

局部晚期食管癌的新辅助治疗模式

王政宏, 朱冰*

重庆医科大学附属第二医院胸心外科, 重庆

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月8日

摘要

我国是世界范围内的食管癌高发区域, 由于缺乏早期的特异性症状, 很多食管癌确诊时已发展为局部晚期。新辅助放化疗的出现为局部晚期食管癌患者提供了继单纯手术后又一治疗选择, 虽然经历了褒贬不一的看法, 但目前国内外大多数研究认为新辅助放化疗能有效增加食管癌的远期生存率及无病生存率, 并提高了手术R0切除率、病理缓解率, 因此逐渐成为局部晚期食管癌的标准化治疗方案。近年来免疫治疗及靶向治疗也开始加入食管癌新辅助治疗的队列中。本文就局部晚期食管癌的新辅助治疗方式进行综述。

关键词

局部晚期食管癌, 新辅助治疗, R0切除, 病理缓解

Neoadjuvant Treatment Modality for Locally Advanced Esophageal Cancer

Zhenghong Wang, Bing Zhu*

Department of Thoracic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 8th, 2023

Abstract

China is a region with a high incidence of esophageal cancer worldwide, and due to the lack of early specific symptoms, many esophageal cancers have developed into locally advanced stages when diagnosed. The emergence of neoadjuvant chemoradiotherapy provides another treatment option for patients with locally advanced esophageal cancer after surgery alone. Although it has experienced mixed opinions, most studies at home and abroad now believe that neoadjuvant chemoradiotherapy can effectively increase the long-term survival rate and disease-free survival

*通讯作者。

rate of esophageal cancer, and improve the surgical R0 resection rate and pathological remission rate, so it is gradually becoming a standardized treatment option for locally advanced esophageal cancer. In recent years, immunotherapy and targeted therapy have also started to join the queue of neoadjuvant treatment for esophageal cancer. This article reviews the neoadjuvant treatment modalities for locally advanced esophageal cancer.

Keywords

Locally Advanced Esophageal Cancer, Neoadjuvant Therapy, R0 Resection, Pathological Remission

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

食管癌是一种预后较差的恶性肿瘤，2020 年全球发病率第 10，死亡率第 6 [1]。我国作为发病率最高的国家，国内食管癌发病率及死亡率均位列前五[2]。早期食管癌缺乏明显症状易被忽视，往往就诊时已经出现进展。而对此类患者，单纯手术的效果不佳，新辅助化疗及放疗的出现改变了这一状况，虽然早期的一些试验并不认为新辅助放化疗对患者生存期的提高有利[3] [4] [5]，但人们也同样发现对治疗反应好的患者有更好的预后[6] [7]。随着放化疗技术的成熟，新辅助放化疗的优势逐渐体现出来，并成为局部晚期食管癌的标准化治疗方案[8] [9] [10]。近年来免疫治疗的兴起，以及靶向治疗的加入，再次开启了食管癌新辅助治疗新模式。新辅助治疗的机制见图 1。

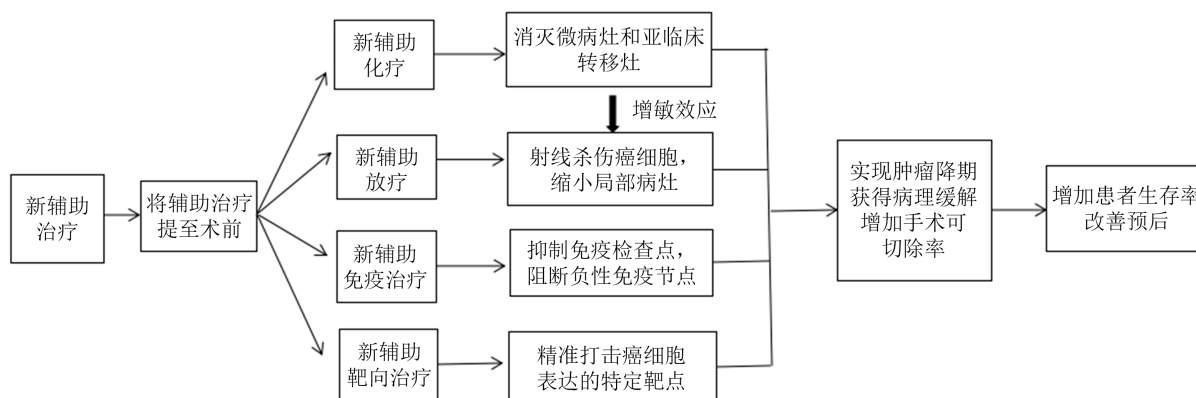


Figure 1. Mechanisms of neoadjuvant therapy for locally advanced oesophageal cancer

图 1. 局部晚期食管癌的新辅助治疗机制

2. 新辅助化疗和单纯手术

新辅助化疗有以下理论优势：1、肿瘤的血供比较完整，有利于提高化疗药物在肿瘤组织中的血药浓度及氧浓度；2、可实现肿瘤降期，提高手术的 R0 切除率；3、消灭潜在的微病灶和亚临床转移灶；4、术前患者的 PS 评分更高，耐受性和治疗依从性更好；5、可对放疗进行增敏，有利于术前放化疗的联合；6、判断机体对化疗药物的敏感性，可指导后续治疗；7、可根据相应的化疗反应挑选合适的手术患者[11]。

然而，早期开展的美国 INT 113 试验得到了相反的结果[12]。该试验筛选了共 440 名局部晚期食管癌

患者, 实验组术前进行 3 个周期的化疗, 方案为顺铂 100 mg/m² (D1) + 氟尿嘧啶 1000 mg/m² (D1~5), 间隔 4 周。最终结果表示在手术 R0 切除率方面, 实验组与对照组为 62% vs 59%, 中位生存期为 14.9 个月 vs 16.1 个月, 手术 1 年, 2 年, 3 年生存率分别为 59% vs 60%, 35% vs 37%, 23% vs 26%, 差异均没有统计学意义。最终, 该试验认为术前新辅助化疗对患者的总生存率方面没有明显作用, 鳞癌或是腺癌的亚组分析结果一致。研究者认为新辅助化疗并不能消除肿瘤残留区域及微转移灶, 某些研究高估了新辅助治疗效果。而英国医学研究委员会食管癌工作组公布的 OEO2 试验结果与美国 INT 113 试验结果截然相反[13]。该试验收集了 802 例可切除食管癌患者, 腺癌居多, 约占 70%。新辅助化疗组术前接受两个周期化疗: 顺铂 80 mg/m² (D1) + 氟尿嘧啶 1000 mg/m² (D1~4), 间隔 3 周, 术前两组视情况加或不加放疗。最终结果得出, 中位生存期为 16.8 个月(新辅助组) vs 13.3 个月(手术组), 2 年生存率 43% vs 34%, 总生存率的获益风险比为 0.79, 差异有统计学意义, 无病生存率方面新辅助组亦优于手术组(HR = 0.75, P = 0.0014), 且两组术后并发症无明显差异。研究者认为, 新辅助化疗可以提高患者的总生存率和无病生存率, 无论鳞癌还是腺癌, 且不增加术后并发症发生几率。研究者还进行了两组试验的对比, 认为在北美的组间试验中, 大剂量的化疗用药抵消了新辅助化疗带来的益处, 而且组间试验的手术与化疗间隔时间相对较长, 导致接受手术的实验组比例有所减少, 这可能是两者结论不一的因素之一。在 OEO2 试验中, 两组患者内部分接受了放疗(9%), 但去除此部分患者, 新辅助化疗带来的生存获益仍没有改变。而包含两个试验在内的有关荟萃分析也支持术前化疗[14]。在不断的探索和比较中, 大家逐渐发现, 在新辅助化疗中, 化疗反应好的患者似乎预后较好。

美国 INT 113 试验公布了后续结果[15], 重新分析了切除类型(R0, R1, R2)以及肿瘤对化疗的反应和结果之间的关系。接受 R1 及 R2 切除术的患者预后不佳, 32%的 R0 切除患者在 5 年内生存且无疾病进展, 接受 R1 切除的患者中只有 5%存活超过 5 年, 接受 R1 及 R2 切除的患者, 其中位生存期没有明显差异。和之前报道的一样, 新辅助化疗对于局部晚期食管癌患者的总生存率没有太大影响, 但对于化疗反应敏感, 肿瘤客观消退的患者, 新辅助化疗组生存率有所提高。OEO2 试验也同样更新了长期随访结果[16], 其中位随访时间延长至 6 年, 五年生存率为 23% (新辅助组) vs 17% (手术组), 新辅助化疗组无病生存期延长。除了进一步证实新辅助化疗对患者的生存获益, 研究者还提出了不同切除类型的生存率差异, 3 年生存率 R0 为 42.4%, R1 为 18%, R2 为 8.6%, 且对照组的 R2 切除和不完全切除率相对较高。两个试验的长期随访都强调了手术切除程度对于患者生存期获益的积极作用。我们似乎可以确定, 在局部晚期食管癌的新辅助化疗中, 只有肿瘤反应敏感且手术切缘干净者, 才能获得远期的生存获益。

日本的一项大型随机试验(JCOG9907)验证了新辅助化疗优于术后化疗[17]。试验共纳入 330 例 II 期和 III 期胸段鳞癌患者, 分为术前化疗组和术后化疗组, 分别于术前和术后接受两个周期的顺铂 + 氟尿嘧啶化疗, 两组剂量相同。最终 5 年生存率术前组 55%, 术后组 43%, 差异有统计学意义。两组的 5 年无进展生存率分别为 44% 和 39%, 术前化疗组在无进展生存率方面表现出更好的趋势, 因此推荐术前 CF 方案可作为 II/III 期食管鳞癌的标准治疗方式。在此试验中, 术前化疗组病理 II 期或 II 期以下患者多于术后组(48% vs 33%, P = 0.01), 而两组术前临床分期相似, 新辅助化疗能带来有效的病理缓解, 且术前组 R0 切除率高于术后组。

在我国食管癌的患者中, 病理类型以鳞癌居多, 病人特征方面与日本较为相像。国内也开展了一些关于局部晚期食管癌新辅助化疗和单独手术的对比研究。在郑晓东[18]的对照研究中, 共纳入 328 例中晚期食管鳞癌患者, 实验组术前予以顺铂 + 紫杉醇的化疗方案, 术后 3 年生存率为 54.4%, 对比单独手术组的 41.8%, 差异有统计学意义。新辅助化疗组的 R0 切除率高于单独手术组, 且不增加围手术期并发症。何金龙[19]的回顾性研究中, 一共纳入 90 例局部晚期食管癌患者, 鳞癌多于腺癌。联合组的总有效率(CR + PR)明显高于手术组: 82% vs 53%, 联合组术后 2、3 年生存率高于手术组, 术后 1、2、3 年肿瘤复发

率低于手术组, 差异有统计学意义, 但联合组的骨髓抑制及胃肠道反应发生率高于手术组。华胸怀[20]的研究中认为顺铂 + 多西他赛的新辅助化疗对食管鳞癌患者的长期总生存率没有帮助, 但实现了肿瘤的临床降期, 减少了淋巴结转移, 增加了手术根治率, 并在无瘤生存率方面有所优势。因此, 除了 R0 切除, 病理缓解率也是决定患者预后的因素。

3. 新辅助放化疗和单纯手术

术前放疗旨在利用射线损伤癌细胞, 从而缩小病灶, 增加手术的可切除性, 但很少将放疗单独用在食管癌的新辅助治疗中。新辅助化疗和放疗结合的目的在于利用化疗的放射增敏效应来减小肿瘤实现最大限度的局部控制。

荷兰开展的一项大型多中心随机对照试验(CROSS), 奠定了新辅助放化疗成为西方国家局部晚期食管癌患者标准疗法的基础[21]。该试验一共纳入 368 例可切除的局部晚期食管癌患者, 约 75%为腺癌。将其随机分配为术前放化疗组和单纯手术组, 术前放化疗组接受为期 5 周的卡铂 + 紫杉醇化疗及总剂量 41.4Gy 的同步放疗。其中 366 例纳入分析, 术前放化疗组中位生存期为 49.4 个月, 单纯手术组为 24.0 个月, HR 为 0.657, $P = 0.003$ 。放化疗组 1、3、5 年总生存率为 82%、58%、47%, 手术组为 70%、44%、34%。接受术前放化疗的患者中有 29%达到病理完全缓解, 在 R0 切除率方面, 两组分别为 92%和 69%, 并且术前放化疗组的阳性淋巴结率更低(31% vs 75%)。研究者认为新辅助放化疗显著提高了患者的总生存率及无病生存率, 无论病理类型, 且不增加术后并发症。该试验延长了随访时间[22], 术前放化疗组 10 年生存率为 38%, 而手术组为 25%, 放化疗提高了患者总生存期(HR0.70, $P = 0.004$), 并降低了食管癌局部复发风险及相关死亡风险。基于 CROSS 试验, 新辅助放化疗及手术已成为欧美国家局部晚期食管癌患者的标准治疗方式。

最近我国中山大学肿瘤防治中心开展了一项大型 III 期临床试验, 验证了术前放化疗在治疗局部晚期食管癌的优势[23]。试验一共纳入 451 例局部晚期胸段食管鳞癌患者, 随机分为放化疗 + 手术组(CRT 组)和单独手术组(S 组), CRT 组术前接受 2 个周期的顺铂和长春瑞滨, 以及 40Gy 的放疗。最终, CRT 组和 S 组相比表现出更好的中位生存期(100.1 个月 vs 66.5 个月, HR0.71, $P = 0.025$)及无病生存期(100.1 个月 vs 41.7 个月, HR0.58, $P = 0.001$)。CRT 组的病理完全缓解率为 43.2%, 其 R0 切除率为 98.4%, 而 S 组为 91.2%, 差异具有统计学意义。在阳性淋巴结率和病理分期方面, CRT 组均优于 S 组。除心律失常外, 两组的术后并发症发生率没有明显差异。试验表现出了 R0 切除及术后达到 pCR 对于患者预后的积极意义, 并且研究者认为, 在局部晚期食管癌患者中往往有更高的肿瘤负担, 因为这类患者从放化疗中获取的益处通常更大, 这也是与同一时期进行的类似试验 FFCD9901 [24]结果相反的原因, 因为 FFCD9901 纳入了比较早期的食管癌患者。该试验的长期随访结果显示[25], CRT 组和 S 组的 5 年生存率为 59.9%和 49.1%, 接受术前放化疗的患者总生存期延长(HR0.74, $P = 0.03$), 两组 5 年无病生存率为 63.6%和 43.0%, 与手术组相比, 术前放化疗组无病生存期也延长了(HR0.6, $P < 0.001$)。

4. 新辅助放化疗和新辅助化疗

在新辅助放化疗和新辅助化疗的对比方面, 程良等[26]的 Meta 分析共纳入 8 项研究共 995 例鳞癌患者, 分析显示新辅助放化疗有更好的病理缓解率和 R0 切除率, 对鳞癌患者远期生存有更大优势, 且不增加术后并发症。这与既往的一项 Meta 分析结果相反, Sjoquist KM 等[27]认为新辅助放化疗相对于新辅助化疗的优势尚未确定, 分析显示两组全因死亡率 HR 为 0.88, $P = 0.07$ 。但该分析纳入的直接比较两者的试验仅两个, 患者量偏少, 且都为腺癌。分析依然显示出了放化疗相对于单纯手术的优势, 而新辅助化疗只在腺癌组体现出生存获益, 鳞癌在新辅助放化疗组获取的收益优于新辅助化疗。

国内开展了一项关于新辅助放化疗和新辅助化疗对比的临床试验[28]。试验纳入了 264 例局部晚期鳞癌患者, 随机分为新辅助放化疗组和新辅助化疗组, 新辅助放化疗组除接受顺铂 + 紫杉醇化疗外, 额外进行 40Gy 同步放疗。最后两组的术后 1 年生存率和术后并发症并无明显差异, 且 R0 切除率相似, 但在病理缓解方面, 新辅助放化疗优于新辅助化疗(pCR 率 35.7% vs 3.8%, $P < 0.001$)。两组的淋巴结阴性率分别为 66.1%和 46.3%, 差异有统计学意义, 该试验体现了新辅助放化疗更好的肿瘤降期效果, 且在术后肿瘤相关死亡率方面新辅助放化疗亦有优势, 虽然一年总生存率两组差异不大, 但进一步比较两者的远期获益有待于随访时间的延长。试验中患者均为鳞癌, 对于腺癌患者, 需要开展大型的临床试验进行分析。同期, 日本正在进行一项三臂 III 期试验(JCOG1109) [29], 以证实术前化疗联合放疗在治疗食管鳞癌时优于术前化疗, 其结果值得期待。

我们可以看出, 无论化疗, 放疗还是放化疗, 良好的生存获益取决于患者敏感的治疗反应和明显的临床消退, 以及手术的完整切除。

5. 新辅助免疫治疗

免疫治疗在近几年的抗肿瘤治疗中显得十分火热, 人们开始将其用于食管癌患者以获得更好的预后。生理情况下, 免疫检查点发挥着免疫抑制的作用, 避免了病原感染时人体的过度免疫造成自身损伤, 而肿瘤细胞往往与 T 细胞表面的共抑制信号受体作用形成免疫逃逸。免疫检查点抑制剂(ICIs)通过阻断机体负性免疫调节, 从而充分活化 T 细胞发挥抗肿瘤免疫作用[30] [31]。

ICIs 目前主要包括 PD-1/PD-L1 抗体和 CTLA-4 抗体, 一些关于新辅助免疫治疗联合放化疗治疗食管癌的研究取得了不错的结果。作为其中的代表, 帕博利珠单抗(Pembrolizumab, K 药)是首个 PD-1 抑制剂, 2019 年美国食品药品监督管理局批准帕博利珠单抗用于 PD-L1 阳性的复发性局部晚期或转移性食管鳞癌的二线治疗, 开启了食管癌的免疫治疗时代。同年, 美国临床肿瘤协会公布了一项帕博利珠单抗联合术前放化疗用于局部晚期食管鳞癌患者治疗的 II 期试验结果[32]。受试者除接受术前放化疗及免疫治疗, 术后两年内仍继续接受帕博利珠单抗治疗。纳入的 28 例患者中有 26 例接受了手术, 术后 pCR 率为 46.1%, 半年和一年生存率为 89.3%和 80.8%, pCR 组相比非 pCR 组有更好的 DFS 趋势, 最常见的治疗相关不良反应为中性粒细胞减少(50.0%)和肝酶升高(30.8%)。该研究认为帕博利珠单抗的加入展现出可观的疗效和可接受的毒副作用。我国瑞金医院李鹤成等[33]开展的 PALACE-1 试验证明了帕博利珠单抗在治疗局部晚期食管鳞癌患者的安全性以及较高的 pCR 率(55.6%)。

纳武利尤单抗(Nivolumab, O 药)是抗 PD-1 的完全人源化 IgG4 单克隆抗体, ASCO GI 发布了一项关于新辅助纳武利尤单抗联合同步放化疗治疗 II/III 期食管癌或食管 - 胃交界癌的研究结果[34]。试验共纳入 16 名患者, 放化疗前给予两个周期的纳武利尤单抗诱导治疗, 然后进行放化疗和 3 个周期的同步纳武利尤单抗治疗, 化疗方案为卡铂 + 紫杉醇。最终, 10 名患者进行了手术, 4 名患者实现了病理完全缓解(pCR40%), 且副作用有限。一项关于可切除食管癌新辅助免疫治疗联合化疗的 Meta 分析也认为其具有良好的临床和安全性结果[35]。但以上研究样本量比较小, 多为早期试验, 还需要更多大样本长期随访的随机对照试验来证明其优势。并且, 如何评估患者免疫状态, 发现预测其疗效的生物标志物等问题也需解决。

6. 新辅助靶向治疗

靶向治疗旨在针对癌细胞表达的特定靶点进行精准打击, 从而发挥抗肿瘤作用。现仅有少量关于食管癌的新辅助靶向治疗研究。英国一项关于贝伐珠单抗的随机对照研究证实了其在食管 - 胃交界处癌患者围手术期的安全性[36]。该试验共纳入 200 例患者, 其中近一半为食管胃交界处癌(SiewertII-III 型), 实

验组术前术后接受化疗(顺铂 + 表柔比星 + 卡培他滨)及贝伐珠单抗, 对照组仅接受术前及术后化疗。试验中胃肠道穿孔、静脉血栓时间和心肌梗死事件发生率不高, 两组间伤口延迟愈合、吻合口瘘和消化道出血发生率相似, 虽然动脉血栓栓塞事件(实验组 5 例, 对照组 1 例)和左室射血分数下降(实验组 21.2%, 对照组 11.1%) 在实验组更常见, 但两组没有统计学差异, 研究认为围手术期加入贝伐珠单抗是可行的, 毒性可接受。而一项关于新辅助靶向治疗的 II 期研究却持相反的观点, Lockhart 等[37]的研究中共纳入 70 例局部晚期食管远端腺癌, 患者接受帕尼单抗及放化疗后手术。65 例符合条件的患者中, 54 例接受了手术, 术后 pCR 率为 33.3%, 近 pCR 率为 20.4%。73% 的患者完成了术前化疗及靶向治疗, 92% 的患者完成了术前放疗, 毒性反应大于 4 级的不良事件率为 48.5%, 淋巴细胞减少最为常见(43%)。虽然新辅助靶向治疗联合放化疗在病理缓解方面是有前景的, 但毒性比较显著。但该研究为单臂试验, 缺乏对照说明帕尼单抗的毒性作用。Ruhstaller 等[38]比较了食管癌加或不加新辅助和辅助西妥昔单抗的术后收益。研究共纳入 300 例局部晚期食管癌患者, 实验组接受术前放化疗及新辅助和辅助西妥昔单抗, 对照组仅接受术前放化疗。结果显示两组 R0 切除率和术后治疗相关死亡率基本相同, 西妥昔单抗组中位 PFS 为 2.9 年, 对照组 2.0 年(HR0.79, P = 0.13), 两组中位 OS 为 5.1 年 vs 3.0 年(HR0.73, P = 0.055), 西妥昔单抗组 R0 切除术后局部复发时间较长(HR0.53, P = 0.017), 且未增加不良事件。新辅助靶向治疗研究较少, 在局部晚期食管癌患者中的获益还需进一步验证。

7. 小结

从以上论述中, 我们可以总结如下: 1、新辅助治疗的对象往往是局部晚期, 因为肿瘤负荷更高, 收益更大, 早期的食管癌以单独手术为主; 2、无论是何种新辅助治疗模式, 病理缓解率和 R0 切除率是食管癌的独立预后因素; 3、新辅助免疫治疗及靶向治疗应用不广泛, 虽然它们表现出不错的趋势, 但仍处于起步阶段, 需要更多的大样本试验证明其疗效。总之, 新辅助治疗经历长期的发展, 已经取代单纯手术成为局部晚期食管癌的标准治疗方案。西方国家以新辅助放化疗为主, 日本基于 JCOG9907 试验, 更倾向于新辅助化疗, 我国对于两者优劣尚无明确定论。临床工作中应根据实际情况选择具体方案, 而不论如何, 多模式的治疗方案必将为更多食管癌患者带来福音。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Schlag, P.M. (1992) Randomized Trial of Preoperative Chemotherapy for Squamous Cell Cancer of the Esophagus. *Archives of Surgery*, **127**, 1446-1450. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1992.01420120080015>
- [4] Apinop, C., Puttisak, P. and Preecha, N. (1994) A Prospective Study of Combined Therapy in Esophageal Cancer. *Hepato-Gastroenterology*, **41**, 391-393.
- [5] Prise, E.L., Etienne, P.L., Meunier, B., et al. (1994) A Randomized Study of Chemotherapy, Radiation Therapy, and Surgery versus Surgery for Localized Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Cancer*, **73**, 1779-1784. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940401\)73:7<1779::AID-CNCR2820730702>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940401)73:7<1779::AID-CNCR2820730702>3.0.CO;2-T)
- [6] Walsh, T.N., Noonan, N., Hollywood, D., et al. (1996) A Comparison of Multimodal Therapy and Surgery for Esophageal Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, **335**, 462-467. <https://doi.org/10.1056/NEJM199608153350702>
- [7] Vogel, S.B., Mendenhall, W.M., Sombeck, M.D., et al. (1995) Downstaging of Esophageal Cancer after Preoperative Radiation and Chemotherapy. *Annals of Surgery*, **221**, 685-693. <https://doi.org/10.1097/0000658-199506000-00008>
- [8] Shah, M.A., Kennedy, E.B., Catenacci, D.V., et al. (2020) Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2677-2694. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00866>

- [9] Lordick, F., Mariette, C., Haustermans, K., *et al.* (2016) Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **27**, v50-v57. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw329>
- [10] Kitagawa, Y., Uno, T., Oyama, T., *et al.* (2019) Esophageal Cancer Practice Guidelines 2017 Edited by the Japan Esophageal Society: Part 1. *Esophagus*, **16**, 1-24. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0641-9>
- [11] Li, J. and Ma, S. (2021) History and Current Situation of Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Esophageal Cancer. *Thoracic Cancer*, **12**, 2293-2299. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14069>
- [12] Kelsen, D.P., Ginsberg, R., Pajak, T.F., *et al.* (1998) Chemotherapy Followed by Surgery Compared with Surgery Alone for localized Esophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*, **339**, 1979-1984. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812313392704>
- [13] Working M R C O C (2002) Surgical Resection with or without Preoperative Chemotherapy in Oesophageal Cancer: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **359**, 1727-1733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08651-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08651-8)
- [14] Thirion, P.G., Michiels, S., Le Maitre, A., *et al.* (2007) Individual Patient Data-Based Meta-Analysis Assessing Pre-Operative Chemotherapy in Resectable Oesophageal Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4512-4512. https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4512
- [15] Kelsen, D.P., Winter, K.A., Gunderson, L.L., *et al.* (2007) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 3719-3725. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4760>
- [16] Allum, W.H., Stenning, S.P., Bancewicz, J., *et al.* (2009) Long-Term Results of a Randomized Trial of Surgery with or without Preoperative Chemotherapy in Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5062-5067. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2083>
- [17] Ando, N., Kato, H., Igaki, H., *et al.* (2012) 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). *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 68-74. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2049-9>
- [18] 郑晓东, 张卫民, 侯建彬. 新辅助化疗联合微创手术治疗局部进展期食管癌安全性及远期疗效分析[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(7): 39-42.
- [19] 何金龙, 王保收, 朱岩. 新辅助化疗联合手术治疗食管癌的临床疗效及对患者预后的影响[J]. 癌症进展, 2022, 20(16): 1687-1689.
- [20] 华胸怀, 魏秀峰, 史可峰, 等. 术前新辅助化疗对食管鳞癌患者胸腹腔镜手术及预后的影响[J]. 中华胸部外科电子杂志, 2019, 6(2): 91-96.
- [21] van Hagen, P., Hulshof, M., Van Lanschot, J.J.B., *et al.* (2012) Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine*, **366**, 2074-2084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
- [22] Eyck, B.M., van Lanschot, J.J.B., Hulshof, M., *et al.* (2021) Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1995-2004. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614>
- [23] Yang, H., Liu, H., Chen, Y., *et al.* (2018) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2796-2803. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.1483>
- [24] Mariette, C., Dahan, L., Mornex, F., *et al.* (2014) Surgery Alone versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCO 9901. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2416-2422. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6532>
- [25] Yang, H., Liu, H., Chen, Y., *et al.* (2021) Long-Term Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy plus Surgery for the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The NEOCRTEC5010 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, **156**, 721-729. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.2373>
- [26] 程良, 高薇, 田东, 等. 进展期食管鳞癌新辅助放化疗与新辅助化疗的分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(1): 34-41.
- [27] Sjoquist, K.M., Burmeister, B.H., Smithers, B.M., *et al.* (2011) Survival after Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for Resectable Oesophageal Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*, **12**, 681-692. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70142-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70142-5)
- [28] Wang, H., Tang, H., Fang, Y., *et al.* (2021) Morbidity and Mortality of Patients Who Underwent Minimally Invasive Esophagectomy after Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, **156**, 444-451. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0133>

- [29] Nakamura, K., Kato, K., Igaki, H., *et al.* (2013) Three-Arm Phase III Trial Comparing Cisplatin plus 5-FU (CF) versus Docetaxel, Cisplatin plus 5-FU (DCF) versus Radiotherapy with CF (CF-RT) as Preoperative Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer (JCOG1109, NExT study). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **43**, 752-755. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt061>
- [30] de Coaña, Y.P., Choudhury, A. and Kiessling, R. (2015) Checkpoint Blockade for Cancer Therapy: Revitalizing a Suppressed Immune System. *Trends in Molecular Medicine*, **21**, 482-491. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.05.005>
- [31] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [32] Hong, M.H., Kim, H.R., Park, S.Y., *et al.* (2019) A Phase II Trial of Preoperative Chemoradiotherapy and Pembrolizumab for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 4027. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4027
- [33] Li, C., Zhao, S., Zheng, Y., *et al.* (2021) Preoperative Pembrolizumab Combined with Chemoradiotherapy for Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (PALACE-1). *European Journal of Cancer*, **144**, 232-241. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.039>
- [34] Kelly, R.J., Smith, K.N., Anagnostou, V., *et al.* (2019) Neoadjuvant Nivolumab plus Concurrent Chemoradiation in Stage II/III Esophageal/Gastroesophageal Junction Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 142. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.142
- [35] Ge, F., Huo, Z., Cai, X., *et al.* (2022) Evaluation of Clinical and Safety Outcomes of Neoadjuvant Immunotherapy Combined with Chemotherapy for Patients with Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, **5**, e2239778. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.39778>
- [36] Okines, A.F.C., Langley, R.E., Thompson, L.C., *et al.* (2013) Bevacizumab with Peri-Operative Epirubicin, Cisplatin and Capecitabine (ECX) in Localised Gastro-Oesophageal Adenocarcinoma: A Safety Report. *Annals of Oncology*, **24**, 702-709. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds533>
- [37] Lockhart, A.C., Reed, C.E., Decker, P.A., *et al.* (2014) Phase II Study of Neoadjuvant Therapy with Docetaxel, Cisplatin, Panitumumab, and Radiation Therapy Followed by Surgery in Patients with Locally Advanced Adenocarcinoma of the Distal Esophagus (ACOSOG Z4051). *Annals of Oncology*, **25**, 1039-1044. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu091>
- [38] Ruhstaller, T., Thuss-Patience, P., Hayoz, S., *et al.* (2018) Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Chemoradiation and Surgery with and without Cetuximab in Patients with Resectable Esophageal Cancer: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial (SAKK 75/08). *Annals of Oncology*, **29**, 1386-1393. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy105>