

新辅助治疗在局部晚期食管鳞癌中的应用

陈锐 傅剑华

中山大学肿瘤防治中心胸外科 华南肿瘤学国家重点实验室 广东省食管癌研究所
肿瘤医学协同创新中心, 广州 510060

通信作者: 傅剑华, Email: fujh@sysucc.org.cn

【摘要】 单纯手术对于局部晚期食管鳞癌的疗效不尽如人意。为提高其疗效, 世界各地学者探究多种综合治疗模式, 特别是新辅助治疗模式, 包括新辅助化疗、新辅助放化疗、新辅助化疗联合免疫治疗以及新辅助放化疗联合免疫治疗等。随着免疫时代的到来, 新辅助化学治疗联合免疫治疗和新辅助放化疗联合免疫治疗的方法备受研究者关注。为此, 本文拟对以手术为主的食管鳞癌新辅助治疗模式这一热点问题进行讨论。

【关键词】 食管鳞癌, 局部晚期; 新辅助治疗; 循证医学

基金项目: 国家自然科学基金(82272881)

Neoadjuvant therapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma

Chen Rui, Fu Jianhua

Department of Thoracic Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Esophageal Cancer Institute, Collaborative Innovation Center for Cancer, Medicine, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Fu Jianhua, Email: fujh@sysucc.org.cn

【Abstract】 The efficacy of surgery alone for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is limited. In-depth studies concerning combined therapy for ESCC have been carried out worldwide, especially the neoadjuvant treatment model, including neoadjuvant chemotherapy (nCT), neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT), neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy (nICT), neoadjuvant chemoradiotherapy combined with immunotherapy (nICRT), etc. With the advent of the immunity era, nICT and nICRT have attracted much attention from researchers. An attempt was thus made to take an overview of the evidence-based research advance regarding the neoadjuvant therapy of ESCC.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma, locally advanced; Neoadjuvant therapy; Evidence-based medicine

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272881)

食管癌的发病率位居全球所有恶性肿瘤的第 7 位, 而其死亡率则高居第 6 位^[1]。在中国, 食管鳞癌是其主要组织学类型。目前, 基于 CROSS 和 NEOCRTEC5010 试验的结果, 新辅助放化疗联合手术是局部晚期可切除食管鳞癌的标准方案^[2-3]。新辅助化疗是局部晚期可切除食管鳞癌的新辅助

治疗的另一种模式, 两者孰优孰劣仍存争议^[4-5]。然而无论哪种模式, 均难以改善晚期食管癌患者复发转移风险较高、长期生存不理想的现状。随着免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 在各种肿瘤患者中的广泛应用研究, ICI 也已被推荐用于晚期食管癌的一线或二线的标准治疗。近

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221214-00526

收稿日期 2022-12-14 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 陈锐, 傅剑华. 新辅助治疗在局部晚期食管鳞癌中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(4): 312-318. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221214-00526.



年来,关于免疫治疗联合新辅助化疗(neoadjuvant ICI in combination with chemotherapy, nICT)或新辅助放化疗(neoadjuvant ICI in combination with chemoradiotherapy, nICRT)的研究正如火如荼地进行中。目前研究多为一期或二期的小样本临床试验,其良好的疗效已初现端倪,但由于缺乏具有长期生存结果的大型临床随机对照试验(RCT),欲成为标准治疗模式,仍缺循证医学的依据。本文拟对以手术为主的局部晚期食管鳞癌新辅助治疗模式的循证医学证据及研究进展作一总结。

一、新辅助化疗与新辅助放化疗

1. 新辅助化疗:作为局部晚期食管癌综合治疗的重要选择,近年新辅助化疗在食管腺癌中开展的临床试验多于食管鳞癌。在目前较著名的、纳入食管鳞癌的临床试验中,仅JCOG9907和MRCOE02获得阳性结果^[4-5]。最受关注的JCOG9907随机对照研究显示,使用顺铂+氟尿嘧啶+多西他赛(DCF)三药联合新辅助化疗的患者,总体有效率为64.3%,病理完全缓解率(pathological complete response, pCR)为17.0%,2年无进展生存率(PFS)和总体生存率(OS)分别为74.5%和88.0%^[4]。基于这一结果,日本将该方案作为局部晚期食管癌新辅助化疗的标准方案^[6]。关于食管鳞癌新辅助化疗对比手术的疗效,Pasquali等^[7]对23项研究进行Meta分析发现,与单纯手术相比,新辅助化疗联合手术更可能给食管鳞状细胞癌患者带来生存获益,统计学数据处于临界水平(HR=0.89, P=0.051)。然而,也有研究得出了不同的结论。Ma等^[8]的一项研究将124例食管鳞状细胞癌患者随机分为新辅助化疗联合手术组和单纯手术组,结果显示,两组的OS差异无统计学意义(P=0.451)。Sjoquist等^[9]研究也提示,新辅助化疗未能显著降低鳞癌患者的死亡风险。由此可见,新辅助化疗在食管鳞癌中的有效性仍值得进一步探讨。

2. 新辅助放化疗:目前已被广泛应用于食管癌,其中最著名的临床试验莫过于CROSS试验和NEOCRTEC5010试验。尽管CROSS试验报告新辅助放化疗的疗效良好,但该研究中仅有23%的肿瘤类型是食管鳞癌,这影响了其对于食管鳞癌疗效的说服力^[2,10-11]。而我国研究团队领导的NEOCRTEC5010试验的结果表明,新辅助放化疗(长春瑞滨+顺铂,40.0 Gy)比单纯手术疗效更好,新辅助放化疗组的R₀切除率明显高于单纯手术组,pCR率为

43.2%,新辅助放化疗的中位OS、5年OS和无病生存率(DFS)均较高(中位OS:100.1个月比66.5个月,5年OS:59.9%比49.1%,DFS:100.1个月比41.7个月),且两组相关的围手术期并发症差异无统计学意义^[3,12-13]。基于这两项试验,新辅助放化疗也成为局部食管鳞癌的标准治疗方式,同时使用长春瑞滨和顺铂联合2个周期40.0 Gy放疗的新辅助放化疗方案已成为中国的标准方案。

3. 新辅助化疗与新辅助放化疗的疗效比较:目前对两者直接进行比较的研究和证据尚不充分。尽管POET研究的结果表明,新辅助放化疗比新辅助化疗有生存优势^[14];但亦有研究显示,新辅助放化疗与新辅助化疗有相同改善OS效果的结论^[15]。在后一项研究中,尽管新辅助放化疗组肿瘤反应更好,但没有观察到生存优势,可能的解释是更多接受新辅助放化疗的患者死于术后并发症。我国学者牵头的CMISG1701研究也显示,新辅助放化疗及新辅助化疗组的总生存情况没有显著差别,但新辅助放化疗组显著提升了pCR率,降低了ypTNM分期^[16]。由于直接比较证据的缺乏,有学者针对31项随机对照研究共5496例患者进行了Meta分析,比较了不同类型的新辅助治疗(如单纯化疗、单纯放疗或放化疗)对食管癌患者的疗效^[17]。分析显示,新辅助放化疗较新辅助化疗能提供更好的OS(HR=0.88, 95%CI: 0.63~1.22比HR=0.83, 95%CI: 0.70~0.96);同时,在术后病死率或复发模式(局部和远处)方面,新辅助放化疗和新辅助化疗没有显著差异^[17]。另一项包括26项研究的Meta分析比较了单纯手术、新辅助化疗、新辅助放疗、新辅助放化疗、手术后辅助化疗、辅助放疗及辅助放化疗的疗效^[18]。研究结果显示,新辅助放化疗可能是诊断为局部晚期食管癌患者的最佳选择,在所有治疗中,新辅助放化疗在OS和PFS或DFS方面的效益最好(与单纯手术相比:HR=0.76, 95%CI: 0.67~0.85比HR=0.80, 95%CI: 0.68~0.94)。与之前的Meta分析结果一致,新辅助放化疗与新辅助化疗相比,有更高的OS获益潜力,但其差异未有统计学意义^[7,16-18]。

如上所述,新辅助化疗和新辅助放化疗是当今局部晚期食管鳞癌新辅助治疗的两种主要治疗方式。基于CROSS和NEOCRTEC5010的标志性临床试验结果以及Meta分析的结果,新辅助放化疗已成为局部晚期食管鳞癌的标准治疗模式。而在日

本,基于 JCOG9907 临床试验中 DCF 方案的新辅助化疗已成为日本食管鳞癌的标准治疗方法。

二、免疫治疗联合新辅助化疗(nICT)与免疫治疗联合新辅助放化疗(nICRT)

免疫治疗的原理是通过抗体阻断免疫检查点,抵抗肿瘤免疫抑制,进而起到缩小肿瘤及防止复发的作用。随着人们对肿瘤免疫治疗方式的认可,ICI 逐渐从后线治疗方案前移至一线乃至围手术期,其中抗程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)/PD-L1 抗体是最常用的免疫检查点抑制剂,在多种肿瘤中已被证实有改善生存的效果^[19]。而对于晚期食管癌患者,抗 PD-1 的抗体也已显示出良好的疗效。基于多项三期试验的实质性结果,抗 PD-1 疗法联合化疗已被推荐作为复发和转移性食管癌的一线治疗方案,这为将 ICI 加入食管鳞癌新辅助治疗中奠定了基础^[20-23]。

1.nICT:化疗和免疫治疗在抗肿瘤方面本身具有协同作用,主要表现为如下两方面:首先,化疗药物本身可以增强肿瘤细胞的免疫原性^[24];其次,化疗药物可以影响免疫细胞的活性,例如紫杉醇、吉西他滨和氟尿嘧啶等药物可以消除免疫抑制细胞,而紫杉醇、多西他赛和顺铂等可以激活细胞毒 T 细胞的活性^[25]。2022 年, NICE 研究结果发表,评估了 nICT(camrelizumab 联合白蛋白结合型紫杉醇及卡铂)在局部晚期食管鳞癌患者中的疗效,接受手术治疗的 51 例患者中, 50 例(98.0%)为 R₀切除; 20 例(39.2%)达到 pCR, 5 例(9.8%)原发灶完全缓解, 但仅有淋巴结残留(yptON+), 34 例(56.7%)出现 3 级及以上的不良反, 1 例(1.7%)出现 5 级不良反^[26]。2021 年, ASCO GI 会议上报道了一项 camrelizumab 联合新辅助化疗治疗局部晚期食管鳞癌的二期临床研究, 入组 33 例患者中, 22 例接受了手术, R₀切除率达 100%, 其中 15 例(78.2%)达到了主要病理缓解(major pathologic response, mPR), 7 例(31.8%)达到了 pCR, 无 3 级及以上不良反^[27]。KEEP-G03 研究旨在评估信迪利单抗(sintilimab)联合三药新辅助化疗(脂质体紫杉醇+顺铂+替吉奥)治疗可切除食管鳞癌的可行性和安全性, 入组 17 例患者中, 15 例完成手术, pCR 率达 26.7%, 主要病理缓解率达 53.3%, 3~4 级不良反发生率 35.3%, 主要为白细胞减少、中性粒细胞减少和贫血^[28]。2020 年 ESMO 会议报道了一项特瑞普利单抗(toripalimab)联合新辅助化疗(白蛋白结合型紫杉

醇和替吉奥)治疗食管鳞癌的单臂临床试验, 共入组 24 例 II~III 期食管鳞癌患者, 其中 18 例已接受手术, 9 例(50%)达到主要病理缓解, 3 例(16.67%)达到 pCR, 11 例(61.11%)肿瘤病理退缩≥50%^[29]。同样, 纳武利尤单抗和帕博利珠单抗也有类似的新辅助研究正在进行^[30-31]。

2.nICRT:放化疗与免疫治疗也具有协同作用, 联合治疗本身可以对免疫微环境进行调节, 同时具有增加放化疗的远期效应^[32]。目前, 关于新辅助放化疗与免疫治疗的研究有限。一项研究报道, 在基于紫杉醇-卡铂的围手术期治疗中加入派姆单抗, 具有良好的疗效和可接受的毒性, 显示出 46.1% 的高 pCR 率和 82.1% 的 1 年 OS, 最常见不良反为中性粒细胞减少(50.0%)和肝酶升高(30.8%), 术后有 2 例患者因严重肺损伤而死亡^[33]。一项针对食管鳞癌患者的 PALACE-1 研究中, 在 CROSS 放化疗方案的基础上使用 pembrolizumab, 3 级以上不良反发生率为 65%, 18 例接受手术, 术后 pCR 率为 55.6%, 其疗效有待样本量更大的临床试验来验证^[34]。2022 年, ASCO 会议报道了 SCALE-1 研究, 采用 toripalimab 联合新辅助放化疗(紫杉醇和卡铂)治疗食管鳞癌的单臂临床试验, 3 级以上不良反包括白细胞减少、中性粒细胞减少、食欲减退和恶心, 11 例(55%)获得 pCR^[35]。我们中心同样开展了 toripalimab 联合新辅助放化疗(紫杉醇和顺铂)治疗局部晚期食管鳞癌的二期临床试验(NEOCRTEC1901), 入组 44 例患者中, 42 例完成手术, R₀切除率为 97.6%(41/42); 42 例患者中, 21 例(50.0%)获得 pCR, 仅有 2 例(4.8%)为 yptON+, 3 级以上不良反发生率为 18.2%。根据上述的临床试验可以看出, nICRT 对于局部晚期食管鳞癌的疗效喜人, 但目前缺少大型的三期临床试验结果, 需要更多高质量证据才能证实新辅助放化疗联合免疫治疗的短期和长期疗效。

3.nICT 与 nICRT 的疗效比较:无论是 nICT 还是 nICRT, 均可改善肿瘤微环境的免疫原性^[36]。但哪种治疗模式对食管鳞癌患者更可取, 目前仍无定论。近期发表的一项有关全球 27 项相关系统综述和荟萃分析显示, 在可切除食管癌患者中, nICRT 和 nICT 的 pCR 估计率分别为 32.7% 和 26.3%($P=0.37$), 两组在手术切除率、R₀切除率、手术延迟率和手术病死率方面相近, 但与 nICT 相比, nICRT 与 3 级及以上不良反的发生率较高相关, 但进一步分析表

明, nICRT 患者 3~4 级不良反应中, 只有淋巴细胞减少和恶心显著增加, 这在临床上是相对可控的^[37]; 上述结果提示, nICRT 组 3 级以上不良反应的增加也许是可接受的。

另外有研究发现, 食管鳞癌的 PD-L1 表达相对较高的患者可能对放射治疗较为敏感^[38-39]。因此从理论上讲, 食管鳞癌患者应从 nICRT 中获益更多。PD-L1 表达已被证实是转移性食管癌中预测 ICI 疗效的潜在生物标志物, 但其预测价值仍有争议。两项 nICT 试验显示, 可切除食管癌中, PD-L1 表达越高, pCR 率越高^[40-41]; 而在另外两项 nICT 试验中, 未观察到 PD-L1 表达的预测价值^[26, 42]。对结果不一致的一个可能解释是, 试验的样本量小, 不足以检测 PD-L1 表达和 pCR 之间的相关性; 此外, PD-L1 表达评分体系[肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)或综合阳性评分(combined positive score, CPS)]的差异也可能影响结果的判断。Wang 等^[37]荟萃分析中针对 PD-L1 表达进行 nICT 亚组分析发现, CPS \geq 1 分和 CPS \geq 10 分者, pCR 估计率分别高于 CPS $<$ 1 分(51.3%比 26.6%, $P=0.02$)和 CPS $<$ 10 分者(53.1%比 35.6%, $P=0.05$); TPS \geq 50% 者, 相关的 pCR 率高于 TPS $<$ 50% 者。尽管如此, 关于 PD-L1 表达是否可成为 pCR 的预测因子, 还需要更多的数据证实。

综上所述, nICT 和 nICRT 均获得了有前景的 pCR 率, 耐受性良好; 对于食管鳞癌患者, nICRT 似乎比 nICT 具有更强的抗肿瘤疗效。

三、存在的问题与展望

局部晚期食管鳞癌的新辅助治疗, 存在着许多尚待解决的问题。

1. 患者的选择: 即哪些患者能够在新辅助治疗中获益? 目前的治疗模式选择主要基于 TMN 分期, 这远未达精准治疗的需求, 只有持续寻找分子生物标志物才是最佳的选择。学者们研究了与肿瘤生长、DNA 修复和细胞周期等相关的生物标志物(如 *ercc1* 和 *p53*), 以观察其对局部晚期食管鳞癌在新辅助放化疗后组织学反应的预测价值^[43-45]。Zhang 等^[43]在一项纳入 28 项研究的 Meta 分析中提出, *p53* 状态的野生型可能是新辅助放化疗后 pCR 的预测生物标志物, 但其距离应用到临床尚有很长的路要走。最近一项荟萃分析纳入 46 篇文章并分析除 *p53* 外的 56 个生物标志物发现, COX2、miR-200c、*ercc1* 和 TS 的低表达, 以及 CDC258 和

p16 的高表达与接受新辅助化疗后患者的反应相关^[44]。其他分子标记如 *cyclinD*, *p53R2*, NHE9、GSTM3、CASP14 和 miRNA 也陆续被探索, 但目前仍然未发现有效的生物标志物来预测对放化疗的敏感性。影像学技术和标本检测[组织和(或)液体]的结合对评估或预测新辅助的反应具有协同作用可能有帮助, 但目前少有报道。

对于免疫治疗来说, PD-L1 的表达水平可能有助于临床决策。多项晚期食管癌免疫治疗的重要研究结果均提示, 以 CPS 形式评估的 PD-L1 高表达的患者可能从免疫治疗中生存获益。2021 年, 美国临床肿瘤学会上 CheckMate 577 研究更新结果显示, 术后病理组织检测 PD-L1 表达 CPS \geq 5 分者, 接受纳武利尤单抗辅助治疗的术后 DFS 显著优于安慰剂组(29.4 个月比 1.2 个月)^[45]。肿瘤突变负荷、微卫星不稳定、神经营养酪氨酸受体以及循环肿瘤 DNA 等指标是否适用于指导局部晚期食管鳞癌围手术期免疫治疗选择, 仍需要进一步检验。

2. 治疗疗程及手术时机: 有证据表明, 与 2 个周期的 nICT 相比, 3~4 个周期的 nICT 并未显著提高 nICT 的 pCR 率(32.0%比 23.7%, $P=0.30$)^[36]。可见使用 2 个周期的 nICT 是合适的, 增加治疗周期似乎没有额外的好处。目前, 虽然手术间隔时间尚未确定, 但普遍推荐手术间隔以 4~6 周为宜。由于肿瘤在新辅助治疗的作用下可能得到控制, 适当延长手术间隔时间可增加 pCR 率, 给患者更多的时间从术前治疗中恢复, 这可能会降低手术相关不良反应的风险。然而也有一些研究报告显示, 延长手术间隔时间带来的 pCR 率的增加, 并没有转化为生存的获益^[46-47]。Liu 等^[13]通过小鼠肿瘤模型证明, 与延长至 10 d 相比, ICI 首次给药距手术之间较短的时间(4~5 d)与更好的疗效相关。当然, 这种短期手术时间点的预测价值在食管鳞癌的临床试验中从未被验证过, 期待更多的前瞻性研究关注新辅助治疗与手术的间隔对生存率的影响。

3. 放、化疗方案: FP(顺铂+氟尿嘧啶)和 PC(紫杉醇+顺铂或卡铂)是新辅助治疗常用的两种化疗方案。一项倾向评分匹配研究比较了 FP 方案与 CROSS 方案在局部晚期食管鳞癌患者中的疗效, 显示两种方案在病理或生存结局上差异没有统计学意义; 目前还很难得出哪种方案更优的结论^[48]。如今新辅助放化疗的辐射剂量从 37.0~50.4 Gy 不等, 亦是临床医师关注的重点。一项回顾性研究评估

了高剂量(>45 Gy)和低剂量(≤45 Gy)治疗食管鳞癌的疗效,结果显示,pCR率和生存率相近^[49]。

四、总结

从以上的研究来看,对于局部晚期食管鳞癌,新辅助放化疗仍是证据最为充分、最为优选的治疗模式。当然,由于个体特征和医院技术以及多学科癌症治疗团队等存在的差异性,新辅助治疗方案的选择依然要因人而异。尽管现如今已经进入了免疫时代,但是否选择新辅助免疫治疗,仍存在一些尚未解决的临床问题,尚缺高级别的循证医学证据。我们相信随着免疫治疗的广泛运用及临床研究的不深入,局部晚期食管鳞癌的新辅助治疗的模式将会得到进一步完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22):2074-2084. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
- [3] Yang H, Liu H, Chen Y, 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(27): 2796-2803. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.1483.
- [4] Takeuchi M, Takeuchi H, Fujisawa D, et al. Incidence and risk factors of postoperative delirium in patients with esophageal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(12):3963-3970. DOI: 10.1245/s10434-012-2432-1.
- [5] Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1727-1733. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08651-8.
- [6] Hara H, Tahara M, Daiko H, et al. Phase II feasibility study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(11):1455-1460. DOI: 10.1111/cas.12274.
- [7] Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: a network meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(3): 481-491. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001905.
- [8] Ma S, Yan T, Liu D, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy is safe and feasible for treatment of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(2): 310-315. DOI: 10.1111/1759-7714.12590.
- [9] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7):681-692. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.
- [10] Shapiro J, van Lanschot J, Hulshof M, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- [11] Eyck BM, van Lanschot J, Hulshof M, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18):1995-2004. DOI: 10.1200/JCO.20.03614.
- [12] Schlick C, Ellis RJ, Etkin CD, et al. Experiences of gender discrimination and sexual harassment among residents in general surgery programs across the US[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(10): 942-952. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.3195.
- [13] Liu S, Wen J, Yang H, et al. Recurrence patterns after neoadjuvant chemoradiotherapy compared with surgery alone in oesophageal squamous cell carcinoma: results from the multicenter phase III trial NEOCRTEC5010[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 138: 113-121. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.08.002.
- [14] Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): long-term results of a controlled randomised trial[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 183-190. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027.
- [15] von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial[J]. *Dis Esophagus*, 2019, 32(2) DOI: 10.1093/dote/doy078.
- [16] Tang H, Wang H, Fang Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective multicenter randomized clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(2): 163-172. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.508.
- [17] Chan K, Saluja R, Delos Santos K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: a network meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(2):430-437. DOI: 10.1002/ijc.31312.
- [18] Yuan M, Bao Y, Ma Z, et al. The optimal treatment for resectable esophageal cancer: a network meta-analysis of 6168 patients[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 628706. DOI: 10.3389/fonc.2021.628706.
- [19] Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization [J]. *Cell*, 2018, 175(2):313-326. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
- [20] Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5):449-462. DOI: 10.1056/NEJMoa2111380.
- [21] Kato K, Sun JM, Shah MA, et al. LBA8_PR Pembrolizumab

- plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: 1192-1193. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2298.
- [22] Xu RH, Luo H, Lu J, et al. ESCORT-1st: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of camrelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 15: S4000. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4000.
- [23] Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8): 747-795. DOI: 10.1002/cac2.12193.
- [24] Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance[J]. *Immunity*, 2013, 39(1):74-88. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.06.014.
- [25] Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 690-714. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.012.
- [26] Liu J, Yang Y, Liu Z, et al. Multicenter, single-arm, phase II trial of camrelizumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3).DOI: 10.1136/jitc-2021-004291.
- [27] Wang F, Qi Y, Meng X, et al. Camrelizumab in combination with preoperative chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a single-arm, open-label, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 3: S222. DOI:10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.222.
- [28] Gu Y, Chen X, Wang D, et al. 175P A study of neoadjuvant sintilimab combined with triplet chemotherapy of lipoplatin, cisplatin, and S-1 for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, S31: S1307-S1308. DOI:10.1016/j.annonc.2020.10.196.
- [29] Zhang G, Hu Y, Yang B, et al. 1058 single-centre P A, prospective, open-label, single-arm trial of toripalimab with nab-paclitaxel and S-1 as a neoadjuvant therapy for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [J]. *Ann Oncol*, 2020, S31: S722. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1178.
- [30] Liu J, O'Donnell JS, Yan J, et al. Timing of neoadjuvant immunotherapy in relation to surgery is crucial for outcome[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(5):e1581530. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1581530.
- [31] Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58: 125-135. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.03.018.
- [32] Mondini M, Levy A, Meziari L, et al. Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7): 1529-1537. DOI: 10.1002/1878-0261.12658.
- [33] Hong MH, Kim H, Park SY, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 Suppl 15: S4027. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4027.
- [34] Li C, Zhao S, Zheng Y, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1) [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144:232-241. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.039.
- [35] Jiang N, Jiang M, Zhu X, et al. SCALE-1: Safety and efficacy of short course neoadjuvant chemo-radiotherapy plus toripalimab for locally advanced resectable squamous cell carcinoma of esophagus[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 Suppl 16: S4063. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4063.
- [36] van den Ende T, van den Boorn HG, Hoonhout NM, et al. Priming the tumor immune microenvironment with chemo(radio)therapy: a systematic review across tumor types[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188386. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188386.
- [37] Wang H, Li S, Liu T, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy or chemoradiotherapy in resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fron Immuno*, 2022, 13: 998620. DOI:10.3389/fimmu.2022.998620.
- [38] Salem ME, Puccini A, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of esophageal squamous cell carcinoma, esophageal adenocarcinoma, and gastric adenocarcinoma [J]. *Oncologist*, 2018, 23(11): 1319-1327. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0143.
- [39] Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2007, 17(1): 38-44. DOI: 10.1016/j.semradonc.2006.09.007.
- [40] Yan X, Duan H, Ni Y, et al. Tislelizumab combined with chemotherapy as neoadjuvant therapy for surgically resectable esophageal cancer: a prospective, single-arm, phase II study (TD-NICE)[J]. *Int J Surg*, 2022, 103:106680. DOI:10.1016/j.ijso.2022.106680.
- [41] Yang W, Xing X, Yeung SJ, et al. Neoadjuvant programmed cell death 1 blockade combined with chemotherapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1):e003497. DOI:10.1136/jitc-2021-003497.
- [42] Duan H, Wang T, Luo Z, et al. A multicenter single-arm trial of sintilimab in combination with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable esophageal cancer (SIN-ICE study) [J]. *Ann Trans Med*, 2021, 9(22): 1700. DOI:10.21037/atm-21-6102.
- [43] Zhang SS, Huang QY, Yang H, et al. Correlation of p53 status with the response to chemotherapy-based treatment in esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(7):2419-2427. DOI: 10.1245/s10434-012-2859-4.
- [44] Li Y, Huang HC, Chen LQ, et al. Predictive biomarkers for response of esophageal cancer to chemo(radio)therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(4):460-472. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.09.003.
- [45] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab (NIVO) in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 Suppl 15: S4003. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4003.
- [46] Haisley KR, Laird AE, Nabavizadeh N, et al. Association of intervals between neoadjuvant chemoradiation and

- surgical resection with pathologic complete response and survival in patients with esophageal cancer[J]. JAMA Surg, 2016, 151(11): e162743. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2743.
- [47] Shapiro J, Van Hagen P, Lingsma HF, et al. Prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy increases histopathological response without affecting survival in patients with esophageal or junctional cancer [J]. Ann Surg, 2014, 260(5):807-814. DOI:10.1097/SLA.0000000000000966.
- [48] Wong I, Lam KO, Zhang RQ, et al. neoadjuvant chemoradiotherapy using cisplatin and 5-fluorouracil (PF) versus carboplatin and paclitaxel (CROSS Regimen) for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a propensity score-matched study[J]. Ann Surg, 2020, 272(5): 779-785. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004329.
- [49] Yang Y, Xu X, Zhou X, et al. Impact of radiation dose on survival for esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Fron Oncol, 2020, 10: 1431. DOI:10.3389/fonc.2020.01431.

·读者·作者·编者·

在本刊发表的论文中可直接使用的英文缩写名词

AEG(食管胃结合部腺癌)	NOTES(经自然腔道内镜手术)
AJCC(美国癌症联合委员会)	MRI(磁共振成像)
ASA(美国麻醉医师协会)	MDT(多学科综合治疗协作组)
ASCO(美国临床肿瘤协会)	NCCN(美国国立综合癌症网络)
BMI(体质指数)	NIH(美国国立卫生院)
CEA(癌胚抗原)	NK细胞(自然杀伤细胞)
CI(置信区间)	OS(总体生存率)
CSCO(中国临床肿瘤学会)	OR(比值比)
DFS(无病生存率)	PET(正电子发射断层显像术)
DNA(脱氧核糖核酸)	PFS(无进展生存率)
EMR(内镜黏膜切除术)	PPH(吻合器痔上黏膜环切钉合术)
ERAS(加速康复外科)	RCT(随机对照试验)
ESD(内镜黏膜下剥离术)	RNA(核糖核酸)
ESMO(欧洲肿瘤内科学会)	ROC曲线(受试者工作特征曲线)
EUS(内镜超声检查术)	RR(相对危险度)
FDA(美国食品药品监督管理局)	PCR(聚合酶链反应)
GIST(胃肠间质瘤)	taTME(经肛全直肠系膜切除术)
HR(风险比)	TME(全直肠系膜切除术)
ICU(重症监护病房)	TNF(肿瘤坏死因子)
Ig(免疫球蛋白)	UICC(国际抗癌联盟)
IL(白细胞介素)	VEGF(血管内皮生长因子)
ISR(经括约肌间切除术)	WHO(世界卫生组织)
NOSES(经自然腔道取标本手术)	