

ĐẶC ĐIỂM TÁI PHÁT SAU HÓA XẠ TRỊ TÂN BỔ TRỢ VÀ PHẪU THUẬT UNG THƯ THỰC QUẢN

Nguyễn Thị Thoại An^{1,2}, Quan Anh Tiến^{2,3}, Phạm Hùng Cường^{2,4}

¹Khoa Ngoại Ngực - bụng, Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

²Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

³Khoa Xạ trị tổng quát, Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

⁴Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm tái phát và yếu tố tiên lượng sau hóa xạ trị đồng thời tân bổ trợ theo phác đồ CROSS và phẫu thuật ở bệnh nhân carcinôm tế bào gai thực quản.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu loạt ca trên 46 bệnh nhân giai đoạn II - III, điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM (12/2020 - 6/2024).

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (pCR) đạt 47,8%. Trong thời gian theo dõi trung vị 26,7 tháng, tái phát xảy ra ở 9 bệnh nhân (18,7%), chủ yếu trong 2 năm đầu tiên sau kết thúc điều trị. Toàn bộ tái phát là di căn xa, chủ yếu ở phổi, 5 trường hợp (55,6%). Nhóm đạt pCR có tỷ lệ tái phát thấp hơn đáng kể so với nhóm không pCR (5% vs 33%). Sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ cũng tốt hơn ở nhóm pCR.

Kết luận: Đáp ứng mô học hoàn toàn sau hóa xạ trị là yếu tố tiên lượng quan trọng giúp giảm nguy cơ tái phát và cải thiện sống còn. Phác đồ CROSS là lựa chọn điều trị hiệu quả cho carcinôm tế bào gai thực quản tại Việt Nam.

Từ khóa: Ung thư thực quản, hóa xạ trị tân bổ trợ, tái phát.

ABSTRACT

RECURRENCE PATTERNS AFTER NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY AND SURGERY IN ESOPHAGEAL CANCER

Nguyen Thi Thoai An^{1,2}, Quan Anh Tien^{2,3}, Pham Hung Cuong^{2,4}

Objectives: To evaluate recurrence patterns and prognostic factors after neoadjuvant chemoradiotherapy (CROSS protocol) and surgery in patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Methods: A retrospective case series was conducted on 46 patients with stage II - III disease at Ho Chi Minh Oncology Hospital (12/2020 - 6/2024).

Results: The pathological complete response (pCR) rate was 47.8%. After a median follow-up of 26.7 months, recurrence developed in 9 patients (18.7%), mainly within the first two years post-treatment. All recurrences were distant metastases, primarily in the lungs (5 cases, 55.6%). The pCR group had a significantly lower recurrence rate compared to the non-pCR group (5% vs. 33%). Disease-free survival was also significantly better in the pCR group.

Conclusion: Pathological complete response after chemoradiotherapy is an important prognostic factor associated with lower recurrence risk and improved survival. The CROSS protocol is an effective treatment strategy for esophageal squamous cell carcinoma in Vietnam.

Keywords: recurrence, neoadjuvant chemoradiation therapy, esophageal cancer.

Ngày nhận bài: 04/7/2025. Ngày chỉnh sửa: 05/8/2025. Chấp thuận đăng: 13/8/2025

Tác giả liên hệ: Quan Anh Tiến. Email: quananhvien@ump.edu.vn. ĐT: 0968 355 637

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam ung thư thực quản là bệnh lý ác tính đường tiêu hóa có tiên lượng xấu, theo GLOBOCAN 2022, xuất độ và tử suất lần lượt là 3,1 và 2,9 /100.000 dân.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và phân tích gộp cho thấy, ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn còn tại chỗ tại vùng, hóa xạ trị đồng thời tân bổ trợ kết hợp với phẫu thuật cải thiện sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ so với phẫu thuật đơn thuần. Cụ thể, trong nghiên cứu CROSS, trung vị sống còn toàn bộ ở nhóm điều trị phối hợp là 49,4 tháng so với 24,4 tháng khi phẫu thuật đơn thuần. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mặt mô học (pCR) đạt 49,0%, đây là một yếu tố tiên lượng tốt [1]. Mặc dù kết quả khả quan, tỷ lệ tái phát ở nhóm pCR lên tới 21% [2].

Trong khi 75% bệnh nhân của nghiên cứu CROSS có giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến, thì ở Việt Nam carcinôm tế bào gai là thể mô học chủ yếu. Hóa xạ trị đồng thời tân bổ trợ trong ung thư thực quản đã được Bệnh viện Ung bướu TP.HCM triển khai từ năm 2018, với phác đồ tương tự như nghiên cứu CROSS. Vậy thì đặc điểm thất bại điều trị ở carcinôm tế bào gai thực quản như thế nào? Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát đặc điểm tái phát, sống còn và các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tại chỗ tại vùng được hóa xạ trị đồng thời tân bổ trợ kết hợp với phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu

Đây là nghiên cứu loạt ca, hồi cứu những bệnh nhân ung thư thực quản được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời tân bổ trợ kết hợp phẫu thuật tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM từ tháng 12/2020 đến tháng 6/2024 thỏa mãn các tiêu chuẩn sau: có giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai, xếp giai đoạn II, III theo AJCC 8th. Bệnh nhân mắc đồng thời các bệnh lý ung thư khác, hoặc phát hiện có di căn xa trong lúc phẫu thuật sẽ được loại trừ khỏi nghiên cứu.

2.2. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời theo phác đồ của nghiên cứu CROSS, liều xạ 41,4 Gy/23 phân liều với hóa trị paclitaxel - carboplatin hàng tuần.

Sau hoàn tất hóa xạ , tối thiểu 4 - 6 tuần, bệnh nhân được phẫu thuật cắt thực quản và nạo hạch vùng theo phương pháp McKeown. Toàn bộ bệnh phẩm được gửi trọn để đánh giá đáp ứng mô học. Đáp ứng hoàn toàn (pCR) khi không còn tế bào ác tính ở cả bướu và hạch. Sau đó, bệnh nhân được theo dõi định kỳ mỗi 3 - 6 tháng. Chẩn đoán tái phát khi có bằng chứng trên hình ảnh học hoặc mô học. Sống còn không bệnh được tính từ ngày phẫu thuật đến khi bệnh nhân tái phát, di căn. Sống còn toàn bộ được xác định từ ngày phẫu thuật đến khi bệnh nhân tử vong hoặc thời điểm chấm dứt nghiên cứu.

2.3. Phân tích số liệu

Phân tích số liệu bằng phần mềm STATA 20.0. Sử dụng phép kiểm Mann - Whitney U để so sánh hai biến số định lượng không có phân phối chuẩn. Phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher dùng để so sánh 2 nhóm biến số định tính. Để đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tái phát, phân tích hồi quy logistic áp dụng cho phân tích đơn biến và đa biến. Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để ước lượng sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh. Giá trị $p < 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Chúng tôi tuyển chọn được 46 bệnh nhân phù hợp đưa vào nghiên cứu với 100% là nam giới. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (pCR) sau hóa xạ trị đồng thời là 47,8%. Phân tích đặc điểm nhóm bệnh theo tình trạng pCR không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về các đặc điểm bệnh học và điều trị (Bảng 1).

Trước điều trị, có 28 bệnh nhân (58,3%) được chẩn đoán giai đoạn bằng PET - CT. Về đặc điểm bệnh học, ở cả hai nhóm, bướu grad 2 chiếm ưu thế gần $\frac{3}{4}$ số trường hợp. Giai đoạn bướu cT3 chiếm tỷ lệ cao nhất (77 - 92%). Về đặc điểm điều trị, hơn 50% bệnh nhân trong nghiên cứu được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT. Hơn 80 % bệnh nhân hoàn thành 5 chu kỳ hóa trị , các trường hợp còn lại gián đoạn hóa trị là do độc tính huyết học độ 3,4. Ở hai nhánh, lần lượt 73% và 62% bệnh nhân được phẫu thuật sau 8 tuần kết thúc hóa xạ. Xét chung trên cả nhóm bệnh nhân, số hạch trung bình được xét nghiệm giải phẫu bệnh sau mổ là 20 ± 6 hạch.

Đặc điểm tái phát sau hóa xạ trị tân bổ trợ và phẫu thuật ung thư thực quản

Bảng 1: Đặc điểm dân số nghiên cứu phân bố theo đáp ứng hoàn toàn

Đặc điểm		Tổng N = 46	Đạt pCR n = 22	Không đạt pCR n = 24	Giá trị p
Độ tuổi (trung vị ± độ lệch chuẩn)		56 (44-73)	56,2	57,3	0,7
Nuốt nghẹn	Độ 0	9	3 (14%)	6 (25%)	0,8
	Độ 1	23	12 (55%)	11 (45%)	
	Độ 2	8	4 (18%)	4 (17%)	
	Độ 3	6	3 (14%)	3 (13%)	
Chiều dài bướu (cm) (trung vị ± độ lệch chuẩn)		4,6 ± 1,7	4,9	4,3	0,11
Vị trí bướu	1/3 ngực giữa	20	9 (41%)	11 (46%)	0,7
	1/3 ngực dưới	26	13 (59%)	13 (54%)	
Grad mô học	Grad 1	3	3 (14%)	0 (0%)	0,08
	Grad 2	35	17 (77%)	18 (75%)	
	Grad 3	8	2 (9%)	6 (25%)	
Giai đoạn bướu	cT2	7	5 (23%)	2 (8%)	0,17
	cT3	39	17 (77%)	22 (92%)	
Giai đoạn hạch	cN0	23	9 (41%)	14 (58%)	0,47
	cN1	19	11 (50%)	8 (33%)	
	cN2	4	2 (9%)	2 (8%)	
Kỹ thuật xạ	3D	18	9 (41%)	9 (38%)	0,81
	IMRT	28	13 (59%)	15 (62%)	
Chu kỳ hóa trị	3	3	0 (0%)	3 (13%)	0,23
	4	2	1 (5%)	1 (4%)	
	5	41	21 (95%)	20 (83%)	
Thời gian kết thúc HXĐT đến phẫu thuật	≤ 8 tuần	15	6 (27%)	9 (38%)	0,46
	> 8 tuần	31	16 (73%)	15 (62%)	
Phương pháp nạo hạch	2 vùng	43	22 (100%)	21 (87%)	0,08
	3 vùng	3	0 (0%)	3 (13%)	

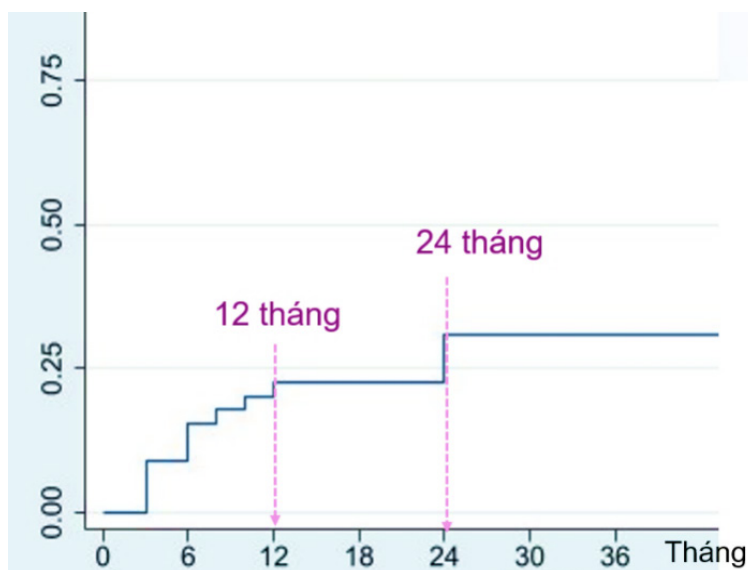
3.2. Đặc điểm tái phát

Với trung vị thời gian theo dõi là 26,7 tháng (8 – 66 tháng), có tổng cộng 9 bệnh nhân tái phát di căn xa, chiếm tỉ lệ 18,7%.

Trung vị thời gian tái phát là 9,8 tháng, nhỏ nhất 3 tháng, lớn nhất 24,2 tháng.

Trong đó, ở nhóm pCR chỉ có 1 bệnh nhân tái phát (5%), di căn phổi và phần mềm tại thời điểm 6 tháng, 8 bệnh nhân còn lại thuộc nhóm không đạt được pCR (33%). Các trường hợp tái phát chủ yếu xảy ra trong 24 tháng sau khi hoàn tất điều trị, trong đó phần lớn trường hợp di căn sớm (≤ 12 tháng) chiếm 77,8% (Biểu đồ 1).

Đặc điểm tái phát sau hóa xạ trị tân bổ trợ và phẫu thuật ung thư thực quản



Biểu đồ 1: Tỷ lệ tích lũy các trường hợp tái phát theo thời gian

Về cơ quan tái phát, 100% trường hợp là di căn xa, không có bệnh nhân nào tái phát tại chỗ tại vùng. Trong 9 bệnh nhân, có 6 trường hợp di căn đơn độc (một vị trí) chiếm tỷ lệ 66,7% và 3 trường hợp di căn nhiều vị trí, chiếm 33,3%. Xét riêng từng cơ quan, di căn phổi là nhiều nhất, 5 trường hợp (55,6%) (Bảng 2).

Bảng 2: Các cơ quan tái phát

Vị trí di căn	Số lượng	Tỷ lệ %
Di căn gan đơn độc	2	22,2
Di căn phổi đơn độc	3	33,3
Di căn tuyến thượng thận	1	11,1
Di căn ≥ 2 vị trí • Phổi + hạch cổ • Phổi + phần mềm • Phần mềm + hạch cổ	3	33,3
Tổng cộng	9	100

Dựa vào mô hình hồi quy logistic, trong phân tích đơn biến, đáp ứng hoàn toàn tại bướu là yếu tố ảnh hưởng đến tái phát có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Bướu không đạt ypT0 có nguy cơ tái phát gấp 11 lần so với bướu tan hoàn toàn. Tuy nhiên, khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến có kiểm soát đồng thời với các yếu tố khác, bằng phương pháp loại bỏ ngược (backward elimination) mối liên hệ giữa đáp ứng bướu và tái phát không còn đạt ý nghĩa thống kê. (Bảng 3)

Bảng 3: Phân tích đơn biến và đa biến các đặc điểm liên quan đến tái phát

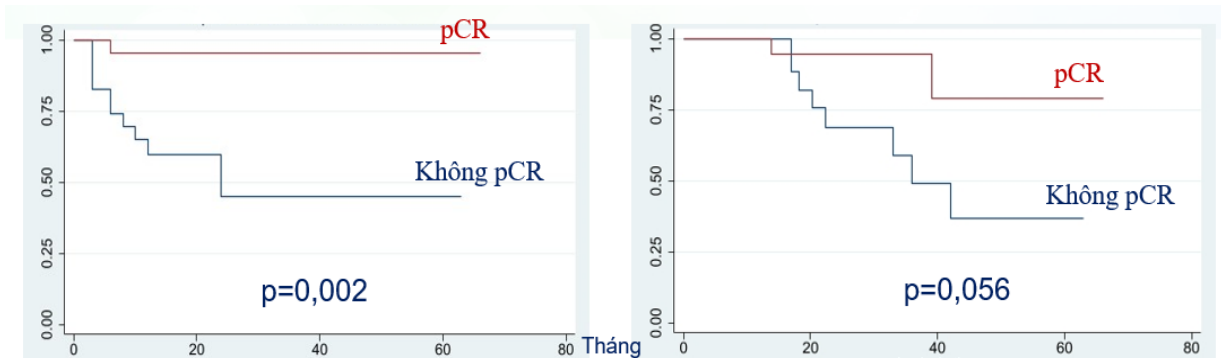
Biến độc lập	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR (khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p	OR (khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Tuổi	0,9 (0,84 - 1,06)	0,34	0,9 (0,7 - 1,06)	0,25
Vị trí bướu (giữa/ dưới)	1,02 (0,3 - 3,4)	0,97	0,8 (0,14 - 4,80)	0,83

Đặc điểm tái phát sau hóa xạ trị tân bổ trợ và phẫu thuật ung thư thực quản

Biến độc lập	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR (khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p	OR (khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Chiều dài bướu	0,89 (0,54 - 1,46)	0,66	1,22 (0,7 - 2,1)	0,46
Độ mô học (Grad 1,2/3)	0,46 (0,97 - 2,21)	0,33	1,07 (0,13 - 8,3)	0,94
Giai đoạn hạch cN0/cN+	2,03 (0,50 - 7,60)	0,29	1,61 (0,24 - 10,73)	0,62
Giai đoạn bệnh (II/III)	2,03 (0,54 - 7,64)	0,29	-	
ypT (ypT0/ypT+)	11,14 (2,3 - 52,5)	0,002	-	
ypN (ypN0/ypN+)	3,7 (0,93 - 14,8)	0,061	1,24 (0,21 - 7,1)	0,8
Đáp ứng pCR * (pCR/không pCR)	0,05 (0,005 - 0,45)	0,07	0,05 (0,005 - 0,45)	0,07

* Đáp ứng pCR: đáp ứng hoàn toàn về mô học ở cả bướu và hạch

3.3 Đặc điểm sống còn



Sống còn không bệnh

Sống còn toàn bộ

Biểu đồ 2: Sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ theo pCR

Phân tích sống còn theo biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy mối liên hệ đáng kể giữa tình trạng đáp ứng mô học hoàn toàn và tiên lượng bệnh (biểu đồ 2). Tỷ lệ sống còn không bệnh ở nhóm đạt pCR vượt trội so với nhóm không đạt pCR, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$). Trong khi đó, tỷ lệ sống còn toàn bộ ở nhóm đạt pCR cũng cao hơn, tuy chưa đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê ($p = 0,056$), cho thấy xu hướng cải thiện sống còn ở nhóm này.

IV. BÀN LUẬN

Hóa xạ trị tân bổ trợ cho ung thư thực quản giai đoạn tại chỗ tại vùng trở thành điều trị ưu thế cho các trường hợp phẫu thuật được. Với việc áp dụng phác đồ của nghiên cứu CROSS vào các trường hợp có giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai tại Việt Nam, tỉ lệ pCR rất khả quan, đạt gần 50%. Những trường hợp đạt được pCR có tỉ lệ tái phát thấp hơn, xác suất sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ cao hơn phân nhóm còn lại.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các trường hợp tái phát (18,7%) chủ yếu xảy ra trong 2 năm đầu sau điều trị với di căn phổi chiếm ưu thế. Điều này cũng tương đồng với dữ liệu của tác giả Nagaki, trên 127 bệnh nhân carcinôm tế bào gai, cho thấy khoảng 50% trường hợp tái phát xảy ra trong năm đầu, và hầu hết trong vòng 3 năm sau điều trị bất kể đáp ứng với hóa xạ trị [3]. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của theo dõi sát trong những năm đầu sau điều trị, đặt ra giả thuyết cần các biện pháp điều trị bổ trợ nhằm giảm tái phát sớm.

Về đặc điểm cơ quan tái phát, toàn bộ các trường hợp thất bại điều trị trong nghiên cứu là do di căn xa. Theo kết quả 10 năm của nghiên cứu CROSS, tỉ lệ tái phát tích lũy tại chỗ tại vùng, di căn xa và phối hợp cả hai lần lượt là 8%, 27% và 13%, với di căn xa chiếm ưu thế [4]. Sự khác biệt trong đặc điểm tái phát có thể phản ánh hiệu quả kiểm soát tại chỗ của hóa xạ trị, song cũng cần tăng cường kiểm soát di căn xa bằng các biện pháp điều trị toàn thân mới.

Đáp ứng hoàn toàn (pCR) là yếu tố dự đoán mạnh mẽ nguy cơ tái phát và tiên lượng sống còn. Trong nghiên cứu này, chỉ có 5% bệnh nhân trong nhóm pCR tái phát, so với 33% ở nhóm không đạt pCR, từ đó cho thấy xu hướng bệnh nhân đạt pCR đạt được sống còn dài hơn. Tương tự, nghiên cứu đa trung tâm của Zhao và cộng sự trên 582 bệnh nhân carcinôm tế bào gai, bệnh nhân có ypT0N+, ypT+N+ có tỷ lệ tái phát gần gấp đôi so với ypT0N0 (44,4%, 54,2% so với 22,3%) [5]. Kết quả này cho thấy, đáp ứng hoàn toàn tại bướu nguyên phát chưa đủ đảm bảo tiên lượng tốt nếu bệnh nhân còn di căn hạch sau hóa xạ. Hơn nữa, các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, còn ypN(+) là một yếu tố tiên đoán mạnh nguy cơ di căn xa so với ypT(+). Ngược lại ypT(+) thường liên quan đến tái phát tại chỗ [5, 6].

Chính vì vậy, tối ưu hóa phác đồ tân bổ trợ nhằm tăng tỷ lệ pCR có thể giúp cải thiện kết cục bệnh. Trong khi hóa xạ trị đồng thời cho tỷ lệ pCR đạt từ 43,2 - 49,0% (nghiên cứu CROSS, NEOCRTE 501012), thì tỷ lệ này ở hóa trị tân bổ trợ rất thấp, chỉ 2,5 - 4,5% (OEO2, RTOG 8911, JCOG 9907) [1, 7 - 10]

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế như cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi chưa đủ dài để đánh giá toàn diện kết cục điều trị. Số lượng biến cố ít cũng làm hạn chế sức mạnh thống kê của phân tích dưới nhóm các yếu tố ảnh hưởng tái phát. Tuy vậy, với quy trình chẩn đoán và điều trị thống nhất và có tính chính xác cao, nghiên cứu bước đầu cũng cho thấy được hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tân bổ trợ ở carcinôm tế bào gai thực quản và nhấn mạnh vai trò của pCR như là một yếu tố tiên lượng mạnh cho nguy cơ tái phát.

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời tân bổ trợ với phác đồ CROSS cho thấy hiệu quả đáng khích lệ ở bệnh

nhân carcinôm tế bào thực quản giai đoạn tại chỗ tại vùng với tỷ lệ pCR gần 50%. Tái phát chủ yếu là di căn xa, nhiều nhất là di căn phổi, xảy ra trong hai năm đầu sau hoàn tất điều trị. Đạt được pCR có liên quan đến nguy cơ tái phát thấp, từ đó, cải thiện sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ so với nhóm không đạt được pCR.

Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức của Bệnh viện Ung bướu TP.HCM ngày 23/10/2023. Tất cả các bệnh nhân đều được giải thích kỹ về lợi ích và các biến chứng có thể xảy ra khi điều trị. Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

Tuyên bố về xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, 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.
2. de Jongh M, Eyck BM, van der Werf LR, Toxopeus ELA, van Lanschot JJB, Lagarde SM, et al. Pattern of recurrence in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *BJS Open*. 2021; 5(2).
3. Nagaki Y, Motoyama S, Sato Y, Wakita A, Fujita H, Sasaki Y, et al. Patterns and timing of recurrence in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy plus esophagectomy. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 1192.
4. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof M, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(18): 1995-2004.
5. Zhao F, Wang Q, Han W, Maitudi W, Cao F, Zhang T, et al. Multi-Institutional Analysis of Survival and Recurrence Patterns of Different Pathological Regression Types After Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy

- for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Cancer Med. 2025; 14(4): e70676.
6. Urakawa S, Makino T, Yamasaki M, Tanaka K, Miyazaki Y, Takahashi T, et al. Lymph Node Response to Neoadjuvant Chemotherapy as an Independent Prognostic Factor in Metastatic Esophageal Cancer. Ann Surg. 2021; 273(6): 1141-1149.
 7. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. J Clin Oncol. 2018; 36(27): 2796-2803.
 8. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. J Clin Oncol. 2009; 27(30): 5062-7.
 9. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, 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): 3719-25.
 10. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). Ann Surg Oncol. 2012; 19(1): 68-74.