

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001530

老年局部晚期食管癌的研究进展

陈丽丽, 周咏春, 江 浩

(蚌埠医学院第一附属医院放疗科, 蚌埠 233004)

【摘 要】食管癌发病率及死亡率一直位居全球恶性肿瘤前列,并且老年患者所占比例大。目前以手术为主的综合治疗是局部晚期食管癌主要治疗模式,然而老年患者生理储备功能下降,常合并多种慢性疾病,因此经常被临床试验排除在外,治疗的选择缺乏数据支持并存在争议。当前靶向治疗尚未取得令人满意的结果,但免疫治疗前景值得期待。当然,在关注治疗的同时,营养支持治疗也应得到更多注意。本文就老年局部晚期食管癌的研究进展进行综述,旨在为其治疗决策的选择提供参考。

【关键词】食管肿瘤;老年人;手术;新辅助治疗;根治性放化疗

【中图分类号】R735.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-12-19

Research progress of locally advanced esophageal cancer in the elderly

Chen Lili, Zhou Yongchun, Jiang Hao

(Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College)

【Abstract】The incidence and mortality of esophageal cancer have been among the highest in the world of and elderly patients account for the great proportion. At present, the main treatment for locally advanced esophageal cancer is surgery. However, the elderly patients, with decreased physiological function and a variety of chronic diseases, have often been excluded from clinical trials. Current targeted therapies have not yielded satisfactory results, but the prospects for immunotherapy are worth the wait. Of course, while paying attention to treatment, nutrition support should receive more attention. This review summarizes the current research status and progress of elderly locally advanced esophageal cancer in order to provide reference for the choice of treatment decision.

【Key words】esophageal cancer; elderly; surgery; neo-adjuvant therapy; chemoradiotherapy

2012年全球约有 45.6 万食管癌新发病例和 40 万死亡病例,其中发展中国家的发病和死亡病例均占全球的 80%以上^[1]。食管癌发病年龄主要在 50 岁以上,平均年龄 68 岁。在我国食管癌发病人群中,约 70%为 60 岁以上的患者,而 75 岁以上的患者约占 20%,其病死率分别为 78.4%和 31.1%^[2]。目前局部晚期食管癌的治疗主要以手术为主的综合治疗模式,但由于老年患者常存在多种合并症及与衰老相关的生理变化,其在临床试验中表现欠佳,治疗上缺乏循证医学证据,因此综合治疗模式是否能耐受尚存在争议。当前靶向治疗尚未取得令人满意的结果,但免疫治疗前景值得期待。当然,在

关注治疗的同时,营养支持治疗在改善食管癌患者预后中也起着重要作用,应值得关注。

1 老年患者生理功能变化及合并症

老年人的生理储备会随着年龄的增长而下降,常合并心血管、肺、肾和代谢性等慢性疾病。荷兰 1 项研究发现^[3],60 岁以下食管癌患者中 13%患有 2 种以上伴随疾病,60 岁以上的患者中 33%有严重的合并症,1/4 的患者有 2 种或 2 种以上严重的继发性疾病。60~75 岁的患者经常被诊断为慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) (12%)、心血管疾病 (22%)、高血压 (14%) 和糖尿病 (5%)。老年人生理功能改变表现最突出的症状是衰弱。衰弱的定义^[4]:生理储备功能下降,不能很好耐受应激和化疗,轻微的应激即可丧失独立活动能力进而引发一系列导致死亡的合并症。这些相关性会增加老年患者对疾病和压力的易感性,从而导致死亡风险增加。

作者简介:陈丽丽, Email: 1160838756@qq.com,

研究方向:肿瘤放疗学临床技能训练与研究。

通信作者:江 浩, Email: jianghao1223@163.com。

基金项目:安徽省十二五临床医学重点专科建设基金资助项目 (编号:01Z33);蚌埠医学院研究生科研创新计划 (编号:Byy-cx1755)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180321.1024.024.html>
(2018-03-21)

2 局部晚期食管癌综合治疗策略

食管癌是一个需要多学科综合治疗的疾病,目前局部晚期食管癌主要的综合治疗模式包括手术、新辅助治疗、同步放化疗等。但是由于临床试验中包含的老年患者数量不足,而且很多研究结果并没有对年龄进行分层分析,因此关于老年食管癌人群的癌症治疗数据有限。近些年随着分子肿瘤学和肿瘤免疫学的发展,靶向及免疫治疗有望为老年患者带来新的机遇。当然,在关注治疗的同时,营养支持治疗在改善食管癌患者预后中也起着重要作用,应得到更多关注。下面将重点阐述老年局部晚期食管癌治疗的相关研究进展。

2.1 包含手术的局部晚期食管癌的综合治疗

2.1.1 手术治疗 食管切除术被认为是可切除食管癌患者的标准治疗^[5]。而老年患者生理储备功能差常有多种合并症,对手术耐受性差,术后并发症发生率高,恢复缓慢。20 世纪末,随着腔镜器械和微创外科技术的发展,微创食管癌切除术(minimally invasive esophagectomy, MIE)在世界范围内得到广泛开展。相关研究均显示与传统手术比较:MIE 创伤小,术后恢复快,安全性高,疼痛少,术中和术后并发症发生率降低,患者满意度佳^[6-7]。那么老年食管癌患者是否能从 MIE 手术中获益呢? Li 等^[8]的配对研究结果发现,对于 70 岁以上的患者,术后并发症(37.9%/60.3%, $P=0.016$)和肺部并发症(20.7%/39.7%, $P=0.026$)发生率明显降低。平均住院时间也明显缩短(10 d/12 d, $P=0.032$)。MIE 组围手术期死亡率下降但差异不显著(3.4% vs. 8.6%, $P=0.435$)。虽然目前手术治疗食管癌已经成熟,但 5 年总生存率(overall survival, OS)及预后仍不尽人意,这促使对手术与放疗、化疗相结合的综合治疗方案的研究。

2.1.2 新辅助放化疗 来自同期最大规模的多中心随机临床研究(CROSS 研究)^[9]确立了术前放化疗作为可手术治疗的局部晚期食管癌的标准治疗之一的地位,然而研究中纳入患者中位年龄为 60 岁,患者最大年龄为 67 岁。因此,在老年患者中该种治疗模式暂未考虑,但相关研究结果显示新辅助放化疗可以为老年患者带来生存获益^[10-12]。Lester 等^[10]研究年龄对三联疗法治疗食管癌的风险和益处,入组 571 例接受三联疗法的食管癌患者,202 例年龄 ≥ 65 岁患者被定义为老年组,369 例 22~64 岁患者被定义为年轻组,研究结果示老年患者术后心脏毒性(单变量: $OR=2.2$, $P<0.001$; 多变量: $OR=2.07$, $P=0.004$)和肺部毒性(单变量: $OR=2.0$, $P<0.001$; 多变量: $OR=2.03$, $P<0.001$)以及术后 90 d 死亡率更高(5.4% vs. 2.2%, $P=0.049$);老年组与年轻组急性呼吸窘迫综合征发生率分别为 6.9% 和 3.8% ($P=0.11$),而且心脏毒性与年龄呈线性相关,年龄每增加 10 岁相对风险则增加 61%;术后胃肠道反应、伤口并发症及住院时间无差异;2 组 3 级以上急性毒性反应都不常见,并与年龄无关,无病生存相似,但老年组的总生存期明

显缩短;该研究结果认为新辅助放化疗后,老年患者的心肺毒性和死亡率明显高于年轻患者。但与当前三联疗法的结果相比,2 组副反应发生率和疾病控制率等都在可接受的范围内,对于经过适当挑选的老年患者,三联疗法是一种合理的治疗选择。Guttmann 等^[11]报道了 1 364 例接受新辅助放化疗并且 ≥ 70 岁的局部晚期食管癌患者,患者平均年龄 75 岁,904 例患者(66%)接受三联疗法治疗,460 例患者(34%)接受单纯食管切除术,研究结果表明新辅助放化疗提高了 OS($HR=0.76$, $95\%CI=0.70\sim 0.82$, $P\leq 0.001$),降低了切缘阳性率(5% vs. 18%, $OR=0.26$, $95\%CI=0.18\sim 0.37$, $P<0.001$),三联疗法患者中 18% 达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR),90 d 死亡率无统计学差异(14% vs. 12%, $OR=0.99$, $95\%CI=0.73\sim 1.36$, $P=0.22$),与单纯食管切除术相比,新辅助放化疗组 30 d 内再入院率较低(5% vs. 8%, $OR=0.48$, $95\%CI=0.31\sim 0.73$, $P=0.004$),住院时间缩短(中位数: 10 d vs. 12 d, $P<0.001$)。岳泓旭等^[12]报道 80 例接受新辅助放化疗联合手术治疗的老年局部晚期食管癌患者,研究结果表明观察组有效率达到了 80.0%,明显高于对照组的 30.0% ($P<0.05$);而且患者在接受治疗后,恶心呕吐、骨髓抑制以及食管炎的发生率明显低于对照组 ($P<0.05$),随访结果表明观察组总复发率明显低于对照组 ($P<0.05$),对肿瘤的局部控制率(local control rate, LC)以及患者的生存率明显优于对照组,两者差异有统计学意义 ($P<0.05$)。作者认为经过适当选择的老年患者是可以从新辅助放化疗中获得益处,但还需要大型随机对照研究进一步探究。

2.1.3 新辅助化疗 新辅助化疗作为可手术治疗的局部晚期食管癌标准治疗模式之一,但这仅被用于食管腺癌中,而对于食管鳞癌研究数据仍不充足^[13-14]。在英国 MRC OEO2 研究中^[15],纳入 802 例可切除食管癌患者被随机分配到新辅助化疗(顺铂/5-Fu 化疗 2 周期)联合手术组或单纯手术组,其中 60 岁以上患者占 61%,有 21% 的患者超过 70 岁,研究结果表明新辅助化疗可明显改善 OS(中位 OS 分别为 16.8 个月和 13.3 个月; $HR=0.79$, $95\%CI=0.67\sim 0.93$, $P<0.01$)和无进展生存(progression-free survival, PFS) ($HR=0.75$, $95\%CI=0.63\sim 0.89$, $P<0.01$),围手术期患病率和死亡率也无增高,并且没有证据显示出新辅助化疗的疗效会随着年龄而变化。国内 1 项研究显示,新辅助化疗对 II、III 期老年食管癌患者的细胞免疫功能无明显影响,是一种安全有效的治疗方法^[16]。对于老年食管腺癌患者新辅助化疗也是可选择的治疗手段。

2.1.4 新辅助化疗与新辅助化放疗的比较 目前比较新辅助化放疗和新辅助化疗治疗局部晚期可手术食管癌的随机对照试验已经发表的仅有 3 项^[17-19],其中仅 2 项研究入组腺癌患者^[17-18]。1 项 II 期临床研究^[18]入组 75 例食管腺癌患者,2 组患者均在术前接受 2 个周期顺铂/5-Fu 方案化疗,新辅助化放疗组患者接受同步放疗,结果示新辅助化放疗组的中位 PFS(26 个月和 14 个月; $P>0.05$)和 OS(32 个月和 29 个月; $P>0.05$)均稍优于新辅助化疗组,但差异无统计学意义。Stahl

等^[17]的Ⅲ期临床研究入组 119 例食管癌患者,新辅助化疗组的患者术前接受顺铂/5-Fu/亚叶酸钙方案化疗 2.5 个周期,新辅助放疗组患者接受 3 个周期同样化疗并行同步放疗。研究结果表明 2 组完成肿瘤完全切除的患者数无差异(69.5% vs. 71.5%),新辅助放疗组患者 pCR(15.6% vs. 2.0%)、术后淋巴结阴性率(64.4% vs. 37.7%)均比新辅助化疗提高,并且 3 年 OS 从 27.7% 提高到 47.4%,术后死亡率并无明显升高(10.2% vs. 3.8%, $P>0.05$)。目前直接比较新辅助放疗和新辅助化疗的临床研究较少,而且样本量小,暂无充足的证据表明两者无统计学差异,因此对于治疗的选择仍需结合患者的具体情况而定。

2.1.5 围手术期化疗 尽管最初的 CROSS 研究取得了良好的结果,但围手术期化疗仍被一些国家认为是食道腺癌和胃食管交界部腺癌(gastroesophageal junction adenocarcinoma, GEJA)的标准治疗。2006 年英国医学研究委员会(British Medical Research Council)报道了第一个对比围手术期化疗与单独手术治疗可切除的食管及胃食管交界部的腺癌Ⅲ期临床随机对照研究(MAGIC 研究)结果^[20],这项研究纳入 503 例患者,围手术期化疗组 250 例,单纯手术组 253 例,围手术期化疗组接受 3 周期术前和 3 周期术后 ECF(表柔比星/顺铂/氟尿嘧啶)方案化疗。研究结果表明,围手术期化疗组和单纯手术组术后并发症发生率相似(46% vs. 45%),术后 30 d 内死亡人数相差不大。围手术期化疗组肿瘤切除范围明显缩小,肿瘤进展缓慢;中位随访时间 4 年,围手术期化疗组和单纯手术组死亡人数分别为 149 例和 170 例。与单纯手术组相比,围手术期化疗组 OS(死亡风险比为 0.75;95%CI=0.60~0.93, $P=0.009$;5 年 OS 分别为 36%和 23%)和 PFS(进展风险比为 0.66;95%CI=0.53~0.81, $P<0.001$)更高;2 组中 60 岁以上患者所占比例分别为 56.8%和 58.8%,70 岁以上患者所占比例分别为 20.4%和 21.3%,并且治疗效果在各年龄阶层之间无异质性。FNCLCC/FFCD 研究^[21]纳入 224 例可切除低位食管癌或 GEJA 或胃癌患者,入组患者年龄均<75 岁,中位年龄是 63 岁,随机分为围手术期化疗组($n=113$)或单纯手术组($n=111$),围手术期化疗组患者接受术前 2~3 周期和术后 3~4 周期顺铂/氟尿嘧啶方案化疗,结果显示围手术期化疗组具有较长的 5 年 OS(38%和 24%,死亡危险比为 0.69;95%CI=0.50~0.95, $P<0.02$)和 5 年无病生存率(disease-free survival, DFS)(34%和 19%; $HR=0.65$;95%CI=0.48~0.89, $P=0.003$);在多变量分析中,改善预后的因素是围手术期化疗($P<0.01$)和胃部肿瘤($P<0.01$),围手术期化疗明显改善了 R0 切除率(84%和 73%, $P<0.04$),38%的围手术期化疗组患者发生 3 至 4 级毒性反应(主要是中性粒细胞减少),但 2 组术后并发症发生率相似。这两项研究的结果确立了围手术期化疗可以作为可手术的下段食管癌和 GEJA 患者标准治疗的另一选择,并且根据 MAGIC 研究结果,对于老年食管癌患者该治疗模式是可行的。

2.1.6 术后辅助治疗 尽管新辅助治疗已被深入研究并显示出其疗效,然而临床上术后辅助治疗应用比较广泛,由于

循证医学证据不足,术后辅助治疗在食管癌治疗中的疗效尚未获得肯定,其治疗模式仍不明确。根据目前相关研究结果显示,术后放疗或术后同步放化疗可提高局部晚期尤其是淋巴结阳性患者的生存率^[22]。但老年患者相关研究甚少,因此不再赘述。

2.2 非手术局部晚期食管癌的治疗策略

RTOG85-01^[23]研究结果建立了根治性同步放化疗(definitive chemoradiotherapy, dCRT)作为非手术食管癌患者的标准治疗方式,并且根治性同步放化疗或单纯放疗(radiotherapy alone, RT)依靠其非劣效性和副作用小的优势而应用于许多老年食管癌患者^[24]。

Semrau 等^[25]研究了 1995 至 2006 年期间 51 例不能手术并且接受根治性放化疗或放疗的年龄 ≥ 70 岁的食管癌患者,其中 15 例(29.4%)接受 dCRT,36 例(70.6%)接受 RT,放疗最大总剂量为 63 Gy(5×1.8 Gy/周),dCRT 组均接受了 2 周期顺铂/5-Fu 方案化疗,并与 152 例在同一时间段内使用相同方案治疗的小于 70 岁的患者进行比较;研究结果表明 dCRT 组患者的 2 年 OS 率为 53.3%,而 RT 组为 16.7%($P=0.039$);临床淋巴结阴性患者和淋巴结阳性患者的 2 年 OS 分别为 38.5%和 21.2%($P=0.072$);70 岁以上患者与 70 岁以下患者($n=152$)之间中位 OS 没有明显差异(13.9 个月 vs. 7.2 个月, $P=0.072$),但 PFS 明显优于 70 岁以上的人群(4.9 个月 vs. 9.5 个月, $P=0.026$)。这项研究表明,虽然 ≥ 70 岁患者根治性放疗或化疗的疗效并不劣于<70 岁的患者,但其对于不能手术的老年食管癌预后是有限的。Zhao 等^[26]比较了 75 岁以上的局部晚期食管癌患者根治性放化疗与单纯放疗疗效,这项研究纳入 2009 至 2015 年期间的 122 例食管鳞癌患者,其中 52 例病人接受 dCRT(至少 2 周期铂类/5-Fu,70 例患者接受 RT,所有患者放疗总剂量为 54~66 Gy($1.8\sim 2$ Gy $\times 5$ 次/周);dCRT 组的中位 PFS 和 OS 分别为 15.3 个月和 24.6 个月,而 RT 组为 10.6 个月和 19.4 个月($P=0.008$, $P=0.018$),2 组 1 年生存率分别为 78.8%和 64.3%($P=0.081$),2 年生存率分别为 48.1%和 30.0%($P=0.042$),dCRT 组客观缓解率为 55.8%,18 例完全缓解;RT 组为 18.6%,13 例完全缓解,dCRT 组急性毒性反应,尤其是 3~4 级急性毒性反应高于 RT 组;该研究结果认为与 RT 相比,dCRT 治疗局部晚期食管鳞癌可以延长老年患者的生存时间,对于年龄较小的不适合手术的老年患者,根治性放化疗应作为首选治疗方法。张薛榜等^[27]对 82 例老年食管癌患者同步放化疗耐受性进行分析,纳入的(年龄 ≥ 65 岁)食管癌患者给予 60 Gy/30 F 放疗并同步给予 2 周期紫杉醇/顺铂方案化疗,研究结果示 66 例患者(80.1%)完成计划放化疗,中位 OS 为(17.38 ± 1.68)个月,44 例患者(53.6%)出现 3~5 级不良反应,以血液学毒性、放射性食管炎、消化道毒性为最常见,治疗前体质量下降、血红蛋白 <8 g/L 和白蛋白 <30 g/L 的患者耐受性差,该研究认为经过选择的老年食管癌患者同步放化疗治疗效果良好,安全可行,但治疗前营养状况影响患者治疗耐受性。

2.3 分子靶向及免疫治疗

虽然食管癌诊断及治疗取得一定进展,但中晚期患者的 5 年总生存率仍较低。随着分子肿瘤学和肿瘤免疫学的发展,关于分子靶向及免疫治疗在食管癌方面的应用已经得到广泛关注。

2.3.1 靶向治疗 根据药物作用与肿瘤细胞通路的不同,大致可以将食管癌靶向药物分为 EGFR 抑制剂、HER2 抑制剂、VEGF 抑制剂、c-MET 抑制剂、COX-2 抑制剂、PI3K/Akt/mTOR 抑制剂及其他通路药物(PD-1 单克隆抗体、c-MET 通路的单克隆抗体)。Suntharalingam 等^[28]研究探讨西妥昔单抗联合放疗治疗非手术食管癌的益处,该研究入组 344 例患者,随机分为每周同步顺铂/紫杉醇联合或不联合西妥昔单抗。结果显示,实验组中与治疗有关的有 3 级、4 级或 5 级不良事件发生率分别为 71(46%)、35(23%)、6(4%),对照组分别为 83(50%)、28(17%)、2(1%)。临床完全缓解率(clinical complete response, cCR)2 组分别为 81(56%)和 92(58%),治疗组之间和组织学(腺癌或鳞状细胞)之间的 cCR 没有差异。所有患者的中位随访时间为 18.6 个月,2 组 24 个月和 36 个月 LC 分别为 47%、49%和 49%、49%($HR=0.92$; 95% $CI=0.66\sim 1.28$; $P=0.65$)。2 组 24 个月和 36 个月 OS 率分别为 45%、34%和 44%、28%($HR=0.90$; 95% $CI=0.70\sim 1.16$; $P=0.47$)。结果表明同步放疗加用西妥昔单抗并不能改善 OS。尽管相关靶向药物在多种肿瘤中显示出了良好的临床效果,但就目前食管癌多数 II、III 期临床研究结果并未显示出生存获益^[28-29]。

2.3.2 免疫治疗 食管癌免疫治疗的研究也在逐步开展,针对食管癌的主要免疫治疗方式有肿瘤疫苗、过继细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)和免疫检查点阻断剂。Doi 等^[30]研究评价 PD-L1 抗体派姆单抗治疗在晚期食管癌患者中的安全性和抗肿瘤活性,入组 83 例标准治疗失败且患有 PD-L1 阳性肿瘤的鳞状细胞癌或食管腺癌或 GEJC 的患者(其中接受派姆单抗治疗 23 例),中位随访时间为 7 个月(1~33 个月),9 例患者(39%)出现治疗相关不良事件,最常见的是食欲下降,淋巴细胞计数减少,全身皮疹和皮疹,无 4 级不良事件或死亡事件。总应答率为 30%(95% $CI=13\%\sim 53\%$),中位应答持续时间为 15 个月(6~26 个月)。六基因干扰素- γ 基因表达特征分析表明,具有较高干扰素- γ 综合评分的派姆单抗治疗的患者其进展时间延迟和应答率增加。派姆单抗在经过严重预处理的 PD-L1 阳性晚期食管癌患者中表现出可控制的毒性和持久的抗肿瘤活性。目前初步研究结果已显示出其疗效, I~III 期临床试验也在积极开展,免疫治疗前景值得期待,但是否适用于老年患者有待进一步研究。

2.4 营养支持治疗

食管癌患者由于梗阻引起摄入不足、肿瘤消耗等因素易发生营养不良,确诊时营养不良高达 79%^[31]。而手术创伤及术后并发症又加剧营养不良。同时,放化疗过程中的放射性食管炎、口腔黏膜炎、胃肠道反应等会增加患者营养不良风险。研究显示,食管癌营养状况在患者预后及生活质量方面

扮演着重要角色,治疗期间积极的营养支持可提高治疗疗效和降低并发症的发生^[32]。目前采用的营养支持方式主要有肠内营养(口服、管饲)及肠外营养(静脉)。肠内营养是食管癌营养治疗的首选方式,有研究表明老年食道癌术后患者行早期肠内营养支持耐受性好,更能改善患者的营养状况,对患者术后细胞免疫和体液免疫均有明显的增强作用^[33]。国内推荐食管癌放疗患者肠内营养的适应证有:中-重度吞咽梗阻、一个月内体质量下降 5%以上、 $BMI<18.5\text{ kg/m}^2$ 、 $PG-SGA\geq 4$ 分、摄食量少于正常需要量 60%达到 3~5 d 以上^[34]。对于食管癌术后患者有研究推荐空肠造瘘术为首选肠内营养支持途径^[35]。临床中应结合患者自身特点、经济状况、临床实际情况等进行营养的干预实施。

3 展 望

随着人口老龄化,老年食管癌患者数量日益庞大,老龄化、功能储备的逐渐减少、慢性病发病率增加以及衰弱相关的老年病综合征等因素导致老年患者治疗不足。尽管相关研究已经表明综合治疗用于治疗老年局部晚期食管癌患者疗效确切,但仍需要更多大样本随机对照研究数据来支持。虽然当前靶向治疗尚未取得令人满意的结果,但随着新药的不断开发,也许会为食管癌患者带来新的机遇。免疫治疗已显示出初步疗效,前景值得期待。随着对老年食管癌研究的深入,治疗模式将会更加合理规范。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Cijis TM, Verhoef C, Steyerberg EW, et al. Outcome of esophagectomy for cancer in elderly patients [J]. Ann Thoracic Surg, 2010, 90(3): 900-907.
- [4] Balducci L, Cohen HJ, Engstrom PF, et al. Senior adult oncology clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2005, 3(4): 572-590.
- [5] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(2): 194-227.
- [6] Straatman J, van Der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial; the TIME trial [J]. Ann Surg, 2017, 266(2): 232-236.
- [7] Kauppila JH, Helminen O, Kytä V, et al. Short-term outcomes following minimally invasive and open esophagectomy: a population-based study from Finland and Sweden [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(1): 326-332.

- [8] Li J, Shen Y, Tan L, et al. Is minimally invasive esophagectomy beneficial to elderly patients with esophageal cancer? [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(4): 925–930.
- [9] Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1090–1098.
- [10] Lester SC, Lin SH, Chuong M, et al. A multi-institutional analysis of trimodality therapy for esophageal cancer in elderly patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(4): 820–828.
- [11] Guttman DM, Mitra N, Metz JM, et al. Neoadjuvant chemoradiation is associated with improved overall survival in older patients with esophageal cancer [J]. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9(1): 40–46.
- [12] 岳泓旭, 徐新建, 李飞, 等. 新辅助放化疗联合手术治疗老年晚期食管癌患者的安全性及远期疗效分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(4): 595–597.
- [13] Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, 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]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3719–3725.
- [14] Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 91(11): 2165–2174.
- [15] Group Medical–Council–Oesophageal–Cancer. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1727–1733.
- [16] Gao F, Lin J, Luo ZQ, et al. The influence of neoadjuvant chemotherapy on immunity function in elderly patients with the stages of II and III esophageal cancer [J]. *The Chinese–German Journal of Clinical Oncology*, 2012, 11(11): 647–649.
- [17] Stahl M, Walz M, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 851–856.
- [18] Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(3): 354–360.
- [19] Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 660–667.
- [20] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11–20.
- [21] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1715–1721.
- [22] Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19): 2327–2333.
- [23] Cooper JS, Guo MD, 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.
- [24] Zhao LN, Zhou YC, Pan HT, et al. Radiotherapy alone or concurrent chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma in elderly patients [J]. *J Cancer*, 2017, 8(16): 3242–3250.
- [25] Semrau R, Herzog SL, Vallbomer D, et al. Radiotherapy in elderly patients with inoperable esophageal cancer. Is there a benefit? [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(3): 226–234.
- [26] Zhao Q, Hu G, Xiao W, et al. Comparison of definitive chemoradiotherapy and radiotherapy alone in patients older than 75 years with locally advanced esophageal carcinoma: a retrospective cohort study [J]. *Medicine*, 2017, 96(35): e7920.
- [27] 张薛榜, 李刚, 吴式琇. 82 例老年食管癌患者同步放化疗耐受性分析 [J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(6): 441–443.
- [28] Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, et al. Effect of the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation therapy for patients with esophageal cancer: the NRG oncology RTOG 0436 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 11(3): 1520–1528.
- [29] Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1467–1482.
- [30] Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1): 61–67.
- [31] Larrea J, Vega S, Martínez T, et al. The nutritional status and immunological situation of cancer patients [J]. *Nutr Hosp*, 1992, 7(3): 178–184.
- [32] Han HY, Pan MX, Tao Y, et al. Early enteral nutrition is associated with faster post-esophagectomy recovery in Chinese esophageal cancer patients: a retrospective cohort study [J]. *Nutrition and Cancer*, 2018, 70(2): 221–228.
- [33] 冉立峰, 杨炜. 不同营养方式对老年食管癌患者术后免疫功能的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(8): 681–684.
- [34] 吕家华, 李涛, 谢丛华, 等. 食管癌放疗患者肠内营养专家共识 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2015, 2(4): 29–32.
- [35] 弓磊, 张洪典, 刘肖琼, 等. 食管癌的营养干预 [J]. *中华临床营养杂志*, 2015, 23(6): 325–328.

(责任编辑: 冉明会)