

# 70 岁以上食管癌患者的管理策略探讨



叶敬霆<sup>1</sup>, 唐善卫<sup>1</sup>, 唐贵旺<sup>2</sup>, 陆世春<sup>3</sup>, 孙超<sup>3</sup>, 吕小夏<sup>3</sup>, 邹辉<sup>3</sup>, 束余声<sup>3</sup>

1. 扬州大学临床医学院 胸外科(江苏扬州 225001)

2. 中南大学湘雅二医院 胸心外科(长沙 410000)

3. 苏北人民医院 胸外科(江苏扬州 225001)

**【摘要】** 食管癌(EC)是全球第八大癌症。全球人口老龄化的不断发展给老年食管癌患者的管理带来了挑战,因为他们有很多伴随衰老而来的伴随疾病和生理变化。此外,癌症治疗的耐受性以及在使用联合治疗的方法来指导治疗的数据是有限的。我们回顾文献,讨论手术切除的作用以及对老年患者潜在并发症的影响、联合治疗的基本原理,以及基于放化疗的治疗对患者人群的潜在益处;我们关注老年食管癌患者的管理,并强调综合老年评估的作用,以确定并更好地为患者提供治疗方法。

**【关键词】** 食管癌;老年患者;管理策略

## Discussion on the management strategy of patients aged over 70 years with esophageal cancer

YE Jingting<sup>1</sup>, TANG Shanwei<sup>1</sup>, TANG Guiwang<sup>2</sup>, LU Shichun<sup>3</sup>, SUN Chao<sup>3</sup>, LV Xiaoxia<sup>3</sup>, ZOU Hui<sup>3</sup>, SHU Yusheng<sup>3</sup>

1. Department of Thoracic Surgery, Clinical medical college of Yangzhou University, Yangzhou, 225001, Jiangsu, P.R.China

2. Department of Thoracic Surgery, Xiangya No.2 Hospital of Central South University, Changsha, 410000, P.R.China

3. Department of Thoracic Surgery, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, P.R.China

Corresponding author: SHU Yusheng, Email: yushengshusbyy@163.com

**【Abstract】** Esophageal cancer (EC) is the eighth dangerous cancer in the world. As the global population ages, the management of elderly patients with EC poses a challenge as they have many concomitant diseases and physiological changes that accompany aging. In addition, the data on the tolerability of cancer treatment and the use of combined therapies in the patient population to guide their treatment are limited. In this paper, we reviewed the literatures and discussed the effect of surgical resection and the potential complications of elderly patients. We reviewed the basic principles of combined therapy and the potential benefits of chemotherapy or chemoradiotherapy for patients. We focused on the management of elderly patients with EC and the role of comprehensive aging assessment to identify and better provide treatment options for patients.

**【Key words】** Esophageal cancer; elderly patients; management strategies

食管癌(EC)是全球第八大癌症,其侵袭性高,预后差,占癌症相关病死率的第六位<sup>[1]</sup>。过去的30年里,世界范围内EC的发病率持续增加,在两种主要的组织学亚型中也有一些变化。食管鳞状细胞癌(ESCC)仍是全球最常见的EC类型,而79%的ESCC病例发生在亚洲。我国属于EC高发区,目前我国EC的组织病理类型仍以鳞状细胞癌(SCC)为主(占90%以上)。然而,西方国家经历

了食管腺癌(EAC)的快速增长<sup>[2-3]</sup>。自1970年以来,大多数西方国家EAC的比率持续增长,而今估计每年的平均增长率是20%。EAC是所有肿瘤类型中发病率增长最快的。

癌症是一种与衰老相关的疾病,而肿瘤学家需要为人口老龄化做好准备。平均预期寿命继续攀升,更多的患者会活到70、80乃至90岁,健康生活的持续时间也在增加。考虑到从2005年到2030年所预测的人口比例变化,向更高年龄群体的明显转变正在显现。到2030年,年龄在60~70岁的人群将会增加26%,在80~90岁的人群中增加58%。

EC 和胃食管交界处肿瘤 (CGEJ) 患者的中位年龄为 68 岁, 超过 30% 的患者在诊断时超过 75 岁。老年人的比例越大, 患癌症的风险就越高<sup>[4]</sup>。

人们通常不愿意让老年患者接受推荐的治疗方式, 因为可能增加他们与老年相关的伴随疾病、药物过量和生理变化。外科切除术是治疗的主要手段, 同时最近的新辅助治疗试验清楚地表明复发和整体生存率的改善。然而, 对大多数局限性 EC 老年患者来说, 结合化疗和放疗的联合疗法通常被认为有太大的毒性。临床试验对老年患者的研究并不充分, 而且这个年龄段的数据确实缺乏。本综述的主要目的是阐述和探讨老年 EC 患者的管理策略, 强调对功能年龄的评估, 而非将实际年龄作为决定因素。

## 1 精细化评估病情

老年 EC 患者有独特的问题需要仔细考虑, 包括年龄和预期寿命, 功能状态, 伴随疾病的考虑, 发生治疗相关疾病的风险, 以及接受治疗的渴望。

人口老龄化的显著变化使得老年人口越来越特殊。年龄的增长与功能储备的逐步减少、慢性病的流行和称为老年综合症的衰弱情况相关<sup>[5]</sup>。这种联系会导致对疾病和压力的敏感性增加, 从而导致死亡风险的增加。随着年龄的增长, 功能性障碍和功能性依赖的发生率也在增加<sup>[6]</sup>。功能性依赖意味着一个人不能再由自己完成日常生活的基本活动 (ADL) 或工作活动 (IADL), 而可能需要看护者的帮助才能生存。ADL 包括移动、进食、洗漱、穿衣和上厕所。IADL 包括交通、觅食、购物、使用电话和管理个人财务等方面的应用。功能性依赖可能有不同的原因, 包括视力或听力下降, 会使身体状况日益衰弱的疾病, 如中风, 和发病率逐渐增加的老年综合症, 如痴呆、严重的抑郁症、轻度感染或药物后的谵妄、头晕、摔倒、尿失禁等<sup>[7]</sup>。在没有看护者的情况下, 功能依赖性的个体可能无法获得足够的治疗。因此, 在准备治疗老年癌症患者时, 对其社会经济环境的评估是极其重要的。

尽管衰老是普遍存在的, 一个人的实际年龄并不能反映医学相关的生理年龄。对生理年龄的评估包括对预期寿命和治疗耐受性的评估<sup>[6]</sup>。全面的评估旨在更好地了解老年患者的整体健康状况和应对脆弱性。一个综合性老年患者评估系统 (CGA) 包含功能 (评估 ADL 和 IADL)、老年综合症、多发疾病、多种用药、情绪和认知障碍、社会经济环境 (特别强调看护者的有无及充分性), 目前

是评估一个人的生理年龄最好的验证工具<sup>[8]</sup>。根据 CGA, 人们可以估计一个人在诊断有无癌症后长达 9 年的死亡风险<sup>[9]</sup>, 以及化疗产生毒性的风险<sup>[10-11]</sup>。根据评估结果, 可以预测患者的癌症治疗风险和收益, 从而做到个性化治疗。目前建议所有 70 岁以上的患者至少要进行某种形式的老年筛查, 不管是否能从 CGA 中受益<sup>[8]</sup>。筛查年龄选在 70 岁是因为 70 ~ 75 岁之间年龄相关的变化开始急剧增加。应该强调的是 70 岁并不能定义为生理性老龄, 只是因为大多数生理性老年人都 > 70 岁。

我们认为在开始治疗前应该仔细考虑这些因素, 但我们也承认, 在一个繁忙的综合性医院里进行全面的老年评估是不可能的。老年评估的一些项目, 比如询问摔倒的情况, 评估执行 ADL 的能力, 以及进行一个基本的认知评估或小型的智力状态测试, 很容易加入病史及体格检查中来帮助识别虚弱的患者, 解决可改变的危险因素并做出共同和明智的决定。老年病学专家和护理人员是帮助评估患者的医疗、社会和功能能力, 以寻求治疗并应在决策过程中使用的最佳人选。可以通过包括护士、药剂师、营养学家和社会工作者在内的多学科专家网络来照顾并支持患者。

## 2 早期食管癌管理策略

内窥镜切除术是治疗黏膜浸润 (pT1a) 的 EC 患者的常用手段。对内窥镜管理的安全性和有效性的研究表明, 这种方法对于早期的疾病是安全有效的。有几项研究比较了内镜和外科手术切除 pT1a 食管癌<sup>[12-14]</sup>。手术与较高的并发症率和过程相关死亡率相关。然而, 内窥镜切除术后的复发率较高, 必须进行长期的随访。Cummings 等<sup>[15]</sup>基于 SEER-Medicare 数据库进行了一项回顾性的队列研究, 选择了 1994 至 2011 年之间 ≥ 66 岁的 Tis 或 T1a 期的 EC 患者。他们比较了短期的结果、治疗后的复发以及在内窥镜和手术治疗后的存活率。在 2193 名患者中, 41% (893 例) 接受了食管切除术, 12% (255 例) 接受了内镜治疗。接受内镜治疗的患者年龄似乎更大, 手术组的短期生存相对较差, 内镜治疗与两年内的生存改善有关。

食管切除术是治疗 EC 患者的标准治疗方法。老年患者的主要问题是伴随疾病很多<sup>[16]</sup>。一部分研究报告显示, 与年轻患者相比, 老年人的术后发病率和死亡率 (尤其是 80 岁以上的患者) 更高<sup>[17-19]</sup>, 而另一些研究则报告说与年轻患者无异<sup>[20-21]</sup>。在手术切除食管恶性肿瘤后, Markar 等<sup>[16]</sup>进行了一项系统

分析评估了年龄和预后之间的关系。24 项试验报告了住院死亡率的结果,在老年患者中这一比例大约是年轻患者的两倍(7.8% vs. 4.2%),老年患者组的手术死亡率显著增加[OR=1.9, 95%CI(1.5, 2.3),  $P<0.05$ ]。14 项试验报告了 5 年生存率的结果,老年患者组的 5 年生存率确实较差[21.2% vs. 29.0%; OR=0.73, 95%CI(0.6, 0.9),  $P<0.05$ ]。

微创手术(MIE)的引入使术后死亡率降低到 3% 以下<sup>[22]</sup>。肺部并发症在 MIE 与开放式食管切除术(OE)中都有所减少<sup>[23]</sup>。一项回顾性配对研究对 >70 岁的患者进行了 MIE 与 OE 手术后的比较。结果发现总体术后并发症(37.9% vs. 60.3%,  $P=0.016$ )和肺部并发症(20.7% vs. 39.7%,  $P=0.026$ )的发生率显著降低,住院时间的平均长度也明显缩短[10(7~70) d vs. 12(8~106) d,  $P=0.032$ ]。MIE 组的围术期死亡率也更低,但并没有明显的不同(3.4% vs. 8.6%,  $P=0.435$ )<sup>[24]</sup>。

术后死亡率和并发症减少的另一个原因是术后快速康复(ERAS)项目的开展。这一项目包括对影响患者康复的围术期参数的优化,如避免长时间的机械通气,早期活动,早期的营养支持,以及有明确时间规划的目标导向型管理途径。一项回顾性队列研究分析了一个 ERAS 项目对 75 岁及以上患者的食管切除术后结果的影响。147 例患者的平均年龄为 78.5 岁,45% 的患者参加了 ERAS 计划。与未参加 ERAS 计划的患者相比,住院时间从 18 d 减少到 14 d ( $P<0.005$ ), 30 d 死亡率从 6.2% 下降到 0% ( $P<0.04$ )<sup>[25]</sup>。

### 3 局部晚期食管癌管理策略

术前化疗或放化疗是对局部晚期 EC 或 CGEJ 患者的标准治疗。术前化疗或放化疗对可切除肿瘤(T3 期)的预后益处已经在几个前瞻性的、随机的和高水平的回顾性配对研究中得到了证实<sup>[26-28]</sup>。但到目前为止,还没有关于最佳治疗策略的共识。

#### 3.1 术前化疗

几项前瞻性随机试验研究了不同的化疗方案<sup>[29-35]</sup>。这些研究包括了不同的肿瘤类型,但很少有老年患者。英国医学研究委员会(MRC)的研究单独分析了年龄的影响,他们评估了顺铂和 5-氟尿嘧啶(5-fu)对治疗可切除 EC 患者的影响<sup>[29]</sup>。这项研究包括 802 例患者,随机分为两组:单独手术(402 例)组和术前化疗(400 例)组。术前化疗组的中位生存期明显更高[17 个月 vs. 13 个月, 95%CI(30, 196)]。70 岁以上的患者在化疗加手术治疗后(86

例)的存活率较仅做手术的患者(79 例)要高( $RR=0.7$ )。对副作用的关注可能也会影响对老年患者治疗的决定,尽管最近的几项研究表明老年人可以耐受多种形式的治疗<sup>[36]</sup>。新的化疗方案已经进行了试验,目的是提高治疗的有效性。FLOT 协议的化疗方案(5-fu/亚叶酸/奥沙利铂/多西他赛)比标准方案更受肯定。2012 年,德国的 AIO 研究小组发表了 46 例胃癌或 CGEJ 患者接受中值为 4 个周期的 FLOT 方案化疗的结果,病理完全反应率为 17%<sup>[37]</sup>。在 Schulz 等<sup>[38]</sup>的研究中,对 34 例胃食管交界处腺癌和 24 例胃腺癌患者进行了研究。研究应用了至少 5 个周期的 FLOT 化疗,病理完全反应率为 20%。

#### 3.2 术前放化疗

以往的 Meta 分析提出,术前放化疗可能是有益的<sup>[26]</sup>。一项前瞻性随机对照试验对术前放化疗(顺铂和 5-fu 联合 50.4Gy 放疗)加手术和单独进行手术的疗效进行了比较,并发现术前放化疗能带来益处<sup>[39]</sup>。然而这项试验仅包含 56 例患者,而且不能对年龄的影响进行评估。顺铂或 5-fu 化疗联合 40~50.4Gy(每次 1.8~2.0Gy)放疗长期以来被认为是局部进展或可手术的 EC 患者新辅助治疗的标准方案。直到 2012 年,应用 CROSS(卡铂+紫杉醇+41.4 Gy 放疗)方案对 EC 进行术前放化疗的研究表明该术前放化疗方案对患者来说是更加有利。368 例 EC 患者被随机分配到两组,术前放化疗组 180 例,单独手术组 188 例。CROSS 试验的长期结果发现,术前放化疗组的预后明显比单独手术组好[中位数: 48.6 个月 vs. 24.0 个月,  $HR=0.68$ , 95% CI(0.53, 0.88),  $P=0.003$ ]。CROSS 方案的毒性反应更低,而病理完全反应的发生率明显更高<sup>[40]</sup>。

### 4 不可切除的食管癌管理策略

所有病情已无法手术切除的患者在治疗开始时接受姑息治疗是肿瘤学专家的共识。放疗是不可手术的 EC 患者的标准治疗方式,通过 DNA 损伤达到其主要的抗肿瘤功效。对于因医疗禁止性或不适合手术而被认为不可手术的患者,化疗也是一种可行的选择,可以提供与手术相当的 5 年生存率<sup>[41]</sup>。Semrau 等研究了 1995 到 2006 年之间 70 岁以上不可手术的 EC 患者的放化疗。放疗的最大总剂量为 63Gy(5×1.8Gy/周),化疗方案为顺铂+5-fu。该研究将治疗效果与一组 152 例在同一时间内接受了相同治疗方案的 <70 岁的患者进行了对比。共有 55 例大于 70 岁不可手术的 EC 患者接受了明

确的治疗,分期上 I / II 期占 23.5%, III 期占 56.9%, IV 期占 9.8%, 病理类型上鳞状细胞癌占 74.5%, 腺癌占 25.5%。15 例患者 (29.4%) 接受联合放化疗, 40 名患者 (70.6%) 仅接受放疗。无进展生存期 (PFS) 是 9.5 个月, 总体存活期 (OS) 为 13.9 个月。接受联合放化疗的患者的 2 年生存率为 53.3%, 而接受放疗的患者为 16.7% ( $P=0.039$ )。临床淋巴结阴性患者的 2 年生存率为 38.5%, 而淋巴结阳性患者为 21.2% ( $P=0.072$ )。大于 70 岁和 70 岁以下的患者的 OS 中位值并没有明显的不同 (13.9 个月 vs. 7.2 个月,  $P=0.072$ ), 但是大于 70 岁组的 PFS 中位值明显更好 (9.5 个月 vs. 4.9 个月,  $P=0.026$ )。这项研究表明, 不能手术的老年 EC 患者在接受明确的放疗/放化疗后的预后是有限的, 尽管并不比 < 70 岁的患者差<sup>[42]</sup>。

目前还不清楚的是, 与三维放射疗法 (3D) 相比, 高强度调制放射疗法 (IMRT) 较好的器官保护效果是否对 EC 患者的生存率和心肺源性死亡率有临床影响。一项使用 SEER-Medicare 数据库和德州癌症登记系统数据库的针对 65 岁以上老年患者的研究对此进行了探索。他们选取了 2002 至 2009 年期间在诊断后的 6 个月内接受了 3D (2240 例) 或 IMRT (313 例) 治疗的 2553 例非转移性 EC 患者。在这项基于人群的分析中, IMRT 的使用与老年 EC 患者全因死亡率 [ $HR=0.83$ , 95% $CI$  (0.7, 0.95)], 心肺源性死亡率 [ $HR=0.18$ , 95% $CI$  (0.06, 0.54)] 和其他原因死亡率 [ $HR=0.54$ , 95% $CI$  (0.35, 0.84)] 的降低有关<sup>[43]</sup>。

## 5 结论

随着患者年龄的增长, 肿瘤研究和治疗指南也需要相应的适应。尽管对老年患者的定义有所不同, 但年龄的增长本身就意味着复杂的伴随疾病和衰弱, 也因此很难对这类人群进行数据分析。对于选择 EC 患者的治疗方式来说, 年龄本身不应是决定因素, 老年患者显然可以从手术、化疗和放疗中获益。美国的一项研究表明, 与没有接受任何治疗的患者相比, 接受任何类型治疗的老年 EC 患者的 5 年生存率都要好得多 (log-rank,  $P<0.001$ )<sup>[44]</sup>。

对老年人群 EC 的管理提出几点建议: 第一, 一期患者应该首选手术。如果因功能状态和并发症不能手术, 放化疗可以作为主要治疗手段。第二, 对于局部晚期肿瘤 (T3 或更高或淋巴结阳性) 患者, 首选的治疗是放化疗, 患者功能状态、伴随疾病和预期寿命允许接受手术治疗的可以考虑放

化疗前进行手术。可选择性进行的手术或者可以推迟的手术可以先进行术前放化疗。第三, 对 70 岁以上的 EC 患者根据预期寿命和治疗相关并发症的风险拟定个性化治疗方案。在评估这些参数时, CGA 是目前最有效的工具。

身体机能好的老年患者可以从积极的治疗中获得与年轻患者同样的受益, 功能年龄应该指导治疗决定。某些治疗模式的年龄特异性变动是适当的, 因为治疗耐受性和毒性的风险根据患者的年龄和伴随疾病的负担而不同。密切监测不良反应, 作出适当的调整并在治疗的后续阶段提供足够的护理是非常重要的。涉及老年患者的前瞻性试验对于制定治疗指南和了解抗癌疗法在这个快速增长的人群中的耐受性至关重要。

## 参考文献

- 1 Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(34): 5598-5606.
- 2 Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, *et al.* Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer*, 2001, 92(3): 549-555.
- 3 Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, *et al.* Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*, 2015, 64(3): 381-387.
- 4 Institut RK. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2016.
- 5 Theou O, Brothers TD, Peña FG, *et al.* Identifying common characteristics of frailty across seven scales. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(5): 901-906.
- 6 Balducci L. Studying cancer treatment in the elderly patient population. *Cancer Control*, 2014, 21(3): 215-220.
- 7 Rosso AL, Eaton CB, Wallace R, *et al.* Geriatric syndromes and incident disability in older women: results from the women's health initiative observational study. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(3): 371-379.
- 8 Hurria A, Wildes T, Blair SL, *et al.* Senior adult oncology, version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(1): 82-126.
- 9 Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, *et al.* Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA*, 2012, 307(2): 182-192.
- 10 Extermann M, Boler I, Reich RR, *et al.* Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*, 2012, 118(13): 3377-3386.
- 11 Hurria A, Togawa K, Mohile SG, *et al.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3457-3465.
- 12 Pech O, Bollschweiler E, Manner H, *et al.* Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*, 2011, 254(1): 67-72.
- 13 Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, *et al.* Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in

- Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 815-823.
- 14 Le Page PA, Velu PP, Penman ID, *et al.* Surgical and endoscopic management of high grade dysplasia and early oesophageal adenocarcinoma. *Surgeon*, 2016, 14(6): 315-321.
  - 15 Cummings LC, Kou TD, Schluchter MD, *et al.* Outcomes after endoscopic versus surgical therapy for early esophageal cancers in an older population. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(2): 232-240.
  - 16 Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, *et al.* Systematic review and pooled analysis assessing the association between elderly age and outcome following surgical resection of esophageal malignancy. *Dis Esophagus*, 2013, 26(3): 250-262.
  - 17 Zehetner J, Lipham JC, Ayazi S, *et al.* Esophagectomy for cancer in octogenarians. *Dis Esophagus*, 2010, 23(8): 666-669.
  - 18 Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. *J Am Coll Surg*, 2007, 205(6): 729-734.
  - 19 Moskovitz AH, Rizk NP, Venkatraman E, *et al.* Mortality increases for octogenarians undergoing esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(6): 2031-2036.
  - 20 Tapias LF, Muniappan A, Wright CD, *et al.* Short and long-term outcomes after esophagectomy for cancer in elderly patients. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(5): 1741-1748.
  - 21 McLoughlin JM, Lewis JM, Meredith KL. The impact of age on morbidity and mortality following esophagectomy for esophageal cancer. *Cancer Control*, 2013, 20(2): 144-150.
  - 22 Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, *et al.* Minimally invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME Trial. *Ann Surg*, 2017, 266(2): 232-236.
  - 23 Khan O, Nizar S, Vasilikostas G, *et al.* Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *J Thorac Dis*, 2012, 4(5): 465-466.
  - 24 Li J, Shen Y, Tan L, *et al.* Is minimally invasive esophagectomy beneficial to elderly patients with esophageal cancer? *Surg Endosc*, 2015, 29(4): 925-930.
  - 25 Oakley B, Lamb C, Vohra R, *et al.* Achieving long term survival in oesophagectomy patients aged over 75. *Ann Med Surg (Lond)*, 2016, 9: 15-21.
  - 26 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, *et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 681-692.
  - 27 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2074-2084.
  - 28 Hölscher AH, Bollschweiler E, Bogoevski D, *et al.* Prognostic impact of neoadjuvant chemoradiation in cT3 oesophageal cancer - A propensity score matched analysis. *Eur J Cancer*, 2014, 50(17): 2950-2957.
  - 29 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1727-1733.
  - 30 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, *et al.* Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30): 5062-5067.
  - 31 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20.
  - 32 Ychou M, Boige V, Pignon JP, *et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1715-1721.
  - 33 Cunningham D, Langley R, Nankivell M, *et al.* LBA-03\* Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OEO5 trial (ISRCTN 01852072). *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 4): iv117-iv118.
  - 34 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, *et al.* Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*, 1998, 339(27): 1979-1984.
  - 35 Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, *et al.* Long-term results of RTOG trial 8911(USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3719-3725.
  - 36 Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, *et al.* Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer*, 2013, 108(3): 519-526.
  - 37 Homann N, Pauligk C, Luley K, *et al.* Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer*, 2012, 130(7): 1706-1713.
  - 38 Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, *et al.* NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer*, 2015, 137(3): 678-685.
  - 39 Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, *et al.* The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 835-842.
  - 40 Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1090-1098.
  - 41 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, *et al.* Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10): 2310-2317.
  - 42 Semrau R, Herzog SL, Vallböhmer D, *et al.* Radiotherapy in elderly patients with inoperable esophageal cancer. Is there a benefit? *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(3): 226-232.
  - 43 Lin SH, Zhang N, Godby J, *et al.* Radiation modality use and cardiopulmonary mortality risk in elderly patients with esophageal cancer. *Cancer*, 2016, 122(6): 917-928.
  - 44 Molena D, Stem M, Blackford AL, *et al.* Esophageal Cancer Treatment Is Underutilized Among Elderly Patients in the USA. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(1): 126-136.

收稿日期: 2017-11-11 修回日期: 2017-11-28

本文编辑: 董敏