

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0065

• 专家论坛 •



王澜 主任医师,教授,医学博士,博士研究生导师,河北医科大学第四医院胸部放疗二科主任。中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放射治疗专家委员会委员,中国医疗保健国际交流促进会放射治疗学分会委员,河北省医学会放射肿瘤学分会第六届委员会候任主委,河北省临床肿瘤学会肿瘤放射治疗专家委员会候任主委,中华医学会放射肿瘤治疗学分会委员会第十届青年学组委员,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会第三届青委,河北省抗癌协会青年理事会常务青年理事,河北省抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会常务委员。主要致力于胸部恶性肿瘤放射治疗的临床与基础研究,发表论文70余篇,SCI 20余篇,获河北省科技进步二等奖三项,医学进步一等奖一项。《中国肿瘤临床》特约审稿专家,《医学参考报放射肿瘤治疗学》专刊第三届编委会编委。

免疫治疗时代背景下放疗在晚期食管癌中的应用进展

王澜

Progress of Research on Radiotherapy for Advanced Esophageal Cancer in the Era of Immunotherapy

WANG Lan

Department of Radiation Oncology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Abstract: Esophageal cancer is predominantly diagnosed at a locally advanced or distant metastasis stage in patients. Once the disease progresses to the advanced stage, its prognosis is poor, and the median overall survival time of patients receiving traditional chemotherapy is less than one year. Treatment with immune checkpoint inhibitors has provided new opportunities to patients with esophageal cancer and changed the previous treatment pattern. Chemotherapy combined with immunotherapy (PD-1 inhibitor) has become the standard first-line treatment for advanced esophageal cancer. However, chemotherapy combined with immunotherapy have been reported a median overall survival time of only 12.4-17.2 months for patients. Such a survival time remains insufficient to meet clinical needs. Combining systemic treatment with local treatment and seeking new comprehensive treatment models are important research directions for improving efficacy. This article reviews the research progress and prospects of radiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer.

Key words: Advanced esophageal cancer; Immunotherapy; Radiotherapy

Funding: Applicable Medical Tracking Project in Hebei Province (No. GZ2024076)

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

摘要: 食管癌确诊时中晚期患者居多,一旦疾病进展至晚期阶段,预后极差,既往传统方案化疗的患者中位总生存期不足一年。免疫检查点抑制剂治疗为食管癌患者带来新的契机,改变了既往治疗格局,目前化疗联合免疫治疗(PD-1抑制剂)已成为晚期食管癌的标准一线治疗,即便如此,晚期患者的中位总生存期也仅能达到12.4~17.2个月,仍不足以满足临床需求。在系统性治疗基础上联合局部治疗,寻求新的综合治疗模式是提高晚期食管癌疗效的重要研究方向。本文现就放疗在晚期食管癌中的研究进展和前景予以综述。

文现就放疗在晚期食管癌中的研究进展和前景予以综述。

关键词: 晚期食管癌; 免疫治疗; 放疗

中图分类号: R735.1

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2024-01-24; 修回日期: 2024-03-18

基金项目: 河北省适用医学跟踪项目(GZ2024076)

作者单位: 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院放疗科

作者简介: 王澜(1978-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事胸部恶性肿瘤放射治疗及综合治疗研究, E-mail: wlan2006@sina.com, ORCID: 0000-0003-0408-3336

0 引言

食管癌是消化系统最具侵袭性的恶性肿瘤之一，分别居全世界范围癌症发病率与死亡率第10位和第6位，而中国的食管癌疾病负担较重，其每年新发和死亡病例数均占全世界的半数以上^[1-2]。食管癌治疗疗效和预后均较差，非常重要的一个原因是起病隐匿，疾病早期往往无特异性症状，确诊时多数患者已进入局部区域进展阶段或远处转移阶段，治疗效果不佳。因此晚期食管癌的治疗策略优化及疗效提高是亟待解决的问题。本文就晚期食管癌的治疗现状及放疗在系统治疗支持下的应用前景予以综述。

1 化疗联合免疫检查点抑制剂治疗已成为晚期食管癌一线推荐方案

对于晚期食管癌，强调以系统性治疗为主的综合治疗。在免疫治疗前时代，以氟尿嘧啶联合顺铂或紫杉醇联合铂类为代表的两药联合方案是晚期食管癌的标准一线治疗方案，一旦疾病进展，可选择的二线治疗药物并不多（伊立替康、多西他赛等），并且二线化疗的有效率往往不足10%^[3-4]。即便在一线治疗数据中，以铂类为基础的标准化疗方案的中位总生存期亦不足一年^[5-6]。关于化疗方案的探索，一项日本的研究^[7]显示多西他赛、氟尿嘧啶联合顺铂（DCF）的三药方案可以为患者带来更好的疗效（有效率62%，中位总生存期11.1个月，中位无进展生存期5.8个月），但因其较重的不良反应，临床并未推广。除标准化疗外，目前在晚期食管癌中纳入指南推荐的药物还包括曲妥珠单抗、雷莫芦单抗、安罗替尼、阿帕替尼等，其中除曲妥珠单抗在HER2阳性的食管/食管胃结合部腺癌中被推荐与FP方案联合用作一线治疗外，其他药物因给患者带来的获益有限而仅作二线及以上治疗推荐。总体来讲，晚期食管癌的疗效数据不佳，可选药物有限，是困扰临床治疗的医学难题。

近年来，免疫检查点抑制剂（ICIs）为食管癌的治疗带来新的契机。首先在后线治疗领域，基于KEYNOTE-181（Ⅲ期）^[3]、ESCORT（Ⅲ期）^[4]及ATTRACTION-3（Ⅲ期）^[8]等研究的结果，PD-1抑制剂单药治疗被指南纳入晚期食管癌二线治疗Ⅰ级推荐（1A）。继之，随KEYNOTE-590^[9]、CHECKMATE-649^[10]等重磅研究结果公布，NCCN及CSCO食管癌诊疗指南迅速被改写，化疗联合免疫治疗已成为晚期食管癌的标准一线治疗方案。其中在全球多中心Ⅲ期随机试验KEYNOTE-590研究中，

共有749例食管及食管胃结合部癌患者入组，鳞癌占70%以上，转移性食管癌占比超过90%，帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗组显著提高总生存期（mOS: 12.4个月 vs. 9.8个月； $P < 0.0001$ ； $HR = 0.73$ ；95%CI: 0.62~0.86），其中PD-L1 CPS ≥ 10 的食管鳞癌中获益幅度相对较大（13.9个月 vs. 8.8个月； $P < 0.0001$ ； $HR = 0.57$ ；95%CI: 0.43~0.75）。在CHECKMATE-649研究中，纳武利尤单抗联合化疗对比单纯化疗也显著延长了PD-L1 CPS ≥ 5 患者的OS和PFS，达到了研究的两项主要终点。另纳武利尤单抗联合化疗在所有随机人群中也显示出具有显著统计学意义的OS获益。国家药品监督管理局因此批准纳武利尤单抗联合含氟尿嘧啶和铂类药物的方案用于一线治疗晚期胃癌、胃食管交界部癌或食管腺癌。随ESCORT-1st^[11]、JUPITER-06^[12]、ORIENT-16^[13]、ASTRUM-007^[14]、RATIONALE 306^[15]研究结果的公布，国产PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、信迪利单抗、斯鲁利单抗、替雷利珠单抗亦显示出其与化疗联合在晚期食管癌中的获益而被CSCO指南纳入Ⅰ级推荐。但即便应用化疗联合免疫治疗，患者生存数据的改善仍然非常有限，总体来讲，相较于单纯化疗，化免联合治疗为患者带来的中位PFS改善时间仅增加1~2个月，中位OS的改善仅增加3个月左右，目前化免联合治疗所能达到的mOS约为12.4~17.2个月，仍不能达到临床满意，存在免疫长拖尾效应的患者数量有限，多数患者仍然会出现短期内进展。对于这一瓶颈问题，临床亟需：（1）寻求与免疫治疗疗效相关的临床病理因素及生物标志物，建立生物预测模型，对疗效进行预判，筛选优势人群，避免无效治疗及不必要损伤，提高诊疗效能，节约医疗成本；（2）寻求更优的联合治疗策略，如在现有标准治疗基础上，对于选择性患者联合局部治疗（手术或放疗）以求获得更高的PFS及OS。例如，在局部晚期可切除食管癌优选新辅助治疗模式的探索中，我们可以看到，在原有标准放化疗基础上联合PD-1抑制剂新辅助治疗，可以为患者带来更高的pCR率，在PALACE-1研究^[16]中新辅助放化免联合治疗的pCR率为56%，是迄今所有新辅助治疗模式研究中pCR数据报道最高的一项，这一良好疗效也在后续开展的SCALE-1^[17]及NEOCRTEC1901^[18]研究中得以验证，两项研究所取得的pCR率分别为55%和50%，同时在SCALE-1研究中观察到新辅助放化免联合手术治疗为患者带来良好的近期生存结果，2年OS率及DFS率分别为78%和63.8%。

2 免疫治疗时代背景下放疗在晚期食管癌中的获益探索

在既往的研究中,有回顾性分析和小样本前瞻性研究显示在转移性食管癌的治疗中,放疗与化疗、靶向治疗联合具有治疗获益,但因循证医学证据级别有限,在当前的权威性指南,包括NCCN指南、CSCO食管癌诊疗指南及中国卫健委食管癌诊疗规范中,尚未确立放疗在晚期食管癌中的治疗地位。尽管如此,考虑到食管癌本身的疾病特征,在非手术治疗患者资料中,我们可以看到局部复发和持续进展始终为其治疗失败的主要模式^[19],并且由于食管原发病灶的进展,往往导致患者吞咽功能下降、进食梗阻、出血或穿孔而危及生命,而放疗对食管癌的局部区域性控制和生活质量改善尤为重要。因此对于晚期食管癌,在其系统治疗基础上,放疗介入对生存的获益价值、主要的适应症人群选择等有必要进一步研究。

2.1 晚期食管癌系统性治疗联合局部放疗的可能获益人群

晚期食管癌即远处转移性食管癌,在食管癌确诊人群中占比较大,同时也是异质性较大的一部分患者群体。但总体来讲,最有可能在全身联合局部治疗中获益的亚组群体应该是病变相对局限的患者,如区域外淋巴结转移、寡转移或局部区域性复发者。

目前晚期食管癌是否涵盖区域外转移淋巴结尚有争议。AJCC分期系统强调非区域性淋巴结转移的影响,将非区域性淋巴结转移与内脏转移病例等同对待,归属于M1即IV期。在第6版AJCC分期中,胸上段癌转移到锁骨上淋巴结,下段转移到腹腔淋巴结为M1a期,其他远处转移为M1b期,更新到第7及第8版分期后,AJCC对于M分期的界定则不再细分M1a和M1b,而是直接将两种情况合并归于M1期,认为胸上段癌锁骨上转移和胸下段癌腹腔动脉干淋巴结转移系远处转移。对于这一分期界定,也有学者持不同观点,国内外均有研究报告,锁骨上和腹腔动脉干淋巴结转移的预后优于实质脏器转移,认为胸段食管癌颈部淋巴结转移应归属于N而非M期。实际上,无论是否将区域外淋巴结转移归于M期,对于无实质脏器转移而仅有锁骨上或腹腔淋巴结转移的患者,在其整体治疗策略制定上将局部治疗放在一个更高的权重考量范围似乎更为合理。对于外科手术而言,三野淋巴结清扫技术日趋成熟,已有愈来愈多的锁骨上和腹腔动脉干

淋巴结转移患者得到长期生存,单纯的区域外淋巴结转移已不再是手术的绝对禁忌。对于放疗,依托于现代精准技术,亦能将区域外淋巴结涵盖在合理的照射野内而不明显增加放射性损伤,因此在中国食管癌放射治疗指南^[20]中,亦将胸段食管癌仅伴锁骨上或腹膜后淋巴结转移纳入根治性化疗/放疗范畴。

除区域外淋巴结转移分期界定的争议外,寡转移是近年在食管癌研究中被越来越多提及的概念。食管癌是具有较高转移倾向的恶性肿瘤,据报道^[21],发生转移时,约54.5%患者有3个及以上转移灶,23.9%患者有2个转移灶,21.6%患者只有1个转移灶,即有接近一半的患者在晚期阶段仍然为少转移灶(≤ 2 个)状态,值得对其优选的治疗模式进一步探讨。对于“寡转移”的概念,学界一般较一致地认定其为介于局限性和多发转移之间的过渡状态,但对于转移涉及的转移灶和器官的数量尚无统一界定,既往最常用的定义是单个实体转移器官^[22],或转移灶 ≤ 3 个^[23-24]或 ≤ 5 个^[25]。近期Kroese等^[26]通过对97篇文献的分析重新界定了寡转移性食管癌,即1个区域外淋巴结转移或1个脏器 ≤ 3 个转移灶被定义为食管癌的寡转移,具体到特定脏器为双叶肝转移灶 ≤ 3 个,单侧肺转移灶 ≤ 3 个,脑转移灶 ≤ 2 个或双侧肾上腺转移。

2.2 晚期食管癌免疫联合放疗研究进展

免疫检查点抑制剂治疗在晚期食管癌的一线治疗地位确立后,也有学者开展了进一步联合放疗是否可为患者带来获益的探讨。目前亟需解决的问题是需要明确究竟哪一亚组群体的患者更可能在系统性治疗联合局部放疗的方案中获益。2024年公布的ESO-Shanghai 13研究^[27]是一项开放标签的II期多中心研究,来自中国6个研究中心的104例寡转移性食管鳞癌(原发灶可控,转移部位1~4个)患者被随机分组,分别接受全身治疗联合局部放疗(53例)和单纯全身治疗(51例),两个组别中,分别有20例(38%)和23例(45%)患者系统治疗选择的是以免疫治疗为基础的药物方案,研究的主要观察终点为PFS,从结果来看全身治疗联合局部放疗在患者的PFS、OS和局部控制方面均取得了显著的治疗获益($P < 0.05$),两个组别的中位无进展生存期(mPFS)分别为15.3和6.4个月($P < 0.0001$),联合治疗组患者获益明显。从仅接受化疗的亚组患者来看,联合组与单纯全身治疗组的mPFS分别为12.0个月和3.4个月($P < 0.001$),在接受免疫治疗

的(亚组)患者中,联合组与单药组的mPFS分别为18.0个月和9.6个月($P=0.044$),即在免疫治疗基础上,联合局部治疗仍然能为患者带来显著获益,因此研究认为对于接受系统性治疗的寡转移性食管鳞癌,加入局部治疗可以显著提高患者无进展生存期。在2023年来自山东省肿瘤医院的一项回顾性分析^[28]中,研究者选择了86例寡转移性食管癌(1~5个转移部位),接受的是放疗同步或序贯以PD-1为基础的全身治疗,观察到mPFS为15.2个月,1年、2年PFS率分别为61.4%和26.7%,生存数据与ESO-Shanghai 13研究极为相似。另Zhao等^[29]还对一线化免失败的49例寡转移性食管鳞癌进行了二线伊立替康化疗联合卡瑞利珠单抗及低剂量局部放疗的尝试,研究得到的mPFS和mOS分别为6.9个月和12.8个月,全组的ORR为40.8%,DCR为75.5%,该治疗方案似乎可为这部分患者带来潜在的生存获益。从上述报道来看,寡转移性食管癌很可能是放疗联合化免治疗的一个重要适应证人群,但这样的治疗模式能否成为寡转移患者的标准治疗选择还需更多的研究尤其是Ⅲ期RCT研究的数据支持。

除对寡转移性人群的探索外,在2023年来自天津市肿瘤医院的一项回顾性分析^[30]中,研究者对127例转移性(45例,35.4%)和复发性(82例,64.6%)食管癌进行了免疫治疗联合/不联合放疗的观察,结果对于全组患者而言,联合或不联合放疗,患者的PFS和OS并无明显改善,两组生存数据无差异,但是对于局部区域性复发患者而言,联合组与单药组的mPFS分别为11.27个月和4.17个月($P=0.081$),两组的mOS分别为19.48个月和7.69个月($P=0.026$),联合组总生存状况明显优于单药组,并且联合组更多患者吞咽困难症状得到了改善(64% vs. 30%, $P=0.033$)。在另一项回顾性研究^[31]中,50例晚期食管癌患者接受了以信迪利单抗为基础的治疗,其中24例联合了局部放疗,联合组相较于单纯药物治疗组具有更高的CR率(25% vs. 3.8%, $P=0.031$)和1年OS率(85.9% vs. 53.2%, $P=0.020$),但该项研究涵盖了转移性和复发性食管癌,且有21例(42%)患者为非区域性淋巴结转移,放疗联合免疫治疗究竟在哪一部分患者中更具有获益价值其实并未可知。从有限的研究报道来看,在未经区分的晚期食管癌人群中,在系统治疗的基础上联合局部放疗是否能进一步带来生存获益仍不明确,似乎局部区域性复发患者更易于在联合治疗模式中获益,而单纯区域外淋巴结转移患者优

选的治疗模式仍缺乏研究报道。

在安全性方面,多数研究认为在全身治疗基础上联合局部放疗不明显增加重度不良反应发生率,如在ESO-Shanghai 13研究中,与单纯全身治疗组相比,联合治疗组仅增加了1~2级急性食管炎发生率(19% vs. 2%, $P=0.036$),而两组3级及以上的治疗相关不良事件发生率相近(47% vs. 41%, $P=0.538$),且最常见不良反应为白细胞减少和中性粒细胞减少,均为临床可控的安全性事件。为规避不良事件的发生,在联合治疗前亦应积极评估患者的风险因素,以预判或降低治疗过程中的并发症风险。

3 总结与展望

晚期食管癌人群基数大,异质性高,疗效不佳,是限制生存率提高的重要因素。化疗联合免疫治疗已成为晚期食管癌的标准一线治疗方案,但仍不足以满足临床治疗需求。在系统性治疗基础上联合局部治疗,寻求新的综合治疗模式是提高疗效的重要研究方向。寡转移性食管癌及局部区域复发性食管癌可能是全身治疗联合局部放疗的获益人群。这一联合模式能否成为标准治疗选择、放疗的加入时机及合理的剂量范围、分割模式等仍需临床进一步探索。

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, Abnet CC, Neale RE, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 335-349. e15.
- [3] Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(35): 4138-4148.
- [4] Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842.
- [5] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7): 855-883.
- [6] Liu Y, Ren Z, Yuan L, et al. Paclitaxel plus cisplatin vs. 5-fluorouracil plus cisplatin as first-line treatment for patients with

- advanced squamous cell esophageal cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10): 2345-2350.
- [7] Hironaka S, Tsubosa Y, Mizusawa J, *et al.* Phase I/II trial of 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil in metastatic esophageal cancer (JCOG0807)[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(9): 1189-1195.
- [8] Kato K, Cho BC, Takahashi M, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1506-1517.
- [9] Sun JM, Shen L, Shah MA, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771.
- [10] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40.
- [11] Luo H, Lu J, Bai Y, *et al.* Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(10): 916-925.
- [12] Wang ZX, Cui C, Yao J, *et al.* Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 277-288. e3.
- [13] Xu J, Jiang H, Pan Y, *et al.* Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(21): 2064-2074.
- [14] Song Y, Zhang B, Xin D, *et al.* First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 473-482.
- [15] Xu J, Kato K, Raymond E, *et al.* Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(5): 483-495.
- [16] 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.
- [17] Jiang N, Zhang J, Guo Z, *et al.* Short-course neoadjuvant radiotherapy combined with chemotherapy and toripalimab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (SCALE-1): a single-arm phase Ib clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(1): e008229.
- [18] Chen R, Liu Q, Li Q, *et al.* A phase II clinical trial of toripalimab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (NEOCRTEC-1901)[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 62: 102118.
- [19] Hingorani M, Dixit S, Johnson M, *et al.* Palliative Radiotherapy in the Presence of Well-Controlled Metastatic Disease after Initial Chemotherapy May Prolong Survival in Patients with Metastatic Esophageal and Gastric Cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4): 706-717.
- [20] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南(2023年版)[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2024, 51(1): 1-20. [Chinese Medical Doctor Association Radiation Oncologist Branch, Society of Radiation Oncology, Chinese Medical Association, Chinese Anti-Cancer Association tumor radiation therapy professional committee. Chinese Guidelines for Radiation Therapy of Esophageal Cancer (2023 edition)[J]. *Guo Ji Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2024, 51(1): 1-20.]
- [21] 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.
- [22] Jamel S, Tukanova K, Markar S. Detection and management of oligometastatic disease in oesophageal cancer and identification of prognostic factors: A systematic review[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(9): 741-749.
- [23] Chen Y, Cheng X, Song H, *et al.* Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for esophageal squamous cell cancer patients presenting with oligometastases[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(4): 1536-1545.
- [24] Liu Q, Zhu Z, Chen Y, *et al.* Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Oligometastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(3): 707-715.
- [25] Schizas D, Mylonas KS, Kapsampelis P, *et al.* Patients undergoing surgery for oligometastatic oesophageal cancer survive for more than 2 years: bootstrapping systematic review data[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020, 31(3): 299-304.
- [26] Kroese TE, van Laarhoven HWM, Nilsson M, *et al.* Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 166: 254-269.
- [27] Liu Q, Chen J, Lin Y, *et al.* Systemic therapy with or without local intervention for oligometastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESO-Shanghai 13): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(1): 45-55.
- [28] Duan Y, Qin W, Yang L, *et al.* Safety and Efficacy of Concurrent or Sequential Radiotherapy Plus (PD-1) Inhibitors in Oligometastatic Esophageal Cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2023, 15: 55-65.
- [29] Zhao W, Ke S, Cai X, *et al.* Radiotherapy plus camrelizumab and irinotecan for oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma patients after first-line immunotherapy plus chemotherapy failure: An open-label, single-arm, phase II trial[J]. *Radiother Oncol*, 2023, 184: 109679.
- [30] Wu X, Li Y, Zhang K, *et al.* Immunotherapy with or without radiotherapy for metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma: A real-world study[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2022, 38: 130-137.
- [31] Wang C, Wang C, Jin L, *et al.* Real-World Efficacy and Safety of Sintilimab-Based Regimens against Advanced Esophageal Cancer: A Single-Center Retrospective Observational Study[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 7331687.