

中国食管癌研究热点和展望

毛友生 高树庚 李印 薛奇 李锋 靳东辉 易航 赫捷

国家癌症中心 国家临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
胸外科, 北京 100021

通信作者: 赫捷, Email: prof.jiehe@gmail.com

【摘要】 食管癌是我国高发特色恶性肿瘤, 目前我国临床上常见的食管癌仍以中晚期食管癌为主, 其治疗模式是以外科为主的综合治疗, 包括术前新辅助治疗(如化疗、放化疗和化疗加免疫治疗), 微创或开胸根治性手术切除加胸腹二野或颈胸腹三野淋巴结清扫, 后续依据术后病理结果给予辅助化疗、放疗、放化疗或免疫治疗。与过去相比, 虽然我国食管癌的治疗效果有了明显提高, 但仍有许多热点和难点问题并没有解决。本文对目前我国食管癌热点和难点问题进行了小结, 包括食管癌的病因预防与早诊早治、早期食管癌的治疗选择、食管癌手术入路和方式及淋巴结清扫选择、新辅助治疗、术后辅助治疗和营养支持治疗选择中存在的争议, 并对未来研究方向进行展望。

【关键词】 食管肿瘤; 手术; 新辅助治疗; 辅助治疗; 营养支持治疗

基金项目: 中国科技部“十二五”国家科技支撑计划(NKTRDP-2015BAI12B08-01)

Hotspots and prospects of esophageal cancer research in China

Mao Yousheng, Gao Shugeng, Li Yin, Xue Qi, Li Feng, Jin Donghui, Yi Hang, He Jie

Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: He Jie, Email: prof.jiehe@gmail.com

【Abstract】 Esophageal cancer is a malignant tumor with a high incidence in China. At present, advanced esophageal cancer patients are still frequently encountered. The primary treatment for resectable advanced esophageal cancer is surgery-based multimodality therapy, including preoperative neoadjuvant therapy, such as chemotherapy, chemoradiotherapy or chemotherapy plus immunotherapy, followed by radical esophagectomy with thoraco-abdominal two-field or cervico-thoraco-abdominal three-field lymphadenectomy via minimally invasive approach or thoracotomy. In addition, adjuvant chemotherapy, radiotherapy, or chemoradiotherapy, or immunotherapy may also be administered if suggested by postoperative pathological results. Although the treatment outcome of esophageal cancer has improved significantly in China, many clinical issues remain controversial. In this article, we summarize the current hotspots and important issues of esophageal cancer in China, including prevention and early diagnosis, treatment selection for early esophageal cancer, surgical approach selection, lymphadenectomy method, preoperative neoadjuvant therapy, postoperative adjuvant therapy, and nutritional support treatment.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Surgery; Neoadjuvant therapy; Adjuvant therapy; Supportive nutrition therapy

Fund program: National "Twelfth Five-year" Plan for Science & Technology Support (NKTRDP-2015BAI12B08-01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221222-00535

收稿日期 2022-12-22 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 毛友生, 高树庚, 李印, 等. 中国食管癌研究热点和展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(4): 307-311. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221222-00535.



随着我国经济和科技的发展,食管癌的治疗模式不断迭代更新,食管癌的治疗效果也在逐步提高。目前,我国食管癌病例仍以中晚期为主,其治疗模式是以外科为主的综合治疗,包括术前新辅助治疗(如化疗、放化疗和免疫治疗联合化疗),微创或开胸根治性手术切除加胸腹二野或颈胸腹三野淋巴结清扫,且后续依据术后病理结果给予辅助化疗、放疗、放化疗或免疫治疗。与过去相比,虽然我国食管癌的治疗效果有了明显提高,而且也开展了一系列食管癌外科以及新辅助治疗相关的研究,但仍有许多热点和难点问题并没有解决。本文对我国目前食管癌热点和难点问题作一小结,并对未来研究方向进行展望。

一、食管癌的病因预防与早诊早治

食管癌是由正常食管黏膜上皮在内外促癌因素的不断作用下,经过多基因突变的积累和多个阶段的发展逐渐形成的。其发展过程大致为:正常食管黏膜上皮→低级别黏膜内瘤变→高级别黏膜内瘤变(原位癌)→早期浸润癌→中晚期浸润癌→晚期食管癌伴有远处转移。随着食管癌病程的进展,其治疗效果愈来愈差。(1)对于位于黏膜层内的早期食管癌,内镜治疗后患者5年生存率可接近100%^[1-2]。不但创伤少,花费少,而且因保留了食管结构和功能,患者生活质量高。早期食管癌单纯外科治疗后,其5年生存率可达70%以上^[3]。但因外科治疗创伤大,食管胃部分切除和消化道重建使患者消化功能减弱,患者体质和生活质量明显下降。(2)对于中晚期食管癌,以外科为主的综合治疗后5年生存率约为50%^[4]。不但花费大,治疗周期长,且患者痛苦程度高,生活质量更差。(3)对于晚期食管癌,一旦出现转移即失去治愈和长期生存的机会。因此,病因预防与早诊早治才是降低我国食管癌患者发病率和死亡率、提高患者生存率和改善生活质量的最好策略。

目前研究显示,比较明确的与食管癌发病相关的病因包括:遗传方面(家族食管癌病史或上消化道肿瘤病史^[5-6])、生活习惯(吸烟、饮酒、喜食烫食和油炸食品,进食快^[7-10])、营养方面(蛋白质和维生素及微量元素缺乏^[7-8])。通过改变个人生活习惯可以部分预防或延缓食管癌的发生,如戒烟戒酒,养成细嚼慢咽的良好进食习惯,多吃新鲜蔬菜水果,摄入适当量的蛋白质食物等^[7,11]。通过普及科学知识,进行高危人群认定及定期筛查,以做到食

管癌的早期发现和早期治疗,可达到提高生存和改善生活质量的目的。

此外,还需要进一步加强我国食管癌病因学预防相关的基础研究。我国是食管癌高发国家,世界上半以上食管癌来源于我国^[12-13]。为什么我国食管癌高发?是遗传因素为主,还是环境因素和生活习惯因素为主?我国的汕头、南充、福建泉州和福州等地区虽远离太行山附近的高发区域,但他们的祖先可能是从中原移民到此,尽管生活习性和生活环境有了明显不同,但食管癌依然高发,未来是否可以从流行病学和基因遗传学方面研究这种现象,是否提示食管癌以遗传因素为主?如果真是如此,是哪些基因有缺陷并被遗传?且这些基因是如何受到环境和生活习性因素的影响、并共同促进食管癌的发生发展?

因此,今后应加强基础研究,明确食管癌的主要病因,这对于我国食管癌的病因学预防和降低食管癌的发病率有很重要的意义。

二、早期食管癌的治疗选择

早期食管癌是指累及黏膜层或黏膜下层、不伴有淋巴结转移的表浅食管癌^[14]。位于黏膜层内的早期食管癌,可以经内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)进行治疗;但食管癌一旦累及黏膜下层,由于黏膜下层的淋巴管网纵横交错,非常丰富,淋巴结转移的风险会大大增加^[15-16]。因此,对于累及到黏膜下层中1/3以上的食管癌,一般不推荐行ESD,而是推荐行胸腹腔镜食管癌根治术加胸腹二野淋巴结清扫^[17]。对于累及黏膜下层1/3以内的早期食管癌,行ESD还是胸腹腔镜食管癌根治手术,目前一直存在争论。对于ESD后切缘阳性、低分化、伴有脉管瘤栓的高危患者,部分学者认为,ESD术后应加用放疗和化疗或同期放化疗,但也有学者认为,应直接行胸腹腔镜微创食管癌根治术,或ESD后补行胸腹腔镜微创食管癌根治术^[17-18]。因此,到底应如何正确选择,还需要进一步研究证实。

三、手术入路和手术方式以及淋巴结清扫的选择

1. 手术入路:目前,食管癌手术的手术入路有经左胸、右胸和纵隔3种方式。(1)经左胸入路:因体位的缘故和主动脉弓的遮挡,对上纵隔和腹部腹腔动脉干旁淋巴结清扫受限。因此,目前研究认为,左

胸入路不适合上纵隔有可疑淋巴结转移的患者^[19]。(2)经右胸入路:因右胸手术视野相对开阔,断开奇静脉弓后无其他组织结构遮挡,故适合胸部所有区域的淋巴结清扫。通过胸腔镜的放大和照明,可以获得非常清晰的视野,对于双侧喉返神经旁淋巴结清扫非常有利。另外,右侧喉返神经旁淋巴结清扫可以一直清扫到右侧甲状腺下动脉下缘。左侧喉返神经旁淋巴结清扫在颈胸交界处有一定的困难,但可以通过左颈部切口,在辨认左侧喉返神经走行和游离颈段食管时进行清扫。因此,右胸入路可以做到胸腹二野和颈胸交界区域食管旁淋巴结清扫,对术前检查评估没有可疑颈部淋巴结转移的患者可能可以满足根治需求,但是需要进一步积累临床数据和进行 RCT 研究,来证实扩大胸腹二野淋巴结清扫的价值。目前右胸入路已成为我国食管癌根治手术的主要入路。(3)经纵隔入路:少部分学者尝试经纵隔入路行食管癌微创根治术^[20]。这种入路无须经过胸腔,只通过颈部和腹部切口完成食管游离和淋巴结清扫,其主要适应证为早期食管癌和不适合经胸腔手术或肺功能不佳的早中期患者,其淋巴结清扫是否可以达到与胸腹腔镜同样的效果,术后患者生存如何,期待 RCT 研究。

2. 手术方式:随着微创技术的不断发展,目前我国有开放、胸腹腔镜微创和机器人微创等手术方式。既往研究证实,胸腹腔镜微创食管癌根治术在淋巴结清扫、减少围手术期并发症和生存方面均优于常规开胸手术^[21-22]。因此,胸腹腔镜微创食管癌根治术已成为我国主流手术方式。但是,相比胸腹腔镜微创食管癌根治术,机器人辅助微创食管癌根治术的视野更稳定,暴露更好,对于喉返神经旁淋巴结的清扫更加方便和彻底。也更便于胸内吻合等精细操作^[23]。但是,胸腹腔镜和机器人微创食管癌根治术是否在并发症和生存方面存在显著差别,目前仍需前瞻性 RCT 研究证实。

3. 淋巴结清扫:食管癌淋巴结转移特点与食管黏膜下丰富淋巴管网的纵横交错走行有关^[16]。因此,表浅食管癌一旦累及黏膜下层,可出现远距离的食管引流区域淋巴结转移,最常见的转移部位是右侧喉返神经旁、贲门和胃左动脉旁^[24]。由于食管跨颈胸腹 3 个区域,理论上需要行 3 个区域的淋巴结清扫。但是,食管癌淋巴结转移虽有共同特点,但个体化特征也很明显。需要术前细致检查评估,

才能做到个体化和精细化清扫。已有研究证实,淋巴结清扫的个数和站数显著影响生存^[25-26]。因此,目前共识是经右胸扩大胸腹二野包括颈胸交界区域的淋巴结清扫(≥ 20 枚)是食管癌根治术的基础;但针对是否需要行完整的颈部淋巴结清扫以达到系统的三野淋巴结清扫,目前共识是:(1)胸上段食管癌,推荐常规行颈部淋巴结清扫;(2)胸中下段食管癌伴有上纵隔喉返神经旁淋巴结转移者,推荐行颈部淋巴结清扫;(3)术中喉返神经旁淋巴结冰冻阴性者可以不做颈清扫^[27]。关于经右胸扩大胸腹二野(包括颈胸交界区域)的淋巴结清扫是否可以满足大部分术前检查没有颈部淋巴结转移患者的根治要求,目前尚无定论,尚需进一步研究。

四、新辅助治疗

术前新辅助治疗包括化疗、放化疗、免疫治疗联合化疗等。大量研究证实,术前新辅助治疗后病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)患者的生存可得到显著改善^[28-30]。新辅助化疗 pCR 率为 2%~10%^[31];而同步放化疗后 pCR 率可达到 40%^[32-33]。研究显示,术前新辅助化疗的 pCR 率显著低于术前同期放化疗^[31]。因此,术前放化疗是目前指南推荐的标准术前新辅助治疗模式。然而,随着免疫治疗的不断发展,免疫治疗联合化疗逐渐显示出较好的治疗效果和应用前景。我国回顾性研究证实,各种不同 PD-1 抗体药物单药或联合化疗新辅助治疗后,平均 pCR 率可达到 25.8%^[34-35]。研究显示,免疫治疗联合放化疗新辅助治疗的 pCR 率可以高达 50% 以上^[36-38]。因此在未来,免疫治疗联合化疗或放化疗是否可以取代目前的放化疗模式?哪些人群可以从术前放化疗或免疫治疗联合化疗中获益?有什么样的标志物(包括基因组、转录组和蛋白质组、免疫微环境及体液标志物等)可以有效预测治疗效果并能筛选出获益人群?上述问题均亟待更多数据来解答。

五、辅助治疗

以往术后辅助治疗主要针对患者术后病理结果显示有高危因素的患者,如术前新辅助治疗后仍有肿瘤或淋巴结残留、低分化、切缘阳性、淋巴结转移和脉管瘤栓等患者^[13, 39]。术后治疗手段有化疗、放疗、放化疗和免疫治疗等。需要依据患者不同的状况而采取不同的治疗措施。目前研究显示,对于术前新辅助放化疗治疗后,仍有肿瘤残留或淋巴结阳性的患者,术后免疫治疗 1 年,与安慰剂组比较可以显著

改善生存^[40]。但也有研究证实,术后免疫治疗效果不显著^[41]。因此,对于根治术后是否需要术后辅助治疗,何种治疗模式效果最好?哪些人群可以从术后不同的辅助治疗中获益?什么样的标志物可以筛选出获益人群?仍有待进一步研究。

六、营养支持治疗

以往食管癌多为中晚期,术前营养状况差;现在这种状况虽然不常见,但术前新辅助治疗已广泛开展,化疗药物的恶心、呕吐、腹胀及放疗后食管炎均严重影响患者的食欲和进食及消化功能^[42-43]。因此,如何维持患者新辅助治疗期间的营养和保持患者的体质免受严重损害,从而顺利接受手术治疗,非常重要。目前,经腔镜放置十二指肠鼻饲管是最常用的方式。另外,静脉高营养补充必要的营养要素也是一个有效措施。但是,术后早期经口进食可否维持患者的营养状况和正常体质?是否需要经口补充营养素丰富的营养液来维持?还是除经口进食外,利用鼻饲管或放置空肠造瘘管术后来补充营养一段时间更好?需要补充多长时间才可以拔除这些营养管道?这些问题都需要进一步积累临床数据和进行长期的临床观察对比研究。

总之,经过上述食管癌热点和难点问题的盘点和分析总结,在其病因学研究和预防、早期食管癌的筛查和治疗选择、中晚期食管癌的术前新辅助治疗,手术治疗和术后辅助治疗及营养支持治疗等方面,仍存在诸多问题未能解答。因此,未来需要加大力度在这些相关领域进行研究和不断积累临床数据以获得高级别的临床证据,不断完善诊治方法和持续改善治疗效果,才能不断降低食管癌的发病率和死亡率,改善患者的生存和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(5): 860-866. DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.044.
- [2] Nishizawa T, Suzuki H. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 15(1): 239. DOI: 10.3390/cancers12102849.
- [3] Wang GQ, Jiao GG, Chang FB, et al. Long-term results of operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(5): 1740-1744. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.098.
- [4] Mao YS, Gao SG, Wang Q, et al. Analysis of a registry database for esophageal cancer from high-volume centers in China[J]. *Dis Esophagus*, 2020, 33(8). DOI: 10.1093/dote/doz091.
- [5] Yang H, Wang JB, Zhang JY, et al. Family history and risk of upper gastrointestinal cancer in the linxian general population[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 605106. DOI: 10.3389/fonc.2021.605106.
- [6] He Z, Liu Z, Liu M, et al. Efficacy of endoscopic screening for esophageal cancer in China (ESECC): design and preliminary results of a population-based randomised controlled trial[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 198-206. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315520.
- [7] Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 360-373. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.023.
- [8] Niu C, Liu Y, Wang J, et al. Risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and its histological precursor lesions in China: a multicenter cross-sectional study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1034. DOI: 10.1186/s12885-021-08764-x.
- [9] Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(12): 1424-1433. DOI: 10.1093/aje/kwm051.
- [10] Ishiguro S, Sasazuki S, Inoue M, et al. Effect of alcohol consumption, cigarette smoking and flushing response on esophageal cancer risk: a population-based cohort study (JPHC study) [J]. *Cancer Lett*, 2009, 275(2): 240-246. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.020.
- [11] Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(18): 1404-1413. DOI: 10.1093/jnci/djg047.
- [12] 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.
- [13] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma[J]. *Lancet*, 2013, 381(9864): 400-412. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6.
- [14] 马丹, 杨帆, 廖专, 等. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年,北京)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32(4): 205-224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.04.001.
- [15] Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(7): dju133. DOI: 10.1093/jnci/dju133.
- [16] Liebermann-Meffert D. Anatomical basis for the approach and extent of surgical treatment of esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2001, 14(2): 81-84. DOI: 10.1046/j.1442-2050.2001.00160.x.
- [17] Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen B, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2022[J]. *Endoscopy*, 2022, 54(6): 591-622. DOI: 10.1055/a-1811-7025.
- [18] Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 382-390. DOI: 10.1053/j.

- gastro.2019.04.017.
- [19] Yang D, Mao YS, He J, et al. Long-term survival of the middle and lower thoracic esophageal cancer patients after surgical treatment through left or right thoracic approach[J]. *J Thorac Dis*, 2018,10(5):2648-2655. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.45.
- [20] Yoshimura S, Mori K, Ri M, et al. Comparison of short-term outcomes between transthoracic and robot-assisted transmediastinal radical surgery for esophageal cancer: a prospective study[J]. *BMC Cancer*, 2021,21(1):338. DOI: 10.1186/s12885-021-08075-1.
- [21] Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012,379(9829): 1887-1892. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60516-9.
- [22] Chen D, Wang W, Mo J, et al. Minimal invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant treatments[J]. *BMC Cancer*, 2021,21(1):145. DOI: 10.1186/s12885-021-07867-9.
- [23] Yang Y, Li B, Yi J, et al. Robot-assisted versus conventional minimally invasive esophagectomy for resectable esophageal squamous cell carcinoma: early results of a multicenter randomized controlled trial: the RAMIE trial [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(4):646-653. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005023.
- [24] Raja S, Rice TW, Goldblum JR, et al. Esophageal submucosa: the watershed for esophageal cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011,142(6):1403-1411. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.09.027.
- [25] Kamel MK, Harrison S, Lee B, et al. Extended lymphadenectomy improves survival after induction chemoradiation for esophageal cancer: a propensity matched analysis of the national cancer database[J]. *Ann Surg*, 2021. (2021-09-01)[2022-12-06]. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005197. [published ahead of print]
- [26] Li B, Hu H, Zhang Y, et al. Esophageal squamous cell carcinoma patients with positive lymph nodes benefit from extended radical lymphadenectomy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(3):1275-1283. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.094.
- [27] Matsuda S, Takeuchi H, Kawakubo H, et al. Three-field lymph node dissection in esophageal cancer surgery[J]. *J Thorac Dis*, 2017,9 Suppl 8:S731-S740. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.171.
- [28] Soror T, Kho G, Zhao KL, et al. Impact of pathological complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(7):4069-4076. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.85.
- [29] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: a meta-analysis of 17 published studies[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(9):1607-1616. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.03.001.
- [30] Wan T, Zhang XF, Liang C, et al. The prognostic value of a pathologic complete response after neoadjuvant therapy for digestive cancer: systematic review and meta-analysis of 21 studies[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5):1412-1420. DOI: 10.1245/s10434-018-07147-0.
- [31] 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 multi-center randomized clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2023,34(2):163-172. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.508.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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):e004291. DOI: 10.1136/jitc-2021-004291.
- [35] Yang Y, Tan L, Hu J, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant treatment with immune checkpoint inhibitors in esophageal cancer: real-world multicenter retrospective study in China[J]. *Dis Esophagus*, 2022, 35(11):doac031. DOI: 10.1093/dote/doac031.
- [36] Xu J, Yan C, Li Z, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemoimmunotherapy in resectable esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023,30(3):1597-1613. DOI:10.1245/s10434-022-12752-1.
- [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]. *Front Immunol*, 2022, 13:998620. DOI: 10.3389/fimmu.2022.998620.
- [38] 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.
- [39] Gwynne S, Wijnhoven BP, Hulshof M, et al. Role of chemoradiotherapy in oesophageal cancer--adjuvant and neoadjuvant therapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(9):522-532. DOI: 10.1016/j.clon.2014.05.015.
- [40] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13):1191-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125.
- [41] Park S, Sun JM, Choi YL, et al. Adjuvant durvalumab for esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1):100385. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100385.
- [42] Miyata H, Yano M, Yasuda T, et al. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(3):330-336. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.002.
- [43] Vasson MP, Talvas J, Perche O, et al. Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: a randomized clinical trial[J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(2): 204-210. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.008.