

# 紫杉醇联合氟尿嘧啶同期放疗治疗初治局部晚期食管鳞癌患者的Ⅱ期临床研究

陈 贇<sup>1</sup>, 艾沓杉<sup>1</sup>, 夏 怡<sup>2</sup>, 刘 琪<sup>1</sup>, 张军华<sup>1</sup>, 赵快乐<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院, 上海 200240

**[摘要]** 背景与目的: 同期放化疗是局部晚期食管癌非手术治疗的标准方案。该研究评价放疗同期紫杉醇联合氟尿嘧啶每周方案化疗对初治局部晚期食管鳞癌患者的疗效及安全性。方法: 入组条件为初治局部晚期食管鳞癌患者(T<sub>2-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0-1a</sub>), 卡氏评分(KPS)大于等于70, 无放化疗禁忌证。治疗方法: 调强放疗, 61.2 Gy/34次(每天1次1.8 Gy), 放疗第1天开始: 紫杉醇50 mg/m<sup>2</sup>, 第1天, 联合氟尿嘧啶300 mg/m<sup>2</sup>连续静脉输注96 h, 每周1次, 共5次。同期放化疗结束后予以2个疗程巩固化疗: 紫杉醇175 mg/m<sup>2</sup>, 第1天, 联合氟尿嘧啶1 800 mg/m<sup>2</sup>连续静脉输注72 h, 每28 d 1次, 共2次。研究患者的5年生存率及不良反应。结果: 2008年11月—2010年9月共入组50例患者。其中男性38例, 女性12例; 中位年龄58岁(26~75岁); 化疗完成率为72%、放疗完成率为98%; 1、2、3和5年生存率分别为75%、56%、42%和28%; 血液学毒性中, 3度粒细胞缺乏发生率为16%, 未出现1例4度粒细胞缺乏及2度以上血小板下降及血红蛋白下降。非血液学毒性中, 2度手足麻木、肌肉酸痛、恶心、呕吐及乏力的发生率分别为8%、4%、4%、2%和6%, 2度及以上急性放射性食管炎、放射性肺炎及放射性皮肤反应发生率为32%、44%和14%。无一例患者发生4度及以上不良反应。结论: 紫杉醇联合氟尿嘧啶每周方案是一种有效的治疗局部晚期食管癌根治性放疗同期化疗方案, 该方案的不良反应较轻, 安全可靠。

**[关键词]** 食管癌; 紫杉醇; 氟尿嘧啶; Ⅱ期临床研究; 同期放化疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.11.008

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)11-0926-06

**Results of a phase II study of concurrent 5-fluorouracil/paclitaxel plus radiotherapy in patients with carcinoma of the esophagus** CHEN Yun<sup>1</sup>, AI Tashan<sup>1</sup>, XIA Yi<sup>2</sup>, LIU Qi<sup>1</sup>, ZHANG Junhua<sup>1</sup>, ZHAO Kuaile<sup>1</sup> (1. Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Radiation Oncology, Shanghai Minhang District Cancer Hospital, Shanghai 200240, China)

Correspondence to: ZHAO Kuaile E-mail: kuaile\_z@sina.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Concurrent radiochemotherapy is the standard modality for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients. This clinical trial aimed to assess the effectiveness and toxicity of continuous infusion of 5-fluorouracil (5-FU) and weekly paclitaxel combined with radiotherapy in ESCC patients. **Methods:** Patients with locally advanced (T<sub>2-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0-1a</sub>) esophageal squamous cell carcinoma were enrolled in a prospective, single-institutional, single-arm study of definitive chemoradiotherapy. Patients received 61.2 Gy with IMRT in 34 fractions. Patients had a Karnofsky performance status of 70 or greater, and normal liver, renal, and bone marrow functions. Patients were recommended to receive concurrent 5-FU (300 mg/m<sup>2</sup> civ 96 h) for 5 days a week for 5 weeks, plus paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) given during 3 hours every week for 5 weeks. Patients were recommended to receive 2 courses of consolidation chemotherapy after concurrent radio (chemo) therapy (5-FU 1 800 mg/m<sup>2</sup> civ 72 h, plus paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> every 28 days). The primary endpoints of the study were 5 year overall survival and acute toxicity. **Results:** Fifty patients were enrolled in this study, including 38 male patients and 12 female patients; median age: 58 years (ranged 26 to 75 years). 72% patients completed all the chemotherapy and 98% patients received the full

dose of radiotherapy. 1-, 2-, 3-, and 5- year survival were 75%, 56%, 42% and 28% respectively. Among haematological toxicities, grade 3 leukopenia (16%) was recorded, and no patients experienced any  $\geq$  grade 2 thrombocytopenia or anaemia. Among non-haematological toxicities, the rates of grade 2 peripheral neurotoxicity, arthralgias and myalgias, nausea, vomiting, and fatigue were 8%, 4%, 4%, 2% and 6% respectively. The rates of  $\geq$  grade 2 acute radiation-induced esophageal toxicity, radiation pneumonitis and skin toxicity were 32%, 44% and 14% respectively. No treatment-related deaths occurred and no patients experienced any  $\geq$  grade 4 toxicities. **Conclusion:** Continuous infusion of 5-FU plus paclitaxel given concurrently with radiotherapy may be an effective and tolerable treatment option for ESCC patients.

[Key words] Esophageal cancer; Paclitaxel; 5-fluorouracil; Phase II study; Chemoradiotherapy

美国肿瘤放射治疗协助组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)设计的RTOG8501临床研究结果奠定了同期放化疗在局部晚期食管癌非手术治疗的地位,该方案中采用的顺铂联合氟尿嘧啶(cisplatin plus 5-fluorouracil, PF)方案是经典的同期化疗方案<sup>[1]</sup>。然而从RTOG8501临床研究结果中,我们不难发现,虽然PF方案同期放疗可较单纯放疗提高疗效,但是该研究中食管鳞癌患者3年及5年生存率只有30%和21%,且有20%的患者出现4级以上严重不良反应,且41%的患者不能按计划完成放化疗。因此,探索更加高效低毒和有放射增敏作用的新化疗方案对进一步提高食管癌同期放化疗疗效至关重要。近年来,基础和临床研究显示紫杉醇对食管癌的有效率高,并有一定的放射增敏作用<sup>[2-4]</sup>。本研究设计了一项II期临床研究,采用紫杉醇联合氟尿嘧啶(paclitaxel plus 5-fluorouracil, TF)方案联合调强适形放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)治疗初治局部晚期食管鳞癌患者,评价TF方案在食管鳞癌根治性放化疗的疗效及不良反应。

## 1 资料和方法

### 1.1 试验设计及研究终点

为了研究TF方案在初治食管鳞癌根治性放化疗的疗效及不良反应,我们设计了一个前瞻性、单中心、单臂的II期临床试验。主要研究终点是5年生存率及不良反应。计划入组患者数为50例。

### 1.2 入组条件

患者自愿参加并签署知情同意书。胃镜下活检证实为食管鳞癌。患者入组前未接受过任

何肿瘤相关治疗,年龄18~75岁,卡氏评分大于等于70分,局部晚期(T<sub>2-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0-1a</sub>) [参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第6版分期],无既往恶性肿瘤病史,能进流质饮食,无严重的造血、心、肺、肝、肾功能异常和免疫缺陷等放化疗禁忌证。

### 1.3 放疗

所有患者均采用IMRT 6 MV X线直线加速器常规分割照射。使用体位固定装置及计算机断层扫描(computer tomography, CT)模拟定位,CT扫描范围从环状软骨到膈肌以下(可以根据肿瘤情况相应增加范围),层厚5~8 mm,建议使用静脉造影剂。勾画靶区:大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)为食管原发灶和转移淋巴结(定义:气管食管沟淋巴结短径大于等于0.5 cm,纵隔淋巴结大于等于1 cm,浅表淋巴结经细胞学证实),临床肿瘤靶区(clinical target volume, CTV)为GTV+食管原发病灶上下3 cm的正常食管,四周不外放边界,计划肿瘤靶区(planning target volume, PTV)为CTV四周和上下均外放1 cm,脊髓一侧可以视情况作适当修改,以避免脊髓高剂量的照射。剂量要求:剂量计算采用不均匀组织校正,要求大于等于99%的PTV体积接受大于等于95%的处方剂量,95%的PTV接受99%的剂量;PTV内大于等于120%处方剂量的连续体积小于等于2 cm<sup>3</sup>;PTV外大于等于110%处方剂量的连续体积小于等于1 cm<sup>3</sup>。制定治疗计划时,要考虑到正常组织照射剂量的限制:脊髓最大点照射剂量不得超过45 Gy;双肺(双肺体积-PTV)V<sub>20</sub>小于等于30%,同时平均剂量小于等于15 Gy;心脏平均

剂量小于40 Gy。处方照射剂量: 61.2 Gy, 共34次, 每天1.8 Gy/次。当患者出现以下血液学毒性时暂停放疗: 中性粒细胞少于 $1.0 \times 10^9$ 个/L或血小板少于 $50 \times 10^9$ 个/L。当出现4级非血液学毒性时中止放疗。放疗最多可以推迟2周, 否则原则上应中止, 除非研究者认为有必要继续放疗。

#### 1.4 化疗

放疗开始后第1周开始每周同期行TF方案化疗, 放疗期间共5次。具体方案: 紫杉醇 $50 \text{ mg/m}^2$ , 第1天, 联合氟尿嘧啶 $300 \text{ mg/m}^2$ , 连续静脉输注96 h。最后一次每周TF方案化疗后第28天行两个疗程巩固化疗, 具体方案: 紫杉醇 $175 \text{ mg/m}^2$ , 第1天, 联合氟尿嘧啶 $1800 \text{ mg/m}^2$ , 每28天, 连续静脉输注72 h。当患者出现4级粒细胞缺乏、血小板下降或3级及以上非血液学毒性时, 化疗剂量较前一次剂量减少25%, 当患者出现3次4级粒细胞缺乏、血小板下降或3级及以上非血液学毒性时, 终止化疗。化疗推迟时间不应超过2周, 否则原则上应中止, 除非研究者认为有必要继续化疗。

#### 1.5 疗效评价、不良反应评估及随访

治疗期间, 患者每周进行随访, 治疗结束后2年内每3个月随访1次, 2年后每半年随访1次。随访终点为患者死亡。患者血液学毒性及非血液学毒性反应记录参照不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.0版本<sup>[4]</sup>。评价入组患者的1、2、3及5年生存率。

#### 1.6 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件建立完整数据库。生存时间从治疗开始之日算起, 到患者死亡时间或末次随访时间结束。采用Kaplan-Meier法得出入组患者的生存曲线及中位生存时间。

## 2 结 果

### 2.1 入组患者特征

2008年11月—2010年9月共入组50例患者, 所有患者符合入组条件, 全部病例随访至2015年9月, 失访2例, 随访率为96%。存活病例中

位随访时间为64.6个月(60~72.4个月)。入组患者中位年龄58岁(26~75岁); 颈段、上、中及下胸段病变患者分别为18.8%、37.5%、31.3%和12.5%; II<sub>a</sub>期、II<sub>b</sub>期、III期和IV期患者分别为14%、16%、56%和14%。患者详细临床资料见表1。

### 2.2 治疗情况

仅有1例患者因3度急性放射性肺炎终止放疗, 余下所有患者均完成61.2 Gy/34次放疗, 完成率为98%。46例患者完成同期5次化疗, 完成率为92%; 其中34例患者完成所有7次化疗, 完成率为72%。不能完成5次同期化疗的原因包括: 放化疗不良反应3例(1例3度放射性食管炎, 2例3度粒细胞缺乏), 患者拒绝1例。不能完成2次巩固化疗的原因包括: 放化疗不良反应6例(3例3度放射性肺炎, 3例3度粒细胞缺乏), 患者拒绝2例, 不明原因2例。

表 1 入组患者基本情况

Tab. 1 Patient characteristics

Characteristic	Patients
Gender [n (%)]	
Male	38(76)
Female	12(24)
Age/year	
Median	58
Range	26-75
No. of pack-years [n (%)]	
None	21(42.9)
≤300	5(10.2)
>300	23(46.9)
Location [n (%)]	
Cervical	9(18.8)
Upper thoracic	18(37.5)
Middle thoracic	15(31.3)
Lower thoracic	6(12.5)
Stage [n (%)]	
T <sub>1</sub>	0(0)
T <sub>2</sub>	13(26)
T <sub>3</sub>	17(34)
T <sub>4</sub>	20(40)
N <sub>0</sub>	12(24)
N <sub>1</sub>	38(76)
M <sub>0</sub>	44(88)
M <sub>1a</sub>	6(12)
II <sub>a</sub>	7(14)
II <sub>b</sub>	8(16)
III	28(56)
IV <sub>a</sub>	7(14)

### 2.3 生存情况

中位生存时间为28.5个月，1、2、3及5年生存率分别为75%、56%、42%和28%(图1)。

### 2.4 不良反应

早期不良反应中血液学毒性：3度粒细胞缺乏发生率为16%，未出现4度粒细胞缺乏及2度以上血小板下降及血红蛋白下降。非血液学毒性：2度手足麻木、肌肉酸痛、恶心、呕吐及乏力的发生率分别为8%、4%、4%、2%和6%，2度及以上急性放射性食管炎、放射性肺炎及放射性皮肤反应发生率为32%、44%和14%。无一例患者发生4度及以上早期不良反应(表2)。晚期不良反应中，仅有2例患者出现3度晚期放射损伤。3度晚期食管放射损伤，主要表现为食管狭窄，需要食管扩张治疗。

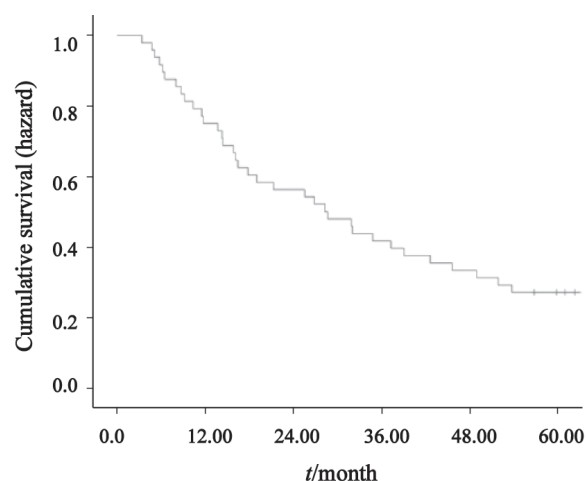


图1 50例局部晚期食管鳞癌根治性放化疗患者总生存曲线

Fig. 1 Overall survival for 50 ESCC patients treated with definitive radiochemotherapy

表2 50例入组患者早期不良反应情况

Tab. 2 Chemotherapy and acute radiotherapy toxicity of 50 patients

Toxicity	Grade					
	0	1	2	3	4	5
Haematological						
Leucopenia	6	21	15	8	0	0
Thrombocytopenia	43	6	1	0	0	0
Anaemia	26	23	1	0	0	0
Non-haematological						
Peripheral neuropathy	19	27	4	0	0	0
Myalgia/arthralgia	29	19	2	0	0	0
Nausea	33	5	2	0	0	0
Vomiting	46	3	1	0	0	0
Fatigue	34	13	3	0	0	0
Radiation pneumonitis	6	22	18	4	0	0
Radiation-induced esophagitis	2	32	15	1	0	0
Radiation dermatitis	10	33	6	1	0	0

## 3 讨论

同期放化疗是局部晚期食管癌非手术治疗的标准治疗手段，RTOG8501奠定了氟尿嘧啶联合顺铂化疗方案为经典的食管癌同期化疗方案，然而整体治疗效果并不令人满意，5年生存率仅为21%，4度以上严重不良反应发生率达20%<sup>[1]</sup>。因此研究者们致力于研究如何提高食管癌同期放化疗的疗效。Crosby等<sup>[5]</sup>尝试将西妥昔单抗联合同期PF化疗方案，以期靶向治疗能提高食管癌同期放化疗的无治疗失败，该研究结果因在2期临床研究中未得到阳性结果

而终止，没有进入3期临床研究。因而探索更加高效低毒和有放射增敏作用的新化疗药物是进一步提高食管癌同期放化疗疗效的重要途径之一，也是近年来食管癌放化疗领域的研究热点。Zhang等<sup>[6]</sup>采用倾向性配对方法对317例食管鳞癌根治性放化疗患者进行分析比较，发现多西他赛联合顺铂(docetaxel plus cisplatin, DP)方案与传统PF方案对比有较优的OS和PFS，但DP方案在3到4级血小板减少及皮肤毒性上较PF方案发生率高。虽然该研究得到阳性的结果，但其为回顾性配对分析，证据尚不充分，还需要前瞻性随机对照研究进一步验证。

Conroy等<sup>[7]</sup>将氟尿嘧啶、亚叶酸钙联合奥沙利铂(5-fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin, FOLFOX)方案与经典的PF方案进行前瞻性随机对照,比较两组食管癌同期放化疗方案的优劣,结果发现FOLFOX方案较PF方案并没有显著提高无进展生存率<sup>[7]</sup>。可见,迄今为止尚未有充分证据证明其他食管癌同期化疗方案优于经典PF方案。

1994年,美国纽约Memorial Sloan-Kettering和休斯顿M.D.Anderson肿瘤中心的联合研究最早证明了紫杉醇是治疗食管癌的最有效单药之一,腺癌有效率为34%,鳞癌有效率为28%<sup>[3,8]</sup>。此后,多个研究机构探索了多个含紫杉醇联合方案,其中紫杉醇联合顺铂(paclitaxel plus cisplatin, TP)方案<sup>[9-11]</sup>,紫杉醇联合卡铂(paclitaxel plus carboplatin, TC)方案<sup>[12]</sup>,紫杉醇联合顺铂和氟尿嘧啶(paclitaxel plus cisplatin plus 5-fluorouracil, TPF)方案三药联合<sup>[13-14]</sup>是较常用组合,对局部晚期食管癌的有效率为41%~55%。2001年,M.D.Anderson肿瘤中心第一次将紫杉醇联合氟尿嘧啶每周同期化疗方案应用于食管癌术前新辅助放疗,该研究发现每周同期TF方案化疗耐受性良好且有效率高<sup>[15]</sup>。之后,该化疗方案被RTOG0113临床研究采用,作为其中一组同期化疗方案(组A)与Memorial Sloan-Kettering肿瘤中心的TP方案(组B)对比,希望在这两个方案中找到一个较好的方案与采用经典方案PF同期放疗的RTOG9405研究结果比较,以便了解在食管癌根治性同期放化疗中,基于紫杉醇的同期化疗方案是否优于标准的PF方案<sup>[16]</sup>。该研究结果显示,A组的1年生存率为76%,B组的1年生存率为69%,均未达到预期的77.5%,虽然从统计学上看并没有达到显著性提高,但是从结果上看,A组的1年生存率的76%较RTOG 9405的66%有所提高,M.D. Anderson肿瘤中心设计的TF方案有一定的潜力。因此,我们借鉴该同期化疗方案,设计了本项Ⅱ期临床研究。

本项研究结果显示,在TF方案疗效方面,患者1年生存率为75%,与RTOG0113

中M.D. Anderson肿瘤中心的TF组的76%相似<sup>[2]</sup>;RTOG0113未提供2年以上的生存率,本研究患者随访时间较长,2年生存率为56%,较RTOG9405中较优的低剂量组2年生存率的40%高<sup>[17]</sup>;本研究3年及5年生存率为42%及28%,较RTOG8501研究结果中3年生存率的30%和5年生存率的26%高<sup>[4]</sup>。总体而言,本研究方案疗效满意。在不良反应方面,无一例患者发生4度及以上不良反应,TF化疗方案安全性好。值得注意的是,本研究2度及以上急性放射性食管炎、放射性肺炎发生率分别为32%和44%,临床应用中应注意及时发现并处理患者的放射损伤症状。当然,本研究存在一些缺陷,如样本量较少,无平行对照组,单中心等不足,研究结果可能存在一定偏倚。在本研究的基础上,本单位正在进行一项对比TF方案同PF方案同期放化疗对初治局部晚期食管鳞癌患者疗效的Ⅲ期多中心前瞻性随机对照研究。

紫杉醇联合氟尿嘧啶每周方案是一种有效的治疗局部晚期食管癌根治性放疗同期化疗方案,该方案的不良反应较轻,安全可靠。本研究样本数较少,进一步针对TF方案的Ⅲ期多中心前瞻性随机对照研究正在进行中,期待该研究结果可以更有说服力的支持本文观点。

#### [参 考 文 献]

- [1] COOPER J S, GUO M D, HERSKOVIC A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group [J]. JAMA, 1999, 281(17): 1623-1627.
- [2] MILAS L, MILAS M M, MASON K A. Combination of taxanes with radiation: preclinical studies [J]. Semin Radiat Oncol, 1999, 9(2 Suppl 1): 12-26.
- [3] AJANI J A, ILSON D H, DAUGHERTY K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus [J]. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(14): 1086-1091.
- [4] VAN METER E M, GARRETT-MAYER E, BANDYOPADHYAY D. Dose-finding clinical trial design for ordinal toxicity grades using the continuation ratio model: an extension of the continual reassessment method [J]. Clinical trials, 2012, 9(3): 303-313.

- [ 5 ] CROSBY T, HURT C N, FALK S, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial [ J ] . Lancet Oncol, 2013, 14(7): 627–637.
- [ 6 ] ZHANG P, XI M, LI Q Q, et al. Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil versus concurrent cisplatin and docetaxel with radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis [ J ] . Oncotarget, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.9301. [ Epub ahead of print ]
- [ 7 ] CONROY T, GALAIS M P, RAOUL J L, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2014, 15(3): 305–314.
- [ 8 ] ILSON D H, WADLEIGH R G, LEICHMAN L P, et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer [ J ] . Ann Oncol, 2007, 18(5): 898–902.
- [ 9 ] URBA S G, ORRINGER M B, IANETTONNI M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma [ J ] . Cancer, 2003, 98(10): 2177–2183.
- [ 10 ] BRENNER B, ILSON D H, MINSKY B D, et al. Phase I trial of combined-modality therapy for localized esophageal cancer: escalating doses of continuous-infusion paclitaxel with cisplatin and concurrent radiation therapy [ J ] . J Clin Oncol, 2004, 22(1): 45–52.
- [ 11 ] TANG H R, MA H F, AN S M, et al. A phase II study of concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and cisplatin for inoperable esophageal squamous cell carcinoma [ J ] . Am J Clin Oncol, 2014, 39(4): 350–354
- [ 12 ] VAN HAGEN P, HULSHOF M C, VAN LANSCHOT J J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer [ J ] . N Engl J Med, 2012, 366(22): 2074–2084.
- [ 13 ] KELSEY C R, CHINO J P, WILLETT C G, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in the treatment of patients with operable esophageal cancer [ J ] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(3): 770–776.
- [ 14 ] ROOF K S, COEN J, LYNCH T J, et al. Concurrent cisplatin, 5-FU, paclitaxel, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal cancer [ J ] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(4): 1120–1128.
- [ 15 ] SCHNIRER, II, KOMAKI R, YAO J C, et al. Pilot study of concurrent 5-fluorouracil/paclitaxel plus radiotherapy in patients with carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction [ J ] . Am J Clin Oncol, 2001, 24(1): 91–95.
- [ 16 ] AJANI J A, WINTER K, KOMAKI R, et al. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113 [ J ] . J Clin Oncol, 2008, 26(28): 4551–4556.
- [ 17 ] MINSKY B D, PAJAK T F, GINSBERG R J, et al. 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 ] . J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1167–1174.

( 收稿日期: 2016-05-10 修回日期: 2016-06-15 )