

Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn II, III bằng xạ trị gia tốc kết hợp hóa chất

Trịnh Lê Huy¹, Phạm Anh Đức²

(1) Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

(2) Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Trên thế giới và một số trung tâm ung bướu tại Việt Nam, phương pháp xạ trị gia tốc 3D-CRT kết hợp với hóa chất đã trở thành một trong những phương pháp điều trị chuẩn trong ung thư thực quản. Nghiên cứu này nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn II, III được hóa xạ trị gia tốc tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội và đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân (BN) trên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 36 BN ung thư thực quản (UTTQ) giai đoạn II-III được điều trị bằng xạ trị gia tốc kết hợp hóa chất tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 6/2018 đến tháng 12/2019. **Kết quả:** Tuổi trung bình: 57,4. Tỷ lệ nam/ nữ = 17/1. U vị trí 1/3 giữa chiếm 77,8%, chủ yếu ở dạng sùi loét (58,3%). 75% BN giai đoạn IIIA, 25% giai đoạn II. 90,9% BN cải thiện triệu chứng nuốt nghẹn. Đáp ứng hoàn toàn 33,3%; đáp ứng một phần 55,6%; bệnh ổn định 8,3%; 1 BN tiến triển. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là $18,1 \pm 1,1$ tháng. Biến chứng sớm: viêm thực quản chiếm 41,7%, xạ da 91,7%. Biến chứng muộn: hẹp thực quản 47,2%. **Kết luận:** Hóa xạ trị gia tốc đồng thời là phương pháp điều trị có hiệu quả tốt trong ung thư thực quản giai đoạn II, III với độc tính ở mức chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư thực quản, hoá xạ đồng thời.

Abstract

Evaluating the result of concurrent chemoradiotherapy for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma

Trịnh Lê Huy¹, Phạm Anh Đức²

(1) Department of Oncology, Hanoi Medical University

(2) Hanoi Oncology Hospital

Background: In many countries as well as some oncology centers in Vietnam, three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) plus chemotherapy has been the standard treatment in esophageal cancer. This study aimed at evaluating the clinicopathological characteristics and treatment results of patients who underwent concurrent chemoradiotherapy for stage II-III esophageal cancer at Hanoi Oncology Hospital.

Method: Descriptive, retrospective study of 36 patients who underwent concurrent chemoradiotherapy for stage II-III esophageal cancer at Hanoi Oncology Hospital from June 2018 to December 2019. **Results:** Mean age was 57.4 years old. Ratio male:female = 17:1. Most tumors were ulcerated masses (56.4%). 77.8% had middle-third tumors. 75% were in stage IIIA, 25% in stage II. 90.9% improved symptoms of dysphagia. Complete response, partial response and stable disease rates were 33.3%, 55.6% and 8.3%, respectively. One patient had disease progression. Median progression free survival was 18.1 months. Early toxicities: esophagitis 41.7%, skin fibrosis 91.7%. Late toxicity: esophageal stricture 47.2%. **Conclusions:** 3D-CRT plus concurrent chemotherapy is effective in treating stage II, III esophageal cancer with acceptable toxicities.

Keywords: Esophageal cancer, concurrent chemoradiotherapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư biểu mô thực quản (UTTQ) đứng thứ 8 về số ca mới mắc, đứng thứ 7 về số ca tử vong do ung thư trên toàn thế giới [3]. Tỷ

lệ mắc UTTQ cao được ghi nhận ở Đông Á, các nước vùng Đông và Nam Phi với tỉ lệ là (8 - 17/100.000 dân) [3]. Tại Việt Nam, ung thư thực quản cũng là bệnh lý ung thư thường gặp, chủ yếu ở nam giới

trong độ tuổi 50 – 60 [3]. Cụ thể, ung thư thực quản đứng thứ 8 vì tỉ lệ mắc với tỉ số mắc chuẩn theo tuổi là 5/100.000 bệnh nhân. [3] Điều trị UTTQ chủ yếu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học và chỉ số toàn trạng của người bệnh. Trong đó, điều trị chuẩn hiện nay trên nhóm bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn II, III không có chỉ định phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật là hóa xạ trị triệt căn [4]. Các nghiên cứu lớn trên thế giới như nghiên cứu RTOG 85-01, JCOG 9906 trên nhóm đối tượng này đã chứng minh được hiệu quả với tỉ lệ đáp ứng đáng khích lệ và cải thiện sống thêm so với xạ trị hoặc hóa chất đơn thuần [5],[6]. Qua thời gian, cùng với sự thay đổi trong các phác đồ hóa chất, các kỹ thuật xạ trị cũng từng bước được phát triển với xạ trị hai chiều, ba chiều, ba chiều theo hình dạng khối u (3D-CRT), xạ trị điều biến liều... với mục đích tập trung liều xạ cao vào tổn thương, trong khi giảm liều trên các tổ chức lành xung quanh, qua đó nâng cao hiệu quả điều trị và hạn chế các biến chứng. Trong đó, phương pháp xạ trị gia tốc theo hình dạng khối u (3D-CRT) là một phương pháp giúp tạo được kế hoạch xạ trị tương đối tốt, đáp ứng được mục tiêu trên trong khi chi phí vừa phải. Tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, kỹ thuật xạ trị gia tốc kết hợp hóa chất hiện nay đang được áp dụng đối với các bệnh nhân ung thư thực quản, tuy nhiên đến nay chưa có nhiều nghiên cứu trong nước về phương pháp này. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn II, III bằng xạ trị gia tốc kết hợp hóa chất” với hai mục tiêu: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn II, III được hóa xạ trị gia tốc tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội* và *Đánh giá kết quả điều trị của nhóm BN trên*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 36 BN ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn II – III được điều trị xạ trị gia tốc kết hợp hóa chất trong điều trị triệt căn tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 6/2018- 12/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- BN có chẩn đoán xác định ung thư biểu mô vảy thực quản
- + UTBM thực quản giai đoạn II (AJCC/UICC 2017) có chống chỉ định phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật
- + UTBM thực quản giai đoạn III (AJCC/UICC 2017)
- BN tuân thủ quá trình điều trị và tái khám định kì theo hẹn mỗi 3 tháng.
- BN có hồ sơ lưu trữ thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN có hai ung thư đồng thời
- BN đồng thời có bệnh lý khác ở thực quản
- Tiền sử điều trị các bệnh ác tính khác trong vòng 1 năm
- Tiền sử đã được điều trị xạ trị trước đó hoặc có tiền sử nhiễm tia xạ
- BN bỏ điều trị giữa chừng không do bệnh tiến triển.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả

Cỡ mẫu và chọn mẫu: lấy mẫu thuận tiện (tất cả các BN đủ tiêu chuẩn trên được điều trị từ tháng 6/2018 - 12/2019 tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội)

Chỉ số, biến số

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: tuổi, giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, thể mô bệnh học
- **Đánh giá đáp ứng điều trị:** bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển (Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1)
- Đánh giá các độc tính của phác đồ: độc tính trên hệ huyết học, và độc tính ngoài hệ huyết học cấp tính hoặc mạn tính. Các độc tính được đánh giá theo phân độ CTCAE 5.0.
- Đánh giá các biến chứng do điều trị: viêm thực quản, hẹp thực quản.
- Hẹp thực quản được đánh giá theo phân độ của CTCAE 5.0, bao gồm:
 - + Độ 1: xơ hóa nhẹ. Khó nuốt nhẹ thức ăn rắn. Không đau khi nuốt.
 - + Độ 2: không có khả năng ăn thức ăn rắn bình thường, chỉ ăn thức ăn mềm. Có thể phải nong thực quản.
 - + Độ 3: xơ hóa nặng, chỉ có thể ăn được đồ lỏng. Có thể đau khi nuốt, có chỉ định nong.
 - + Độ 4: hoại tử, thủng, dò.
 - + Độ 5: chết do biến chứng của thực quản.

- **Đánh giá thời gian sống thêm** bệnh không tiến triển (PFS)

Các bước tiến hành:

- Thu thập thông tin từ những hồ sơ đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu theo mẫu hồ sơ bệnh án
- Ghi nhận đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng điều trị, độc tính của phác đồ từ hồ sơ bệnh án. Các bệnh nhân được khám lâm sàng, và xét nghiệm sau mỗi 4 tuần điều trị và đánh giá lần cuối sau khi kết thúc điều trị 1 tháng khi người bệnh khám lại theo hẹn.
- Ghi nhận các biến chứng muộn và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển bằng cách gọi điện cho bệnh nhân xác nhận mức độ hẹp thực quản và thời điểm bệnh tiến triển.

Phác đồ trong nghiên cứu:

Hóa xạ đồng thời:

- Xạ trị: 50.4 Gy, phân liều 1.8 Gy x 5 buổi/tuần trong 28 buổi.

- Hoá trị: phác đồ CF.

+ *Cisplatin*: 75 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1.

+ *5FU*: 1000mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1-4.

Chu kỳ 28 ngày x 4 chu kỳ (trong đó có 2 chu

kỳ điều trị đồng thời với xạ trị, vào tuần thứ 1 và tuần thứ 5 của quá trình xạ trị, và 2 chu kỳ còn lại vào tuần 9 và tuần thứ 13). BN được xạ trị ngay sau truyền 2 giờ.

Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 16.0.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện dưới sự cho phép của ban lãnh đạo Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1. Độ tuổi trung bình là 57,4. Phần lớn bệnh nhân trên 50 tuổi (77,8%). Nam chiếm tỉ lệ 94,4% (34/36), nữ chiếm tỉ lệ 5,6% (2/36). Tỷ lệ nam/ nữ =17/1. Nuốt nghẹn là triệu chứng thường gặp nhất, chiếm 91,7%. Vị trí u thường gặp ở 1/3 giữa (77,8%), chủ yếu ở dạng sùi loét (58,3%). 75% BN giai đoạn IIIA, còn lại 25% là giai đoạn II.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

	Đặc điểm cận lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ (%)
Vị trí u	Thực quản 1/3 trên	5	13,9
	Thực quản 1/3 giữa	28	77,8
	Thực quản 1/3 dưới	3	8,3
Hình thái tổn thương	Sùi	12	33,3
	Loét	2	5,6
	Sùi + loét	21	58,3
	Thâm nhiễm	1	2,8
Giai đoạn bệnh	II	9	25
	IIIA	27	75
Tổng		36	100

3.2. Kết quả điều trị

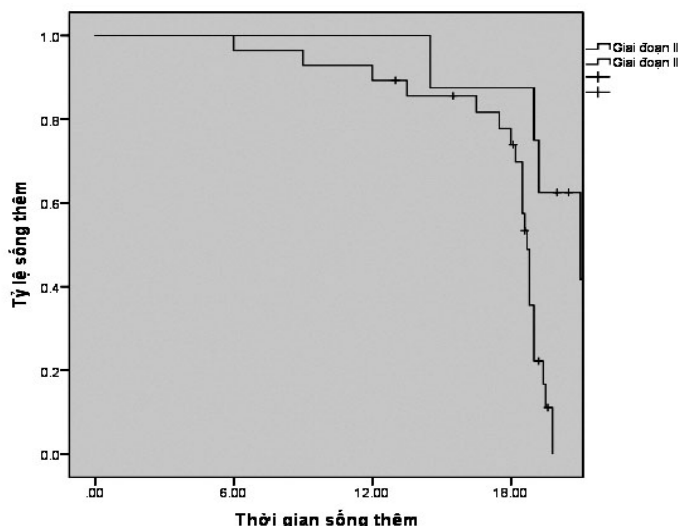
3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng theo giai đoạn

Bảng 2. Đáp ứng theo giai đoạn

Đáp ứng theo giai đoạn	Hoàn toàn		Một phần		Không đáp ứng		Tiến triển		Tổng
	n	%	n	%	n	%	n	%	
II	8	88,9	1	11,1	0	0	0	0	9
IIIA	4	14,8	19	70,4	3	11,1	1	3,7	27

Tỉ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 88,9% (32/36 bệnh nhân). Đáp ứng hoàn toàn 33,3%; đáp ứng một phần 55,6%; bệnh ổn định 8,3%; có 1 BN tiến triển. Tỉ lệ đáp ứng ở giai đoạn II và giai đoạn III lần lượt là 100% và 85,2%. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở giai đoạn II và III lần lượt là 88,9% và 14,8%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

3.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Đồ thị 1. Phân tích thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giai đoạn

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là $18,1 \pm 1,1$ tháng. Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm BN giai đoạn IIIA thấp hơn so với nhóm giai đoạn II.

3.2.3. Độc tính

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn

	Độc tính	ĐỘ 0		ĐỘ 1		ĐỘ 2		ĐỘ 3		ĐỘ 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ngoài huyết học	Nôn	32	88,9	4	11,1	0	0	0	0	0	0
	Tiêu chảy	35	97,2	1	2,8	0	0	0	0	0	0
	Tăng men gan	36	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tăng creatinine	36	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rụng tóc	29	80,6	6	16,7	1	2,8	0	0	0	0
Huyết học	Hạ HST	28	77,8	6	16,7	2	5,6	0	0	0	0
	Hạ BC	30	83,3	5	13,9	1	2,8	0	0	0	0
	Hạ BCH	30	83,3	5	13,9	1	2,8	0	0	0	0
	Hạ TC	35	97,2	1	2,8	0	0	0	0	0	0
Biến chứng do tia xạ	Viêm thực quản	21	58,3	11	30,6	4	11,1	0	0	0	0
	Hẹp thực quản	19	52,8	13	36,1	3	8,3	1	2,8	0	0

Trong quá trình điều trị hóa chất và tia xạ, ghi nhận độc tính hạ huyết sắc tố độ 1 là 16,7%; độ 2: 5,6% và độc tính hạ bạch cầu: độ 1: 13,9%; độ 2: 2,8%. Có 41,7% BN gặp biến chứng viêm thực quản, trong đó có 30,6% độ 1 và 11,1% độ 2. Sau điều trị, biến chứng hẹp thực quản do tia xạ chiếm tỉ lệ 47,2% trong đó độ 1 có 13 BN (36,1%); độ 2 có 3 BN (8,3%) và độ 3 có 1 BN (2,8%). Không có BN nào bị chít hẹp hoàn toàn.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh chủ yếu là trên 50 tuổi với tỷ lệ 77,8%, tuổi trung bình là 57,4. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của các tác giả khác như Kim HJ với tuổi trung bình là 66, Heafner là 63,6 [7],[8]. Ung thư thực quản gặp chủ yếu ở nam giới, chiếm tỷ lệ 94,4%. Kết

quả này phù hợp với các nghiên cứu của hai tác giả trên: nghiên cứu của Kim HJ là 95%, nghiên cứu của Haefner là 83,9% [7],[8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN nuốt nghẹn là 91,7%, kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi là 87,9%, Hàn Thanh Bình là 99,2% [1],[2]. Vị trí u hay gặp nhất là thực quản 1/3 giữa (72,2%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Hinoraka trên 96 bệnh nhân, trong đó ung thư thực quản 1/3 giữa cũng chiếm tỉ lệ cao nhất (63%) [9]. Đây cũng là điểm khác biệt giữa ung thư biểu mô vảy thực quản với vị trí thường gặp ở 1/3 giữa, so với ung thư biểu mô tuyến thực quản với vị trí thường gặp ở gần đoạn nối thực quản – dạ dày [10].

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng theo giai đoạn

Tỷ lệ đáp ứng chung của tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu là 88,8%. Kết quả này phù hợp các kết quả của Kim HJ với tỷ lệ đáp ứng chung 94% [7]. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn II là 88,9%, đáp ứng một phần là 11,1%. Còn tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần với giai đoạn III lần lượt là 14,8% và 70,4%. Kết quả này cho thấy có sự khác nhau giữa giai đoạn bệnh với khả năng đáp ứng hoàn toàn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

4.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng lần lượt là 97,2%; 88,6%, 72,2%. Trung vị PFS là 18,1 tháng. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu gần đây trên thế giới. Cụ thể, nghiên cứu của Kim HJ trên 236 bệnh nhân UTTQ giai đoạn II, III được hóa xạ trị đồng thời, trong đó có 120 bệnh nhân được xạ trị với liều tiêu chuẩn 50,4 Gy (tương tự liều trong nghiên cứu của chúng tôi) và đạt được trung vị PFS là 11,7 tháng [7]. Sự khác biệt này có thể do có tới 45% bệnh nhân trong nghiên cứu của Kim HJ không được tiếp tục điều trị thêm 2 chu kỳ sau xạ trị do thể trạng không cho phép [7]. Tương tự, nghiên cứu của Haefner MF trên nhánh hóa xạ đồng thời triệt căn gồm 93 bệnh nhân với trung vị PFS là 15,6 tháng [8]. Sự khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi có thể do các bệnh nhân của chúng tôi chỉ ở giai đoạn II hoặc IIIA; trong khi nghiên cứu của Haefner đánh giá trên cả những bệnh nhân giai đoạn IIIB [8]. Đáng chú ý, trong nghiên cứu của Haefner ngoài 52,7% BN được xạ trị

3D-CRT, có tới 47,3% BN được xạ trị bằng phương pháp IMRT – một kỹ thuật ra đời sau kỹ thuật 3D-CRT với mục tiêu giảm liều xạ trên cơ quan lành. Tuy nhiên, kết quả về PFS trong nghiên cứu của Haefner không khác biệt giữa 2 kỹ thuật, và kết quả chung của nghiên cứu này cũng thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy, có thể thấy kỹ thuật xạ trị 3D-CRT không thua kém kỹ thuật xạ trị IMRT về mặt kiểm soát bệnh.

4.2.3. Độc tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có BN nào bị hạ bạch cầu hay bạch cầu hạt độ 3, 4. Tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1, hoặc độ 2 đều thấp (13,9% và 2,8%). Tỷ lệ BN bị viêm thực quản do tia xạ chiếm 41,7%, trong đó viêm thực quản độ II chiếm 11,1%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi tỷ lệ viêm thực quản là 43,9% với viêm độ 1 là 35,6%, viêm độ 2 là 8,3% và nghiên cứu của Hàn Thanh Bình với tỷ lệ viêm thực quản là 37,2%, trong đó viêm độ 1 chiếm 19,8%, độ 2 chiếm 9,9% [1],[2].

Tỷ lệ biến chứng hẹp thực quản do tia xạ chiếm 47,2% ở các mức độ khác nhau, trong đó hẹp thực quản độ 1 chiếm 36,1%, độ 2 chiếm 8,3%, độ 3 chiếm 2,8%, không có BN nào chít hẹp hoàn toàn. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi với tỷ lệ chít hẹp thực quản sau tia xạ độ 1, độ 2, độ 3 lần lượt là 32,6%, 6,8%, 0,8%, và nghiên cứu của Hàn Thanh Bình với tỷ lệ biến chứng là 51,9%, trong đó hẹp độ 1, 2 chiếm 14,8% [1],[2]. Kết quả của chúng tôi cũng gần tương đồng với kết quả nghiên cứu của Kim HJ với biến chứng hẹp thực quản độ 3 chiếm 5% (6/120 bệnh nhân) [7].

5. KẾT LUẬN

Ung thư thực quản thường gặp ở nhóm BN nam giới lớn tuổi với đa số trường hợp đi khám vì triệu chứng nuốt nghẹn (91,7%). U chủ yếu ở dạng sùi loét (58,3%). Vị trí u thường gặp ở đoạn thực quản 1/3 giữa (77,8%). Đây cũng điểm khác biệt về vị trí giữa ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến thực quản.

Hóa xạ trị đồng thời đem lại kết quả tốt với 90,9% BN cải thiện được triệu chứng nuốt nghẹn, 33,3% BN đạt được đáp ứng hoàn toàn. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đáng khích lệ (18,1 tháng), trong khi độc tính của phác đồ ở mức chấp nhận được với độc tính trên hệ huyết học chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Biến chứng đáng chú ý là viêm thực quản (41,7%) và hẹp thực quản (47,2%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Đức Lợi (2014), *Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III, IV tại bệnh viện K*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 46-58.
2. Hàn Thanh Bình (2004), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư biểu mô thực quản tại bệnh viện K giai đoạn 1998 – 2004*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 36-52.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, et al, (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", *CA Cancer J Clin*, **71(3)**, pp. 209-249.
4. NCCN guidelines, version 2.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
5. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al, (1999), "Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01)", *JAMA*, **281(17)**, pp. 1623-1627.
6. Kato K, Muro K, Minashi K, et al, (2011), "Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906)", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **81(3)**, pp. 684-690.
7. Kim HJ, Suh YG, Lee YC, et al, (2017), "Dose-Response Relationship between Radiation Dose and Loco-regional Control in Patients with Stage II-III Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiotherapy", *Cancer Res Treat*, **49(3)**, pp. 669-677.
8. Haefner MF, Lang K, Verma V, et al, (2018), "Neoadjuvant versus definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer : Outcomes and patterns of failure", *Strahlenther Onkol*, **194(2)**, pp. 116-124.
9. Hironaka S, Komori A, Machida R, (2020), "The association of primary tumor site with acute adverse event and efficacy of definitive chemoradiotherapy for cStage II/III esophageal cancer: an exploratory analysis of JCOG0909", *Esophagus*, **17(4)**, pp. 417-424.
10. Jain S, Dhingra S, (2017), "Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus", *Ann Cardiothorac Surg*, **6(2)**, pp. 99-109.