

Kết quả bước đầu hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều trên bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới

The initial results of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy using intensity modulated radiation therapy technique in stage II-III middle-lower third esophageal cancer

Nguyễn Thị Hà*, Nguyễn Đình Châu, Trịnh Thị Mai,
Lê Thị Trang, Nguyễn Quỳnh Tú,
Nguyễn Thị Phương Thảo và Cao Phương Thảo

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu hóa xạ trị tiền phẫu sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều theo sau là phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 83 bệnh nhân ung thư thực quản vị trí 1/3 giữa, dưới giai đoạn II, III từ 1/2027 đến 11/2023 được tiến hành hóa xạ trị 41,4Gy/23 phân liều kết hợp hóa chất paclitaxel/carboplatin hàng tuần và phẫu thuật sau 6-8 tuần. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 57 tuổi, 91,6% có triệu chứng nuốt nghẹn, giai đoạn bệnh chủ yếu giai đoạn III với tỷ lệ 80,7%; Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh là 37,3% (pT0N0). Các tác dụng không mong muốn chủ yếu độ 1-2 bao gồm hạ bạch cầu, viêm niêm mạc thực quản. **Kết luận:** Hóa xạ trị tiền phẫu sử dụng kỹ thuật điều biến liều là phương pháp điều trị có hiệu quả cho bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới giai đoạn II-III với tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được.

Từ khóa: Hóa xạ trị tiền phẫu, ung thư thực quản, xạ trị điều biến liều.

Summary

Objective: To assess the initial treatment results of neoadjuvant chemoradiation using intensity modulated radiation therapy (IMRT) technique followed by surgery in the middle and lower thirds, stage II-III esophageal cancer patients at the 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** A retrospective study on 83 patients with middle and lower, stage II-III esophageal cancer who received 41.4Gy in 23 fractions concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel/carboplatin and followed by surgery. **Result:** The average age was 57 years old. The most common symptom was dysphagia with 91.6% patients and there were 80.7% patients in stage III (AJJC8). The pathology complete response was 37.3% (pT0N0). Adverse effects including fatigue, esophageal mucositis, and leukopenia, most of which were in grade 1-2. **Conclusion:** Preoperative chemoradiation using IMRT is an effective treatment method for stage II-III esophageal cancer patients with acceptable side effects.

Keywords: Esophagus cancer, preoperative chemoradiotherapy.

Ngày nhận bài: 26/02/2024, ngày chấp nhận đăng: 24/5/2024

*Tác giả liên hệ: ngocrystal77@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, Ung thư thực quản (UTTQ) là một trong những loại ung thư phổ biến, đứng thứ 9 trong các loại ung thư hay gặp trên thế giới với con số hơn 604.100 người mắc mới và 544.076 ca tử vong¹. Điều trị UTTQ là điều trị đa mô thức bao gồm phẫu thuật, hóa chất, xạ trị. Với UTTQ 1/3 giữa và dưới, phẫu thuật triệt căn là ưu tiên hàng đầu khi u chưa xâm lấn rộng, chưa có di căn xa. Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu (HXTTP) được chỉ định cho những tổn thương tiến triển, thâm nhiễm rộng nhằm làm giảm kích thước u, nhờ đó tăng khả năng lấy sạch tổn thương. Theo Stahl và CS khi nghiên cứu 172 bệnh nhân trong 6 năm đã cho kết quả sự kết hợp giữa hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật có lợi ích hơn trong việc kiểm soát tại chỗ, tại vùng, với tỷ lệ sống thêm không bệnh trong 2 năm là 64,3% so với 40,7% của nhóm hóa xạ trị triệt căn².

Kỹ thuật xạ trị bằng điều biến liều (XTĐBL) là kỹ thuật xạ trị hiện đại, được thực hiện trên cơ sở hệ thống máy gia tốc tuyến tính đã ứng dụng trên nhiều mặt bệnh như ung thư đầu mặt cổ, tiền liệt tuyến, tủy sống. Với ưu thế tạo phân bố liều theo hình dạng khối u, liều chiếu giảm rất nhanh khi ra khỏi thể tích điều trị và có thể kê liều khác nhau đồng thời vào các thể tích điều trị trong cùng một buổi xạ, XTĐBL đã được ứng dụng trong điều trị UTTQ với các lợi ích rõ rệt như giảm độc tính đồng thời tỷ lệ sống thêm và đáp ứng không kém so với kỹ thuật thông thường³.

Tại Khoa Xạ trị, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, XTĐBL đã được đưa vào điều trị trong phác đồ HXTTP từ năm 2015, tuy nhiên chưa có một nghiên cứu chính thức nào đánh giá hiệu quả của phương pháp này. Vì vậy, với mong muốn cải thiện hiệu quả của các phương pháp điều trị, cải thiện thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTTQ chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu chính: *Đánh giá kết quả bước đầu hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới giai đoạn II-III.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu hồi cứu trên đối tượng gồm 83 BN được chẩn đoán UTTQ 1/3 giữa - dưới giai đoạn II, III có chỉ định HXTTP và phẫu thuật, điều trị từ 1/2027 đến 11/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô.

Giai đoạn II, III theo AJCC8.

Tuổi từ 18 trở lên, và dưới 70 tuổi.

Điểm toàn trạng ECOG < 2.

Chức năng các cơ quan và xét nghiệm máu ngoại vi phù hợp với điều kiện hóa xạ trị đồng thời.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có bệnh lý kết hợp chống chỉ định truyền hóa chất hoặc phẫu thuật.

Không hoàn thành được phác đồ điều trị HXTTP và phẫu thuật.

Có bệnh lý ung thư thứ 2.

Các bước tiến hành:

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư thực quản bằng mô bệnh học, hoàn thiện các xét nghiệm đánh giá toàn trạng, giai đoạn bệnh trước điều trị.

Hội chẩn tiểu ban ung thư, có sự tham gia của các phẫu thuật viên đánh giá khả năng phẫu thuật sau điều trị HXTTP.

Tiến hành điều trị theo phác đồ:

Xạ trị: Lập kế hoạch xạ trị u thực quản + hạch trung thất với tổng liều 41,4Gy/23Fx. Bệnh nhân được chụp CT mô phỏng trên hệ thống máy mô phỏng chuyên dụng 580RT 16 lát cắt của hãng GE. Vẽ các thể tích điều trị và lập kế hoạch trên phần mềm Eclipse version 13.6. Kiểm chuẩn kế hoạch, chụp kiểm tra MV-KV hoặc CBCT trước mỗi buổi tiến hành điều trị bệnh nhân trên máy xạ trị Truebeam STX và Vital beam của hãng Varian.

Hóa chất hàng tuần phác đồ paclitaxel (50mg/m²)/carboplatin (AUC2), tổng 5 chu kỳ trong suốt quá trình điều trị.

Kết thúc HXTTP, phẫu thuật được tiến hành sau 6-8 tuần.

Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng và cận lâm sàng theo Hội Ung thư học lâm sàng Nhật Bản (JSCO)⁴.

Đánh giá kết quả điều trị: Đáp ứng trên giải phẫu bệnh theo TRG⁵.

TRG1 (Bệnh thoái lui hoàn toàn): Không còn tổ chức ung thư còn sót lại, tổn thương xơ hóa lan rộng các thành của thực quản.

TRG2: Rải rác còn sót lại tế bào ung thư bên trong tổ chức xơ hóa.

TRG3: Sự gia tăng của tế bào ung thư còn lại, nhưng tổn thương xơ hóa vẫn chiếm ưu thế.

TRG4: Sự phát triển của tế bào ung thư nhanh hơn so với tổn thương xơ hóa.

TRG5: Đặc trưng là việc không có sự thoái lui của u.

Trong đó, TRG1 và TRG2 là có đáp ứng về mặt mô bệnh học. TRG3, TRG4, TRG5 là không có đáp ứng về mặt mô bệnh học.

Đánh giá tác dụng phụ không mong muốn theo tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi theo phiên bản CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria Events ver 5.0) của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2017.

Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ %
Tuổi phát hiện bệnh trung bình (nhỏ nhất-lớn nhất)		57,1 ± 8,7 (39-70)	
Giới tính	Nam	82	98,8
	Nữ	1	1,2
Thời gian đến viện	≤ 3 tháng	65	78,3
	> 3 tháng	18	21,7
Tiền sử	Không rượu và thuốc lá	1	1,2
	Rượu	3	3,6
	Rượu + thuốc lá	79	95,2
Toàn trạng ECOG	1	83	100
Triệu chứng nuốt nghẹn	Độ 0	7	8,4
	Độ 1	41	49,4
	Độ 2	24	28,9
	Độ 3	5	6
	Độ 4	6	7,2
Giai đoạn u	T1	3	3,6
	T2	10	12
	T3	70	84,3
Giai đoạn hạch	N0	7	8,4
	N1	48	57,8
	N2	28	33,7
Giai đoạn bệnh	II	16	19,3

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ %
Vị trí u	III	67	80,7
	1/3 giữa	41	49,4
	1/3 dưới	36	43,4
	1/3 giữa + dưới	6	7,2

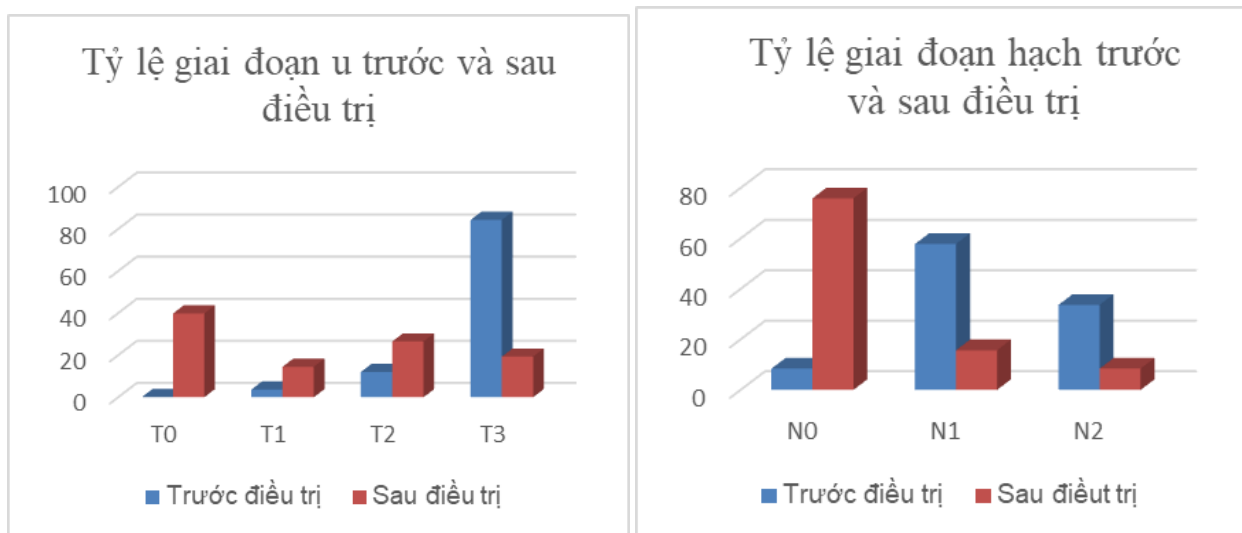
Nhận xét: Từ tháng 1/2017 đến tháng 11/2023 có 83 bệnh nhân hoàn thành phác đồ điều trị, gồm 82 nam và 1 nữ với tuổi trung bình 57 tuổi. Thời gian từ khi BN có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện chủ yếu là trước 3 tháng, với tỷ lệ 78,3%. Có 3/83 trường hợp vào viện khi đã xuất hiện triệu chứng đầu tiên trên 6 tháng. Tiền sử thường gặp ở bệnh nhân UTTQ là nghiện rượu và thuốc lá là 95,2%. Có 1 bệnh nhân nữ không có tiền sử liên quan đến rượu và thuốc lá. Về triệu chứng lâm sàng chủ yếu nuốt nghẹn độ 1-2, chiếm 78,3%. U chủ yếu ở giai đoạn T3 (chiếm 84,3%), có 3/83 trường hợp u giai đoạn T1. Tất cả các trường hợp u T1, T2 đều được đánh giá bằng nội soi siêu âm. Di căn hạch gặp ở 91,6% trường hợp, có 7/83 trường hợp không có di căn hạch.

Bảng 2. Một số tiêu chí đánh giá kế hoạch

Tiêu chí	Lập kế hoạch	Giá trị giới hạn
Liều tủy cực đại (Gy)	35,86	45
Liều phổi trung bình (Gy)	8,73	12
V20 phổi (%)	11,26	30
Liều tim trung bình (Gy)	21,05	26
V30 tim (%)	23,07	30

Nhận xét: Đánh giá kế hoạch điều trị, các tiêu chí cho cơ quan nguy cấp đều nằm trong giới hạn cho phép.

3.2. Đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật



Hình 1. Tỷ lệ giai đoạn u, hạch trước và sau điều trị

Nhận xét: Trước điều trị, u giai đoạn T3 chiếm tỷ lệ cao nhất, đánh giá sau hóa xạ trị và phẫu thuật, tỷ lệ u đáp ứng hoàn toàn chiếm ưu thế. Trong khi đó, giai đoạn N1 chiếm tỷ lệ cao nhất, đánh giá sau hóa xạ trị và phẫu thuật, tỷ lệ hạch đáp ứng hoàn toàn chiếm ưu thế.

Bảng 3. Đáp ứng trên lâm sàng

Đáp ứng triệu chứng cơ năng	Số BN (n)	Tỷ lệ %
Không còn triệu chứng	42	51,9
Thuyên giảm	22	26,5
Không thay đổi	19	22,9
Nặng hơn	0	0
Tổng	83	100

Nhận xét: Sau hóa xạ trị có 51,9% không còn triệu chứng cơ năng (nuốt nghẹn hoặc đau tức ngực). Có 19/83 trường hợp các triệu chứng không thay đổi và không có trường hợp nào triệu chứng nặng hơn.

Bảng 4. Đáp ứng trên cận lâm sàng

	Không thay đổi	Một phần	Tốt
Nội soi	10 (12%)	44 (53%)	29 (35%)
Cắt lớp vi tính	15 (18,1%)	65 (78,3%)	3 (3,6%)

Nhận xét: Sau hóa xạ trị đánh giá đáp ứng trên nội soi, tỷ lệ đáp ứng một phần là 44/83 (53%) và đáp ứng tốt là 29/44 (35%), tổng tỷ lệ đáp ứng là 88%, không đáp ứng là 12%. Trên CLVT thì có 65/83 trường hợp đáp ứng một phần chiếm 78,3% và 3,6% đáp ứng hoàn toàn không còn thấy hình ảnh trên CLVT.

Bảng 5. Đáp ứng trên mô bệnh học

Đáp ứng trên MBH	Số BN	Tỷ lệ %
TRG1	31	37,3
TRG2	18	21,7
TRG3	10	13,3
TRG4	10	12
TRG5	13	15,7
Tổng	83	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh là 37,3%. Tỷ lệ đáp ứng trên giải phẫu bệnh là 59% và không đáp ứng là 41%.

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng phụ (n = 83)	Không		Độ I		Độ II		Độ III – IV	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	N	Tỷ lệ %
Giảm bạch cầu	17	20,5	29	34,9	25	30,1	11	13,3
Giảm bạch cầu hạt	27	32,4	26	31,3	20	24,2	10	12,1
Giảm huyết sắc tố	54	65,1	21	25,3	8	9,6	0	0
Giảm tiểu cầu	49	59	28	33,7	6	7,3	0	0
Tăng men gan	65	78,3	16	19,3	2	2,4	0	0

Tác dụng phụ (n = 83)	Không		Độ I		Độ II		Độ III – IV	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	N	Tỷ lệ %
Tăng creatinin	83	100	0	0	0	0	0	0
Viêm thực quản	0	0	65	78,3	18	21,7	0	0
Viêm phổi	80	96,4	3	3,6	0	0	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có độc tính trên hệ huyết học gặp nhiều ở độ 1, độ 2. Có 12-13% trường hợp giảm bạch cầu độ III, IV, tỷ lệ độc tính trên gan gặp ở độ 1 là 19,65%, độ 2 là 2,4% trên các bệnh nhân có tiền sử viêm gan virus kết hợp hoặc những bệnh nhân có sử dụng các thuốc độc trên gan. Phần lớn bệnh nhân bị viêm thực quản độ 1 (77,1%), chỉ có 21,7% viêm độ 2.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 83 bệnh nhân ung thư thực quản hóa xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật chúng tôi thấy tuổi trung bình là 55 ± 8 (39-70), nhóm tuổi gặp cao nhất trong khoảng 40-59 tuổi. Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả trong nước như Nguyễn Đức Lợi là 38-80 tuổi và hay gặp nhất ở nhóm 40-59 tuổi⁶; nghiên cứu của van Hagen P⁷ trong nghiên cứu CROSS là 60 (36-79). Triệu chứng lâm sàng hay gặp của bệnh nhân là nuốt nghẹn (91,6%) và chủ yếu là độ 1-2, tỷ lệ này tương tự một số nghiên cứu khác của tác giả Shane Lloyd⁸ tỷ lệ nuốt nghẹn là 90%, của tác giả Nguyễn Đức Lợi là 87,9%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả cho thấy u giai đoạn T1, T2, T3 lần lượt là 3,6%, 12% và 84,3%. Kết quả này phù hợp với tiền sử thời gian bệnh nhân đến viện từ khi có triệu chứng đầu tiên. Giai đoạn hạch chủ yếu ở giai đoạn N1 (57,8%), tỷ lệ giai đoạn hạch N2 và N0 là 33,7% và 8,4%. Chúng tôi sử dụng phân loại theo AJCC 2018 cho ung thư biểu mô vảy thực quản⁹. Kết quả giai đoạn bệnh chủ yếu là giai đoạn III (80,7%), còn lại giai đoạn II chiếm tỷ lệ 19,3%.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) dưới sự hướng dẫn của hình ảnh với quy trình tối ưu bao gồm: Tối ưu hóa phân bố liều trên các thể tích điều

trị và giảm thiểu liều trên các cơ quan nguy cấp; kiểm chuẩn kế hoạch trước khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân. Một phần quan trọng giúp nâng cao chất lượng điều trị là việc chụp kiểm tra và điều trị dưới hướng dẫn của hình ảnh trước mỗi buổi điều trị giúp giảm tối thiểu những sai số trong quá trình điều trị, và chất lượng điều trị được đảm bảo. Bên cạnh đó, xạ trị điều biến liều là kỹ thuật mang lại sự phân bố liều có thích ứng cao với thể tích điều trị thông qua việc sử dụng các cường độ chùm tia thay đổi và tối ưu hóa việc cung cấp liều chiếu xạ với hình dạng bất kỳ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được sử dụng điều biến liều cho thấy lợi ích ở việc nâng liều cao tại khối u trong khi đó hạn chế liều chiếu vào các mô lành xung quanh. Do đó kỹ thuật này làm tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm tác dụng phụ của xạ trị, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên trong thời gian tới cần có những nghiên cứu về so sánh giữa kỹ thuật IMRT và kỹ thuật 3D-CRT trong trung tâm của chúng tôi để đánh giá đầy đủ ưu nhược điểm của kỹ thuật IMRT. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã so sánh kỹ thuật xạ trị 3D-CRT với IMRT đã cho thấy sự cải thiện của việc giảm liều lên tim, phổi hoặc cả hai khi sử dụng IMRT hoặc kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích¹⁰. Các nghiên cứu cũng cho thấy giảm độc tính khi sử dụng kỹ thuật IMRT trong một phân tích hồi cứu so sánh IMRT với các kỹ thuật không IMRT. Trung tâm MD Anderson đã báo cáo kết quả 676 bệnh nhân điều trị bằng IMRT hoặc 3D-CRT¹¹. Trong một phân tích đa biến cho thấy IMRT cải thiện sống thêm toàn bộ ($p=0,004$), mức độ tử vong do bệnh tim cao hơn ($p=0,05$) và tử vong không giải thích được ($p=0,003$) ở bệnh nhân 3D-CRT, cho thấy giảm liều tim có thể tác động trực tiếp đến kết quả điều trị của bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh sau hóa xạ trị và phẫu thuật của

chúng tôi là 37,3%, tỷ lệ đáp ứng trên giải phẫu bệnh chung là 59%. Trong nghiên cứu CROSS so sánh giữa hai nhóm hóa xạ trị kết hợp phẫu thuật và phẫu thuật đơn thuần cho kết quả tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giải phẫu bệnh (pCR) là 29%, nếu xét riêng nhóm ung thư biểu mô tuyến là 23%, ung thư biểu mô vảy là 49% ($p=0,008$), trong nghiên cứu của chúng tôi 100% là ung thư biểu mô vảy vì vậy kết quả tương đương với nghiên cứu này. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp các nghiên cứu từ 1980-2020 so sánh 2 nhóm hóa chất đơn thuần và hóa xạ trị tiền phẫu cho thấy kết quả đáp ứng ở nhóm kết hợp giữa hóa xạ trị cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giải phẫu bệnh cao hơn nhóm chứng và kết quả có sự khác biệt giữa hai nhóm ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến¹². Một bài báo khác cũng đã đưa ra tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giải phẫu bệnh với nhóm hóa xạ trị tiền phẫu từ 18% đến 43%¹³. Vai trò của đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học đến việc tiên lượng bệnh nhân thì cần có những nghiên cứu dài và chi tiết hơn nữa.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tác dụng không mong muốn viêm thực quản, viêm da, sút cân, buồn nôn, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu chủ yếu độ 1, 2; có 12-13,3% độ 3 tương tự như trong nghiên cứu CROSS.

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị tiền phẫu sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều là phương pháp điều trị có hiệu quả cho bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới giai đoạn II-III với tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được. Chúng tôi cần những nghiên cứu dài hơn để đánh giá hiệu quả lâu dài của phác đồ cũng như các nghiên cứu so sánh với các kỹ thuật xạ trị khác.

Tài liệu tham khảo

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) Global Cancer Statistics 2020: *GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA. Cancer J. Clin 71(3): 209-249, doi: 10.3322/caac.21660.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H (2009) *Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction*. J. Clin. Oncol 27(6): 851-856. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
- Tu L, Sun L, Xu Y et al (2013) *Paclitaxel and cisplatin combined with intensity-modulated radiotherapy for upper esophageal carcinoma*. Radiat. Oncol 8(1): 75. doi: 10.1186/1748-717X-8-75.
- Japan Esophageal Society (2017) *Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part II and III*, Esophagus 14(1): 37-65. doi: 10.1007/s10388-016-0556-2.
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al (1994) *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations*. Cancer 73(11): 2680-2686.
- Nguyễn Đức Lợi (2015) *Đánh giá hiệu quả phác đồ hoá xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô vảy thực quản giai đoạn III, IV tại Bệnh viện K*. Luận án tiến sĩ y học, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al (2012) *Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer*. N. Engl. J. Med 366(22): 2074-2084. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
- Lloyd S and Chang BW (2014) *Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer*. J. Gastrointest. Oncol 5(3): 156-165. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.033.
- Rice TW, Patil DT, and Blackstone EH (2017) *8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice*. Ann. Cardiothorac. Surg 6(2): 119-130. doi: 10.21037/acs.2017.03.14.
- Fenkell L, Kaminsky I, Breen S, Huang S, Van Prooijen M, and Ringash J (2008) *Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus*.

- Radiother. Oncol 89(3): 287-291. doi: 10.1016/j.radonc.2008.08.008.
11. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, Ajani JA, Cox JD, Komaki R, Liao Z (2012) *Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer*. Int. J. Radiat. Oncol 84(5): 1078-1085. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.015.
12. Han J, Wang Z, and Liu C (2021) *Survival and complications after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for esophageal cancer: A meta-analysis*. Future Oncol 17(17): 2257-2274. doi: 10.2217/fon-2021-0021.
13. Xu C and Lin SH (2016) *Esophageal cancer: comparative effectiveness of treatment options*. Comp. Eff. Res 6: 1-12. doi: 10.2147/CER.S73805.