

食管癌新辅助治疗的研究

王智,解飞,杨林琪,付茂勇

(川北医学院临床医学系,四川南充 637000)

摘要:食管癌是世界第9大常见恶性肿瘤和第6大癌症相关死亡原因,单纯手术治疗5年生存率不足30%。新辅助治疗是未来局部进展期食管癌治疗的主要研究方向之一。目前大部分研究结果认为新辅助治疗能为食管癌患者带来更好的预后,但各种新辅助治疗方案孰优孰劣,现阶段仍具争议。本文对常见的几种新辅助治疗模式的研究现状作一综述。

关键词:食管癌;新辅助放疗;新辅助化疗;新辅助放化疗

中图分类号:R571

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.014

文章编号:1006-1959(2022)08-0056-05

Study on Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer

WANG Zhi,XIE Fei,YANG Lin-qi,FU Mao-yong

(Department of Clinical Medicine,North Sichuan Medical College,Nanchong 637000,Sichuan,China)

Abstract: Esophageal cancer is the ninth most common malignant tumor and the sixth leading cause of cancer-related death in the world. The 5-year survival rate of surgical treatment alone is less than 30%. Neoadjuvant therapy is one of the main research directions in the treatment of locally advanced esophageal cancer in the future. At present, most studies suggest that neoadjuvant therapy can bring better prognosis for patients with esophageal cancer, but the advantages and disadvantages of various neoadjuvant therapy schemes are still controversial. In this paper, the research status of several common new adjuvant therapies is reviewed.

Key words: Esophageal cancer; Neoadjuvant radiotherapy; Neoadjuvant chemotherapy; Neoadjuvant chemoradiotherapy

食管癌(esophageal cancer)是世界第9大常见恶性肿瘤和第6大癌症相关死亡原因,单纯手术治疗5年生存率不足30%^[1,2]。大部分食管癌患者就诊时已经处于局部晚期,单纯手术治疗效果差,甚至无法根治性切除。新辅助治疗目的是缩小肿瘤病灶,杀灭微转移灶,降低病理分期,提高手术切除率,延长患者生存时间。近年来多学科联合的新辅助治疗模式在食管癌中得到推广应用,其中新辅助放化疗已经被NCCN指南推荐为局部进展期食管癌的一线治疗选择^[3]。本文就食管癌新辅助治疗的模式和最新进展进行简要阐述,以期为临床食管癌治疗提供参考。

1 新辅助放疗

放疗通过放射线损伤癌细胞DNA,从而导致癌细胞死亡。对于局部进展期食管癌患者,新辅助放疗(neoadjuvant radiotherapy, nRT)可以缩小肿瘤病灶,提高手术切除率,降低复发及转移风险,甚至缓解症状,局部控制率高,但在提高远期生存率方面,目前研究结果仍具争议。食管癌协作组的一项研究^[4]共纳入了1147例患者,其中食管鳞癌患者占86.00%,放疗总剂量为20~40 Gy,疗程1~4周,手术间隔时间8 d~4周,中位随访时间9年,nRT组2年内绝对生存收益为3.00%,5年内绝对生存收益为4.00%,因此认为nRT不能显著提高患者总生存率(overall survival, OS)。该结果可能与单个研究样本量

小、手术间隔时间短有关。另一项纳入了1436例患者的研究^[5]结果显示,nRT相较于单纯手术而言,并不能提高患者OS。而Song Y等^[6]从SEER数据库中选择918例T_{2/3}N₀M₀期的食管腺癌患者,其中nRT组492例,单纯手术组338例,结果显示nRT在T₃N₀M₀期食管腺癌患者中有生存获益(HR=0.615;95%CI:0.475~0.797)。现阶段尚无高级别的研究证实nRT对潜在可切除食管癌患者有益,并且有研究指出^[7],nRT可能会导致术后并发症的增加。因此,目前不推荐其单独应用于食管癌新辅助治疗。

2 新辅助化疗

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, nCT)能否明显提高食管癌患者术后生存率,各项研究结果仍有差异。目前国内外常用的nCT方案是铂类联合氟尿嘧啶或紫杉醇^[8]。部分研究者认为术前患者更能耐受化疗反应,实现肿瘤降期,提高R0切除率,杀灭微转移灶,延长生存期。Ando N等^[9]研究结果显示,顺铂加氟尿嘧啶的术后化疗方案能延长食管癌患者的无病生存期。该团队进一步研究^[10]纳入了330例II/III期食管鳞癌患者,结果显示nCT组5年OS率为55.00%,术后化疗组为43.00%(P=0.04);基于该研究,推荐顺铂联合氟尿嘧啶nCT方案作为II/III期食管鳞癌的标准治疗方案。Allum WH等^[11]的研究共纳入802例食管癌患者,鳞癌和腺癌患者分别占31.00%和66.00%,随机分为nCT组与单纯手术组,初步结果显示,nCT组的R0切除率(60.00% vs 50.00%),无进展生存期(progression free survival, PFS)与OS较单纯手术组具有优势;经过6

作者简介:王智(1993.11-),男,湖北黄冈人,硕士研究生,住院医师,主要从事胸外科方向的研究

年的随访分析,nCT组与单纯手术组5年OS率分别为23.00%与17.10% ($HR=0.84$;95% CI :0.72~0.98, $P=0.003$),亚组分析显示食管鳞癌患者5年OS率(25.50% vs 17.00%),而腺癌患者5年OS率(22.60% vs 17.60%),证实nCT可以提高可手术食管癌患者的生存时间,在不同组织学类型食管癌中,nCT疗效具有一致性。Ychou M等^[12]研究结果显示,nCT可以提高食管腺癌患者的根治性切除率、PFS和OS。然而Kelsen DP等^[13]研究结果显示,nCT不能提高局部晚期食管癌患者术后OS,但nCT组中肿瘤应答的患者OS有所提高,该研究还发现只有达到R0切除才能带来显著生存获益,而R1、R2和未切除患者中位OS无明显差异。或许从中筛选出对nCT应答的患者进行分析,可以进一步证实nCT的有效性。

目前多数大型研究来自欧洲地区,食管癌病理类型以腺癌为主,而我国以鳞癌为主。Boonstra JJ等^[14]研究纳入了169例食管鳞癌患者,nCT组术前行顺铂加依托泊苷联合化疗2~4周期后手术,随访过程中共148例患者死亡,nCT组2年OS率(42.00% vs 30.00%),5年OS率(26.00% vs 17.00%),nCT组总体生存收益显著($HR=0.71$;95% CI :0.51~0.98, $P=0.03$)。而Chan K等^[15]的一项以食管鳞癌为主的nCT对比单纯手术治疗研究结果显示,nCT与单纯手术相比,OS无明显差异。从目前研究结果上来看,似乎是食管腺癌患者从nCT中更能获益,而食管鳞癌患者研究结果差异较大。我国缺乏这方面的大型随机对照研究,目前较多都是单中心、小样本、短期疗效研究。陈德河等^[16]将78例局部晚期食管鳞癌患者随机分为nCT组和单纯手术组,nCT组术前行紫杉醇加铂类联合化疗2疗程,结果显示nCT可以提高根治性切除率(72.50% vs 42.10%, $P<0.05$)。郑晓东等^[17]研究纳入了328例局部进展期食管鳞癌患者,术后病理完全缓解(pathological complete response,pCR)11例,疾病控制率(disease control rate,DCR)为94.30%,Ⅲ/Ⅳ级毒副反应是骨髓抑制、消化道不良反应,发生率分别为5.10%和17.10%,nCT组3年OS率为54.40%,对比单纯手术组的41.80%,差异有统计学意义($P<0.05$),而术后并发症比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。何纯等^[18]研究结果认为nCT可以显著提高食管癌患者近期疗效,降低1年复发率。目前nCT对食管癌疗效仍具争议,特别是食管鳞癌,而且各研究化疗方案、剂量、使用时间等均不统一,可能会造成研究结果的偏差。

3 新辅助放化疗

在nCT基础上联合放疗,有望增加肿瘤局部控

制率,从而提高疗效。van Hagen P等^[19]的研究奠定了新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy,nCRT)在局部进展期食管癌中的治疗地位,研究共纳入366例食管癌患者,其中腺癌和鳞癌患者分别占75.00%和23.00%。nCRT组术前接受卡铂加紫杉醇联合放疗(41.4 Gy),对照组为单纯手术治疗,接受nCRT后手术的患者共161例,47例达到pCR(29.00%),亚组分析,腺癌和鳞癌pCR率分别为23.00%和49.00% ($P<0.05$),似乎鳞癌患者反应更好。R0切除率(nCRT组92.00% vs 对照组69.00%, $P<0.001$),nCRT组术后淋巴结阳性率为31.00%,明显低于对照组。中位OS为49.4个月,而对照组为24个月($HR=0.657$;95% CI :0.495~0.871, $P=0.003$)。而术后并发症方面,与单纯手术组相比,nCRT并未导致较高术后并发症发生率及早期死亡率,只有少数高级别的毒副反应,差异无统计学意义($P>0.05$)。该研究证实了nCRT能显著提高食管癌术后中位OS。Tepper J等^[20]研究因单纯手术收益不高导致试验结束,只有56例患者参与试验,结果与van Hagen P等^[19]一致,均认为nCRT的患者具有长期生存优势。上述研究主要纳入的是局部晚期食管癌患者,而Marette C等^[21]研究纳入了195例分期在I/II期的食管癌患者,中位随访时间为5.7年,结果显示nCRT不能提高早期食管癌患者OS,并且会增加术后30 d死亡率。早期食管癌患者预后较好,新辅助治疗效果能否转化为生存获益,还有待进一步研究。

van Hagen P等^[19]的研究中75.00%为腺癌患者,但食管鳞癌患者的pCR率为49.00%,明显高于腺癌。既往有研究显示^[22],nCRT并不能显著提高腺癌患者生存率,这是否意味着食管鳞癌患者在nCRT中更能获益,还有待进一步研究。Yang H等^[23]研究共纳入451例T₁₋₄N₁M₀/T₄N₀M₀期的食管鳞癌患者,nCRT组行顺铂加长春瑞滨联合放疗(40 Gy)后手术,对照组行单纯手术治疗,结果显示nCRT组R0切除率(98.40% vs 91.20%, $P=0.002$),pCR率为43.20%,与van Hagen P等^[19]的食管鳞癌pCR率接近,R0切除患者PFS为100.10个月,单纯手术组为41.70个月($P<0.001$),nCRT组患者3年OS率(69.10% vs 58.90%, $P<0.05$),而nCRT仅增加了术后心率失常发生率。目前大部分研究结果均证实nCRT能够为食管癌患者带来生存获益,该方案已经成为美国等多数西方国家的标准治疗方案。

4 新辅助放化疗和新辅助化疗的疗效及安全性

新辅助治疗联合食管癌切除手术是局部晚期食管癌的标准治疗方法,但是nCRT和nCT在食管癌

中的作用仍具争议。既往研究证实 R0 切除率和 pCR 率与患者长期生存有关。郭旭峰等^[24]回顾性分析了 56 例两种新辅助治疗后联合手术治疗局部进展期食管鳞癌患者临床资料,结果显示 nCRT 患者术后 pCR 率明显高于 nCT 患者(21.40% vs 10.70%, $P<0.05$)。Kleverbrot F 等^[25]研究纳入了 181 例食管癌和食管胃结合部癌患者(腺癌为主),结果表明 nCRT 有更高的 pCR 率(28.00% vs 9.00%)和 R0 切除率(87.00% vs 74.00%),差异有统计学意义($P<0.05$);两组在 3 年 OS 和并发症方面差异无统计学意义($P>0.05$),但是 nCRT 组并发症程度更严重。另有研究显示,食管腺癌 nCRT 后存活率较低,R0 切除率和 pCR 率在食管腺癌中没有转化为有效的生存获益^[26]。

Pasquali S 等^[27]研究显示,新辅助治疗组比单纯手术组更具有生存优势,其中 nCRT 是唯一能显著提升生存率的治疗方法,而 nCT 仅显示为边缘生存优势,亚组分析显示,nCRT 对鳞癌患者有较高的生存获益,但作者又指出放疗的参与没有带来生存获益。Jing SW 等^[28]研究结果显示,nCRT 组 R0 切除率和 pCR 率均高于 nCT 组,但两种新辅助方式 3~5 年 OS 无显著差异。因此,针对 nCRT 和 nCT 两种治疗方案孰优孰劣,现阶段仍存在争议,主要体现在 OS 和术后并发症等方面,而对 nCRT 更能提升食管癌患者 R0 切除率和 pCR 率争议较小。Xin Z 等^[29]研究分析了 nCRT 组和 nCT 组 R0 切除率(89.1% vs 76.9%, $P<0.001$),pCR 率(23.63% vs 3.57%, $P<0.001$),5 年 OS 率(35.56% vs 24.56%, $P=0.03$),也证实了 nCRT 更能提高食管癌患者 pCR 率和 R0 切除率,两组术后死亡率无明显差异,但是 nCRT 术后肺部并发症、吻合口瘘、心血管并发症发生率较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pucher PH 等^[30]研究利用倾向评分加权分析法分析了 284 例两种新辅助治疗患者的数据,结果显示 nCRT 组 R0 切除率和 pCR 率明显高于 nCT 组,且两组术后并发症发生率相似(nCRT 组 63.3% vs nCT 组 64.9%, $P=0.807$),但两组在 PFS 和 OS 方面,结果无明显差异,更高 R0 切除率和 pCR 率并没有转化为有效的生存获益。总体看来,两种新辅助治疗模式在术后并发症及生存率方面仍具争议。理论上,放疗的加入势必增加相关毒副反应,虽然部分研究结果显示不会增加并发症发生率,但相对于 nCT 可能需花费更多精力解决 nCRT 引起的一系列问题。

5 新辅助治疗联合靶向治疗

靶向治疗主要针对肿瘤细胞特定靶点,如 HER-2、EGFR 和 VEGFR,特异性地促进肿瘤细胞

凋亡,毒副作用较小。目前发表的新辅助治疗联合靶向的研究较少。Ruhstaller T 等^[31]报道了一项局部晚期食管癌患者接受 nCRT 加或不加西妥昔单抗治疗的 III 期临床研究结果,该研究共纳入 300 例患者,其中腺癌患者占 63.00%,结果显示联合西妥昔单抗治疗组中位 PFS(2.9 年 vs 2.0 年, $P=0.13$),西妥昔单抗组中位 OS(5.1 年 vs 3.0 年, $P=0.055$),虽然西妥昔单抗的加入没有带来明显的生存优势,但西妥昔单抗治疗组 R0 切除后的患者局部复发的时间显著长于对照组($P=0.017$),且并发症和死亡率与对照组相似。Lockhart AC 等^[32]研究纳入了 70 例食管腺癌患者,新辅助方案为 nCRT 联合帕尼单抗,结果显示中位 OS 为 19 个月,3 年 OS 为 38.60%,与既往结果相比,OS 无明显改善,并且有 48.50% 的患者发生 4 级毒副反应,不推荐在 nCRT 基础上加用 EGFR 靶向治疗。目前多数研究尚处于起步阶段。靶向治疗在食管癌新辅助治疗中的效果如何,还需要进行大量前瞻性研究。

6 新辅助治疗联合免疫治疗

免疫治疗近年来发展迅速,在多种癌症治疗中,均取得了不错的治疗效果。目前研究最多的是 PD-1/PD-L1 免疫信号通路。PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断该信号通路,增强 T 细胞的抗肿瘤活性,从而杀伤肿瘤细胞。目前免疫治疗在不可手术的晚期食管癌中取得了不错的效益。有研究显示^[33],放疗可能会增加免疫治疗效果,因此免疫治疗与放疗联合值得深入研究。一项关于食管鳞癌 nCRT 联合帕博利珠单抗的 II 期单臂实验显示^[34],纳入 28 例食管鳞癌患者中 26 例完成治疗后行手术治疗,其 pCR 率为 46.10%,最常见的不良反应是中性粒细胞减少和肝酶升高。同期,另一项 nCRT 联合纳武单抗治疗 II/III 期食管癌或食管胃结合部癌研究共纳入 16 例患者^[35],其中 15 例患者完成食管癌切除术,结果有 5 例患者达到 pCR,3 级毒副反应 2 例。此外,Ende T 等也进行了类似的研究^[36],上述研究均提示免疫治疗的使 pCR 率升高,但目前的研究结果大多为单中心、小样本、单臂研究,缺乏高质量前瞻性随机对照研究,免疫治疗在新辅助治疗中的效果值得期待。

7 总结

多学科联合的新辅助治疗模式可能会改善局部进展期食管癌患者的预后,但更多的问题随之而来。新兴的靶向治疗、免疫治疗不断冲击着传统治疗模式,未来食管癌治疗可能呈现一个综合治疗模式,但有必要针对食管癌患者制订个体化治疗方案,以提高治疗效果,改善预后,仍有必要开展更多大样本的前瞻性随机对照研究。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023–1075.
- [3] Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2019, 50(1): 12–20.
- [4] Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): CD001799.
- [5] Chan K, Saluja R, Delos SK, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis[J]. Int J Cancer, 2018, 143(2): 430–437.
- [6] Song Y, Tao G, Guo Q, et al. Survival benefit of surgery with radiotherapy vs surgery alone to patients with T₂₋₃N₀M₀ stage esophageal adenocarcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7 (16): 21347–21352.
- [7] Pang Q, Wei X, Zhang W, et al. Annual report of the esophageal cancer radiation group of the Department of Radiotherapy, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(18): 1156.
- [8] Wong C, Law S. Predictive factors in the evaluation of treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell cancer [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(S8): S773–S780.
- [9] Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study–JCOG9204 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (24): 4592–4596.
- [10] Ando N, Kato H, Igaki H, et al. 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 [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(1): 68–74.
- [11] Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(30): 5062–5067.
- [12] 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.
- [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] Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial[J]. BMC Cancer, 2011(11): 181.
- [15] Chan K, Saluja R, Delos SK, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis[J]. Int J Cancer, 2018, 143(2): 430–437.
- [16] 陈德河, 张邦明. 术前新辅助化疗联合手术切除治疗局部晚期食管癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2018, 10(4): 245–247.
- [17] 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.
- [18] 何纯, 贺云靖, 刘铮, 等. 食管癌根治术联合新辅助化疗治疗食管癌的疗效及对预后的影响 [J]. 癌症进展, 2019, 17(24): 2931–2934.
- [19] van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(22): 2074–2084.
- [20] Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781 [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7): 1086–1092.
- [21] Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCO 9901 [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(23): 2416–2422.
- [22] Deng HY, Wang WP, Wang YC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy? A comprehensive systematic review and meta-analysis of the options for neoadjuvant therapy for treating oesophageal cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 51(3): 421–431.
- [23] 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.
- [24] 郭旭峰, 叶波, 杨煜, 等. 局部进展期食管癌新辅助治疗后微创手术可行性分析的病例对照研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(3): 203–207.
- [25] Klevebro F, Alexandersson V, 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.
- [26] 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,2018,31(13):155.

[27]Pasquali S,Yim G,Vohra RS,et al.Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma[J].Ann Surg,2017,265(3):481-491.

[28]Jing SW,Qin JJ,Liu Q,et al.Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer:a meta-analysis [J].Future Oncology,2019,15(20):2413-2422.

[29]Xin Z,Ren Y,Yong H,et al.Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction:A meta-analysis based on clinical trials[J].PLoS One,2018,13(8):e0202185.

[30]Pucher PH,Rahman SA,Walker RC,et al.Outcomes and survival following neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus:Inverse propensity score weighted analysis [J].European Journal of Surgical Oncology,2020,46(12):2248-2256.

[31]Ruhstaller T,Thuss-Patience P,Hayoz S,et al.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)[J].Ann Oncol,2018,29(6):1386-1393.

[32]Lockhart AC,Reed CE,Decker PA,et al.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)[J].Ann Oncol,2014,25(5):1039-1044.

[33]Zhang W,Pang Q,Zhang X,et al.Programmed death-ligand 1 is prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma and is associated with epidermal growth factor receptor [J].Cancer Science,2017,108(4):590-597.

[34]Hong MH,Kim HR,Park SY,et al.A phase II trial of pre-operative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) [J].J Clin Oncol,2019,37(15):4027.

[35]Kelly RJ,Smith KN,Anagnostou V,et al.Neoadjuvant nivolumab plus concurrent chemoradiation in stage II/III esophageal/gastroesophageal junction cancer[J].Journal of Clinical Oncology,2019,37(4_suppl):142.

[36]Ende T,Clercq N,Henegouwen M,et al.A phase II feasibility trial of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with atezolizumab for resectable esophageal adenocarcinoma:The PERFECT trial [J].Journal of Clinical Oncology,2019,37(15_suppl):4045.

收稿日期:2021-07-20;修回日期:2021-08-05

编辑/肖婷婷