

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0046

• 专家论坛 •



陈克能 北京大学教授, 博士生导师; 北京大学肿瘤医院主任医师; 中国医师协会胸外科医师分会副会长; 北京医学会胸外科学分会副主任委员; 中国抗癌协会食管癌专业委员会候任主任委员; 中国抗癌协会纵隔肿瘤专业委员会副主任委员; 中国抗癌协会肺癌专业委员会委员; 中国抗癌协会肿瘤与营养专业委员会常委; 中国临床肿瘤学会纵隔肿瘤专家委员会副主任委员; 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会常委; 吴阶平医学基金会模拟医学部胸外科专业委员会副主任委员; 世界华人医师协会胸部肿瘤专业委员会副主任委员; 中国转化医学联盟胸部肿瘤外科副主任委员; 海峡两岸医药卫生交流协会胸外科专业委员会副主任委员; American Association for Thoracic Surgery (AATS) Active Member、Board Director; Fellow of Royal College of Surgeons of England (FRCS); 《中国肺癌杂志》《肿瘤防治研究》杂志和《肿瘤综合治疗电子杂志》副主编; *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (JTCVS)、*The Annals of Thoracic Surgery*和*Journal of Thoracic Disease*杂志编委。获国家科学技术进步二等奖1次、中华医学科技一等奖1次。

冷静看待食管癌保器官的热潮

陈克能

Take A Calm View on Heat Wave of Organ Preservation in Esophageal Cancer Treatment

CHEN Keneng

State Key Laboratory of Molecular Oncology, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Department of Thoracic Surgery, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Abstract: The esophagus plays an extremely important physiological function in human body, and esophageal cancer is a highly lethal disease among all the malignancies. Esophagectomy is still the main treatment for locally advanced esophageal cancer. Ensuring the efficacy of oncology plays a crucial role in exploring organ preservation in the treatment of esophageal cancer. We should always be aware of the inherent difficulties and potential harms of organ preservation for esophageal cancer treatment and seek a personalized and reasonable balance between ensuring cure and preserving organs, provide the best treatment design for esophageal cancer patients, to achieve maximum therapeutic effect without sacrificing the life quality of patients.

Key words: Esophageal cancer; Comprehensive treatment; Organ preservation

Funding: The Beijing Municipal Administration of Hospitals Special Fund for Digestive System Multidisciplinary Synergic Development (No. XXT018)

Competing interests: The author declares that he has no competing interests.

摘要: 食管担负着人体极其重要的生理功能, 食管癌是人类恶性肿瘤中恶性程度极高的肿瘤之一。外科手术仍是局部晚期食管癌治疗的主要手段。在探索食管癌保器官的道路上, 保证肿瘤学疗效占有

至关重要的地位。我们应清醒认识到食管癌保器官与生俱来的艰难险阻, 在食管癌保治愈和保器官之间寻求个体化的合理平衡, 为食管癌患者提供最好的治疗方案, 使患者获得最大的疗效, 为患者带来最好的生活质量。

关键词: 食管癌; 综合治疗; 保器官

中图分类号: R735.1

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2024-01-19; 修回日期: 2024-01-26

基金项目: 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心专项经费资助(XXT018)

作者单位: 100142 北京, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胸外一科, 分子肿瘤学全国重点实验室, 恶性肿瘤转化研究北京市重点实验室

作者简介: 陈克能(1963-), 男, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事肺癌、食管癌的临床和转化研究, E-mail: chenkeneng@bjmu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-3945-5777

0 引言

外科治疗实体癌的文字记录大体可追溯到1880年,随着“肿瘤是全身疾病”理念的确立,外科也由曾经的唯一可能治愈癌症的手段,历经以外科为主的综合治疗时代,直至今日理性的多学科治疗的新篇章。当代肿瘤外科学也进入了保功能/保器官的现代策略,食管癌外科在保器官的尝试中也取得了傲人的成就。目前,对食管表浅癌已摒弃了食管切除术这一传统治疗方式,成功建立了内镜下黏膜切除的治疗体系,完美达到了既治愈了食管癌,也保全了食管的终极追求。然而,手术切除仍然是进展期食管癌的主要治疗手段,甚至是不可替代的手段。如何在食管癌的治疗中平衡好保治愈和保器官这对矛盾,为患者提供最佳治疗,是每一个成熟食管癌多学科团队值得关注的问题,本文就此谈谈浅薄的认识。

1 食管癌保器官的缘由

1.1 食管切除术的高风险是保食管缘由的初级版

食管癌在我国的记载与甲骨文同代,远早于西医文字。我国以食管鳞状细胞癌为主,西方人群则以食管胃交界腺癌为主,每年世界上约有一半新发食管癌病例出现在中国。目前,全球范围内食管癌的发病率仍位列全部恶性肿瘤发病的第6位,食管癌的死亡率仍高居恶性肿瘤第4位^[1-2]。于生命而言,食管担负着极其重要的生理功能,因此,食管一旦患癌自然病程十分短暂,在食管切除手术问世以前,食管癌属于“不治之症”。20世纪30年代食管切除术治疗食管癌获得成功,彻底改变了食管癌的自然病程,手术挽救了大量患者的生命^[3-4]。但于治疗而言,食管的解剖位置十分隐蔽,手术极为困难,WHO长期以来将食管癌手术界定为高风险手术^[5],加之手术引起的一系列术后症状长期困扰着医患双方,促使人们在治愈食管癌的同时,不断探索保全食管这一重要器官的可能性。显然,食管癌保器官的语境首先出现在食管癌手术安全性较低的年代。然而,相较于食管癌“不治之症”的残酷事实,因手术疗效的无可替代,保器官取得的成就乏善可陈。在过去的时日里进展期食管癌的“保器官”治疗仅是个初级版的理想。

1.2 食管癌有效全身治疗不断涌现是保食管缘由的升级版

虽然,食管切除术救治了大量患者,单一外科治疗疗效不尽如人意的现实也受到了前所未有

的重视^[6]。为此,从上世纪开始,人们就在不断地探索以提高远期生存为目的的多学科综合治疗。历经了术后辅助放疗^[7]、术后辅助化疗^[8]失败的痛苦,体验了术前诱导放疗^[9]、术前诱导化疗^[10]微弱疗效的无助,才有了2012年CROSS研究^[11]和2018年NEOCRTEC5010研究^[12]术前同步放化疗的辉煌结果。在术前治疗的加持下,食管鳞癌的疗效有了根本改善,预计随着免疫治疗的加入,食管癌的综合治疗将会把食管癌的远期疗效推向新高。总之,当代食管癌远期疗效已不再由单纯手术决定,而是极大地依赖于多学科治疗的成熟。成熟多学科兴起,全身治疗疗效的进步引发的食管癌治疗保器官的热议,可谓是食管癌治疗“保器官的升级版的实践”。

2 食管癌保器官的尝试

如上所述,手术切除开启了食管癌的有效治疗,且长时间占据着食管癌治疗的主导地位。但随着放疗技术的进步及铂类药物的出现,全球范围内不断涌现出旨在替代食管切除术的化放疗实践,其中,以日本记载的数据最为翔实,现罗列如下。

2.1 保食管在I期食管癌的尝试

JCOG9708为II期单臂研究^[13],纳入I期(T1N0M0)食管鳞癌患者72例,5-氟尿嘧啶+顺铂同步放疗为初始治疗,对残留肿瘤或局部复发者行挽救性手术。全组临床完全缓解者(clinical complete response, cCR) 63例(87.5%, 95%CI: 77.6~94.1),因肿瘤残留行手术切除者6例,4年总生存率(overall survival, OS)和无疾病生存率(disease free survival, DFS)分别为80.5%(95%CI: 71.3~89.7)和68%(95%CI: 57.3~78.8)。JCOG0502^[14]在JCOG9708基础上比较了同步放疗(concurrent chemoradiotherapy, CRT)和手术的效果,纳入I期(T1N0M0)食管鳞癌患者368例,CRT组与手术组的5年OS分别为85.5%与86.5%(HR为1.05; 95%CI: 0.67~1.64),5年PFS分别为71.6%与81.7%,CRT组cCR为87.3%。表明CRT对早期食管癌能获得与手术相当的远期效果,并能使部分患者保全食管。

2.2 保食管在局部晚期食管癌治疗中的尝试

保食管在局部晚期食管癌治疗中的尝试始于对此类患者的新辅助治疗策略,2021年ASCO报道的CROC研究共纳入可手术进展期患者90例^[15],DCF方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)诱导化疗

3个周期后评价疗效，疗效达到cCR或ycT1N0者给予根治性CRT，其他患者行手术治疗。结果显示：CRT组的1年、3年PFS分别为89.8%、70.0%，OS分别为100%、83.7%。新辅助放化疗能够提供更高的cCR率，可能使部分患者保全器官。van der Wilk等^[16]从7项研究中筛出新辅助放化疗后cCR者788例，筛选出随机或倾向性评分匹配后的患者453例：积极监测者196例，立即手术者257例，生存分析显示，接受积极监测者的全因死亡风险为1.08（95% CI: 0.62~1.87, $P=0.75$ ），在包括所有患者的鳞癌亚组分析中，积极监测与手术OS相当。2023年ESMO公布了SANO研究^[17]结果：对于cCR者主动监测和手术OS、DFS均无统计学差异。

3 食管癌保器官面临的挑战

3.1 不要忘记今天食管外科的巨大进步

食管切除术历经百年，取得了巨大进步，外科医生几经努力，已经解决了技术本身安全性问题，表现在手术死亡率和并发症率的持续下降，手术安全性的大幅度提高，手术后生活质量的不断改善，患者舒适度体验不断攀升。食管手术已经不再是那个曾经创伤巨大、术后生活质量低下的手术。主要的技术进步包括：（1）食管癌治疗全程营养管理理念的持续推广，不断改善着患者全身情况；（2）“窄管胃食管化”技术的广泛接受，极大减轻了以反流为基础的术后消化-呼吸道症状；（3）胸腹腔镜/机器人食管切除术的普及，进一步降低了手术对患者的创伤；（4）术前分期手段不断加强，治疗前多学科仔细讨论带来了更精确的分期和由此制订的个体化的以术前治疗为主导的治疗策略，对淋巴结转移和合理清扫的临床意义的界定，促使人们对包括盲目三野淋巴结清扫术在内的扩大切除再次思考等。因此，食管癌治疗策略在权衡保治愈和保器官的选择中，切莫忘记食管外科的巨大进步。

3.2 诱导治疗后的病理完全缓解是成就也是挑战

病理完全缓解（pathological complete response, pCR）是食管癌以全身化疗或全身化疗和免疫治疗联合/不联合放疗的综合治疗后出现的术后病理对肿瘤消退的描述，是当代食管癌治疗取得的巨大成就。广义的pCR包含原发癌的完全消退、区域转移淋巴结的完全消退、食管以外器官组织潜在转移的完全消退、以及可能存在的循环肿瘤细胞的完全消退。无疑，pCR潜在表示着患者的彻底治愈。但是，严格来讲真正的pCR目前还只

是一个理论值，原因有二：其一，pCR目前主要用于对接受术前治疗者手术切除标本（原发瘤和淋巴结）彻底检查后镜下病理的表达，手术切除是其中的必须环节；其二，对血液微小残留病灶（minimal residual disease, MRD）的检查方法尚不成熟，目前也无可靠的参考数值，需要不断地探索更新更敏感的检测手段。无论目前临床实践中证实这一理论pCR有多么困难，我们都有理由相信，理论pCR真实存在于某些患者，是我们治疗食管癌的追梦。如上所述，pCR概念的出现是基于病理学专家对手术切除标本全面彻底的检查。因此，如何解读好术前治疗后食管肿瘤手术标本退缩（pCR、MPR）的临床意义，进而在术前筛选出术前诱导治疗已经治愈的患者，使一部分患者有可能避免手术，也是谈论保器官的基本前提，这才是临床急需解决的问题。换言之，也就是如何从cCR挑战pCR。为此，荷兰科学家设计了preSANO研究^[18]，试图用四个维度：PET-CT、食管腔内超声测量肿瘤厚度、食管超声内镜引导细针穿刺疑似淋巴结、bite-on-bite活检，将cCR无限的逼近术后pCR。该研究纳入术前放化疗后手术的患者207例，诱导放化疗完成后到手术前做二次肿瘤评估，以达到从cCR挑战pCR的目的。（1）在食管癌新辅助放化疗完成后4~6周进行第一次评估，对当时内镜不能通过者或内镜活检证实局部有残留的这部分患者，在无远处转移的前提下立即手术。（2）其余患者在术前治疗后12~14周进行第二次临床评估后再手术。将术前评估结果与最终术后病理中肿瘤残留>10%为比较标准（TRG3: 11%~50%；TRG4: >50%），术前常规活检和细针穿刺组假阴性率高达31%（8/26）；bite-on-bite活检组假阴性率降至10%（4/41）；超声内镜下肿瘤最大厚度测量判定假阴性率高达28%（11/39）；PET-CT对局部肿瘤的假阴性率达15%（6/41）。而PET-CT发现远处转移的准确性高达100%（18/18）。因此，笔者建议食管癌新辅助治疗后采用超声内镜及其引导的细针对可疑淋巴结或可疑局部残留病灶的穿刺、bite-on-bite活检进行局部肿瘤评估，PET-CT则用于检测远处转移。但事实证明即便这样，残留肿瘤漏诊率仍高达10%。李志刚等^[19-20]研究中的preSINO是在preSANO评估手段的基础上联合ctDNA辅助判断cCR和pCR，认为能够减少假阴性率4.9%~7.3%，进一步提高从cCR挑战pCR的准确性。

3.3 食管癌准确分期的困难与生俱来

随着胃镜普及和技术的不断改进,初诊食管癌患者的定性诊断已不再是临床难题。然而,食管癌的准确分期和治疗后的再分期仍然是困扰临床的巨大问题,有学者将几项前瞻双盲对照术前治疗的临床试验数据进行整合,将术前CT分期与术后病理分期作比较,发现分期符合率不到50%^[21]。食管癌常用术前分期手段包括:(1)超声内镜:对T分期的准确性、敏感性、特异性分别为48%~90%、58%~79%、30%~79%;对N分期的准确性、敏感性、特异性分别为51%~89%、41%~98%、4%~99%;(2)CT:对T分期的准确性、敏感性、特异性分别为33%~69%、51%~68%、69%~96%;对N分期的准确性、敏感性、特异性分别为38%~78%、50%~76%、75%~92%;(3)MR:对T分期的敏感性、特异性分别为48%~99%、42%~97%;对N分期的敏感性、特异性分别为32%~92%、57%~94%;(4)PET-CT:对N分期敏感性、特异性分别为19%~92%、83%~100%。不难看出,任何一种手段都难说满意,多维度取长补短、相互参考是当代食管癌分期的现状^[22-31]。食管癌分期不准确的原因包括:(1)肌性空腔脏器恶性肿瘤分期固有的难度;(2)食管比邻复杂且与周围没有天然解剖间隔的特有解剖;(3)食管多来源血液供应及无固定血液回流脉管尤其是多方向淋巴引流的特殊解剖;(4)食管癌分期未将病变长度作为一个考虑维度等。综上,不难理解食管癌术后再分期将面临着更大的挑战。

总之,食管癌远期疗效已不再由单纯手术决定,而是极大地依赖于多学科治疗的成熟。当今出现的诸多对食管癌有效的全身治疗,促成了层出不穷的术前治疗组合。在食管癌综合治疗把食管癌的远期疗效推向新高的同时,有学者预测,随着免疫治疗的加入,食管癌全身治疗后肿瘤pCR可高达50%^[32],使食管癌保食管的呼声也再次达到高峰,造就了preSANO、preSINO这些呼之欲出的术前治疗后从cCR挑战pCR,进而通过“Wait-and-see策略”,达到保食管目的“新策略”。但我们必须意识到食管癌准确分期的困难与生俱来,需要我们在保食管的路上不断探讨更精准的分期手段。我们也必须理解cCR挑战pCR的艰难历程,正如preSANO指出的那样,从cCR到pCR至少还有10%的漏诊率,从而使患者错失手术机会。更需要指出的是,今日之食管手术已不再是那个高死亡率、高并发症、低生活质量的危险手术。

利益冲突声明:

本文作者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.
- [2] Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, *et al.* Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012[J]. *Gut*, 2015, 64(3): 381-387.
- [3] Torek F. The first successful resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1913, 16(20): 1533.
- [4] Fujita H. Anesthesia of Torek's operation: the first successful resection of a cancer in the thoracic esophagus-an abridged translation of an essay in Japanese[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(2): 80-84.
- [5] Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(22): 2128-2137.
- [6] Zeng H, Zheng R, Guo Y, *et al.* Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930.
- [7] Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, *et al.* Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 173(2): 123-130.
- [8] Pouliquen X, Levard H, Hay JM, *et al.* 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research[J]. *Ann Surg*, 1996, 223(2): 127-133.
- [9] Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, *et al.* Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Oesophageal Cancer Collaborative Group[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (2): CD001799.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Kato H, Sato A, Fukuda H, *et al.* A Phase II Trial of

- Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708)[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(10): 638-643.
- [14] Kato K, Ito Y, Nozaki I, *et al.* Parallel-Group Controlled Trial of Surgery Versus Chemoradiotherapy in Patients With Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6): 1878-1886. e2.
- [15] Katada C, Hara H, Fujii H, *et al.* A phase II study of chemoselection with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as a strategy for organ preservation in patients with resectable esophageal cancer (CROC trial)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 4027.
- [16] van der Wilk BJ, Eyck BM, Hofstetter WL, *et al.* Chemoradiotherapy Followed by Active Surveillance Versus Standard Esophagectomy for Esophageal Cancer:A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(3): 467-476.
- [17] van der Wilk BJ, Eyck BM, Wijnhoven BPL, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus active surveillance for oesophageal cancer (SANO-trial): A phase-III stepped-wedge cluster randomised trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl 2): S1317.
- [18] Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, *et al.* Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 965-974.
- [19] Zhang X, Eyck BM, Yang Y, *et al.* Accuracy of detecting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma (preSINO trial): a prospective multicenter diagnostic cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 194.
- [20] Liu Z, Yang Y, Liu J, *et al.* Circulating tumor DNA (ctDNA) in predicting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 4044.
- [21] Yan Liu, Yi Wang, Antoine Iannesi, *et al.* The adjudication rates between readers in Blinded Independent Central Review (BICR) of advanced esophageal cancer trials with or without immune checkpoint initiators as first-line therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 4039.
- [22] Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, *et al.* Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer[J]. *Mol Imaging Biol*, 2005, 7(6): 422-430.
- [23] Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, *et al.* Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(4): 1152-1160.
- [24] de Gouw DJJM, Klarenbeek BR, Driessen M, *et al.* Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1156-1171.
- [25] Lee SL, Yadav P, Starekova J, *et al.* Diagnostic Performance of MRI for Esophageal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Radiology*, 2021, 299(3): 583-594.
- [26] Pellat A, Dohan A, Soyer P, *et al.* The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Esophageal Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1141.
- [27] van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, *et al.* Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18): 3805-3812.
- [28] Luo LN, He LJ, Gao XY, *et al.* Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158373.
- [29] Yang J, Luo GY, Liang RB, *et al.* Efficacy of Endoscopic Ultrasonography for Determining Clinical T Category for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Data From 1434 Surgical Cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 2075-2082.
- [30] Zhang X, Watson DI, Lally C, *et al.* Endoscopic ultrasound for preoperative staging of esophageal carcinoma[J]. *Surg Endosc*, 2005, 19(12): 1618-1621.
- [31] Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, *et al.* Clinical TNM staging for esophageal, gastric, and colorectal cancers in the era of neoadjuvant therapy: A systematic review of the literature[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 5(4): 404-418.
- [32] 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.

[编辑校对: 刘红武]