

食管癌新辅助免疫治疗的研究进展综述

盛明建, 陈力*

重庆医科大学附属第一医院胸心外科, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

食管癌是全球第六大癌症死亡原因, 严重威胁着人类健康。在我国, 大多数的食管恶性肿瘤病理组织学类型为鳞癌。由于大多数食管恶性肿瘤患者被诊断时已经处于晚期或转移状态, 传统治疗(包括手术、化疗和放疗)的疗效有限, 导致食管癌治疗效果上仍未令人满意, 食管恶性肿瘤的5年生存率仍有很大的提高空间, 这也迫切的需要我们探索新的治疗方法。现如今以PD-1/PDL-1为代表的新辅助免疫治疗联合化疗的方案, 已显示出治疗食管癌的潜力, 新辅助免疫治疗联合化疗后疗效的准确预测对于为食管鳞状细胞癌量身定制患者治疗至关重要。然而, 对于食管癌生存的研究所需的随访时间较长, 此次研究无法完整实现, 因而选取短期疗效作为新辅助免疫治疗联合化疗后疗效评价指标, 在疗效与安全性分析中显示出令人鼓舞的结果。因此, 本文综述了短期疗效效果在食管癌新辅助治疗中的研究应用。

关键词

局部晚期食管癌, 新辅助治疗, 病理完全缓解, 客观缓解率

Review of Research Progress in Neoadjuvant Immunotherapy for Esophageal Cancer

Mingjian Sheng, Li Chen*

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

Esophageal cancer ranks as the sixth leading cause of cancer deaths worldwide, posing a serious

*通讯作者。

文章引用: 盛明建, 陈力. 食管癌新辅助免疫治疗的研究进展综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 191-197.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641240

threat to human health. In China, the predominant histological type of malignant esophageal tumors is squamous cell carcinoma. Since most patients are diagnosed at an advanced or metastatic stage, traditional treatments—including surgery, chemotherapy, and radiotherapy—yield limited efficacy. Consequently, treatment outcomes remain unsatisfactory, and the five-year survival rate for esophageal malignancies has significant room for improvement, urgently necessitating the exploration of novel therapeutic approaches. Currently, neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy, represented by PD-1/PD-L1 inhibitors, has demonstrated potential for treating esophageal cancer. Accurate prediction of treatment efficacy following neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy is crucial for tailoring patient treatment for esophageal squamous cell carcinoma. However, the extended follow-up period required for esophageal cancer survival studies precludes full realization in this investigation. Consequently, short-term efficacy was selected as the outcome measure for evaluating the combination of neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy, yielding encouraging results in both efficacy and safety analyses. This review therefore summarizes the application of short-term efficacy outcomes in neoadjuvant treatment for esophageal cancer.

Keywords

Locally Advanced Esophageal Cancer, Neoadjuvant Therapy, Pathologic Complete Response, Objective Response Rate

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

食管癌是全球第八常见癌症类型,也是癌症死亡的第六大原因。食管癌具有高死亡率、诊断时预后较差以及因地区而异的变异性的特点。食管癌的主要病理类型主要是腺癌及鳞状细胞癌。在亚洲大多数食管恶性肿瘤为鳞状细胞癌,其中,我国食管癌主要的风险因素包括低社会经济地位、吸烟、酒精、热饮和亚硝胺的摄入。关于食管癌,风险因素包括胃食管反流疾病、肥胖和烟草摄入[1][2]。并且食管癌由于诊断较晚,历来预后较差。对于食管癌的预防及治疗显得尤为重要。此综述主要对于食管癌的治疗进行探讨。

传统食管癌治疗方案包括手术、放疗、化疗和靶向治疗,但是对于食管癌的治疗效果难以令人满意。随着医疗水平的发展与进步,免疫治疗逐渐走入我们的视野,免疫检查点抑制剂(ICI),尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂,已成为多种癌症的变革性疗法。多项免疫治疗临床研究聚焦食管癌,显示针对 ICI 的治疗显著提高了食管癌患者的生存率,于此同时新辅助免疫治疗联合化疗后疗效的准确预测对于为食管鳞状细胞癌量身定制患者治疗意义重大[3]-[6]。免疫检查点抑制剂是通过针对 T 细胞进行调节的癌症治疗策略,其机制主要涉及阻断 PD-1 和 PD-L1 的结合,促进肿瘤内 T 细胞的活化和增殖,增强 T 细胞的杀肿瘤效果,并增强人体的抗肿瘤免疫[7][8]。一些 III 期的临床研究表明新辅助化疗联合免疫治疗相对于单纯新辅助化疗可以明显的提高局晚期食管恶性肿瘤的 pCR 率,并强调了新辅助化疗联合免疫治疗在局晚期食管癌患者中的临床和安全性前景良好,新辅助化疗联合免疫治疗在食管癌的治疗中有着巨大潜力[9]。本综述将对新辅助化疗联合免疫治疗在局部晚期食管癌中的应用进行探讨。

2. 免疫检查点抑制剂的作用原理

免疫检查点是机体维持免疫耐受、防止自身免疫反应的关键负反馈调节分子。PD-1/PD-L1 在肿瘤的免疫逃逸过程中发挥着重要的作用,参与者人体的免疫平衡以及免疫耐受。肿瘤细胞通过高表达 PD-L1,

与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 传递抑制信号, 诱导 T 细胞耗竭、凋亡, 从而实现“免疫逃逸”。新辅助免疫治疗利用 PD-1/PD-L1 抑制剂阻断该通路, 恢复耗竭 T 细胞的杀伤功能, 激活机体抗肿瘤免疫应答。

3. 免疫检查点抑制剂单药新辅助治疗

既往临床研究评估了免疫治疗单药用于可切除食管癌的新辅助治疗, 旨在评估其安全性和初步疗效。2023 年谭黎杰教授团队评估阿得贝利单抗单药用于新辅助治疗在可切除食管鳞状细胞癌中的安全性和初步疗效的研究, 该研究显示纳入 25 人且成功手术, 主要病理反应(MPR)率为 24%, 病理完全反应(pCR)率为 8%。常见的治疗相关不良事件为厌食症(32%)和疲劳(16%), 且无三级及以上不良事件。结果显示单药用于新辅助治疗具有一定的疗效, 该安全性可接受。研究为免疫治疗在围手术期的应用治疗策略提供了一定的依据[10]。免疫检查点抑制剂, 单药治疗的病理完全缓解率由上可见较低, 提示对于大多数食管癌患者, 免疫单药可能不足以产生强大的抗肿瘤效应, 需要进一步探索局部晚期食管癌的新辅助治疗方案。总体而言, 免疫单药新辅助治疗的探索为后续联合策略的开发提供了重要的安全性和可行性数据, 但其有限的缓解率促使研究焦点转向了联合治疗模式。

4. 新辅助化疗联合免疫治疗应用

目前, 已有相关研究表明, 在局部晚期食管癌的治疗中, 新辅助化疗联合免疫治疗可以结合化疗和免疫治疗的优势, 相对于单独的治疗更能有效的控制肿瘤的生长与扩散。为后续手术治疗创造更有利的条件。

2022 年福建医科大学胸外科团队进行了关于帕博利珠单抗与化疗联合治疗局部晚期食管癌的临床研究, 共纳入 39 名患者, 22 名患者接受根治手术, 全部实现 R0 切除。主要病理反应(MPR)率为 68.2%, 病理完全反应(pCR)率为 45.5%。严重不良事件(AE)(等级 ≥ 3)的发生率为 15.4%。显示出了帕博利珠单抗与化疗应用于局部晚期且可能切除的 ESCC, 高手术转化率、MPR、pCR 和 R0 切除率, 且不良事件可接受[11]。

2024 年哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胸外科团队进行了一个关于局部晚期食管癌的行卡瑞利珠单抗联合化疗的疗效的研究, 该研究纳入了 75 名 IIa 至 IIIb 期局部晚期食管癌患者, 其中 45 个患者(60%)接受两周期治疗, 18 个患者(24%)接受三周期治疗, 10 个患者(13.3%)接受四周期新辅助治疗。结果显示, 62 名患者(82.7%)接受手术。患者 pCR 率为 27.4%, MPR 率为 45.2%, ORR 率为 48.4%接受手术的患者均实现了 R0 切除。新辅助药卡瑞利珠单抗联合化疗, 在局部晚期食管癌中表现良好疗效, 安全性可控[12]。2024 年安徽医科大学第一附属医院胸外科团队发表了卡瑞利珠单抗与化疗联合用于术前新辅助治疗的安全性和疗效研究结果, 研究共纳入 45 例局部晚期食管鳞癌患者, 其中 30 例患者接受手术治疗, 研究结果显示 pCR 率为 33.3%; MPR 发生率为 46.7%。所有患者在治疗后均成功出院。该研究结果表明, 卡瑞利珠单抗与化疗结合作为局部晚期可切除 ESCC 患者的术前新辅助疗法, 具有有前景的疗效, 且安全性可接受[13]。目前卡瑞利珠单抗已有研究表明其疗效、安全性等均被证实可接受可控, 并且在临床上应用越来越普遍, 对于食管癌的治疗具有较好的前景。

2024 年北京协和医院以替雷利珠单抗配合四个周期的新辅助化疗方案进行研究, 研究共计 30 名局部晚期食管癌患者。25 名患者完成新辅助化疗免疫治疗并接受手术。研究结果显示, 在手术患者中, 显示出 96%城中实现了 R0 切除, 其结果显示出肿瘤切除的完整性。同时 pCR 和 MPR 的发病率分别为 44% 和 52%。但是, 值得注意的是 43.3%的患者经历了严重(3~4 级)治疗相关不良事件, 5 名患者发展为严重免疫相关不良事件。总之, 围手术期替雷利珠单抗与新辅助化疗的结合已实现了令人鼓舞的 pCR 率, 具有可观的临床疗效和可控的安全性[14]。

5. 免疫联合放化疗新辅助治疗

在传统新辅助放化疗基础上加入免疫治疗, 是另一种极具潜力的强化策略, 旨在进一步提高病理缓解率。传统新辅助放化疗(nCRT)已是局部晚期食管癌的标准治疗之一, 但仍有相当比例患者无法达到病理完全缓解。既往相关研究, 李承乾等对术前使用帕博利珠单抗联合新辅助放化疗治疗可切除食管鳞状细胞癌的疗效进行了研究, 该实验入组 20 名局部晚期食管癌患者, 均接受了术前帕博利珠单抗联合新辅助放化疗治疗。13 例患者(13/20, 65%)出现 III 级及以上不良事件, 其中 1 例为 V 级不良事件。最常见的 III 级不良事件为淋巴减少症(12/13, 92%)。在治疗后 4~9 周内, 有 18 名患者接受了手术, PCR 率为 55.6% [15]。在标准新辅助放化疗基础上增加免疫检查点抑制剂后, 食管切除术仍然是安全可行的, 并未显著增加术后主要并发症(如肺部或吻合口并发症)的风险。这些初步结果令人鼓舞, 仍需更大规模的前瞻性随机对照试验来进一步明确。

6. 疗效预测生物标志物探索

目前, 临床治疗的指南推荐的食管癌的新辅助治疗的方式主要包括新辅助化疗和新辅助放化疗。新辅助化疗后的临床疗效相对较低, 而同步放疗伴随相关不良反应较大导致在临床上治疗效果较差。免疫治疗作为一种全身治疗手段, 和化疗可能存在协同作用, 目前免疫治疗联合化疗已在食管癌中有显著的近期疗效中有显著体现[16][17]。术前新辅助、手术和术后放化疗都是食管癌常用的治疗方式。对于一些早期的食管癌患者可以通过内窥镜治疗, 而局部晚期的食管癌患者通常先行新辅助治疗, 然后再评估是否进行手术治疗等。其中, 免疫治疗联合术前化疗, 可能提高肿瘤的反应性。在患者经过新辅助化疗联合免疫治疗后又提高了患者的预后生存。但是, 值得思考的是, 只有有限范围的食管癌患者可以从联合治疗中获益。因此, 确定可行的生物标志物以区分对该治疗方案的反应者和无反应者至关重要。且近期研究显示多种免疫治疗生物标志物, 如肿瘤突变负荷, 越来越多的证据表明, 外周血生物标志物, 如外泌肿瘤 DNA、游离 DNA、外周血中在细胞生理功能中扮演“执行”角色的蛋白质检测, 可能为表征肿瘤免疫微环境提供大量信息[18]。在食管癌新辅助免疫治疗过程中, 利用临床、影像及病理指标进行早期反应评估, 对于及时识别应答者与无应答者、实现个体化治疗调整至关重要。例如, 在非小细胞肺癌的免疫治疗中, 研究已经致力于构建综合预测模型。虽然具体模型细节未在给定文献中展开, 但此类模型通常整合了治疗方案类型、影像学应答(如 RECIST 标准评估)、临床分期变化等多个维度。其核心目标是能够在治疗早期, 甚至在病理结果出来之前, 有效区分可能达到病理完全缓解(pCR)的患者。构建一个整合治疗前生物标志物、治疗早期影像学变化、以及可能的中期活检结果的综合预测模型, 是我们目前值得探索的一个方向。这样的模型有望实现较高的预测准确性, 从而早期识别出可能从当前治疗方案中获益有限的患者, 为其转向其他治疗策略提供决策依据, 最终改善整体治疗结局[19]。

7. 手术时机

局部晚期食管癌的管理指南包括先进行新辅助化疗后进行手术, 关于最佳手术时机仍有争议。尽管新辅助治疗是治疗局部晚期食管癌可改善患者预后。新辅助化疗与食管切除术之间的时间间隔存在差异, 许多研究采用 8 周的截止时间[20]-[22]。新辅助免疫联合化疗之后手术时机的选择, 有相关研究结果表明, 无论手术安排在早期还是延迟进行, 患者在总生存期(OS)、病理学完全缓解率(pCR)、R0 切除率以及肺部或其他主要并发症的发生率方面, 均未观察到显著差异。然而, 也有相关研究表明, 延迟手术可能会增加吻合口相关并发症的风险。因此, 当前推荐接受新辅助免疫联合化疗的患者, 应在治疗结束后 3 至 6 周内完成手术[23]-[25]。因此, 对于新辅助化疗后食管切除术的最佳时机仍有争议, 目前, 在新辅助放化疗联合免疫治疗的临床实践中, 手术时机通常安排在治疗结束后的 4 至 8 周。这一窗口期的设定, 主

要是为了在肿瘤控制效果与手术安全性之间找到一个相对理想的平衡点[26][27]。不过, 围绕何时手术最为合适, 目前临床上仍有两点需要关注。首先, 若手术延迟过长, 存在肿瘤细胞在放疗后发生加速克隆性再生的潜在风险。放射治疗虽能有效杀灭肿瘤, 但也可可能诱导残余肿瘤细胞的再群体化, 从而削弱新辅助治疗的效果。其次, 是放疗后可能引发的组织纤维化。随着放疗结束后的时间推移, 局部组织可能逐渐出现纤维化改变, 表现为组织层次不清、弹性下降, 甚至形成致密粘连。这些变化会直接增加手术剥离的难度, 尤其是在微创手术中, 可能会影响操作的精准度和安全性。因此, 在制定新辅助治疗后的手术时机时, 需在控制肿瘤复发风险与降低手术操作难度之间进行审慎权衡, 以实现个体化、精准化的治疗决策。目前关于新辅助免疫治疗联合化疗最佳手术时机的研究较少, 随访时间较短, 有待进一步积累大样本或前瞻性研究证据来评估时间间隔对于预后和安全性的影响。

8. 总结

食管癌的治疗是一个综合治疗的过程, 对于部分先经新辅助化疗联合免疫治疗且手术的患者是否需要进一步辅助治疗以及治疗方案, 目前还仍然需要进一步探索, 需要临床结合患者手术和病理情况以及新辅助治疗的方案和疗效来综合评估进行个性化治疗。对于免疫治疗在辅助和围手术期环境中的确切获益尚未完全确立, 值得我们进一步探索[28]-[30]。

治疗可切除食管癌或肺癌患者的方法正在发生变化。限制患者发病率和优化手术前肿瘤治疗的努力日益被推进, 随着肿瘤生物学和长期药理作用机制的明朗, 我们有了更好的方向去探索。在新辅助治疗领域, 免疫治疗应用于食管癌改变了其治疗策略。其凭借显著的疗效突破与丰富的联合策略, 已经成为临床探索的新方向。相较于传统单一手术, 新辅助免疫治疗在改善局部晚期食管癌患者预后及生存质量方面, 彰显出难以替代的临床优势。这一治疗方案不仅体现在病理缓解率的显著提升, 更在于它推动了治疗理念从单纯“切除肿瘤”向“系统重塑肿瘤微环境以获取长期获益”的深刻转变。当前临床实践的成功, 是多学科团队对免疫相关不良事件的精细管理与手术时机的精准把握, 这体现了现代肿瘤治疗中“疗效”与“安全”并重的平衡艺术。

然而, 新的治疗方案虽然为治疗食管癌带来了显著的益处, 但围绕其使用的争议也始终存在。在当前的综述研究中关注了相关治疗方案疗效以及严重不良事件的发生率, 以及相关治疗疗效的生物标志物的探究, 提供了治疗以及精准预测疗效的参考。这些探索与精进, 是为患者提供更趋完善的临床获益, 即在确保治疗安全性的基础上, 进一步拓展疗效的边界。展望未来, 目前食管癌治疗的领域面临的挑战与机遇并存。现仍需要的 III 期研究数据以确证免疫治疗在围手术期的长期生存获益, 夯实其根治性潜力。最佳联合策略(如双免、免疫联合靶向或放疗等)仍需深入探索, 以惠及更广泛的人群。对于达到病理完全缓解的患者, 器官保留策略虽充满吸引力, 但其风险与获益需在前瞻性临床试验中严格验证。未来的研究重心应逐步转向由生物标志物驱动的精准确试验设计。最终目标在于, 通过持续优化治疗模式, 构建一个覆盖围手术期的精准、动态、个体化治疗闭环, 从而最大限度提升食管癌患者的长期生存率与生活质量, 真正实现从“技术性可切除”到“生物学可治愈”的根本性跨越。

参考文献

- [1] Uhlenhopp, D.J., Then, E.O., Sunkara, T. and Gaduputi, V. (2020) Epidemiology of Esophageal Cancer: Update in Global Trends, Etiology and Risk Factors. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **13**, 1010-1021. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>
- [2] Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M. and Bray, F. (2020) Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer, 557-567.
- [3] Zhou, X., Ren, T., Zan, H., Hua, C. and Guo, X. (2022) Novel Immune Checkpoints in Esophageal Cancer: From Biomarkers to Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 864202.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864202>
- [4] He, Y., Li, D., Shan, B., Liang, D., Shi, J., Chen, W., *et al.* (2019) Incidence and Mortality of Esophagus Cancer in China, 2008-2012. *Chinese Journal of Cancer Research*, **31**, 426-434. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.03.04>
- [5] Zhang, Z., Luo, T., Yan, M., Shen, H., Tao, K., Zeng, J., *et al.* (2025) Voxel-Level Radiomics and Deep Learning for Predicting Pathologic Complete Response in Esophageal Squamous Cell Carcinoma after Neoadjuvant Immunotherapy and Chemotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **13**, e011149. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-011149>
- [6] Zhang, Y., Chen, J., Yu, F., Zhang, W. and Zhong, Y. (2025) Neoadjuvant Chemotherapy with or without PD-1/PD-L1 Inhibitors in Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *BMC Gastroenterology*, **25**, Article No. 416. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-04030-7>
- [7] Zhang, Y., Yang, Y., Chen, Y., Lin, W., Chen, X., Liu, J., *et al.* (2022) PD-L1: Biological Mechanism, Function, and Immunotherapy in Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1060497. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1060497>
- [8] Wang, X., Liu, X., Dai, H. and Jia, J. (2024) Association of Lymphocyte Subsets with the Efficacy and Prognosis of PD-1 Inhibitor Therapy in Advanced Gastric Cancer: Results from a Monocentric Retrospective Study. *BMC Gastroenterology*, **24**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03168-0>
- [9] Qin, J., Xue, L., Hao, A., Guo, X., Jiang, T., Ni, Y., *et al.* (2024) Neoadjuvant Chemotherapy with or without Camrelizumab in Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The Randomized Phase 3 ESCORT-NEO/NCCES01 Trial. *Nature Medicine*, **30**, 2549-2557. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03064-w>
- [10] Yin, J., Yuan, J., Li, Y., Fang, Y., Wang, R., Jiao, H., *et al.* (2023) Neoadjuvant Adebrelimab in Locally Advanced Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Phase 1b Trial. *Nature Medicine*, **29**, 2068-2078. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02469-3>
- [11] Lin, W., Huang, Y., Zhu, L., Li, W., Zhao, L., Pan, X., *et al.* (2022) Pembrolizumab Combined with Paclitaxel and Platinum as Induction Therapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective, Single-Center, Three-Arm Study. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 2758-2768. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-1196>
- [12] Yang, Y., Zhang, J., Meng, H., Ling, X., Wang, X., Xin, Y., *et al.* (2023) Neoadjuvant Camrelizumab Combined with Paclitaxel and Nedaplatin for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase 2 Study (Cohort Study). *International Journal of Surgery*, **110**, 1430-1440. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000000978>
- [13] Kang, N., Zheng, H., Hu, J., Cui, K., Si, P. and Ge, W. (2023) Camrelizumab in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable Locally Advanced Esophageal Squamous Carcinoma Cancer: Results from a Retrospective Study. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **40**, 291-295. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12793>
- [14] Zhou, N., Hua, Y., Ge, Y., Wang, Q., Wang, C., He, J., *et al.* (2024) Perioperative Tislelizumab with Four Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Study. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1482005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1482005>
- [15] Li, C., Zhao, S., Zheng, Y., Han, Y., Chen, X., Cheng, Z., *et al.* (2021) Preoperative Pembrolizumab Combined with Chemoradiotherapy for Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (PALACE-1). *European Journal of Cancer*, **144**, 232-241. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.039>
- [16] Wang, H.H., de Heer, E.C., Hulshoff, J.B., Kats-Ugurlu, G., Burgerhof, J.G.M., van Etten, B., *et al.* (2020) Effect of Extending the Original CROSS Criteria on Tumor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients: A National Multicenter Cohort Analysis: HH Wang *et al.* *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 3951-3960. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09372-y>
- [17] Tang, H., Wang, H., Fang, Y., Zhu, J.Y., Yin, J., Shen, Y.X., *et al.* (2023) Neoadjuvant Chemoradiotherapy versus Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Minimally Invasive Esophagectomy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Multicenter Randomized Clinical Trial. *Annals of Oncology*, **34**, 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.508>
- [18] Gao, M., Wu, X., Jiao, X., Hu, Y., Wang, Y., Zhuo, N., *et al.* (2024) Prognostic and Predictive Value of Angiogenesis-Associated Serum Proteins for Immunotherapy in Esophageal Cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **12**, e006616. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006616>
- [19] Ricciuti, B., Wang, X., Alessi, J.V., Rizvi, H., Mahadevan, N.R., Li, Y.Y., *et al.* (2022) Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers with Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes of PD-L1 Blockade across PD-L1 Expression Levels. *JAMA Oncology*, **8**, 1160-1168. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1981>
- [20] Walsh, T.N., Grennell, M., Mansoor, S. and Kelly, A. (2002) Neoadjuvant Treatment of Advanced Stage Esophageal Adenocarcinoma Increases Survival. *Diseases of the Esophagus*, **15**, 121-124. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2002.00214.x>
- [21] Sjoquist, K.M., Burmeister, B.H., Smithers, B.M., Zalcberg, J.R., Simes, R.J., Barbour, A., *et al.* (2011) Survival after

- Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for Resectable Oesophageal Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*, **12**, 681-692. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70142-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70142-5)
- [22] Franko, J. and McAvoy, S. (2018) Timing of Esophagectomy after Neoadjuvant Chemoradiation Treatment in Squamous Cell Carcinoma. *Surgery*, **164**, 455-459. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.026>
- [23] Karthyarth, M.N., Mathew, A., Ramachandra, D., Goyal, A., Yadav, N.K., Reddy, K.M.R., *et al.* (2023). Early versus Delayed Surgery Following Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Esophagus*, **20**, 390-401. <https://doi.org/10.1007/s10388-023-00989-y>
- [24] Zhang, Z., Ye, J., Li, H., Gu, D., Du, M., Ai, D., *et al.* (2022) Neoadjuvant Sintilimab and Chemotherapy in Patients with Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Prospective, Single-Arm, Phase 2 Trial. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1031171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031171>
- [25] Shang, X., Zhao, G., Liang, F., Zhang, C., Zhang, W., Liu, L., *et al.* (2022) Safety and Effectiveness of Pembrolizumab Combined with Paclitaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy Followed by Surgery for Locally Advanced Resectable (Stage III) Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Study Protocol for a Prospective, Single-Arm, Single-Center, Open-Label, Phase-II Trial (keystone-001). *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 229. <https://doi.org/10.21037/atm-22-513>
- [26] Yang, G., Hong, Y., Zhang, X., Zeng, C., Tan, L. and Zhang, X. (2024) Impact of the Interval between Neoadjuvant Immunotherapy and Surgery on Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC): A Real-World Study. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **73**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03787-2>
- [27] Liu, J., Zhu, L., Huang, X., Lu, Z., Wang, Y., Yang, Y., *et al.* (2024) Does the Time Interval from Neoadjuvant Camrelizumab Combined with Chemotherapy to Surgery Affect Outcomes for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma? *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05696-4>
- [28] Kelly, R.J., Ajani, J.A., Kuzdzal, J., Zander, T., Van Cutsem, E., Piessen, G., *et al.* (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1191-1203. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032125>
- [29] Park, S., Sun, J., Choi, Y., Oh, D., Kim, H.K., Lee, T., *et al.* (2022) Adjuvant Durvalumab for Esophageal Squamous Cell Carcinoma after Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Phase II Study. *ESMO Open*, **7**, Article ID: 100385. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100385>
- [30] Li, J.J., Rogers, J.E., Waters, R.E., Gan, Q., Blum Murphy, M. and Ajani, J.A. (2025) Evolution of Therapeutics for Locally Advanced Upper Gastrointestinal Adenocarcinoma. *Cancers*, **17**, Article No. 1307. <https://doi.org/10.3390/cancers17081307>