

Kết quả bước đầu của hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu thuật ung thư thực quản ngực giai đoạn II, III được sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn 4D

Preliminary outcomes of neoadjuvant chemoradiotherapy with four-dimensional volumetric-modulated arc therapy for Vietnamese patients with stage II and III thoracic esophageal cancer

Đoàn Trung Hiệp, Nguyễn Mạnh Hà, Trần Bá Bách,
Nguyễn Đình Long, Dương Văn Nghĩa, Phạm Đức Huấn

Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá bước đầu kết quả lâm sàng hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu thuật điều trị ung thư thực quản ngực mở được bằng kỹ thuật DIBH-VMAT. *Đối tượng và phương pháp:* 22 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn, hóa trị hàng tuần với carboplatin (AUC = 2), paclitaxel (50mg/m² da) vào các ngày 1, 8, 15, 22 và 29, kết hợp đồng thời xạ trị DIBH-VMAT liều 41,4Gy, phân liều 1,8Gy/ngày, trải liều thường quy, trường chiếu bao phủ u nguyên phát, hạch di căn và vùng hạch nguy cơ đến chặng 2. *Đánh giá đáp ứng* sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu thuật 3 tuần và chuyển phẫu thuật triệt căn. *Kết quả:* Thời gian theo dõi trung bình 17,4 tháng (4,5-43,8 tháng), tất cả bệnh nhân hoàn thành phác đồ hóa xạ trị tân bổ trợ và phẫu thuật triệt căn. Độc tính sớm độ ba chỉ gặp giảm bạch cầu lympho ở 2 trường hợp (9,1%). Biến chứng phẫu thuật gặp ở 2 trường hợp (9,1%), rò miệng nối điều trị bảo tồn 2 trường hợp (9,1%) hẹp miệng nối vừa cần nong nội soi. Không có độc tính/biến chứng độ 4 và 5. Có 14 trường hợp (63,6%) đạt đáp ứng bệnh học hoàn toàn, tất cả bệnh nhân đều đạt phẫu thuật triệt căn R0 (triệt căn vi thể). Có 4 bệnh nhân tái phát miệng nối ngay vùng rìa trường chiếu tại cổ, xạ trị lại và đạt đáp ứng hoàn toàn. *Phân tích sống thêm:* Sống thêm toàn bộ trung bình 21,1 tháng, sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm và 3 năm đạt lần lượt 95,2%, 95,2% và 83,3%. Sống thêm không tiến triển tại chỗ-tại vùng 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 89,9%; 75,6% và 54,0%. *Kết luận:* Hóa xạ trị tân bổ trợ sử dụng kỹ thuật DIBH-VMAT trên BN ung thư thực quản ngực giai đoạn II, III mở được cho tỷ lệ đáp ứng tốt, độc tính/biến chứng chấp nhận được. Cần theo dõi sống thêm dài hạn và thu thập thêm BN để phân tích sâu hơn.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản (ESCC), hóa xạ trị tân bổ trợ (NACRT), xạ trị nhin thờ cuối thì thờ ra (DIBH), xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT).

Summary

Objective: To retrospectively evaluate the preliminary clinical outcomes of neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) followed by surgery for resectable locally advanced squamous cell esophageal cancer (LA-ESCC). *Subject and method:* Twenty-two patients who met with criteria were analyzed. The chemotherapeutic regimen was weekly carboplatin plus paclitaxel. We used the Deep

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 10/4/2023

Người phản hồi: Đoàn Trung Hiệp, Email: ro.dthiep2009@gmail.com - Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City

Inhale Breath-Hold Volumetric-Modulated Arc Therapy (DIBH-VMAT) technique. The dose prescription was 41.4Gy in 23 fractions, and the irradiation field included the primary tumor, metastatic lymph nodes, and elective regional nodal area. Surgery was planned 4-8 weeks after completion of NACRT, with a right transthoraco-abdominal esophagectomy plus two-field LN dissection. *Result:* The median follow-up time was 17.4 months (4.5-43.8 months). All patients completed the planned NACRT and surgery. Regarding the NACRT toxicities, the grade 3 lymphopenia was observed in 2 (9.1%) patients. Regarding the postoperative complications, two (9.1%) patients suffered anastomotic leakage, and two (9.1%) suffered anastomotic stenosis. There was no grade 4-5 acute toxicity. Fourteen (63.6%) patients showed a pathologically complete response, and all patients achieved R0 resection. Four patients had a recurrence at the marginal area of the irradiation field. But these were well controlled by re-irradiation. The mean overall survival was 21.1 months. The 1-, 2-, and 3-year overall survival rates were 95.2%, 95.2%, and 83.3%, and the 1-, 2- and 3-year loco-regional progression-free survivals were 89.9%, 75.6%, and 54.0%, respectively. *Conclusion:* NACRT with DIBH-VMAT in Vietnamese patients with stage II-III esophageal cancer showed a high completion rate and acceptable toxicity. Response rates were also excellent. Efficacy for survival requires long-term follow-up and further analysis in more patients.

Keywords: ESCC-Esophageal squamous cell carcinoma, NACRT-Neoadjuvant chemoradiotherapy, DIBH-Deep Inhale Breath-Hold, VMAT-Volumetric-Modulated Arc Therapy.

1. Đặt vấn đề

Ung thư thực quản là bệnh ung thư hay gặp, đứng thứ 12 về tỷ lệ mắc theo GLOBOCAN [14, 15], đa số bệnh nhân (BN) được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển, và hiện nay chưa có sự đồng thuận quốc gia về chiến lược điều trị tiền phẫu cho nhóm BN này. Hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời tân bổ trợ (neoadjuvant chemoradiotherapy - NACRT) đã được khẳng định trong thử nghiệm CROSS [16], sống thêm trung bình ở nhóm NACRT tăng gấp đôi nhóm chỉ phẫu thuật (PT) đơn thuần (48,6 tháng so với 24 tháng). Hơn nữa, khi phân tích dưới nhóm mô học là ung thư biểu mô vảy cho thấy, nhóm NACRT có sống thêm trung bình 84 tháng so với 21 tháng nếu chỉ PT. Sau công bố kết quả nghiên cứu CROSS, NACRT theo sau là PT triệt căn được coi là điều trị chuẩn ung thư thực quản ngực giai đoạn tiến triển mổ được.

Kỹ thuật nhịn thở cuối thì thở ra (Deep Inspiration Breath Hold - DIBH) là một trong các cách thức của xạ trị 4D (kiểm soát thời gian bên cạnh 3D không gian), trong đó BN được hướng dẫn thở đều, nhịn thở khi hít vào tối đa mức dung nạp đảm bảo phổi giãn nở và giữ được thời gian nhịn thở đủ hiệu dụng. Kỹ thuật thành công là đảm bảo BN thực hiện động tác có tính hằng định, tái lập trong quá trình điều trị [9]. Kỹ thuật DIBH kết hợp cách phân liều xạ

trị điều biến thể tích cung tròn (Volumetric Modulated Arc Therapy - VMAT) mà trong nghiên cứu này gọi với thuật ngữ DIBH-VMAT sẽ giúp giảm di động thể tích chiếu xạ, các tạng nguy cơ như gan, thận, tim, tăng thể tích phổi góp phần giảm liều chiếu mô lành, giảm tác dụng phụ sớm, muộn sau điều trị.

Tại Trung tâm xạ trị Vinmec Times City, hệ thống quản lý nhịp thở tích hợp (Real-time Position Management (RPM) Respiratory Gating System, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) được trang bị từ 9/2017 và đầu năm 2018 bắt đầu được áp dụng trong xạ trị 4D các ung thư lồng ngực, trong đó có ung thư thực quản. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả lâm sàng ban đầu của NACRT sử dụng kỹ thuật DIBH-VMAT điều trị tiền phẫu ung thư thực quản ngực mổ được giai đoạn II, III sau đó PT triệt căn.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn đối tượng

22 BN ung thư biểu mô vảy thực quản ngực, giai đoạn II, III theo hệ thống chia giai đoạn của Ủy ban liên Mỹ về ung thư (AJCC-American Joint Committee on Cancer) [3], giai đoạn được xếp dựa trên thông

tin toàn diện từ nội soi thực quản, phim chụp ^{18}F FDG-PET/CT, thể trạng điểm ECOG 0-2, tuổi 18-75 tuổi, chưa từng xạ trị lồng ngực do bệnh ung thư khác, không bị bệnh ung thư trước đó. Tất cả BN được điều trị từ tháng 1/2018 đến tháng 10/2022. Tất cả BN được phê duyệt chiến lược điều trị, phác đồ tại Hội đồng quản lý đa chuyên khoa bệnh ung thư (tumor board), được PT viên thực quản đánh giá có thể mổ được.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các BN ung thư thực quản ngực trên, cổ không có khả năng nhịn thở hiệu dụng để thực hiện kỹ thuật DIBH.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc.

2.2.1. Kỹ thuật xạ trị

Xác định các thể tích

Thể tích u đại thể (Gross Tumor Volume - GTV) bao gồm GTVp (u nguyên phát), GTVn (hạch di căn), Thể tích bia lâm sàng (Clinical Target Volume - CTV) bao gồm CTVp (u nguyên phát), CTVn (hạch di căn) là thể tích u đại thể cộng thêm vùng mô xung quanh ước tính có thể bị xâm nhập vi thể, CTVp = GTVp + 2cm phía trên - dưới, 0,5cm các phía trước sau và trái phải. Đối với CTVn = GTVn + 0,5cm tất cả các hướng, có lược bỏ những vùng CTV chồng lấn lên vùng khí của cây phế quản - phổi, mô tim, thân đốt sống, cuống mạch không có bằng chứng nghi ngờ bị xâm lấn. Vùng hạch dự phòng được xác định tùy trình trạng di căn hạch, u nguyên phát (CTV_{subclinical}): Các vùng hạch thượng đòn, trung thất trên, dưới carina đối với u thực quản ngực trên, các vùng hạch từ trung thất trên đến quanh tâm vị nếu u thực quản ngực giữa và dưới. Về nguyên tắc, vùng hạch dự phòng bao trong trường chiếu xạ tương đương nạo vét hạch chặng D2 của PT nạo vét hạch triệt căn của ngoại khoa. Thể tích bia lập kế hoạch (Planning Target Volume - PTV) = CTV + 5mm đến 10mm tùy từng ca bệnh.

Xác định các cơ quan nguy cơ (OARs - Organs at Risk): tim, phổi, tủy sống, tuyến giáp, gan, thận, tụy được vẽ.

DIBH-VMAT

Tất cả BN được hướng dẫn thực hành kỹ thuật hít vào tối đa và nhịn thở cuối thì đảm bảo tính ổn định, tái lập và duy trì được tối thiểu 16-20 giây.

Trải liều xạ tiền phẫu

41,4Gy tổng liều, chia 23 buổi xạ 1,8Gy/phần liều các ngày từ Thứ 2 đến Thứ 6 hàng tuần, nghỉ Thứ 7, Chủ Nhật.

2.2.2. Hóa chất kết hợp đồng thời

BN được truyền hóa chất hàng tuần Carboplatin AUC 2 kết hợp paclitaxel liều 50mg/m² BSA (diện tích da bề mặt cơ thể - Body Surface Area) trong 5 tuần chiếu xạ tương đương các ngày 1, 8, 15, 22 và 29 của liệu trình.

2.2.3. Đánh giá đáp ứng

BN sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời được đánh giá đáp ứng vào tuần thứ 3-4, tốt nhất là dùng ^{18}F FDG - PET/CT đánh giá đáp ứng, tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) phiên bản 1.1. Độ tính được đánh giá theo CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) phiên bản 5.0 năm 2017.

2.2.4. Phẫu thuật

BN sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời được đánh giá đáp ứng vào tuần thứ 3 - 4, tốt nhất là dùng ^{18}F FDG - PET/CT đánh giá đáp ứng, hoặc CT ngực bụng có tiêm thuốc cản quang, sau đó BN được PT theo kế hoạch trong khoảng thời gian 4 - 8 tuần sau kết thúc điều trị tân bổ trợ bằng PT cắt đoạn thực quản, nạo vét hạch đạt chặng 2. Ngoài ra, BN được chuẩn bị và tiến hành phác đồ chăm sóc chu phẫu hồi phục sớm (ERAS - Enhance Recovery After Surgery guideline protocol) [8].

2.2.5. Phân tích số liệu

Kiểm định Mann-Whitney U Test và Fisher's Exact Test được sử dụng với biến định tính, phân tích sống thêm được ước lượng theo phương pháp Kaplan-Meier, giá trị $p \leq 0,05$ được coi có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Các đặc điểm chung của nhóm BN trong nghiên cứu (ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group)

Đặc điểm		n	%
Tuổi (năm)	Trung bình (khoảng)	61 (57-71)	
Giới	Nam	22	100
	Nữ	0	0
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	0	4	18,2
	1	12	54,5
	2	6	27,3
Body Mass Index (BMI)	< 18	3	13,6
	≥ 18	19	86,4
Tiền sử dùng rượu	Có	22	100
Hút thuốc lá	Có	20	90,9
Bệnh tiểu đường	Có	5	22,7
Tăng huyết áp	Có	2	9,1
Giai đoạn lâm sàng	II	6	27,3
	III	16	72,7
Vị trí u nguyên phát	Ngực trên	0	0
	Ngực giữa	10	45,5
	Ngực dưới	12	54,5

Nhận xét: Tuổi trung bình 61, toàn bộ BN là nam giới, có sử dụng rượu, 90,9% có hút thuốc lá, đa số có điểm toàn trạng tốt 16/22 (72,7%) mức ECOG 0, 1, hầu hết giai đoạn III (72,7%), chỉ gặp thực quản ngực giữa, dưới.

3.2. Độc tính và dung nạp

Bảng 2. Độc tính cấp của liệu trình điều trị tân bổ trợ

Độc tính	n (%)				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Huyết học					
Thiếu máu	4 (18,2)	4 (18,2)	0	0	0
Giảm bạch cầu	5 (22,7)	3 (13,6)	0	0	0
Giảm bạch cầu lympho	8 (36,4)	3 (13,6)	2 (9,1)	0	0
Giảm bạch cầu hạt	8 (36,4)	4 (18,2)	0	0	0
Giảm tiểu cầu	4 (18,2)	2 (9,1)	0	0	0
Ngoài hệ huyết học					
Mệt mỏi	8 (36,4)	14 (63,6)	0	0	0
Buồn nôn	6 (27,3)	3 (13,6)	0	0	0
Nôn	4 (18,2)	2 (9,1)	0	0	0
Viêm thực quản	8 (36,4)	6 (27,3)	0	0	0
Viêm da	3 (13,6)	0	0	0	0
Tăng men gan	5 (22,7)	1 (4,5)	0	0	0
Viêm phổi	3 (13,6)	1 (4,5)	0	0	0

Nhận xét: Tất cả BN đều hoàn thành liệu trình hóa xạ trị tân bổ trợ. Độ tính huyết học chủ yếu là hạ bạch cầu lympho (59,1%), trong đó có 02 BN hạ độ 3. Ngoài ra các độ tính khác đều chỉ ở mức độ 1, 2 - chấp nhận được. Đối với nhóm độ tính cấp ngoài hệ huyết học thì mệt mỏi là hay gặp nhất với 63,6% có mệt mỏi độ 2, có 01 BN tiểu đường trong nhóm có viêm phổi độ 2 cần dùng corticoid hỗ trợ và đáp ứng tốt.

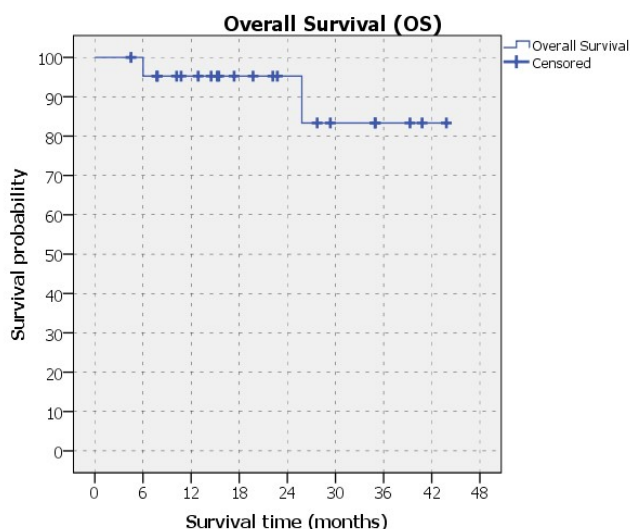
3.3. Kết quả phẫu thuật, biến chứng hậu phẫu

Bảng 3. Kết quả PT và biến chứng hậu phẫu (pCR= pathologic complete response - đáp ứng bệnh học hoàn toàn, pPR = pathologic partial response - đáp ứng bệnh học một phần)

Kết quả/ Biến chứng		N	%
Kết quả PT (R0)	Có	22	100
Đáp ứng điều trị	pCR	14	63,6
	pPR	8	36,4
Số lượng hạch vét được	Trung bình (Khoảng)	15 (9 - 21)	
Máu mất trong mổ (ml)	Trung bình (Khoảng)	225 (150 - 330)	
Thời gian PT (phút)	Trung bình (Khoảng)	240 (192 - 260)	
Thời gian lưu viện (ngày)	Trung bình (Khoảng)	8,2 (7 - 12)	
Rò miệng nối	Có	2	9,1
Hẹp miệng nối	Có	2	9,1
Loét miệng mở thông dạ dày	Có	2	9,1
Liệt dây quặt ngược	Có	1	4,5
Tràn dịch màng phổi	Có	1	4,5
Nhiễm trùng phổi	Có	1	4,5
Nhiễm trùng vết mổ	Có	1	4,5

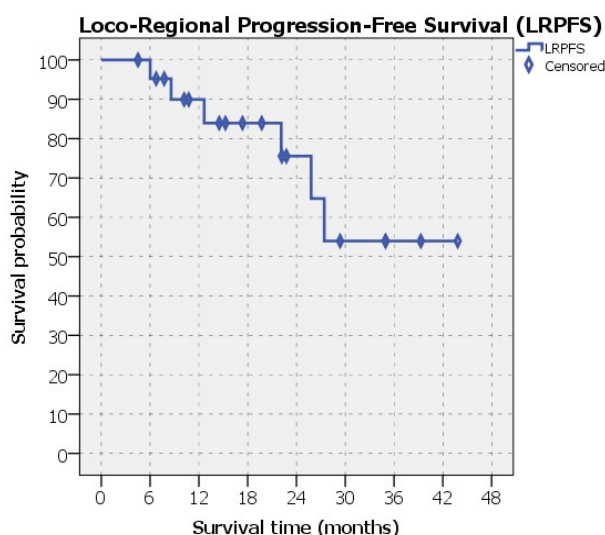
Nhận xét: Tất cả BN đều được mổ thành công, kết quả sau mổ cho thấy đều đạt triệt căn vi thể (R0). Về đáp ứng điều trị, có 14/22 (63,6%) đạt đáp ứng hoàn toàn bệnh học, các biến chứng sau mổ hay gặp nhất là rò miệng nối, hẹp miệng nối. Đặc biệt, tất cả BN đều ra viện trong vòng dưới 2 tuần, đảm bảo vào điều trị bổ trợ sau mổ ở nhóm có chỉ định (đáp ứng một phần sau hóa xạ trị tân bổ trợ).

3.4. Kết quả phân tích sống thêm



Hình 1. Biểu đồ sống thêm toàn bộ (OS - Overall Survival)

Thời gian theo dõi 4,5 đến 43,8 tháng, trung bình 17,4 tháng. Tại thời điểm kết thúc thống kê, có 02 BN tử vong do đột quy, không có BN chết do ung thư. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng 95,2%; 95,2% và 83,3% (Hình 1). Sống thêm không tái phát tại chỗ - vùng tại 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng là 89,9%; 75,6% và 54,0% (Hình 2).



Hình 2. Biểu đồ sống thêm không tiến triển tại chỗ - vùng (LRPFS - Loco-Regional Progression-Free Survival)

3.5. Tái phát

Có 4 BN tái phát miệng nổi, vùng rìa trường chiếu xạ, và đều được xạ trị lại, có 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn, 3 trường hợp đáp ứng 1 phần.

4. Bàn luận

Chúng tôi tiến hành phân tích hồi cứu kết quả ban đầu và độc tính cấp của hóa xạ trị tiên phẫu sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn tại cuối thì hít vào gắng sức (DIBH-VMAT) đối với bệnh nhân ung thư biểu mô vảy thực quản ngực giữa dưới có chỉ định mổ cho thấy kết quả lâm sàng rất triển vọng với độc tính mức chấp nhận được.

Các nghiên cứu những năm gần đây của các tác giả nước ngoài đều cho thấy, hóa xạ trị tân bổ trợ đối với ung thư thực quản ngực mổ được cho kết quả kiểm soát tại chỗ - vùng tốt hơn so với PT đơn thuần [1, 2, 5, 7, 11, 13, 16]. Berger và cộng sự kết luận những BN đáp ứng tốt, hạ được giai đoạn về 0, l

sẽ có kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tốt hơn so với nhóm không hạ được giai đoạn sau điều trị trước mổ ($p=0,022$) [2]. Hơn nữa, những BN có được kết quả PT triệt căn vi thể (R0) cũng có kết quả sống thêm OS và DFS (Disease Free Survival) vượt trội với giá trị tương ứng $p<0,0001$ và $p<0,0002$. Các báo cáo từ nghiên cứu CROSS [4, 11, 16] cũng khẳng định rõ ràng lợi thế sống thêm của NACRT kết hợp PT vượt xa PT đơn thuần với trung bình OS 48,6 tháng so với 24 tháng (chỉ số Hazard Ratio - HR: 0,68; khoảng tin cậy 95% Confidence Interval - CI: 0,53-0,88; log-rank $p=0,03$) [11]. Phân tích dài hạn sau đó cho thấy, lợi thế này còn kéo dài ít nhất 10 năm sau điều trị [4].

Hiện nay ở Việt Nam chưa thấy có nghiên cứu chính thức về hiệu quả, an toàn của điều trị NACRT kết hợp với PT điều trị triệt căn ung thư thực quản ngực sử dụng DIBH-VMAT. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện phác đồ hóa trị theo nghiên cứu CROSS, mức dung nạp của BN Việt Nam là rất tốt, không có độc tính độ 3 gây gián đoạn điều trị, không có ca nào biến chứng độ 4 và 5, cũng không có BN nào phải trì hoãn PT theo kế hoạch. Hơn nữa, các biến chứng hậu phẫu đều mức độ nhẹ, điều trị bảo tồn. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ bệnh học cao (63,6%) hơn nhiều nghiên cứu, lý giải cho kết quả này có thể xem xét là BN có toàn trạng tốt, mô học là tuýp tế bào vảy, kỹ thuật xạ trị độ chính xác cao, độc tính sớm rất hạn chế, phác đồ hóa trị theo tuần. Các chỉ số sống thêm cũng đáng khích lệ với OS tại 1 năm, 2 năm và 3 năm tương ứng 95,2%; 95,2% và 83,3%. Trong 4 trường hợp tái phát miệng nổi mặc dù đã PT đạt triệt căn vi thể (R0), nhóm điều trị đa chuyên khoa bàn luận đưa giả thuyết rằng có thể reo rắc tế bào liên quan PT là nguyên nhân của hình thái tái phát này.

Hạn chế của nghiên cứu này là số lượng BN nhỏ, thời gian theo dõi ngắn, không có nhóm đối chứng lịch sử, chưa dựa phân tích sâu các thông số tính liều lâm sàng. Phân tích sống thêm hiện tại còn chưa có độ tin cậy cao. Tuy nhiên, với tỷ lệ đáp ứng bệnh học sau mổ cao và độc tính cấp ở mức chấp nhận được, DIBH - VMAT là kỹ thuật có tính thực tế và có thể áp dụng rộng rãi hơn để đánh giá toàn diện và sâu hơn.

5. Kết luận

DIBH - VMAT kết hợp hóa trị đồng thời điều trị tân bổ trợ ung thư thực quản ngực mổ được cho kết quả dung nạp tốt, đáp ứng bệnh học sau mổ cao và biến chứng sau mổ ở mức chấp nhận được. Cần thêm số lượng BN và theo dõi dọc dài hơn để đánh giá sâu và toàn diện hơn, trong đó bao gồm độc tính muộn và sống thêm dài hạn.

Tài liệu tham khảo

1. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M et al (2005) *Oesophageal Cancer Collaborative Group. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev (4): 001799.
2. Berger AC, Farma J, Scott WJ et al (2005) *Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival*. J Clin Oncol 23(19): 4330-4337.
3. Berry MF (2014) *Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment*. J Thorac Dis 6(3): 289-297.
4. Eyck BM, Lanschot JJB, Hulshof MCCM et al (2021) *Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS trial*. J Clin Oncol 39(18): 1995-2004. doi:10.1200/JCO.20.03614
5. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM et al (2007) *Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis*. Lancet Oncol 8: 226-234.
6. Gong G, Wang R, Guo Y et al (2013) *Reduced lung dose during radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma: VMAT combined with active breathing control for moderate DIBH*. Radiat Oncol 20(8): 291.
7. Kloft M, Ruisch JE, Raghuram G et al (2021) *Prognostic significance of negative lymph node long axis in esophageal cancer: Results from the randomized controlled UK MRC OE02 Trial*. Ann Surg.
8. Low DE, Allum W, De Manzoni G et al (2019) *Guidelines for perioperative care in esophagectomy: Enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) Society recommendations*. World J Surg 43, 299-330 (2019).
9. Mageras GS, Yorke E (2004) *Deep inspiration breath hold and respiratory gating strategies for reducing organ motion in radiation treatment*. Semin Radiat Oncol 14(1): 65-75. doi: 10.1053/j.semradonc.2003.10.009. PMID: 14752734.
10. NCCN Guidelines Version 4.2022 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers.
11. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM et al (2015) *CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial*. Lancet Oncol 16(9): 1090-1098.
12. Shewalkar BK, Boralkar AK, Kaldate A et al (2022) *A Comparison between neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy in treating esophageal carcinoma: A Study at a tertiary care cancer center in Suburban India*. Cureus 14(7): 26674.
13. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM et al (2011) *Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis*. Lancet Oncol 12: 681-692.
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (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.
15. The Global Cancer Observatory, March, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
16. Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al (2012) *CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer*. N Engl J Med 366(22): 2074-2084. doi: 10.1056/NEJMoa1112088. PMID: 22646630.
17. Yamashita H, Kida S, Sakumi A et al (2011) *Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial markers during 320-multislice computed tomography scanning of thoracic esophageal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 79(2):588-589.