d1, q3W),随机分为2组,新辅助化疗组术前化疗2周期,然后手术,术后化疗组先行根治性手术,再辅助化疗2周期。结果显示新辅助化疗组对比术后化疗组5年OS有明显生存优势(55% vs 43%,  $P = 0.04$ ),基于此项研究结果,日本推荐术前顺铂/氟尿嘧啶方案联合手术成为食管癌II-III期鳞癌患者的新的标准治疗方案<sup>[20]</sup>。

其他可供选择的新辅助化疗方案还有依托泊苷/顺铂,一项III期临床试验<sup>[21]</sup>,入组169例食管鳞癌,随机分为2组,一组接受2-4周期依托泊苷/顺铂方案化疗再手术,对照组单纯手术,初步

的研究结果,中位OS(16 mo vs 12 mo),2年生存率(42% vs 30%),长期随访结果5年OS(26% vs 17%,  $P = 0.03$ ),结果表明依托泊苷/顺铂方案术前化疗可以提高食管鳞癌的OS。

2.3 诱导化疗序贯新辅助放化疗的药物选择 此类新辅助治疗模式的III期临床试验研究还较少,根据已有报道的临床试验结果,主要可供选择的有效药物包括顺铂、氟尿嘧啶、紫杉醇、多西他赛、伊立替康、S-1等,2012版NCCN指南推荐伊立替康/顺铂、紫杉醇/顺铂、多西他赛/顺铂、氟尿嘧啶/顺铂、氟尿嘧啶/紫杉醇(均为2A级证据)。

Stahl等<sup>[22]</sup>进行的一项针对食管下段和贲门腺癌的III期试验,对照组采用顺铂/氟尿嘧啶/亚叶酸钙方案诱导化疗再手术,试验组同方案诱导化疗后序贯同步放化疗、再手术。试验组显示出较高的病理缓解率(15.6% vs 2.0%),3年生存率从27.7%提高到47.7%,尽管没有得到统计学的差异,但有延长生存期的优势,与另一项III期试验结果相似<sup>[23]</sup>。

伊立替康/顺铂诱导化疗序贯该方案联合放疗的临床疗效也得到一些临床试验的支持,Rivera等<sup>[24]</sup>进行的一项II期临床评估术前伊立替康/顺铂方案诱导化疗序贯放化疗再手术治疗可切除的食管胃结合部癌和胃癌的临床疗效,结果显示R0切除率65%,2年生存率35%,出现III-IV级不良反应可以耐受,显示出该方案较好的生存获益和耐受性。Ilson等<sup>[25]</sup>进行的II期临床研究伊立替康/顺铂方案诱导化疗联合放化疗再手术治疗可切除的食管癌的临床疗效,在可评价的55例患者中,结果显示试验组R0切除率69%,中位OS 31.7 mo, PET评价诱导化疗有效者, PFS和OS较无效者都有所延长。

在2012年ASCO会议上,一项II期临床试验评价S-1/奥沙利铂方案诱导化疗联合新辅助放化疗治疗可切除食管癌的疗效,试验组与对照组的2年DFS分别为63.8%和55.2%( $P = 0.626$ ), OS(70.1% vs 62.6%,  $P = 0.515$ ),结果表明增加S-1/奥沙利铂方案诱导化疗并没有显示临床获益<sup>[26]</sup>。

## 3 术后辅助治疗的药物选择

3.1 术后辅助化疗 多数学者认为手术后是否需要进行辅助治疗主要取决于组织病理学类型,手术切缘、淋巴结转移情况以及术前是否接受新辅助治疗等。NCCN指南推荐术后辅助化疗的



常用方案为DDP/5-FU、DDP/CF/5-FU、DDP/PTX(或TXT), 一般用4-6周期。术前曾接受化疗或化放疗者, 术后需要根据癌残留程度判断术前化疗或化放疗的有效性, 再决定是用原治疗方案或更换新方案进行术后辅助治疗。

日本JCOG9204试验表明, 顺铂/氟尿嘧啶方案术后辅助化疗能够降低食管鳞癌患者的复发率。辅助化疗组的5年OS为61%, 单纯治疗组为52%, 虽然差异无统计学意义( $P = 0.13$ ), 但也有一定的提高, 辅助化疗有一定的生存优势<sup>[27]</sup>。Armanios等<sup>[28]</sup>研究认为食管及食管胃交界部腺癌根治术后患者给予紫杉醇/顺铂方案辅助化疗4个周期, 2年OS为60%, 明显高于历史对照, 需要III期临床试验进一步研究。

3.2 术后辅助放化疗 NCCN指南推荐的方案是5-FU/LV( I类证据), 还可以选择的方案包括DDP/5-FU、多西他赛/顺铂、紫杉醇/卡铂等。

美国西南肿瘤协作组INT0116临床试验肯定了术后放化疗的价值, 术后治疗组采用5-Fu/LV方案联合放疗, 此研究显示3年的总生存率治疗组较观察组明显提高, 分别为50%和41%( $P = 0.005$ ), 无病生存率(48% vs 31%,  $P < 0.001$ ), 基于该研究, NCCN指南推荐其作为胃部和胃食管结合部癌切除术后新的标准治疗方案<sup>[29,30]</sup>。Kofoed等<sup>[31]</sup>进一步研究食管胃结合部腺癌根治性手术切除后, 辅助放化疗的疗效, 结果显示辅助放化疗组的3年生存率与单纯手术组分别为37%和24%, 中位生存期较单纯手术组延长10 mo(26 mo vs 16 mo), 控制混杂效应年龄和淋巴结因素后, 只在术后淋巴结阳性的患者有统计学意义, 表明食管胃结合部癌根治性术后淋巴结阳性的患者给予放化疗是合理的选择。

#### 4 根治性放化疗

2012年NCCN指南推荐根治性放化疗的主要化疗药物方案: 1级证据支持, 顺铂/氟尿嘧啶(5-FU或卡培他滨); 2A级证据, 奥沙利铂/氟尿嘧啶(5-FU或卡培他滨)、顺铂/紫杉醇或多西他赛; 2B级证据, 卡铂/紫杉醇、多西他赛或紫杉醇/氟尿嘧啶(5-FU或卡培他滨)、奥沙利铂/多西他赛/卡培他滨, 联合放疗剂量50.0-50.4 Gy。

近年的研究主要以顺铂或氟尿嘧啶为基础方案联合放疗进行研究<sup>[32,33]</sup>, 表明对于局部晚期食管癌, 根治性放化疗是可以耐受的, 可以作为手术的替代治疗。基于RTOG8501试验和INT0123试验的研究结果, 更新NCCN指南推荐

的食管癌根治性放化疗标准方案为顺铂/氟尿嘧啶方案联合放疗剂量50.4 Gy。

#### 5 靶向治疗药物

多项研究证实表皮生长因子受体2(epidermal growth factor receptor-2, HER2)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等与食管癌的预后关系密切。基于ToGA试验结果, 推荐曲妥珠单抗联合顺铂/氟尿嘧啶方案治疗HER2/neu阳性的局部晚期食管胃结合部癌和胃癌的新的标准方案<sup>[34]</sup>。另外, 多项II期临床试验评价靶向治疗药物西妥昔单抗、曲妥珠单抗、吉非替尼、贝伐单抗等在晚期食管癌的疗效和安全性<sup>[35-38]</sup>, 仍需要多中心的III期临床试验进一步研究证实。

在2012年的ASCO会议上, 多项I期和II期临床研究评价靶向药物联合新辅助放化疗和新辅助化疗的临床疗效。FFCD-PRODIGE3试验评价西妥昔单抗联合5-FU/顺铂方案(5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, d1-4和DDP 40 mg/m<sup>2</sup>, d1)联合放疗治疗可手术切除的局部晚期食管癌的有效性和安全性, 结果显示中位OS 15.7 mo, 中位无复发时间13.7 mo, 可能与化疗的剂量有关, 并没有增加病理缓解率, 因此不建议进行III期临床研究<sup>[39]</sup>。Baruch等<sup>[40]</sup>进行的一项前瞻性I b/II期临床试验评价西妥昔单抗联合术前放化疗5-FU/顺铂方案(5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>, d1-5和DDP 100 mg/m<sup>2</sup>, d1)治疗可手术切除的局部晚期食管癌, 初步结果显示R0切除率24%, 病理完全缓解率32%, 增加西妥昔单抗联合标准放化疗是安全和有效的, 有更高的R0切除率、病理完全缓解率和局部控制率, 鳞癌获益更大, 仍需III期临床试验进一步研究。另一项评价帕尼单抗联合新辅助放化疗(顺铂/多西他赛方案联合放疗)联合手术治疗局部晚期食管远端腺癌患者的II期临床研究, pCR 32.8%, 近似pCR 22.4%, 结果表明该方案是有效的、可行的, 值得进一步研究<sup>[41]</sup>。

#### 6 结论

新辅助和术后辅助治疗的临床研究结果不尽相同, 可能与入组病理类型、分期、治疗方案、样本大小等因素有关, 但新辅助放化疗联合手术在局部中晚期食管癌临床获益得到越来越多的证据支持, 鉴于西方国家食管癌病理类型以腺癌为主, 而中国绝大多数为鳞癌。因此, NCCN指南并不完全适用于国内临床实践, 期待国内

更多的随机对照临床研究, 进一步探究靶向药物联合放化疗的疗效, 提供更多的循证医学依据, 以期不断完善中国版的食管癌规范化指南, 更好的指导临床药物选择和制定合理的综合治疗方案, 不断提高食管癌的临床治疗水平。

## 7 参考文献

- Hyngstrom JR, Posner MC. Neoadjuvant strategies for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101: 299-304
- 方文涛, 冯键, 茅腾, 傅世杰, 陈文虎. 新版食管癌TNM分期对外科治疗的指导意义. *中华肿瘤杂志* 2011; 33: 687-691
- Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-1598
- Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Roullet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Biquet C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1160-1168
- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092
- Mariette C, Seitz JF, Maillard E, Mornex F, Thomas PA, Raoul J, Boige V, Pezet D, Genet C, Bedenne L, Federation Francaise de Cancerologie Digestive. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCO 9901. 2010 ASCO Annual Meeting; 2010 June 4-8; Chicago, USA. 2010: abstr 4005
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226-234
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebski V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-692
- Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-930
- Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ, Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5983-5991
- 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 Sagen 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
- Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, Aguero EG, Sherman CA, Reed CE, Sharma AK. Cisplatin/Irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 346-352
- Emi M, Hihara J, Hamai Y, Aoki Y, Okada M, Kenjo M, Murakami Y. Neoadjuvant chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1499-1505
- Eiseler W, DE Vries A, Kendler D, Spechtenhauser B, Königsrainer A, Nehoda H, Virgolini I, Lukas P, Bechter O, Wöll E, Ofner D. Triple induction chemotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. A phase II study. *Anticancer Res* 2011; 31: 4407-4412
- Yu P, Clayman GL, Walsh GL. Long-term outcomes of microsurgical reconstruction for large tracheal defects. *Cancer* 2011; 117: 802-808
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20
- Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067
- 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
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721
- 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
- Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, van Heijl M, van Berge Henegouwen MI, Ten Kate FJ, Siersema PD, Dinjens WN, van Lanschot JJ, Tilanus HW, van der Gaast A. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011; 11: 181
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W,

- Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856
- 23 Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. 2008 ASCO Annual Meeting; 2008; May 30-June 3; Chicago, USA. 2008: abstr 4530
  - 24 Rivera F, Galán M, Tabernero J, Cervantes A, Vega-Villegas ME, Gallego J, Laquente B, Rodríguez E, Carrato A, Escudero P, Massutí B, Alonso-Orduña V, Cardenal A, Sáenz A, Giral J, Yuste AL, Antón A, Aranda E. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1430-1436
  - 25 Ilson DH, Minsky BD, Ku GY, Rusch V, Rizk N, Shah M, Kelsen DP, Capanu M, Tang L, Campbell J, Bains M. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 2012; 118: 2820-2827
  - 26 Dok HY, Geundoo J, Jong HK, Yong HK, Seyoung S, Jiyoun KIM, Seung-Il P, Hyeon RK, Hwoon-Yong J, Gin-Hyug L, Kee DC, Ho JS, Ho YS, Ji HS, Kyung-Ja C, Sung-Bae K. Randomized phase II study of preoperative concurrent chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with resectable esophageal cancer. 2012 ASCO Annual Meeting; 2012 June 1-5; Chicago, USA. 2012: abstr 4093
  - 27 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
  - 28 Armanios M, Xu R, Forastiere AA, Haller DG, Kugler JW, Benson AB. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4495-4499
  - 29 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730
  - 30 Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundahl S, Jessup J, Ajani J, Gunderson L, Goldman B, Martenson J. Chemoradiotherapy of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG). 2009 ASCO Annual Meeting; 2009 May 29-June 2; Florida, USA. 2009: abstr 4515
  - 31 Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, Jendresen M, Gustafsen J, Holm J, Bardram L, Brandt B, Brenø J, Svendsen LB. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg* 2012; 101: 26-31
  - 32 Gwynne S, Hurt C, Evans M, Holden C, Vout L, Crosby T. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer--a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 182-188
  - 33 Conroy T, Yataghène Y, Etienne PL, Michel P, Senellart H, Raoul JL, Mineur L, Rives M, Mirabel X, Lamezec B, Rio E, Le Prisé E, Peiffert D, Adenis A. Phase II randomised trial of chemoradiotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2010; 103: 1349-1355
  - 34 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697
  - 35 Homs MY, Voest EE, Siersema PD. Emerging drugs for esophageal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009; 14: 329-339
  - 36 Chan JA, Blazzkowsky LS, Enzinger PC, Ryan DP, Abrams TA, Zhu AX, Temel JS, Schrag D, Bhargava P, Meyerhardt JA, Wolpin BM, Fidias P, Zheng H, Florio S, Regan E, Fuchs CS. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22: 1367-1373
  - 37 Ilson DH, Kelsen D, Shah M, Schwartz G, Levine DA, Boyd J, Capanu M, Miron B, Klimstra D. A phase 2 trial of erlotinib in patients with previously treated squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 2011; 117: 1409-1414
  - 38 Shah MA, Jhawer M, Ilson DH, Lefkowitz RA, Robinson E, Capanu M, Kelsen DP. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 868-874
  - 39 Laetitia D, Christophe M, Marc Y, Tan DN, Rosine G, Thomas A, Veronique V, Xavier d'Journo, Fabien S, Franck B, Antoine A, Jean FS. Neoadjuvant chemoradiotherapy with 5-fluorouracil-cisplatin combined with cetuximab in patients with resectable locally advanced esophageal carcinoma: A prospective phase I/II trial (FFCD-PRODIGE3)-Preliminary phase II results. 2012 ASCO Annual Meeting; 2012 June 1-5; Chicago, USA. 2012: abstr 4091
  - 40 Baruch B, Yulia K, Ofer P, Gal M, Liran O, Hanoch K, Nikolai M, Eyal F, Aaron S, Efraim I. Preoperative chemoradiation and cetuximab for resectable, locally advanced esophageal cancer: Preliminary results of a prospective phase Ib/II trial. 2012 ASCO Annual Meeting; 2012 June 1-5; Chicago, USA. 2012: abstr e14571
  - 41 Sil K, Dirk R, Mark I. van BH, Maarten C. H, Sybren L. M, Johanna W. Multicenter phase II study combining panitumumab with chemoradiation followed by surgery for patients with operable esophageal cancer (PACT-study). 2012 ASCO Annual Meeting; 2012 June 1-5; Chicago, USA. 2012: abstr 4094

编辑 李军亮 电编 闫晋利