

食管癌放射治疗85例

刘文其, 康敏, 袁堃

■背景资料

过去单纯手术治疗中晚期食管癌患者的5年生存率只有10%-30%, 而采用常规技术的放疗5年生存率也一直在8%-16%的较低水平。近年来随着放射治疗技术的飞速发展, 三维适形放疗、调强放疗等先进技术广泛应用于食管癌的放疗, 较好地提高了肿瘤的剂量同时大大降低了周围正常组织器官的照射剂量, 一些文献已经显示对局部控制率和生存率均有明显提高。在放疗的同时加上同步化疗食管癌患者的5年生存率提高到20%-30%, 疗效能与手术的疗效相媲美。

刘文其, 康敏, 袁堃, 广西医科大学第一附属医院放疗科 广西壮族自治区南宁市 530021

作者贡献分布: 本论文由刘文其, 康敏及袁堃共同完成; 康敏与袁堃的贡献均等。

通讯作者: 刘文其, 副教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院放疗科。

liuwenqi999@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-06-02 修回日期: 2011-08-27

接受日期: 2011-08-27 在线出版日期: 2011-09-18

Prognosis of patients with esophageal carcinoma after radiotherapy: an analysis of 85 cases

Wen-Qi Liu, Min Kang, Kun Yuan

Wen-Qi Liu, Min Kang, Kun Yuan, Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Wen-Qi Liu, Associate Professor, Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liuwenqi999@yahoo.com.cn

Received: 2011-06-02 Revised: 2011-08-27

Accepted: 2011-08-27 Published online: 2011-09-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of radiotherapy for esophageal carcinoma and to analyze prognostic factors for esophageal carcinoma after radiotherapy.

METHODS: Eighty-five patients with esophageal carcinoma who underwent comprehensive non-surgical treatment from April 2004 to April 2009 were enrolled in this study. Clinical factors influencing prognosis were evaluated. Survival was analyzed by Kaplan-Meier method. Univariate analysis was completed by using log-rank test (Log-rank test method), and multivariate analysis was performed using Cox proportional hazards regression model.

RESULTS: The follow-up rate was 100%. The 1- and 3-year survival rates were 65.9% and 29.4%, respectively. Univariate analysis showed that age, tumor site, lesion length, clinical stage,

treatment mode, radiation techniques, and short-term effect were prognostic factors for esophageal carcinoma. Multivariate Cox regression analysis revealed that treatment mode, clinical stage and short-term effect were independent prognostic factors.

CONCLUSION: The long-term survival of patients with esophageal carcinoma after radiotherapy is poor. Treatment mode, clinical stage and short-term effect are main factors affecting the prognosis of esophageal carcinoma.

Key Words: Esophageal carcinoma; Radiotherapy; Univariate analysis; Cox proportional hazards regression model; Prognostic analysis

Liu WQ, Kang M, Yuan K. Prognosis of patients with esophageal carcinoma after radiotherapy: an analysis of 85 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(26): 2772-2776

摘要

目的: 探讨食管癌放射治疗的疗效及其影响预后的相关因素。

方法: 收集2004-04/2009-04采用非手术综合治疗的食管癌患者85例进行预后分析, 探讨影响预后的临床因素。生存率采用Kaplan-Meier法进行计算, 并采用对数秩和检验(Log-rank test法)进行单因素分析, 采用Cox比例风险模型对可能影响其预后的因素进行多因素回归分析。

结果: 随访率100%, 1、3年生存率分别为65.9%、29.4%。单因素分析影响食管癌预后的因素有年龄、病变部位、病变长度、临床分期、治疗方式、放疗技术和近期疗效, 而性别、放疗剂量大小与预后无关。Cox比例风险回归模型进行多因素分析显示治疗方式、临床分期和近期疗效为影响预后的独立因素。

结论: 食管癌放疗后总体生存率仍然较低, 治疗方式、临床分期和近期疗效是影响食管癌预后的主要因素。

关键词: 食管肿瘤; 放射治疗; 单因素分析; Cox比

■同行评议者

曹秀峰, 教授, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

例风险回归模型; 预后分析

刘文其, 康敏, 袁堃. 食管癌放射治疗85例. 世界华人消化杂志 2011; 19(26): 2772-2776

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2772.asp>

0 引言

食管癌是常见的恶性肿瘤之一, 居世界癌症死因第7位, 中国癌症死因第4位. 食管癌的主要治疗方法有手术、放疗及化疗. 单纯手术5年生存率约15%-39%, 但大多数患者确诊时已是中晚期, 并且已经失去了手术时机. 而过去单纯放疗的5年生存率约为8%-16%, 临床疗效远不能令人满意. 近年来随着放射治疗技术的飞速发展, 三维适形放疗、调强放疗等先进技术广泛应用于食管癌的放疗, 因而能较好地提高了肿瘤的剂量同时大大降低了周围正常组织器官的照射剂量, 一些文献已经显示对局部控制率和生存率均有明显提高. 在此基础上再加入第三代化疗药进行同步化疗疗效是否能够得到进一步提高达到一个满意的效果呢? 目前这方面的报道还不多. 本研究回顾性分析了85例拒绝手术或不可手术的食管癌患者进行根治性放疗的疗效, 并进行单因素和多因素分析, 探讨影响食管癌放射治疗的预后因素.

1 材料和方法

1.1 材料 收集广西医科大学第一附属医院放疗科2004-04/2009-04拒绝手术或不可手术的食管癌根治性放疗的食管癌患者85例, 其中男性59例, 女性26例, 发病年龄40-84岁, 平均年龄60.3岁. 入组条件: (1)经消化内镜活检病理学确诊为食管鳞状细胞癌的II-IVa期患者; (2)年龄<85岁, 卡氏评分(KPS)>60分; (3)无心、肝、肾等主要脏器功能障碍; (4)所有病例无穿孔前征象; (5)患者拒绝手术或不宜进行手术的食管癌初治患者. 其中包括胸上段28例、胸中段42例、胸下段15例. 临床分期采用AJCC2009年第7版食管癌TNM分期标准, 其中IIa期15例、IIb期24例、III期33例、IVa期13例.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均采用根治性放射治疗, 放疗计划均能顺利完成. 放疗方案: 所有患者均采用瓦里安或西门子6MV的电子直线加速器分别进行常规放疗或三维适形放射治疗. 常规放疗: 根据食管钡餐X片和CT所示肿瘤实际侵犯范围

进行X线模拟定位设定放射野大小, 第一段采用前后对穿野进行照射, 放射野的上下界分别在病变边缘上下各扩4 cm, 宽6-7 cm, DT36-40 Gy. 第二段根据病变具体情况缩野避开脊髓, 改用右前、左后野进行放疗至根治量. 采用常规分割, 2.0 Gy/次, 5次/周, 总量DT56-74 Gy. 三维适形放射治疗: 先真空垫进行体位固定, CT模拟扫描后进行靶区勾画、三维放射治疗计划的设计, GTV为CT扫描所见的结合食管造影、食管镜检查所显示的原发肿瘤及区域肿大的淋巴结, CTV为GTV周围0.5-1.0 cm的区域, 包括GTV及其邻近的区域、相应的淋巴引流区、肿瘤上下外扩3.0 cm的正常食管, PTV为在CTV的基础上外扩0.5-1.0 cm. 处方剂量5400-7000 cGy, 中位处方剂量6475 cGy, 单次剂量200 cGy, 1次/d, 5次/wk, 要求参考剂量的95%等剂量曲线覆盖90%以上的PTV, 全肺V20≤30%, V30≤20%, 心脏平均剂量≤3000 cGy, 脊髓最大剂量<4500 cGy. 计划经副主任医师以上医师审核、优化、通过. 其中45例患者采用同步放化疗, 化疗方案: 顺铂(DDP) 80 mg/m², 分第1、2天, 5-Fu 500 mg/m², 第1-5天, 或紫杉醇135-175 mg/m², 第1天, 顺铂80 mg/m², 分第2、3天. 21天化疗为1周期, 化疗共2-3个周期.

1.2.2 随访: 随访截止于2010-12-31, 随访期>3年者68例, 随访内容包括症状、体征及辅助检查(食管造影、CT、B超等), 随访率为100%.

1.2.3 近期疗效评价: 在放疗结束后1-3 mo进行食管造影、CT扫描评价, 近期疗效评价采用万钧食管癌放疗后近期疗效评价标准分为甲级、乙级、丙级^[1].

统计学处理 应用SPSS17.0软件进行统计处理, 用Kaplan-Meier法计算生存率, 用对数秩和检验(Log-rank test法)进行单因素分析, 对可能影响预后的因素采用Cox比例风险模型进行多因素回归分析. 设计检验标准, 以 $P<0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 各组患者生存率 截至2010-05随访率100%, 全组1、3年生存率分别为65.9%、29.4%, 各组的生存情况详见表1.

2.2 单因素分析结果 单因素分析发现年龄、病变部位、病变长度、临床分期、治疗方式、放疗技术和近期疗效是影响食管癌预后的因素. 而性别、放疗剂量大小与预后无关(表1).

■ 研究前沿

近年来随着三维适形放疗、调强放疗等先进技术广泛应用于食管癌的放疗, 在此基础上再加入第三代化疗药进行同步化疗, 以及采取多学科联合进行食管癌的综合治疗, 食管癌的总生存率得到明显提高. 尽管如此长期生存率仍然达不到理想目标, 仍然处于一个较低的水平. 因而探索在新技术、新模式下影响食管癌治疗预后的因素自然成为研究热点和重点, 亟待寻找到一种能真正大幅度提高食管癌患者生存率的手段与方法, 达到一个满意的效果. 并对传统的手术、放疗、化疗这三大法宝提出挑战, 在食管癌综合治疗中引入分子靶向治疗将成为今后的研究热点, 期待进一步大幅度地提高长期生存率.

■创新盘点

本研究是在新的放疗技术、新的化疗药物以及多学科联合治疗模式下探索影响治疗食管癌放疗的预后因素。

表 1 85例食管癌患者的单因素分析结果

	<i>n</i>	生存率 n (%)		χ^2 值	<i>P</i> 值
		1年	3年		
性别				1.88	0.17
男	59	39(66.10)	19(32.20)		
女	26	17(65.38)	6(23.08)		
年龄(岁)				5.54	0.02
≤60	41	29(70.73)	17(41.46)		
>60	44	25(56.82)	8(18.18)		
肿瘤部位				8.06	0.02
胸上段	28	23(82.14)	11(39.29)		
胸中段	42	25(59.52)	11(26.19)		
胸下段	15	6(40.00)	3(20.00)		
病变长度(cm)				22.83	0.00
≤5	22	18(81.82)	14(63.64)		
5-7	38	24(63.16)	11(28.95)		
≥7	25	12(48.00)	0(0.00)		
临床分期				32.85	0.00
II a期	15	14(93.33)	11(73.33)		
II b期	24	20(83.33)	12(50.00)		
III 期	33	14(42.42)	1(3.03)		
VIa期	13	6(46.15)	1(7.69)		
放疗剂量(Gy)				1.81	0.61
54-60	12	8(66.66)	3(25.00)		
61-66	22	13(59.09)	5(22.72)		
67-70	44	29(65.91)	15(34.09)		
>70	7	3(42.86)	1(14.29)		
治疗方式				7.56	0.01
放化治疗组	45	33(73.33)	19(42.22)		
单纯放疗组	40	21(52.50)	6(15.00)		
放疗技术				4.93	0.03
常规放疗	36	18(50.00)	7(19.44)		
三维适形放疗	49	36(73.47)	18(36.73)		

表 2 食管癌患者预后的多因素分析

自变量	β (回归系数)	SE(标准误)	Wald值	<i>P</i> 值	Exp(B)
年龄	0.46	0.30	2.30	0.130	1.58
病变部位	0.47	0.22	2.91	0.150	1.44
病变长度	0.33	0.20	2.73	0.100	1.40
临床分期	0.51	0.16	9.89	0.000	1.67
治疗方式	0.33	0.28	1.41	0.240	1.40
放疗技术	-0.55	0.28	3.90	0.048	0.58
近期疗效	1.08	0.37	8.58	0.000	2.93

2.3 Cox回归模型的多因素分析结果 将单因素分析对食管癌预后影响的年龄、病变部位、病变长度、临床分期、治疗方式、放疗技术、近期疗效等因素采用Cox回归模型进行多因素分析,结果显示影响食管癌的独立预后因素为临

床分期、放疗技术、近期疗效(表2)。

3 讨论

对于可切除的食管癌患者来说,外科手术仍是首选治疗手段,但单纯手术治疗中晚期食管癌患者的5年生存率只有10%-20%^[2,3,17],疗效不佳。曹秀峰等^[3-6]的研究发现新辅助放化疗与单纯手术治疗食管癌相比,不仅对手术的完全切除率也有明显提高,而且能提高患者长期生存率,降低肿瘤局部区域复发率。

过去几十年来,食管癌在常规放疗技术下的非手术治疗生存率一直没有明显提高,常规放疗后的5年生存率在8%-16%的较低水平^[7]。研究认为局限期的食管癌约70%以上有广泛的淋巴结转移,50%以上有远地转移,这也是食管癌

单纯放疗导致长期生存率较低的主要原因。针对食管癌早期易转移、单纯放疗易复发的特点,在放疗的同时加上同步化疗5年生存率提高到20%-30%^[8-12],疗效能与手术的疗效相媲美,但仍然不能让人满意。

本研究单因素分析发现年龄、病变部位、病变长度、临床分期、放疗技术、是否联合化疗等都对食管癌治疗后的预后有明显的影响,而性别、放疗剂量却没有影响。病变长度、临床分期对食管癌的预后有影响,这与文献报道一致^[8-12],而且病变长度决定了临床分期,并被中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组当作T分期的标准。本组食管癌病例中原发肿瘤的部位与预后有关,预后好坏依次为胸上段、胸中段、胸下段,可见上段的食管癌预后好于下段的,与文献报道结果一致^[10],可能是由于近端食管的淋巴引流没有远端那么广泛、丰富,且中下段食管活动度大、邻近周围有重要的放射敏感器官。本研究看出放疗技术的进步也提高了食管癌的放疗疗效,显示食管癌采用三维适形放射治疗的预后明显优于常规放疗。这是由于三维适形放射治疗采用CT扫描、进行靶区设计能准确地显示肿瘤的原发部位、肿瘤的浸润情况及淋巴结转移情况,弥补常规模拟机透视下定位的不足,较好地提高了肿瘤的剂量及治疗的处方剂量体积,同时最大限度地降低了临近正常组织的受照射的剂量和体积,较好地保护了肿瘤周围的正常组织,提高放射治疗比,从而提高局部控制率和生存率。2004年肖泽芬等^[13]用计算机治疗计划系统评估食管癌常规放疗中肿瘤的剂量分布,分析60 Gy所包含GTV、CTV的体积分别为38%、33%,不能使肿瘤均匀地达到根治剂量,肿瘤的漏照及局部的低剂量是造成复发的根源。

近年来改善了放疗技术基础上再加入同步化疗使得5年生存率有了明显提高,2009年王澜等^[10]对100例食管癌患者进行了三维适形放射治疗研究,结果显示1、3、5年生存率分别为78.3%、51.2%、37.1%,与历史的常规放疗对照局部控制率和生存率均有明显提高。2010年伊斯刊达尔等^[11]观察了三种放疗方法对食管癌的疗效,结果发现调强放疗和三维适形放射治疗的近期疗效明显优于常规放疗。

本研究结果发现放疗剂量不是食管癌的预后影响因素,说明食管癌的生存对放疗剂量没有依赖性,这提示增加放疗剂量并不能有效增

加放疗后生存率,相反过分追求高剂量,反而会造成正常组织放射性损伤等副反应的增加而降低了生存质量、影响长期生存时间。

国内外也没有提高剂量能改善生存的循证医学证据。陈尔成等^[12]研究发现放疗50-60 Gy、60.1-69.9 Gy与 ≥ 70 Gy者的局部复发率分别为69%、61%和52%($P = 0.027$),提示提高放疗剂量能提高局部控制率。而RTOG94-05研究^[14]发现在接受64.8 Gy与50.4 Gy的两组同步放化疗患者,两组的中位生存期、局部复发率以及2年生存率均无显著性差异。国内赵快乐等^[15]研究亦发现超过70 Gy以上局部控制没能得到明显提高,相反严重的放射性肺损伤和放射性食管炎的发生率大幅增加。这可能是由于总体中位生存期较短,提高剂量进行放疗虽然提高了一定程度的局部控制和生存期,但对长期生存没有带来影响。也就是说对于普通剂量放疗不能治愈的患者加量放疗也无法治愈,加量放疗所能达到的生存率不加量同样基本能够达到。Moon等^[16]的研究食管癌患者术后放疗大于50 Gy的疗效都明显优于低于50 Gy的,术后放疗剂量都应大于50 Gy,那么作为根治性放疗也采用这个剂量能够达到根治的目的吗?究竟多少剂量才是控制食管癌的最佳剂量还有待进一步深入研究。

本研究的Cox回归模型多因素分析结果显示:纠正混杂因素后,只有放疗技术、近期疗效和临床分期是食管癌的独立预后因素,其余的因素均不是食管癌的独立预后因素。在多变量Cox比例风险模型中分别比较在食管癌的放疗技术、临床分期及近期疗效对预后的影响程度,结果临床分期和近期疗效对预后的影响作用最大。Morita等^[17]对手术治疗的1000例食管癌患者进行了多因素分析,结果显示年龄、性别、手术方式、病理分期等是食管癌预后的独立影响因素。同样Chao等^[18]也得出临床分期是食管癌患者5年生存期的独立影响因素。本研究结果与文献报道情况基本一致。可见,食管癌治疗的预后与临床分期、放疗技术以及放疗后的反应性(即近期疗效)有关,而联合化疗所能提高患者的生存也相当有限,而对于改善放疗技术亦不能大幅提高患者生存率。在食管癌的非手术综合治疗模式中对预后影响较大的因素为临床分期、治疗方式、放疗技术、近期疗效等,尤其以临床分期影响最大,这就是说分期早的采取什么方式、何种技术治疗预后都好,而分期晚的无论采取何种治疗方式、何种放疗技术预后

■应用要点

文章通过研究食管癌根治性放疗的远期疗效,进一步阐明目前食管癌放疗的疗效状况,并分析了各亚组的疗效,探索出了几个影响远期疗效的因素;从一些层面发现目前制约食管癌治疗预后的问题所在,并指出今后研究的方向。

■同行评论

本文回顾性分析了食管癌根治性放疗的远期疗效,并分析了各亚组的疗效,提出了几个影响远期疗效的因素,是一篇较好的临床经验。

都不太满意。按照万钧提出的近期疗效评价标准^[1],放疗后食管造影及CT显示的近期疗效也是食管癌预后的独立因素,近期疗效好的患者预后明显好于近期疗效差的,这也与常规放疗结果基本一致。这可能提示放疗后近期疗效好的肿瘤对放射线敏感,因而预后较好;反之,近期疗效差的,可能肿瘤对放射线不敏感,放疗抗拒,因而预后也就比较差。如此看来影响食管癌预后的因素主要是由肿瘤患者的内在因素决定,即肿瘤的分期、肿瘤的放射敏感性,肿瘤的分期反映了肿瘤的能否治愈性,而肿瘤的放射敏感性则决定了放疗的效果及可行性,也就是说如果是放射抗拒的肿瘤采用放疗是很难将他治愈的。

虽然通过采用三维适形放射治疗、适形调强放疗等新技术进行食管癌放疗,以及采用了同步放化疗等联合治疗方式,食管癌患者的生存率又有了一些提高。但从目前的文献资料看,长期生存率仍然达不到理想目标,仍然处于一个较低的水平。可见即便采用了目前的标准综合治疗模式,放疗采用了三维适形放射治疗甚至适形调强放射治疗仍然不能到达满意的治疗疗效,这就对目前的标准治疗模式提出了挑战。很可能解决食管癌的治疗方法不在手术,也不在放疗、化疗。如何大幅度提高远期生存率,仍是今后研究努力的主要方向。近年来随着各种分子靶向药物应用于其他的肿瘤治疗,有些已经取得了非常好的疗效,因而食管癌综合治疗中引入分子靶向治疗将成为今后的研究热点,期待进一步大幅度地提高长期生存率。

4 参考文献

- 1 万均,肖爱勤,高淑珍,郭宝仲,王雅棣,周道安.食管癌放疗后近期疗效评价标准—附1000例分析.中国放射肿瘤学 1989; 3: 205-207
- 2 Mariette C, Balon JM, Piessen G, Fabre S, Van Seuning I, Triboulet JP. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer* 2003; 97: 1616-1623
- 3 Fréchette E, Buck DA, Kaplan BJ, Chung TD, Shaw JE, Kachnic LA, Neifeld JP. Esophageal cancer: outcomes of surgery, neoadjuvant chemotherapy, and three-dimension conformal radiotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 87: 68-74
- 4 曹秀峰.食管癌新辅助放化疗对手术及生存率的影响.

世界华人消化杂志 2010; 18: 2511-2514

- 5 Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009; 22: 477-481
- 6 Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1649-1654
- 7 Delcambre C, Jacob JH, Pottier D, Gignoux M, Ollivier JM, Vie B, Roussel A, Segol P. Localized squamous-cell cancer of the esophagus: retrospective analysis of three treatment schedules. *Radiother Oncol* 2001; 59: 195-201
- 8 刘俊,吕长兴,王家明.同步放化疗治疗不能手术的食管癌临床结果.中华放射肿瘤学杂志 2006; 15: 185-187
- 9 李巧巧,胡永红,刘孟中,刘慧,黄莹,何振宇,林焕新.放疗同期多西紫杉醇和顺铂化疗不能手术食管癌的疗效观察.中华放射治疗学杂志 2009; 18: 379-382
- 10 王澜,高超,李晓宁,韩春,王军,张辛.100例食管癌三维适形放疗疗效分析.中华放射肿瘤学杂志 2009; 18: 175-378
- 11 伊斯刊达尔·阿布力米提,谢姆孜牙·买买提热夏提.食管癌三种放疗方法的疗效分析.中华放射肿瘤学杂志 2010; 19: 216-217
- 12 陈尔成,刘孟忠,胡永红,李巧巧,刘慧,蔡玲,林焕新,黄莹,王汉渝,崔念基.不能手术切除行同期放化疗的食管癌患者预后的多因素分析.癌症 2005; 24: 731-734
- 13 肖泽芬,章众,张红志,戴建荣,梁军,韩伟.用三维治疗计划系统评估食管癌常规放射治疗中肿瘤剂量的分布.中华放射治疗学杂志 2004; 13: 273-277
- 14 Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. 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 Clin Oncol* 2002; 20: 1167-1174
- 15 赵快乐,施学辉,蒋国梁.提高食管癌的放射治疗剂量是否有益?——食管癌三维适形放疗临床 I / II 期剂量递增试验.中国癌症杂志 2008; 18: 354-357
- 16 Moon S, Kim H, Chie E, Kim J, Park C. Positive impact of radiation dose on disease free survival and locoregional control in postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus. *Dis Esophagus* 2009; 22: 298-304
- 17 Morita M, Yoshida R, Ikeda K, Egashira A, Oki E, Sadanaga N, Kakeji Y, Yamanaka T, Maehara Y. Advances in esophageal cancer surgery in Japan: an analysis of 1000 consecutive patients treated at a single institute. *Surgery* 2008; 143: 499-508
- 18 Chao YK, Chan SC, Liu YH, Chen HW, Wan YL, Chang HK, Fan KH, Liu HP. Pretreatment T3-4 stage is an adverse prognostic factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma who achieve pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg* 2009; 249: 392-396

编辑 曹丽鸥 电编 何基才