

Đánh giá tác dụng phụ sớm của phác đồ hóa xạ trị triệt căn ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Evaluation of early adverse effects of curative chemoradiation regimen in patients with upper third esophageal carcinoma at 108 Military Central Hospital

Nguyễn Xuân Hải, Nguyễn Đình Văn,
Nguyễn Đình Châu, Nguyễn Thị Hà

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng phụ sớm của phác đồ hóa xạ trị triệt căn ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả trên 53 bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên giai đoạn II-III, điều trị triệt căn bằng phác đồ xạ trị 60Gy/28 phân liều kết hợp hóa chất paclitaxel/carboplatin truyền hàng tuần tại Khoa Xạ trị-Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2017 đến tháng 01/2021. Đánh giá tác dụng phụ sớm theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0. **Kết quả:** Tỷ lệ hoàn thành phác đồ là 79,2%. Tác dụng phụ sớm thường xuất hiện ở tuần điều trị thứ 4 và 5, chủ yếu ở độ 1 - 2, gồm: Viêm da 85%, viêm thực quản 85,3%, hạ bạch cầu 26,4%, thiếu máu 20,8%, hạ tiểu cầu 11,3%. Tác dụng phụ độ 3 - 4 gồm: Hạ bạch cầu độ 3 (3,8%), độ 4 (1,9%), viêm da độ 3 (3,8%). **Kết luận:** Hóa - xạ trị triệt căn với phác đồ paclitaxel/carboplatin ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên có tỷ lệ hoàn thành phác đồ cao và an toàn với tác dụng phụ chủ yếu độ 1-2.

Từ khóa: Ung thư thực quản 1/3 trên, hóa xạ trị triệt căn, tác dụng phụ.

Summary

Objective: To evaluate the early toxicities of curative chemoradiation regimen in upper third esophageal carcinoma. **Subject and method:** A descriptive study of 53 patients with stage II-III upper third esophageal carcinoma whom underwent curative chemoradiation regimen 60Gy/28 fractions and paclitaxel/carboplatin infusion weekly at Department of Radiation Oncology and Radiosurgery, 108 Military Central Hospital from May 2017 to January 2021. The patients' early adverse effects were evaluated according to CTCAE 4.0. **Result:** The rate of patients completed the treatment schedule was 79.2%. The early toxicities were often noted at 4th and 5th weeks of treatment and were mostly grade 1-2 as follows: Dermatitis 85%, esophagitis 85.3%, neutropenia 26.4%, anemia 20.8%, thrombocytopenia 11.3%. The grade 3-4 toxicities included: Grade 3 and 4 neutropenia 3.8% and 1.9%, accordingly; grade 3 dermatitis 3.8%. **Conclusion:** Curative chemoradiation with carboplatin/paclitaxel regimen for patients with upper third esophageal carcinoma resulted in high compliant rate and safety profile with mostly grade 1-2 toxicities.

Ngày nhận bài: 12/7/2021, ngày chấp nhận đăng: 3/8/2022

Người phản hồi: Nguyễn Xuân Hải, Email: haiha8489@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Keywords: Upper third esophageal carcinoma, curative chemoradiation regimen, adverse effect.

1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong cao và đang trở thành gánh nặng tại các quốc gia trên thế giới đặc biệt là các nước nghèo và các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, ung thư thực quản (UTTQ) là loại ung thư khá phổ biến, đứng hàng thứ 14 trong các bệnh ung thư với 3.281 ca mắc mới, đứng thứ 9 về tỷ lệ tử vong với 3.080 ca [4].

Đối với nhóm bệnh nhân UTTQ 1/3 trên, chỉ định phẫu thuật rất hạn chế do nhiều biến chứng. Trong khi đó, thể mô bệnh học của vùng này chủ yếu là ung thư biểu mô vảy, tương đối nhạy cảm với xạ trị và hóa chất. Do đó, hóa xạ trị triệt căn là phương pháp được lựa chọn hàng đầu cho nhóm bệnh nhân này. Theo các hướng dẫn thực hành điều trị, các phác đồ hóa chất chủ yếu được sử dụng trong hóa - xạ trị triệt căn UTTQ gồm: Paclitaxel/carboplatin, cisplatin/5FU. Phác đồ cisplatin/5FU có hạn chế là truyền liên tục trong nhiều ngày nên tạo áp lực cho nhân viên y tế và bệnh nhân. Bên cạnh đó, phác đồ này có khá nhiều tác dụng phụ như nôn cũng như ảnh hưởng tới chức năng thận và tủy xương. Trong khi đó, phác đồ điều trị với paclitaxel/carboplatin có nhiều ưu điểm như thời gian truyền ngắn, ít tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa và hệ tạo máu nên khá phù hợp với bệnh nhân điều trị ngoại trú.

Tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, các kỹ thuật xạ trị tiên tiến như xạ trị điều biến liều và xạ trị quay điều biến thể tích đều được áp dụng thường quy trong điều trị triệt căn UTTQ, góp phần nâng cao khả năng kiểm soát u và hạn chế tác dụng phụ trên mô lành. Chúng tôi chủ yếu chỉ định phác đồ hóa - xạ trị với paclitaxel/ carboplatin vì đây là phác đồ phổ biến, hiệu quả và thực hiện đơn giản. Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào công bố trong nước đánh giá tác dụng phụ của phác đồ này. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: *Đánh giá tác dụng phụ sớm của phác đồ hóa xạ trị triệt căn ung thư thực quản 1/3 trên*. Từ đó đề xuất một số biện pháp chăm sóc và theo dõi nhằm nâng cao hiệu

quả điều trị và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

53 BN UTTQ 1/3 trên điều trị hóa - xạ trị triệt căn tại Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Viện Ung thư, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 05/2017 đến tháng 01/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Tuổi từ 18 - 75.

ECOG 0-2.

Mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy.

Giai đoạn bệnh II-III theo AJCC 7.

Được chỉ định hóa - xạ trị triệt căn với phác đồ paclitaxel/carboplatin.

Chức năng gan, thận, tủy xương: Trong giới hạn bình thường.

Có hồ sơ bệnh án đầy đủ về thông tin: Hành chính, lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Có ung thư kết hợp trong vòng 5 năm.

Có bệnh nặng kết hợp không cho phép hóa - xạ trị.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu.

Quy trình hóa - xạ: Xạ trị với tổng liều 60Gy tại u và hạch đại thể, 50,4Gy dự phòng cho hạch cổ thấp và trung thất trên trong 28 phân liều (5 phân liều/tuần) bằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều trên máy Varian CX. Phác đồ hóa chất paclitaxel 50mg/m²/ngày + carboplatin AUC2 truyền hàng tuần (trong 5 tuần). Hàng tuần, bệnh nhân được khám các triệu chứng lâm sàng, đo cân nặng và chỉ định các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu. Sau điều trị 1 - 3 tháng, bệnh nhân được hẹn tái khám để đánh giá đáp ứng (trên hình ảnh nội soi, cắt lớp vi tính) và tác dụng phụ. Bệnh

nhân có tổn thương tồn dư được chỉ định hóa trị vớt vát.

Thu thập số liệu: Thông tin về BN, các chỉ tiêu nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án và phần mềm quản lý bệnh viện. Đánh giá tác dụng phụ điều trị theo CTCAE 4.0. Các tác dụng phụ gồm: hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu, thiếu máu, viêm da,

viêm niêm mạc, viêm phổi, suy thận, tăng men gan được chia mức độ từ 0 đến 5 tương ứng với tình trạng nặng dần. Tác dụng phụ sớm ghi nhận trong vòng 3 tháng từ khi bắt đầu hóa - xạ.

2.3. Xử lý số liệu

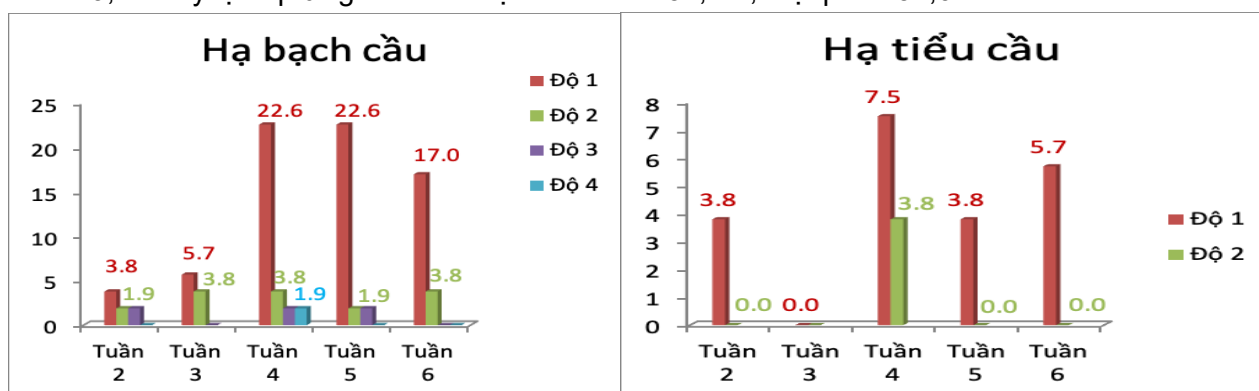
Xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2010.

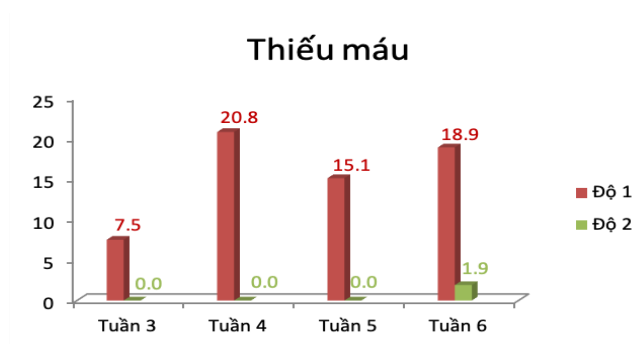
3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Tuổi (Năm)	Trung bình	60 ± 7,1	(47 - 75)
Giới	Nam	52	98,1
	Nữ	1	1,9
BMI < 18,5		12	22,6
Triệu chứng	Nuốt nghẹn (độ 1 - 2/độ 3)	42/ 5	79,3/9,4
	Gầy sút cân	24	45,3
	Đau sau xương ức	22	41,5
	Khàn tiếng	4	7,5
Giai đoạn bệnh	II	5	9,4
	III	48	90,6
Hoàn thành phác đồ hóa chất	Đủ liều	42	79,2
	Không đủ liều	11	20,8
Đáp ứng điều trị	Hoàn toàn	20	37,7
	Một phần	18	34,0
	Ổn định	7	13,2
	Tiến triển	8	15,1

Nhận xét: Tuổi mắc bệnh trung bình là 60, tuổi thấp nhất là 47, cao nhất là 75. Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 98,1%. Triệu chứng thường gặp gồm: Nuốt nghẹn 88,7%, gầy sút cân 45,3%, đau sau xương ức 41,5%. Đa số BN phát hiện bệnh khi ở giai đoạn III (90,6%). Tỷ lệ hoàn thành phác đồ hóa chất là 79,2%. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị: Hoàn toàn 37,7%, một phần 34,0%.

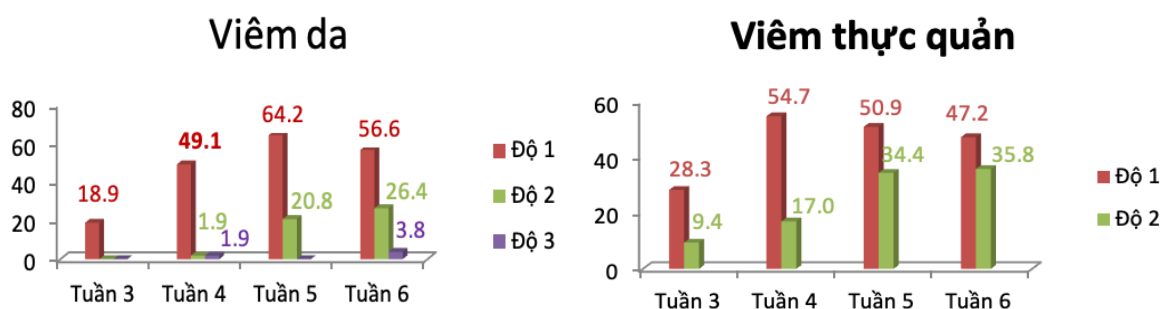


**Hình 1.** Tác dụng phụ trên hệ tạo máu**Nhận xét:**

Hạ bạch cầu bắt đầu xuất hiện ở tuần thứ 3 (9,5%), cao nhất ở tuần 4 (30,2%), giảm dần ở tuần 5 và 6. Về mức độ, hạ bạch cầu chủ yếu độ 1 - 2 (26,4%), độ 3 và 4 chỉ gặp ở 2 BN (3,8%).

Hạ tiểu cầu bắt đầu xuất hiện từ tuần 2 (3,8%), cao nhất ở tuần 4 (11,3%). Trong đó, hạ tiểu cầu độ 1 (7,5%), độ 2 (3,8%), không có tác dụng phụ độ 3 trở lên.

Thiếu máu bắt đầu xuất hiện từ tuần thứ 3, kéo dài tới khi kết thúc điều trị. Mức độ thiếu máu chủ yếu ở độ 1, cao nhất là 20,8% ở tuần 4. Thiếu máu độ 2 chiếm 1,9% ở tuần thứ 6. Không có thiếu máu từ độ 3 trở lên.

**Hình 2.** Tác dụng phụ trên da và niêm mạc thực quản

Nhận xét: Tình trạng viêm da bắt đầu xuất hiện từ tuần thứ 3 (18,9%), cao nhất ở tuần 6 (86,8%). Viêm da độ 2 và độ 3 chiếm tỷ lệ 26,4% và 3,8%, có xu hướng tăng dần từ tuần thứ 3 trở đi. Viêm thực quản xuất hiện từ tuần 3, có xu hướng tăng dần ở các tuần tiếp theo. Viêm thực quản độ 1 cao nhất ở tuần 4 (54,7%), độ 2 cao nhất ở tuần thứ 6 (35,8%).

Bảng 2. Tác dụng phụ khác

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Viêm phổi độ 2		2	3,8
Suy thận độ 1		4	7,5
Tăng men gan	Độ 1	5	9,4
	Độ 2	2	3,8

Nhận xét: Tác dụng phụ viêm phổi, suy thận, tăng men gan có tỷ lệ thấp và chỉ ở độ 1, 2.

4. Bàn luận**4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân**

Độ tuổi trung bình các BN trong nghiên cứu của chúng tôi là 60 tuổi, nam giới chiếm 98,1%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi và Phạm Đức Huân [1], [2]. Do thành thực quản có tính đàn hồi cao nên chỉ khi khối u to, xâm lấn các cơ quan lân cận mới biểu hiện triệu chứng. Các triệu chứng hay gặp gồm nuốt nghẹn, đau ngực và sút cân. Đây đều là những biểu hiện của bệnh ở giai đoạn tiến triển, phù hợp với tỷ lệ BN giai đoạn III chiếm 90,6%.

Hậu quả của triệu chứng nuốt nghẹn nếu để kéo dài sẽ gây ra suy dinh dưỡng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN suy dinh dưỡng (BMI < 18,5) chiếm tới 22,6%. Đây là thách thức đối với đội ngũ bác sĩ và điều dưỡng bởi dinh dưỡng BN kém sẽ dẫn tới không dung nạp hết phác đồ điều trị và nhiều biến chứng. Chúng tôi sử dụng thang điểm SGA để đánh giá tình trạng dinh dưỡng nhằm can thiệp dinh dưỡng trước điều trị. Các bệnh nhân nuốt nghẹn độ 3 hoặc sút cân $\geq 10\%$ khối lượng (SGA: C) đều được chỉ định mở thông dạ dày nuôi dưỡng trước điều trị. Khẩu phần ăn của BN cũng được chúng tôi hết sức lưu ý, BN được hướng dẫn ăn thành nhiều bữa, sử dụng thức ăn mềm, được thái nhỏ. Nếu khẩu phần ăn qua đường miệng trong một ngày không đảm bảo 1500 kcal (SGA: B), BN sẽ được chỉ định nuôi ăn bổ sung qua đường tĩnh mạch. Việc can thiệp dinh dưỡng sớm của chúng tôi đã có những kết quả đáng khích lệ. Tình trạng dinh dưỡng của BN trong suốt quá trình điều trị không có sự thay đổi đáng kể, đặc biệt là nhóm BN có BMI < 18,5, chỉ tăng 3 BN (5,7%) so với trước điều trị. Điều đó chứng tỏ ý thức và thái độ trong việc bảo đảm dinh dưỡng của BN và của nhân viên y tế luôn được chú trọng.

Tỷ lệ hoàn thành đủ phác đồ hóa chất (5 chu kỳ) trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao (79,2%). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đây [5, 1, 6, 2, 7]. Nguyên nhân khiến BN không dung nạp đủ phác đồ hóa chất đều do tác dụng phụ điều trị.

4.2. Tác dụng phụ trên hệ tạo máu

Hạ bạch cầu hay gặp nhất ở tuần 4, trong đó độ 1 - 2 hay gặp nhất với 26,4%, có 1 BN hạ độ 3 (1,9%), 1 BN hạ độ 4 (1,9%). Theo Phạm Đình Phúc, tỷ lệ này lần lượt là 28,6%, 11,9% và 2,4% [3]. Theo Thierry Conroy, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1 - 2 là 29%, độ 3 là 19%, độ 4 là 2% [8]. Các tế bào bạch cầu tham gia vào hệ miễn dịch, tạo nên sức đề kháng cho cơ thể chống lại vi khuẩn, vi rút, ký sinh trùng. Do đó giảm bạch cầu sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm trùng. Khi có các dấu hiệu như: Sốt, ớn lạnh, vã mồ hôi, đau họng, loét miệng... BN cần phải báo bác sĩ để kịp thời xử lý, đồng thời cần thực hiện nghiêm các biện pháp dự phòng như: Vệ sinh đường hô hấp, chăm sóc da, bôi kem dưỡng ẩm, tăng cường dinh dưỡng, nâng cao sức đề kháng... Trong nghiên cứu, hầu hết các BN bị hạ bạch cầu đều không làm gián đoạn liệu trình điều trị, chỉ có 2 BN (1 BN hạ độ 3, 1 BN hạ độ 4) phải dùng thuốc kích bạch cầu, sau đó BN hồi phục hoàn toàn và tiếp tục điều trị bình thường.

Tình trạng thiếu máu và hạ tiểu cầu xuất hiện cao nhất ở tuần 4, chủ yếu là độ 1 với tỷ lệ tương ứng là 20,8% và 7,5%. Đây cũng là một trong những yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Tình trạng thiếu máu khiến cho các tế bào ung thư thiếu oxy và trở nên ít nhạy cảm với hóa - xạ trị, từ đó dẫn tới giảm hiệu quả điều trị. Bên cạnh đó, các cơ quan không được cung cấp đủ oxy sẽ khiến BN biểu hiện mệt mỏi, da niêm mạc nhợt nhạt, tức ngực khó thở... Thiếu máu sẽ khiến hệ tim mạch làm việc nhiều hơn, nếu BN đã có bệnh lý tim mạch kèm theo thì có thể làm cho bệnh trầm trọng hơn. Do đó việc khám và chỉ định cho BN làm xét nghiệm hàng tuần cần phải được thực hiện thường xuyên. Theo Nguyễn Đức Lợi [1] tỷ lệ này là 15,2% và 1,5%, Theo Phạm Đình Phúc [3] tỷ lệ này là 28,6% và 19%. Theo Thierry Conroy [8] tỷ lệ thiếu máu độ 1 - 2 là 52%, hạ tiểu cầu độ I-II là 40%.

4.3. Tác dụng phụ trên da, niêm mạc do xạ trị

Trong nghiên cứu, tác dụng phụ sớm hay gặp nhất trên da bắt đầu xuất hiện từ tuần thứ 3, chủ yếu là độ 1 - 2. Viêm da độ 1 cao nhất ở tuần thứ 5 (64,2%) và độ 2 cao nhất ở tuần thứ 6 (26,4%), có 2 BN viêm da độ 3 (3,8%). Các tác dụng phụ sớm này có thể kiểm soát tốt bằng cách chăm sóc da, dùng các thuốc bôi chống viêm da, không có BN nào phải dừng xạ do viêm da. Theo Phạm Đình Phúc [3] tỷ lệ viêm da độ 1 là 35,7%, độ 2 là 26,2%. Theo Nguyễn Đức Lợi, tổn thương da do xạ trị gặp tỷ lệ lớn 88,2%. Có thể thấy tỷ lệ BN bị viêm da trong nghiên cứu của chúng tôi cao so với các tác giả khác là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là UTTQ 1/3 trên, có chỉ định điều trị dự phòng hạch cổ thấp nằm sát da. Bên cạnh đó, một số trường hợp có di căn hạch cổ nên phải điều trị liều 60Gy cũng làm tăng liều tại da.

Tình trạng viêm thực quản bắt đầu xuất hiện ở tuần thứ 2, hay gặp nhất là độ 1 - 2. Trong đó, viêm thực quản độ 1 cao nhất ở tuần 4 là 54,7% và độ 2 cao nhất ở tuần 6 với 35,8%. Kết quả này cao hơn tỷ lệ trong nghiên cứu của Phạm Đình Phúc [3] (tương ứng 23,8% và 14,3%) và nghiên cứu của Yosuke Kumekawa [9] (tương ứng 40% và 19%) có lẽ do liều tia xạ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu của các tác giả nói trên (60Gy so với 50,4Gy). Ban đầu BN sẽ có cảm giác đau, rát khi nuốt, sau đó đa phần các triệu chứng này sẽ tăng lên, BN có thể không ăn uống được, phải tạm dừng điều trị, đặt sonde dạ dày, dùng thuốc giảm đau, chống viêm, nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.

4.4. Tác dụng phụ khác

Trong nghiên cứu có 2 BN bị viêm phổi độ 2, phải dùng kháng sinh đường tĩnh mạch. Đây là biến chứng khá nguy hiểm, mặc dù chiếm tỷ lệ thấp song nguy cơ tử vong cao. Do đó, nhân viên y tế cần theo dõi sát, phát hiện và xử lý kịp thời biến chứng viêm phổi có thể xảy ra trong quá trình điều trị. Các BN được đánh giá chức năng hô hấp bằng xét nghiệm thông khí

phổi trước điều trị. BN có rối loạn thông khí được hướng dẫn tập thở tại khoa Phục hồi chức năng. Trong quá trình điều trị, BN được hướng dẫn vệ sinh răng miệng và đường hô hấp hằng ngày. BN bị viêm phổi được điều trị phối hợp tại chuyên khoa Hô hấp. Chính vì vậy, tỷ lệ viêm phổi trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp và không để lại hậu quả nặng nề cho BN. Các biến chứng khác như suy thận độ 1 có 4 BN chiếm 7,5%, tăng men gan độ 1 - 2 có 7 BN chiếm 13,2%. Việc xét nghiệm máu hàng tuần và trước mỗi chu kỳ hóa chất cần phải được thực hiện một cách đầy đủ nhằm phát hiện sớm và xử lý kịp thời khi có bất thường.

5. Kết luận

Hóa - xạ trị triệt căn với phác đồ paclitaxel/ carboplatin có ưu điểm tiến hành thuận lợi và an toàn đối với bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 trên. Tỷ lệ bệnh nhân hoàn thành phác đồ là 79,2%. Tác dụng phụ sớm thường xuất hiện ở tuần xạ thứ 4 và 5, chủ yếu gặp viêm da, viêm thực quản, hạ bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng men gan độ 1 - 2. Tác dụng phụ độ 3 - 4 gặp ít hơn bao gồm: Hạ bạch cầu độ 3 (3,8%), độ 4 (1,9%), viêm da độ 3 (3,8%). Nhân viên y tế cần giáo dục tư vấn cho BN theo dõi sát, phát hiện và xử trí kịp thời nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, cải thiện chất lượng sống cho BN.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Đức Lợi (2015) *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 khoa, Đại học Y Hà Nội.
2. Phạm Đức Huân (2003) *Nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung thư thực quản*. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà nội.
3. Phạm Đình Phúc, La Văn Trường, Nguyễn Văn Ba (2012) *Đánh giá hiệu quả hóa xạ đồng thời triệt căn ung thư thực quản giai đoạn III sử dụng phác đồ PC hàng tuần*. Tạp chí Y học Việt Nam, 502(2).

-
4. Global Cancer Statistics (2020) *GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA. A Cancer Journal for Clinicians* - Wiley Online Library. <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>>, accessed: 09/14/2021.
 5. Ito H, Itasaka S, Sakanaka K et al (2017) *Long-term complications of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer using the classical method*. Journal of Radiation Research 58(1): 106-113.
 6. Haj Mohammad N, Hulshof MC, Bergman JJ et al (2014) *Acute toxicity of definitive chemoradiation in patients with inoperable or irresectable esophageal carcinoma*. BMC Cancer 14(1): 56.
 7. Honing J, Smit JK, Muijs CT et al (2014) *A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients*. Annals of Oncology 25(3): 638-643.
 8. Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al (2014) *Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial*. The Lancet Oncology 15(3): 305-314.
 9. Kumekawa Y, Kaneko K, Ito H et al (2006) *Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma*. J Gastroenterol 41(5): 425-432.