

中国可切除食管癌围手术期诊疗实践指南 (2023 版)

国家癌症中心 中国医师协会胸外科医师分会 中华医学会胸心血管外科学分会
国际食管疾病学会中国分会

通信作者: 李印, 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和
医学院肿瘤医院胸外科, 北京 100021, Email: liyin@cicams.ac.cn

【摘要】 外科治疗的规范性关乎我国食管癌的总疗效, 然而国内尚缺乏以食管外科专业为主要内容的诊疗指南。由国家癌症中心牵头组织中国医师协会胸外科医师分会、中华医学会胸心血管外科学分会、国际食管疾病学会中国分会的食管外科专家, 经过共识会议制订了《中国可切除食管癌围手术期诊疗实践指南(2023 版)》。本指南涵盖了食管癌外科治疗临床实践各个方面, 包括概念厘清、术前诊断及临床分期、手术适应证、多学科综合治疗、外科治疗方式及围手术期管理, 共计 6 大类 39 项关键的临床问题。本指南应用国际规范的指南制订方法, 基于最新研究证据和我国国情, 以期为我国食管癌外科诊疗工作的规范开展提供参考, 提升我国食管癌总疗效。

【关键词】 食管肿瘤; 围手术期; 外科治疗; 专家共识

基金项目: 科技部科技基础资源调查专项基金(2019FY101101)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(IPGRP-2022CN377)

Chinese Guidelines on Perioperative Management of Resectable Esophageal Cancer (2023 edition)

Chinese National Cancer Center, Chinese Association of Thoracic Surgeons, Chinese Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chinese Society for Diseases of the Esophagus

Corresponding author: Li Yin, Department of Thoracic Surgery, Chinese National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: liyin@cicams.ac.cn

【Abstract】 The standardization of surgical treatment has become indispensable in the overall outcome of esophageal cancer care in China, but there is a notable deficiency of clinical guidelines regarding esophageal surgery. The Chinese National Cancer Center organized esophageal surgery experts from the Chinese Association of Thoracic Surgeons (CATS), Chinese Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (CSTCVS), and Chinese Society for Disease of the Esophagus (CSDE) to develop and establish the Chinese Guidelines on Perioperative Management of Resectable Esophageal Cancer (2023 edition). This guideline comprehensively covers all aspects of surgical treatment for esophageal cancer, including conceptual clarification, preoperative diagnosis, clinical staging, indications for surgery, multidisciplinary comprehensive treatment, surgical treatment modalities, and perioperative management. A total of 39 critical clinical questions are categorized into six domains above. This guideline follows the globally accepted approach for developing recommendations and takes into account the most recent research evidence as well as China's unique national circumstances. Its main aim is to serve as a comprehensive resource for standardizing the diagnosis and surgical treatment of esophageal cancer in China, with the ultimate goal of substantially improving the overall outcomes.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Perioperative; Surgical treatment; Clinical

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230604-00933

收稿日期 2023-06-04 本文编辑 李君

引用本文: 国家癌症中心, 中国医师协会胸外科医师分会, 中华医学会胸心血管外科学分会, 等. 中国可切除食管癌围手术期诊疗实践指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33): 2552-2570. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230604-00933.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



guidelines

Fund program: Special Program for Basic Resource Survey of the Ministry of Science and Technology (2019FY101101)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (IPGRP-2022CN377)

中国是食管癌大国,每年新发病例数约占全球总例数的近 50%^[1]。根据我国 2016 年癌症统计数据,食管癌死亡率高居第 6 位,是严重影响我国人民群众的主要癌症负担之一^[2]。尽管多年来我国癌症防控工作适度地降低了食管癌的发病率,提高了总体生存率^[3],然而受到庞大人口基数及老龄化的掣肘^[4],我国食管癌诊疗事业始终面临严峻考验。

近年来国家卫生健康委、中国抗癌协会及中国临床肿瘤学会相继颁布了《国家卫生健康委食管癌诊疗规范(2022 年版)》《中国肿瘤整合诊治指南:食管癌 2022》及《中国临床肿瘤学会食管癌诊疗指南 2022》等综合多学科诊疗各个环节内容的行业规范性文件以指导临床,但是受限于专家组成及文字篇幅,关于食管癌外科治疗原则性推荐内容比较笼统,尤其对于围手术期管理相关具体问题亟须细化梳理。为了响应国家卫生健康委、国家中医药局近日印发的《全面提升医疗质量行动计划(2023-2025 年)》,提升医疗质量安全管理精细化、科学化、规范化程度,由国家癌症中心牵头组织以胸外科为主的多学科专家和工作团队,应用国际规范的指南制订方法,基于最新研究证据和我国国情,制订《中国可切除食管癌围手术期诊疗实践指南(2023 版)》,以期为我国食管癌外科诊疗工作的规范开展提供参考,提升我国食管癌总体疗效。

一、指南形成方法

1. 指南发起机构与专家组成员:本指南制订由国家癌症中心发起,邀请中国医师协会胸外科医师分会、中华医学会胸心血管外科学分会及国际食管疾病学会中国分会资深成员成立专家组。专家组成员以胸外科学食管外科专家为主体,同时邀请循证医学专家参与指导。指南预先在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline REgistration for TransPAREncy, PREPARE)网站登记注册(IPGRP-2022CN377)。指南制订工作于 2022 年 7 月启动,于 2023 年 1 月定稿。

2. 指南使用者与应用目标人群:本指南适用于各级医疗机构和管理机构组织开展食管癌外科诊疗工作。本指南的使用者包括但不限于各级医疗机构食管癌外科诊疗相关医务工作者。指南推荐

意见的应用目标人群为有意向或适宜接受食管癌外科诊疗的患者。

3. 关键问题遴选与确定:通过系统检索食管癌外科领域已发表的指南、共识、综述类文献以及部分专家述评,工作组初拟了包含 6 大类关键临床问题(clinical question, CQ)的框架,涵盖具体 CQ 共计 39 项;采用德尔菲法函询所列问题的重要性,第一轮次咨询共收到 88 名专家的反馈意见,进一步确定了本指南拟解决的关键问题。

4. 证据检索:指南制订工作组成立了证据检索与评价小组,针对最终纳入的关键问题,按照人群、干预、对照和结局原则进行文献检索,文献数据库包括 PubMed、Embase、Clinicaltrial.org、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方知识服务平台、维普资讯网和中国生物医学文献数据库。此外,工作组也对食管癌外科相关综述指南的参考文献进行滚雪球检索。证据检索截止日期为 2022 年 12 月 31 日。

5. 证据评价与分级:证据检索与评价小组对于纳入的随机对照试验研究采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.1 标准进行评价^[5],对于纳入的队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表进行评价^[6],对于诊断准确性研究采用 QUADAS-2 进行评价^[7],对于病例系列研究采用英国国立临床优化研究所评价工具进行评价^[8]。评价过程由 2 个人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法对证据质量和推荐意见进行分级^[9]。

6. 推荐意见形成:专家组基于证据评价小组提供的国内外证据,同时考虑我国食管癌外科患者的偏好和价值观、干预措施的成本和利弊后,初步拟定了食管癌围手术期诊疗关键问题的推荐意见。2023 年 1 至 2 月开展了第一轮次的德尔菲函询,向 88 名专家发出邀请,对初拟推荐进行反馈,最终根据具体反馈并考虑实际检索证据的可获得性、问题设置逻辑关系确认等,在该轮次咨询后对初拟推荐意见进行了修改。最终经过第一轮次德尔菲函询,共计 39 项临床问题的推荐意见均达成共识(共识率超过 75% 定为达成共识)。



7. 指南传播、实施与更新:指南发布后,指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:(1)在相关学术会议中对指南进行解读;(2)有计划地在中国部分省(市、自治区)组织指南推广专场会议,确保基层的食管癌外科医务人员充分了解并正确应用本指南;(3)通过学术期刊和书籍出版社公开发表本指南;(4)通过媒体等进行宣传推广。指南工作组将综合临床实践的需求与证据产生的进展,并参考更新指南报告清单,对本指南进行更新。计划每3年对本指南的推荐意见进行更新。

二、关键问题及推荐意见

(一)概念厘清

CQ1:如何定义早期食管癌?

推荐意见:早期食管癌指临床 cT1aN0M0 期食管癌^[10]。尽管早期食管癌经单纯局部治疗(包括内镜、外科或放疗等综合模式)的长期生存较好,但是仍存在隐匿性区域淋巴结转移风险。内镜下食管黏膜切除术后病理学评估既可满足精确 T 分期,又兼顾微创治疗的作用,因此应作为早期食管癌诊疗的必要手段之一。病理学分级(G)虽然未被列入 cTNM 分期常规,但是低分化或印戒细胞型(G3)常提示预后不良,推荐列入病理诊断报告中^[11]。(证据质量:高;推荐强度:高)

CQ2:如何定义表浅型食管癌?

推荐意见:局限于食管黏膜层及黏膜下层的浸润性癌,无论有无区域淋巴结转移,即统归为表浅型食管癌^[12-13]。(证据质量:高;推荐强度:高)

CQ3:如何定义局部晚期/进展期食管癌?

推荐意见:局部晚期/进展期食管癌是指原发肿瘤侵犯食管局部解剖结构或区域淋巴结,但是未发生远隔转移,即 T2-4NanyM0 或 TanyN+M0 期。(证据质量:高;推荐强度:高)

CQ4:如何定义边缘可切除食管癌?

推荐意见:如果食管原发肿瘤经临床评估可疑累及周围器官如心脏、主动脉、椎体或气管但又无法经辅助检查确认是 cT4b 时,被认为边缘可切除。(证据质量:中;推荐强度:中)

(二)术前诊断及临床分期

CQ5:初始临床 T 分期方法包括哪些?

推荐意见:推荐采用无创性与有创性方法相结合的模式对初治的食管癌患者进行临床 T 分期评估,这包括颈部、胸部及腹部区域在内的增强 CT、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)评估。胸腹部 MRI 及上消化道造影可作为补充评估方法。(证

据质量:高;推荐强度:高)

颈、胸、上腹增强 CT 是最常用的食管癌 T 分期的临床评估方法,相较于前一代影像学评估方法,即上消化道造影,其主要优势在于评估手术可切除性,分辨肿瘤外侵边界与周围毗邻解剖结构的关系。然而,对于判断肿瘤侵犯深度的临床价值有限,需要借助 EUS 评估^[14]。EUS 诊断 cT4 期食管癌的灵敏度可达 92%,相对高于 cT1 期的 82%^[15];对于鉴别 cT1a 期与 cT1b 期的效能较差(灵敏度 85% 比 86%)^[16],必要时应予以内镜下食管黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)明确病理分期评估。MRI 在区分 cT0 期与 cT1 及以上食管癌方面的综合诊断性能具有 92% 的灵敏度,特异度达 67%;区分 cT2 期及以下与 cT3 及以上的灵敏度达 86%,特异度达 86%^[17],因而可作为辅助 cT 分期评估的方法选择。当肿瘤与气管或支气管界限不清时,与普通电子支气管镜相比,超声支气管镜价值更大^[18]。

CQ6:初始临床 N 分期方法包括哪些?

推荐意见:推荐综合多模式影像学方法评估临床 N 分期,这包括颈部、胸部及上腹部区域在内的增强 CT,颈部及锁骨上区超声,以及内镜学评估方法[EUS 联合细针穿刺病理活检(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)]。(证据质量:高;推荐强度:高)

常用影像学方法 CT 对短径 ≥ 1 cm 淋巴结诊断灵敏度范围为 30%~60%^[19];MRI 诊断 cN0 及 cN+ 的灵敏度及特异度分别为 71% 及 72%^[17];正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography and computed tomography, PET-CT)诊断转移性区域淋巴结的灵敏度约为 51%,并且常被食管癌原发肿瘤的高代谢活性所遮掩^[20],诊断颈部淋巴结转移的灵敏度仅为 45.0%^[21];EUS 诊断转移性淋巴结的灵敏度达到约 85% 水平,而且联合 EUS-FNA 诊断转移性区域淋巴结的敏感性及准确性显著升高^[22]。鉴于 CT、MRI 及 PET-CT 对转移性淋巴结诊断的灵敏度较低,推荐综合多模式影像学及内镜学评估方法。

CQ7:食管癌初始临床分期是否有必要行 PET-CT?

推荐意见:推荐对局部晚期/局部进展期食管癌患者进行 PET-CT 评估以进一步明确 cM 分期。(证据质量:高;推荐强度:高)

相较于 CT 而言,PET-CT 诊断远隔转移具有更高灵敏度(71% 比 52%)^[14],因此推荐对远隔转移风



险更高的局部晚期/局部进展期食管癌患者完善分期准确性有帮助^[23]。

CQ8: 锁骨上区淋巴结属于区域淋巴结吗?

推荐意见: 锁骨上区淋巴结是否能够作为颈段及胸段食管癌的区域淋巴结尚存争议;但是对于食管胃交界部癌而言则归为远隔转移(cM1期)。(证据质量:中;推荐强度:中)

尽管根据 UICC/AJCC 第 8 版 TNM 分期系统,锁骨上区淋巴结被视为远隔转移,但是其在外科角度可及,并且与其他远隔器官转移的长期预后具有显著差异。一项日本全国多中心回顾性研究结果显示,三野淋巴结清扫术可显著改善合并锁骨上区淋巴结转移的胸段食管癌患者的术后长期预后^[24],因此推荐将其视为颈段及胸段食管癌的区域淋巴结。对于食管胃交界部癌而言,锁骨上区淋巴结属于远隔转移(cM1期)^[25]。日本即将开展一项针对胸中上段食管鳞癌进行三野清扫对比两野清扫的前瞻性随机对照三期研究(JCOG2013),它将有助于确定锁骨上淋巴结的 N 分期归属问题。

(三)手术适应证

CQ9: 食管癌侵及黏膜下层浅 1/3 层(cT1b-SM1期)是否推荐根治性手术治疗?

推荐意见: 对于 cT1bN0M0 期食管癌推荐根治性手术治疗,cT1b-SM1 期也包括其中。(证据质量:高;推荐强度:高)

经 ESD 术后评估为 pT1b 期的食管癌患者,追加外科治疗的长期疗效依然毋庸置疑^[26-27],因此均推荐实施根治性手术治疗。尽管部分表浅型 pT1b 期经 ESD 可获得安全切缘,但是依然存在区域淋巴结转移风险(5.2%~16.6%)^[28-30]。

CQ10: ESD 术后存在复发高危风险的患者如何处置?

推荐意见: ESD 术后复发高危风险因素包括:切缘阳性、病理分级为低分化、脉管癌栓、范围广(病变长度 ≥ 2 cm)、浸润深度(累及黏膜下层 > 200 μm)。存在上述高危风险因素的患者推荐根治性手术治疗或补充放疗。(证据质量:高;推荐强度:高)

近期一项关于亚裔表浅型食管鳞癌患者的荟萃分析结果提示,ESD 术后临床病理因素满足以下条件可被认为达到根治性切除:(1)病变长度 ≤ 20 mm;(2)肿瘤大体病理 Paris 分型为 0~II 型;(3)肿瘤局限于黏膜层内(pT1a期);(4)无脉管癌栓^[31]。关于肿瘤侵及食管黏膜深层(pT1a-M3期)或黏膜下层(pT1b-SM1期)的患者 ESD 术后辅助治疗选择存在

争议,补充放疗或放化疗是否适宜尚缺乏高级别循证医学证据。

一项日本多中心前瞻性、非随机、平行队列 II 期临床研究(JCOG0508),旨在明确 ESD 术后确诊为 T1b-SM1/2 期食管鳞癌选择性补充放化疗的有效性。根据 ESD 术后不同病理结果,分别采用不同的治疗策略:(1)pT1a 期切缘阴性并且无脉管癌栓患者(A组)无补充治疗;(2)pT1a 期合并脉管癌栓,或者 pT1b 期切缘阴性患者(B组)预防性放化疗;(3)深切缘阳性患者(C组)均接受根治性放化疗。长期随访结果显示,B组患者 3 年总生存率同全组患者相近(90.7%比 92.6%),同根治性外科治疗相似^[32]。日本食道疾病学会(JES)指南据此推荐存在高危风险因素的患者接受补充治疗(主要指放化疗),其危险因素包括病理学低分化、脉管癌栓及侵犯黏膜下层^[12]。若将年龄及身体状况因素考虑在内,则对于存在上述高风险因素的年轻无外科禁忌证患者,尤其侵及黏膜下层与脉管癌栓阳性,优先推荐根治性外科治疗^[33]。

CQ11: 挽救性手术的指征包括哪些?

推荐意见: 挽救性手术的指征包括:(1)根治性同步放化疗后肿瘤残留或局部复发;(2)新辅助同步放化疗后达到临床完全缓解,密切随访期间肿瘤局部进展。(证据质量:中;推荐强度:中)

目前关于挽救性手术尚无统一定义,导致对其临床价值的评价存在偏倚^[34]。近年来,随着“保留器官”理念不断向局部晚期食管癌领域拓展,挽救性手术的时机与价值需要重新审视。RTOG0246 研究即是在此背景下开展的新探索,所有入组患者均接受了强度较大的全身化疗序贯根治性同步放化疗,随后经过多学科评估仍存在肿瘤残留者立即实施手术;临床评估完全缓解者,完成治疗后进行密切内镜学随访;一旦发现局部复发而未发生远隔转移,则进一步行外科治疗。最终结果显示,49% 患者避免了食管切除术,5 年总体生存率为 37%^[35],优于同期报道的现代根治性同步放化疗数据^[36-37]。尽管挽救性手术的围手术期并发症风险显著升高,但是却为部分经过综合治疗后转化为可 R0 切除的食管癌患者创造了长期生存的机会。由于涉及放疗剂量、照射野,以及代食管器官选择等诸多技术因素,因此挽救性手术设计应在多学科团队协作经验丰富的大型食管癌诊疗中心开展^[38]。

CQ12: 颈段食管癌是否属于手术适应证?

推荐意见: 对于肿瘤上缘距离环咽肌 ≤ 5 cm 的颈段及胸上段食管癌,在多学科治疗前提下可作为



潜在手术适应证。(证据质量:中;推荐强度:中)

尽管受限于较大的生活质量损失,较高的外科技术要求,颈段食管癌作为手术适应证始终未能被广泛接受。鉴于缺乏外科对比放化疗的前瞻性随机对照研究,循证医学证据仅仅停留在大宗病例回顾性研究结果。基于人群的回顾性研究(SEER 数据库)结果显示,单纯外科对比放化疗治疗 cT1-2N0M0 期患者的 10 年总生存率分别为 20.7% 和 11.4% ($P=0.023$);包含外科的多学科综合治疗对比放化疗治疗 cT3-4aN0M0/cT1-4aN1-3M0 期的 10 年总生存率分别为 20.4% 和 9.0% ($P=0.031$)^[39]。根据日本国家癌症数据库统计,在不降低肿瘤学考量标准的前提下,保留喉部的外科治疗方式的短期外科安全性与包含全喉切除的外科治疗方式相当^[40]。因此,对于距离环咽肌 ≤ 5 cm 的颈段及胸上段食管癌,在多学科治疗前提下可以实施根治性手术以获得更持久的无病生存期(DFS)^[41]。

(四)多学科综合治疗

CQ13:食管癌围手术期多学科综合治疗的适应证?

推荐意见:推荐对所有局部晚期/局部进展期食管癌患者进行术前多学科评估,制定围绕手术的综合治疗方案。(证据质量:高;推荐强度:高)

食管癌围手术期多学科综合治疗旨在借助全身系统性药物治疗(包括化学治疗、靶向治疗、免疫治疗等不同药物组合方式)及放射治疗(同步或序贯方式)以期实现缩小原发肿瘤及转移淋巴结从而提高根治性切除率,消灭隐匿性微小转移灶以降低术后复发转移风险,而且多学科综合治疗疗效也反映了肿瘤生物学行为特征。对已有高质量证据的荟萃分析结果显示,同单纯手术治疗相比,无论何种新辅助治疗模式(同步放化疗或单纯化疗)均显著改善了局部晚期/局部进展期食管癌患者术后的总生存(OS)^[42]。因此,推荐对所有局部晚期/局部进展期食管癌患者进行术前多学科评估,制订围绕手术的综合治疗方案。其中,部分 cT2N0 期低风险患者(例如,病理学高分化,肿瘤长度 < 2 cm)可经多学科评估后直接行手术治疗^[25, 43-44]。

CQ14:可切除的局部晚期/局部进展期食管癌的术前新辅助治疗模式包括哪些?

推荐意见:食管癌术前新辅助模式主要包括同步放化疗及单纯化疗,何为最佳治疗模式尚无定论。(证据质量:中;推荐强度:中)

CROSS 与 NEOCRTEC5010 两项多中心、前瞻性、随机对照 III 期临床研究的长期随访结果,确立

了术前新辅助同步放化疗作为可手术局部晚期食管癌的标准治疗模式^[45-46];两项多中心、前瞻性、随机对照 III 期临床研究(JCOG9907 与 JCOG1109)结果提示术前新辅助化疗(PF 或 DCF 方案)也可显著改善可手术局部晚期食管鳞癌患者的长期生存^[47-48]。近期一项基于个体病例资料的荟萃分析(12 项研究共计 2 478 例食管癌患者)结果显示,术前新辅助化疗联合根治性手术的 OS 及 DFS 显著优于单纯手术组(OS: $HR=0.83$, 95%CI: 0.72~0.96; DFS: $HR=0.74$, 95%CI: 0.64~0.85),其中术后绝对 5 年 OS 率提升了 5.7% (从 16.8% 升至 22.5%);无论病理类型(腺癌: $HR=0.73$, 95%CI: 0.62~0.87; 鳞癌: $HR=0.91$, 95%CI: 0.76~1.08)抑或解剖位置(胸段食管癌: $HR=0.87$, 95%CI: 0.75~1.00; 食管胃交界部癌: $HR=0.68$, 95%CI: 0.50~0.93)均获益^[49]。

关于新辅助同步放化疗与新辅助化疗的间接比较结果提示,两者对于改善可切除局部晚期食管鳞癌术后 OS 及 DFS 差异无统计学意义(OS: $HR=0.95$, 95%CI: 0.75~1.19; DFS: $HR=0.90$, 95%CI: 0.50~1.62)^[42]。近期我国最新公布的 CMISG1701 研究结果表明,尽管新辅助同步放化疗组患者的术后病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率显著优于新辅助单纯化疗组(27.7% 比 2.9%),但是两组患者的远期预后差异无统计学意义[OS: $HR=0.82$, 95%CI: 0.58~1.18, $P=0.28$; 无进展生存(PFS): $HR=0.83$, 95%CI: 0.59~1.16, $P=0.27$; RFS: $HR=1.07$, 95%CI: 0.71~1.60, $P=0.75$]^[50]。

对于可切除的局部晚期/局部进展期食管腺癌及食管胃交界部腺癌,围手术期化疗也可作推荐。一项由欧洲白人患者为主体的 III 期随机对照研究(MAGIC)证实,围手术期 ECF 方案化疗(术前 3 周期+术后 3 周期)联合手术可显著改善肿瘤降期率,提高 R0 切除率及术后长期生存(OS: $HR=0.75$, 95%CI: 0.60~0.93; DFS: $HR=0.66$, 95%CI: 0.53~0.81)^[51]。另一项 II/III 期随机对照研究(FLOT4-AIO)比较了围手术期 6 周期 ECF 方案与围手术期 8 周期 FLOT 方案的长期疗效,结果显示后者术后 OS 显著提升^[52]。鉴于相对较高的化疗相关毒副反应,FLOT 方案仅推荐经临床评估身体状况可耐受者。

CQ15:包含免疫检查点抑制剂的术前新辅助治疗模式能否用于食管癌?

推荐意见:包含 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的方案是否适合用于术前新辅助治疗模式尚缺乏高



级别循证医学证据,推荐在临床研究范畴内患者充分知情同意后开展。(证据质量:中;推荐强度:中)

近年来,以 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂为代表的免疫治疗显著改善了晚期食管及食管胃交界部癌患者的长期预后^[53-55]。晚期食管癌中所获得的肿瘤学疗效优势也引发了对探索新辅助免疫联合治疗模式的研究热情。陆续发表的前瞻性 I/II 期临床研究结果初步证实了术前新辅助免疫联合治疗模式的肿瘤学有效性及安全性,不同联合新辅助治疗模式的术后 pCR 率及主要病理缓解(major pathologic response, MPR)率分别为:新辅助化疗联合免疫治疗模式:pCR 率为 33.8% (95%CI: 29.6%~37.9%), MPR 率为 53.5% (95%CI: 47.9%~59%), 3~4 级严重不良反应率为 23.3%;新辅助放化疗联合免疫治疗模式:pCR 率为 39.8% (95%CI: 27.0%~53.9%); MPR 率为 88.8% (95%CI: 64.8%~97.2%), 3~4 级严重不良反应率为 48.3%^[56]。尽管如此,鉴于尚缺乏大规模前瞻性、随机对照、III 期临床研究加以进一步验证,因此仅推荐在临床研究范畴内开展,并且充分告知潜在风险并且获得患者的知情同意^[57]。

CQ16:新辅助治疗后的最佳手术时机?

推荐意见:对于新辅助治疗后机体功能及营养状况充分恢复,经外科评估可耐受手术的患者,新辅助同步放化疗后 7~8 周实施食管癌根治术可获得轻度生存优势,以及较低的围手术期并发症及死亡率风险。新辅助化疗后 3~6 周可以安排手术。(证据质量:中;推荐强度:中)

迄今为止,关于新辅助化疗后最佳手术时机的争论始终没有定论。近期几项荟萃分析结果表明,新辅助放化疗后实施手术的最短时间间隔以 7~8 周为宜^[58-60]。首先,关于肿瘤学短期疗效指标方面,其中 2 项荟萃分析结果表明 R0 切除率随术前间隔时间延长而降低^[58-59],然而另一项纳入了美国及荷兰大型数据库结果后(样本量超过 8 000 例)结果提示 R0 切除率与术前间隔时间无关^[60];仅一项荟萃分析结果提示 pCR 率与术前间隔时间有关($RR=1.13$, $P=0.001$)^[60],但是其余两项荟萃分析结果则未发现两者有关^[58-59];其次,肿瘤学长期疗效指标方面,一项荟萃分析结果表明术前间隔时间越短患者术后 2 年($RR=0.94$, $P=0.002$)及 5 年($RR=0.88$, $P<0.001$)的总生存率越高^[60],另一项荟萃分析结果报告术前间隔越短患者术后 2 年获益,然而并不能延续到 5 年^[58];再次,围手术期外科安全性

指标方面,3 项荟萃分析均未发现术前时间间隔与吻合口瘘发生的相关性;仅一项荟萃分析报告术后 30 d 内死亡风险与术前间隔时间有关($RR=1.51$, $P<0.001$)^[60]。

CQ17:新辅助治疗后经临床评估完全缓解者是否必要行食管癌根治切除术?

推荐意见:鉴于目前食管癌临床再分期方法对临床完全缓解(complete clinical response, cCR)与 pCR 的符合度不令人满意,故对新辅助治疗后 cCR 患者仍首先推荐外科手术。(证据质量:低;推荐强度:中)

尽管已知新辅助治疗后食管鳞癌的术后 pCR 率可超过 40%^[61-62],从保留器官策略角度有必要尽可能准确地诊断 cCR 病例以避免过度治疗,然而目前常用临床分期评估方法诊断新辅助治疗后肿瘤残留的准确率尚不令人满意。一项纳入 56 项共计 3 625 例食管癌患者的荟萃分析结果显示,CT、PET-CT、EUS 及 MRI 诊断 pCR 的灵敏度分别为 35%、62%、1% 及 80%;特异度分别为 83%、73%、99% 及 83%^[63]。近期我国学者采用多参数 MRI 评估食管鳞癌新辅助治疗后 pCR 获得准确度达 93.4%^[64],提示其可能适合作疗效评估的影像学方法。

即使新辅助治疗后重复内镜下深层病理活检(bite-on-bite)仍无法可靠预测 pCR。荷兰一项多中心、前瞻性研究(preSANO)结果显示,207 例可切除的食管癌患者经新辅助同步放化疗后重复常规内镜活检评估后的明显肿瘤残留(TRG3 或 TRG4,残存肿瘤细胞超过 10%)诊断遗漏率为 31% (95%CI: 17%~50%);重复内镜下 bite-on-bite 诊断遗漏率为 10% (95%CI: 4%~23%)^[65]。我国一项单中心回顾性研究分析了 138 例经过新辅助同步放化疗后未获得 pCR 的食管癌病理标本,发现肿瘤退缩模式呈现随机型(食管各解剖层次均残留癌细胞,并且无规律可循)占 48.9%;治疗前明确淋巴结转移,经新辅助治疗后转阴率(y_{pN0})仅 29.2%^[66]。鉴于上述常规食管癌治疗后再分期方法的局限性,故对新辅助治疗后 cCR 患者推荐根治性切除术以获得准确的病理分期。期待 SANO、NEEDS 等^[67-68]正在进行中的前瞻性、随机对照 III 期临床研究结果早日公布以辅助临床决策。

CQ18:食管癌的术后辅助治疗指征?

推荐意见:食管鳞癌 R0 术后辅助治疗能否带来长期生存获益存在争议,仅推荐新辅助同步放化疗后未获得 pCR 者行辅助免疫治疗。可切除局部晚期食管腺癌及食管胃交界部腺癌的围手术期化



疗(术前+术后化疗)仍是标准推荐之一。(证据质量:高;推荐强度:高)

获得 R0 患者术后行辅助治疗(包括化疗或放疗)能否改善长期生存始终存在争议。近期一项基于美国国家癌症数据库(National Cancer Database, NCDB)的回顾性研究共纳入了 1 255 例术后辅助化疗患者,通过倾向匹配评分处理后,生存分期结果显示接受术后辅助化疗患者的长期生存显著优于对照组[中位 OS 分别为 38.5 个月比 32.3 个月($HR=0.78$, $95\%CI: 0.71\sim0.87$, $P<0.001$)],并且无论(y)pN 分期及切缘状态如何均获益^[69]。与此同时,另一项基于 NCDB 的回顾性研究结果表明,术后辅助治疗(化疗或放疗)并不能改善根治性切除术后 pT2-4aN0M0 期食管腺癌患者的长期预后^[70]。无独有偶,同期一项包含全球 33 家医疗机构的世界食管癌研究协作组(WECC)数据库回顾性研究结果提示,仅对经新辅助治疗联合根治性切除术后 ypT3~4 期或 ypN2~3 期的食管癌(以腺癌为主)患者添加辅助治疗才可能改善长期预后^[71]。

一项全球多中心、前瞻性、随机、安慰剂对照 III 期临床研究(CheckMate 577)证实了术后辅助免疫治疗对于改善术后 DFS 的临床价值。该研究共纳入了 1 085 例可切除的局部进展期腺癌或鳞癌(占 29%)患者,术前均接受新辅助同步放化疗联合根治性切除术,术后经病理学评估存在肿瘤残留(超过 50% 为 ypN+ 期),按照 2:1 比例随机分组术后辅助纳武利尤单抗或安慰剂治疗 1 年。CheckMate 577 研究结果显示,术后辅助纳武利尤单抗治疗显著地改善术后 DFS(中位 DFS 22.4 个月比 11.0 个月, $HR=0.69$),其中食管鳞癌获益更大(鳞癌比腺癌: HR 为 0.61 比 0.75),PD-L1 表达水平越高获益更显著(HR 综合阳性评分 CPS ≥ 5 比 <5 , 0.62 比 0.89);纳武利尤单抗治疗相关的 3 级及以上不良事件的发生率较低(13% 比 6%)^[72]。基于该研究结果,全球各主要临床指南已将其采纳推荐术前同步放化疗后未获得 pCR 的患者行术后辅助免疫治疗^[44, 73]。近期一项韩国前瞻性、随机对照、双盲 II 期临床研究对新辅助同步放化疗后食管鳞癌患者进行了术后辅助度伐利尤单抗对比安慰剂治疗疗效比较,结果显示两组患者的长期预后差异无统计学意义(DFS: $HR=1.18$, $95\%CI: 0.62\sim2.27$, $P=0.61$; OS: $HR=1.08$, $95\%CI: 0.52\sim2.24$, $P=0.85$)^[74]。对于术后辅助免疫治疗是否适合亚裔或获得 pCR 的患者仍需要更广泛深入地探究。

另一项日本研究(JCOG9204)共计纳入了 242 例局部晚期食管鳞癌患者,随机分为手术联合辅助化疗或单纯手术组,结果显示术后辅助化疗组患者的 5 年 DFS 率显著高于单纯手术组(55% 比 45%, $P=0.037$),两组患者的 5 年 OS 率差异无统计学意义(61% 比 52%, $P=0.130$),但是进一步亚组分析结果显示术后辅助化疗的获益可能在病理淋巴结阳性组更显著^[75]。

(五)外科治疗方式

CQ19:食管癌的最佳手术入路?

推荐意见:从区域淋巴结清扫范围角度,对于胸段食管癌推荐经右胸入路(Ivor Lewis 或 McKeown 方式)。食管胃交界部癌 Siewert I 型可参照食管癌治疗;Siewert III 型可参照胃癌治疗;Siewert II 型争议较大,多由外科医生的习惯和对每种术式的熟练程度决定。(证据质量:中;推荐强度:中)

食管外科百年发展进程中衍生出不同手术入路方式,关于经右胸、左胸或非经胸方式实施食管癌外科切除的争论贯穿始终。如何选择最优入路,这需要考虑原发肿瘤位置、区域淋巴结清扫、患者心肺功能代偿能力等诸多方面问题。我国一项单中心、前瞻性、随机对照研究结果表明,相较于经左胸入路有限的区域淋巴结清扫数目,经右胸入路可完成扩大的区域淋巴结清扫术,因而获得更多数目淋巴结(22 枚比 18 枚, $P<0.001$)^[76],进而可改善胸段食管癌患者术后长期 DFS($HR=1.542$, $95\%CI: 1.018\sim2.335$, $P=0.037$)及 OS($HR=1.719$, $95\%CI: 1.111\sim2.660$, $P=0.013$)^[77];其中 pN+ 期患者的术后 DFS 显著获益($HR=0.632$, $95\%CI: 0.412\sim0.969$, $P=0.034$),而对 pN0 期患者则无显著改善($HR=0.757$, $95\%CI: 0.434\sim1.320$, $P=0.325$)^[78]。另一项更大规模的多中心、前瞻性、随机对照临床研究结果(NST1501)也证实,经右胸入路可清扫更多数目淋巴结[(23.61 $\pm$ 10.09)枚比(21.92 $\pm$ 10.26)枚, $P=0.015$],显著改善 III a 期患者术后 OS(67.8% 比 51.8%, $P=0.022$)^[79]。

非经胸入路由于减少对患者心肺功能的影响,降低了围手术期并发症风险,因此在理论上适合心肺功能代偿能力有限的患者。一项荟萃研究共计纳入 52 项研究 5 905 例患者(3 389 例经胸入路, 2 516 非经胸入路),分析结果显示两者术后 5 年生存率差异无统计学意义,然而包含淋巴结清扫及围手术期并发症在内的外科质量指标存在较大异质性,并且经胸入路组患者的临床分期相对更晚,因



此该结果需要谨慎解读^[80]。既往荷兰一项随机对照临床研究共纳入 220 例食管胃交界部腺癌(Siewert I 型或 II 型)按 1:1 比例随机分组至非经胸或经胸入路外科治疗,结果显示两组患者术后 5 年 OS 率无显著差异(34% 比 36%, $P=0.71$);其中 pN0 期患者经两种手术入路方式治疗后 5 年 DFS 率无显著差异(86% 比 89%), pN+ 期患者经胸入路外科治疗后 5 年 DFS 显著优于非经胸入路组(64% 比 23%, $P=0.02$)^[81]。另一项德国双中心大样本回顾性研究分析了 468 例 cT3NxM0 期食管癌(包含鳞癌、腺癌以及食管胃交界部癌)外科治疗病例,经倾向匹配评分调整偏倚因素后,经胸入路外科方式较之非经胸入路显示出更高的 R0 切除率、更大的淋巴结清扫范围、更优的长期预后^[82]。综上,非经胸入路方式可考虑适用于心肺代偿能力有限的 cN0 期可切除的局部进展期食管癌患者。

CQ20: 食管癌微创外科的临床意义?

推荐意见:微创外科方式可有效降低食管癌围手术期肺部并发症风险,改善患者术后的短期生活质量,因此在医疗条件允许的前提下推荐选择。(证据质量:高;推荐强度:高)

无论电视胸腔镜辅助食管外科(video-assisted minimally invasive esophagectomy, VAMIE)抑或机器人辅助食管外科(robot-assisted minimally invasive esophagectomy, RAMIE)均属于广义微创外科概念范畴,其最直观的优势似乎是降低术后肺部并发症风险,并且改善患者术后的短期生活质量。近期一项荟萃分析结果共计纳入 21 项研究 9 355 例患者,尽管 RAMIE 组与 VAMIE 组之间无论术中失血量、淋巴结清扫数目、术后吻合口瘘、喉返神经损伤、总体并发症发生率及术后 90 d 内死亡率方面均无显著差异,然而在术中失血量、术后肺部并发症及总体并发症方面均显著优于开放式手术组^[83]。另一项荟萃了 6 项前瞻性随机对照研究共计 822 例患者个体数据的分析结果表明,食管癌微创外科组(minimally invasive esophagectomy, MIE)与开放式外科组术后 3 年 OS 率及 DFS 率分别为 56% (95%CI: 49%~62%) 比 52% (95%CI: 44%~60%) ($P=0.54$) 及 54% (95%CI: 47%~61%) 比 50% (95%CI: 42%~58%) ($P=0.38$); MIE 组术后总体并发症($OR=0.33$, 95%CI: 0.20~0.53, $P<0.01$)、肺部并发症($OR=0.44$, 95%CI: 0.27~0.72, $P<0.01$)及肺炎($OR=0.41$, 95%CI: 0.22~0.77, $P<0.01$)风险均显著低于对照组^[84]。此外,一项基

于 NCDB 数据库的回顾性研究共计分析了 9 217 例食管癌外科患者的长期预后差异,其中包括 RAMIE 组 581 例(6.3%)、VAMIE 组 2 379 例(25.8%)及开放手术组 6 257 例(67.9%),经倾向匹配评分处理后,关于淋巴结清扫数目、术后 30 d 内死亡率、术中生存期方面的组间差异均无统计学意义^[85]。我国的一项前瞻性、多中心、随机对照结果显示, RAMIE 组较 VAMIE 组的手术用时更短(203.8 min 比 244.9 min, $P<0.001$);经新辅助治疗后的患者中,区域淋巴结清扫数目更多(15 枚比 12 枚, $P=0.016$)^[86]。上述结果提示食管癌外科治疗的长期疗效仍取决于术者熟练倾向方式、外科团队协同经验、多学科综合治疗疗效等多个方面因素,微创外科方式仅有助于改善术后肺部并发症风险等短期疗效,在医疗条件允许的前提下推荐选择。

CQ21: 重建代食管器官的最佳选择?

推荐意见:重建代食管器官中优先推荐胃代食管,也可选择空肠或结肠。(证据质量:高;推荐强度:高)

鉴于胃与食管毗邻的解剖关系,丰富韧性的血供特点,胃是最常用的替代食管的器官^[87]。若由于既往胃切除手术史等因素导致无法利用胃代食管,还可选择空肠^[88]或结肠^[89]。

CQ22: 最佳吻合重建方式?

推荐意见:关于最佳吻合重建方式、方法尚存在争议,诸多方式各有千秋,选择需要根据术者学习曲线、经验积累及熟练程度。(证据质量:中;推荐强度:中)

关于吻合部位(颈部或胸内)、吻合方式(手工或机械)、吻合方法(端端或端侧)等在世界食管外科范围呈现各式各样的异质性特点^[90],取决于术者培训阶段经验积累及专业发展路径。近期一项荷兰多中心、前瞻性、随机对照临床研究(ICAN)比较了胸内吻合与颈部吻合两种吻合方式治疗食管胸中下段癌及食管胃交界部癌的短期外科结局($n=262$),结果显示两组术后吻合口瘘发生率(12.3% 比 31.7%, $P<0.001$)、喉返神经麻痹率(0 比 7.3%, $P=0.003$)及总体严重并发症发生率(10.7% 比 22.0%, $P=0.02$)差异具有统计学意义^[91]。一项包括全球 137 个中心共计 2 247 例食管癌外科患者的回顾性研究结果显示,不同吻合方式的术后吻合口瘘发生率分别为手工吻合组(19.3%)、直线切割闭合器组(14.0%)、环形吻合器组(12.1%) ($P<0.001$)^[92]。尽管如此,对于最佳吻合方式、方法和位置的争议仍将长期存在,相关选择很大程度上取决于术者个

人偏好和经验的积累。

CQ23: 最佳淋巴清扫范围?

推荐意见:胸中下段食管癌推荐完全二野淋巴清扫;胸上段癌、中下段癌术前或术中临床评估存在颈根部及锁骨上区淋巴结转移者,推荐三野淋巴清扫;食管胃交界部癌依据 Siewert 分型,遵照食管癌或胃癌根治术淋巴清扫原则。(证据质量:高;推荐强度:高)

术中淋巴清扫操作对于食管癌或食管胃交界部癌而言,同时兼顾了病理分期诊断的准确性与延长无疾病生存的治愈性^[93-94]。国际食管疾病学会于 1996 年形成了关于胸段食管癌淋巴清扫范围的专家共识并且沿用至今^[95],其推荐的完全二野淋巴清扫范围包括双侧喉返神经链周围淋巴结在内的纵隔及腹腔区域淋巴结。对于胸段食管癌是否应行三野淋巴清扫术尚存在争议。由于缺乏大样本随机对照临床研究证据,利用既往仅有的小样本数据进行荟萃分析发现三野淋巴清扫术有助于改善胸段食管癌患者术后长期生存($HR=0.64$, $95\%CI: 0.56\sim0.73$, $P<0.001$);但是围手术期吻合口瘘风险同时也显著升高($HR=1.46$, $95\%CI: 1.19\sim1.79$, $P<0.001$)^[96]。我国一项单中心、前瞻性、随机对照Ⅲ期临床研究结果表明,三野淋巴清扫术并未显著改善食管胸中下段鳞癌患者的术后长期生存^[97]。

对于已知颈根部及锁骨上区淋巴结转移的食管癌患者,推荐行三野淋巴清扫术。食管胃交界部腺癌依据 Siewert 分型参考相应食管癌或胃癌外科治疗中的淋巴清扫原则^[98]。

CQ24: 推荐淋巴清扫数目?

推荐意见:对于适宜直接手术的偏早期食管癌推荐淋巴清扫数目至少 15 枚,经过新辅助治疗后局部进展期食管癌推荐淋巴清扫数目尚不明确。(证据质量:低;推荐强度:低)

已知食管癌转移性区域淋巴结数目决定术后长期生存,故手术中淋巴清扫数目不仅影响准确(y)pN 分期,进而术后辅助治疗决策,而且也是预示术后复发转移风险的重要因素。我国卫健委食管癌诊疗指南(2022 年)推荐食管癌淋巴清扫数目至少 15 枚^[99]。近期我国一项多中心回顾性研究共分析了超过 1 500 例的 cT1~2 期食管癌术后病理结果及长期生存结局,结果提示为了保证准确的 pN 分期淋巴清扫数目需超过 14 枚,更佳的术后长期生存期淋巴清扫数目需超过 18 枚^[100]。经过

新辅助治疗后的局部进展期食管癌对淋巴结清扫数目更高。根据国际多中心食管癌协作组的回顾性研究结果,3 859 例经过新辅助治疗后的食管或食管胃交界部腺癌患者中,最终 ypN0 期患者的远期预后获益临界值为 25 枚淋巴结;ypN+ 期患者的临界值则达到 30 枚淋巴结^[101]。我国一项多中心前瞻性、随机对照 3 期临床研究结果提示,局部进展期食管鳞癌经新辅助同步放化疗后淋巴结清扫数目超过 20 枚有利于降低局部复发风险,进而改善术后长期生存^[102]。

(六) 围手术期管理

CQ25: 术前评估准备所遵循的原则?

推荐意见:食管癌术前评估准备工作是一项需要包括患者参与在内的多学科协同管理体系,推荐遵循加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)原则。(证据质量:高;推荐强度:高)

食管癌外科治疗涉及手术操作环节繁多复杂,耗时较长,患者常伴有诸多围手术期并发症风险的危险因素^[103]。作为高风险性外科手术之一,术前评估准备工作是一项需要包括患者参与在内的多学科协同管理体系,其中包括胸外科、麻醉科、重症医学科、营养科、心理科等多种专业的医务工作者。现代外科领域发展业已进入到 ERAS 时代,过去数年间,ERAS 理念在食管癌外科中不断深入,并且已经建立了针对性的围手术期管理原则^[104-105]。术前患者及家属宣教、戒烟酒、多维度心肺功能评估、严格控制血糖、合并症的处理、长效抗焦虑类药物调整等一系列核心措施经临床实践证明可有效地降低围手术期严重并发症风险^[106],因此推荐将 ERAS 理念落实到术前评估准备各方面。

CQ26: 术前肠道准备?

推荐意见:目前尚无高级别循证医学证据支持食管癌术前必需行机械性或药物性肠道准备。(证据质量:低;推荐强度:低)

根据国际食管癌加速康复外科指南^[104]与我国食管癌加速康复外科技术应用专家共识(2016 版)^[105],术前机械性肠道准备无益于降低食管癌术后常见并发症风险,并且可能导致高龄患者围手术期电解质紊乱,因而除计划结肠代食管重建方式以外,不推荐术前常规灌肠准备。尽管近期结直肠癌外科相关研究结果表明预防性口服奥硝唑可显著降低切口感染风险^[107-108],但是在食管癌外科领域尚缺乏支持性高级别循证医学证据。



CQ27: 术前戒烟、戒酒时限?

推荐意见: 推荐术前计划性戒烟、酒时间超过 4~8 周以上。(证据质量: 中; 推荐强度: 中)

已知长期吸烟导致肺通气弥散功能损减、术后气道分泌物增多, 可潜在导致食管癌围手术期呼吸系统并发症风险升高。一项荟萃分析显示手术患者可能受益于强化的术前至少 4 周的戒烟干预^[109]。日本近期一项前瞻性横断面研究表明, 术前充分戒烟需超过 8 周, 这不仅可改善食管外科短期并发症风险, 而且可影响术后长期生存^[110]。

丹麦的一项随机对照试验显示术前戒酒 4 周可降低酗酒者的术后并发症发生率^[111]。日本的回顾性研究显示吸烟和过度饮酒与术后严重并发症的发生有关。尽管现有荟萃分析结果并未充分证实术前严格戒酒超过 4~8 周可显著地降低总体外科术后并发症风险^[112], 但是近期美国一项近 6 万例患者的全国范围回顾性研究结果显示酗酒及药物依赖与主要上消化道恶性肿瘤及胰腺癌术后并发症风险、住院时间及医疗费用显著相关^[113], 提示术前严格戒酒的重要性。

术前戒烟酒需要胸外科、麻醉科、呼吸内科、精神心理科多专业医护协同制定计划以达到稳固彻底的目标。

CQ28: 术前禁食水时间?

推荐意见: 应避免长时间禁食。直到食管切除术前 2 h, 应给予清饮料。对于有明显吞咽困难或其他梗阻症状的患者应慎用。(证据质量: 高; 推荐强度: 中)

根据美国麻醉医师学会《健康患者择期手术前禁食及降低误吸风险的药物使用实践指南》推荐: 麻醉手术前 2 h 可口服清饮料, 但是总量要控制在 5 ml/kg 体重 (或总量 300 ml) 以内。清饮料是指清水 (例如白开水)、碳酸饮料、糖水、清茶、黑咖啡 (不加奶) 以及无渣果汁。患者在术前 2 h 口服碳水化合物溶液可以防止脱水、提高循环稳定性、降低术后恶心呕吐的发生, 同时降低术后胰岛素抵抗的发生。含酒精的液体、牛奶及配方奶不属于清饮料, 牛奶等乳制品的胃排空时间与固体食物相当。易消化的固体食物, 大多是指面粉及谷类食物, 诸如面包、面条、馒头、米饭等, 需在手术前至少 6 h 禁食。不易消化的固体, 主要是指肉类和油炸类食物, 其较高含量的脂肪与蛋白质成分, 导致食糜胃内滞留时间久, 因而术前应禁食至少 8 h^[114]。

CQ29: 预防性应用抗生素的时间和时长?

推荐意见: 推荐手术开始前 30~60 min 完成预

防性抗生素给药, 预计手术时间超过 3 h 或成人术中出血量超过 1 500 ml 时, 应重复抗生素给药。术后预防性应用不超过 48 h。(证据质量: 高; 推荐强度: 高)

根据我国国家卫生与计划生育委员会、国家中医药管理局及解放军总后勤部卫生部共同联合修订的《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 版)》, 上消化道外科属于 II 类切口, 故推荐术前应用预防性抗生素药物, 给药时机应在手术开始前 1 h 内完成^[115]。既往研究表明, 预防性抗生素给药时机超过手术开始后 1 h, 则多种外科手术野感染风险显著升高^[116]。鉴于抗生素血药浓度随时间推移而逐渐降低, 故推荐预计手术时间超过 3 h 或术中出血量超过 1 500 ml 时, 应重复抗生素给药。由于术中体腔或切口冲洗能否有效降低术野感染风险尚缺乏高级别循证医学证据^[117-118], 因此预防性抗生素应用需严格遵从上述指导原则。食管癌围手术期抗生素应用策略如何优化, 尤其术前新辅助多学科综合治疗后如何合理应用, 还缺乏基于中国人群的大规模研究数据加以指导。

CQ30: 术后下床活动的时机?

推荐意见: 若患者术后各项生命体征平稳、病情允许, 推荐尽早下床活动。(证据质量: 中; 推荐强度: 中)

随着现代外科重症医学技术不断进步, 早期下床活动已被证明有助于改善患者术后躯体机能、促进病理生理学康复, 进而缩短 ICU 驻留时程^[119]。食管癌术后 ERAS 也借鉴了此理念, 推荐患者术后早期下床活动^[104]。一项纳入了 9 项非随机研究的荟萃分析结果显示, 在住院内外科人群中, 落实早期下床活动方案的基本原则与改善深静脉血栓形成患者的预后、缩短社区获得性肺炎患者的住院时间以及维持或改善老年患者、大型手术后患者的功能状态有关^[120]。尽管当前尚缺乏关于食管外科术后早期下床活动的随机对照研究证据, 但是部分胸外科及腹外科相关研究表明, 术后早期下床活动可能有助于缩短住院时间, 促进胃肠功能恢复以及改善患者汇报的临床结局^[121]。

CQ31: 术后需要常规入住 ICU 吗?

推荐意见: 仅经评估存在术后并发症风险的患者, 术后推荐经重症医学科协助管理, 否则不常规推荐术后入住 ICU。(证据质量: 中; 推荐强度: 中)

食管癌外科治疗是公认的高风险手术操作^[122], 围手术期安全涉及胸外科、麻醉科、重症医



学等多学科协作。然而,近年来现代外科麻醉技术不断进步,对于高风险手术常规术后转入ICU的必要性及卫生经济学效益比不断受到质疑^[123-127]。当前临床则更多关注于术后并发症高危患者早期鉴别及预处理方面的探索,故推荐高风险患者术后入ICU进行针对性器官保护、生理支持、功能代偿等预处理,以期降低围手术期严重并发症发生。

CQ32: 术后是否需要预防静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)?

推荐意见: 推荐术后常规予以药物性抗凝措施预防VTE。(证据质量:高;推荐强度:高)

根据Caprini风险模型评估,食管癌外科手术规模较大,切除及重建操作复杂,局部晚期患者术前接受过各式抗肿瘤治疗,上述因素均是围手术期发生VTE的高危因素^[128]。因此,食管癌患者术后需要预防血栓形成。我国胸外科静脉血栓栓塞症研究组、欧洲胸外科医师学会及美国胸外科协会分别于近期发布了2022年版胸外科围手术期癌症相关静脉血栓预防指南,其中对食管癌术后推荐经肠外途径予以低分子肝素药物预防性抗凝处理,同时监测血栓栓塞或出血风险^[129-130];对于因重症需要卧床的患者,推荐结合病情添加间歇性充气压缩泵或阶梯压差性弹力袜等机械性措施预防血栓栓塞^[131]。预防性抗凝时间尚存在争议,推荐出院后继续积极监测血栓栓塞或出血风险,针对性调整预防药物^[129-130]。

CQ33: 围手术期是否需要营养风险评估、营养不良诊断及营养支持治疗?

推荐意见: 推荐围手术期常规进行营养风险评估及营养支持治疗。(证据质量:高;推荐强度:高)

食管癌患者存在上消化道梗阻、恶性肿瘤消耗、抗肿瘤治疗诱导炎性因子释放等,从多方面共同导致围手术期存在潜在营养风险。根据我国及国际肿瘤外科营养学指南推荐,常规需进行营养风险评估,临床中常用的营养诊断工具包括营养风险筛查法(nutritional risk screening 2002, NRS 2002)、围手术期营养筛查工具(perioperative nutrition screen, PONS)、主观全面营养评价法(subjective global assessment, SGA)等^[132-133]。

CQ34: 围手术期营养支持管理原则?

推荐意见: 以满足日常生理营养需要为目标,根据能否经口进食推荐多途径的营养支持管理。(证据质量:高;推荐强度:高)

尽管当前尚缺乏明确的高级别循证医学证据

支持,但是受ERAS理念影响围手术期营养支持管理策略优化已成为重要的临床问题有待探索^[134]。当正常饮食无法满足患者的能量需求时,无论其营养状态如何都推荐在术前使用口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS)。术前需营养支持的患者推荐营养支持时间为7~14 d^[133]。

若预计围手术期超过5 d无法经口进食,或经口进食低于50%推荐摄入量超过7 d,也应尽快开展围手术期营养治疗(首选肠内途径,包括ONS和管饲营养)。若仅靠经口和经肠内营养(enteral nutrition, EN)无法满足能量及营养需求(<50%热卡需求)超过7 d,推荐联合使用肠内营养与肠外营养(parental nutrition, PN)。若患者需要营养治疗但存在肠内营养禁忌(如肠梗阻),推荐尽早开展PN^[133]。

CQ35: 推荐术后营养支持治疗模式?

推荐意见: 上消化道重建条件允许前提下,推荐优先选择肠内营养途径的各种营养治疗模式。(证据质量:高;推荐强度:高)

食管癌患者的营养风险贯穿病程始终,甚至可延续到术后数年之久^[135]。手术创伤后应激反应对患者机体能量代谢提出新的挑战,充足稳定的营养摄入是围手术期安全的重要保障。在各种食管癌术后营养支持治疗模式中,无论何种管饲或经口途径,均有助于改善患者围手术期的并发症风险及生活质量^[135-140]。因此,只要上消化道重建条件允许前提下,推荐优先选择肠内营养途径的任何营养支持治疗模式,具体视医疗团队经验情况而定。仅当肠内营养途径无法满足代谢需要时,推荐PN途径予以补充^[133]。

CQ36: 术后何时可以给予肠内营养?

推荐意见: 术后24~48 h内即可给予肠内营养。(证据质量:中;推荐强度:中)

鉴于既往研究循证医学证据级别较低,术后早期(24~48 h)予以肠内营养支持并未显著影响围手术期(30 d内)死亡、管饲不耐受等胃肠道并发症或肺炎风险^[141]。

小肠吸收功能术后几小时内即可恢复。肠内营养需要循序渐进,逐渐增加速度和总量。待肠内营养满足需求后,即可停止静脉营养。必须警惕反流误吸可能、密切监测所有胃肠功能受损患者的肠内营养耐受性^[133]。

CQ37: 术后早期肠内营养的途径?

推荐意见: 推荐根据医疗经验条件选择口服、鼻饲或者空肠造瘘管饲的肠内营养途径。(证据质



量:中;推荐强度:中)

常用的术后早期肠内营养支持途径包括经口、鼻-空肠及空肠造瘘三种途径,然而最优途径尚无定论。一项纳入 17 个临床研究的荟萃分析由于各研究之间设计类型(随机对照或非随机对照设计)及研究终点存在较大异质性,难以获得确定性结论^[142]。尽管术后早期经口进食已被证实安全可行,围手术期主要并发症风险未显著升高^[136-137],但是需要更多证据支持以进一步在临床上推广。因此,根据各中心医疗经验条件,推荐 3 种途径酌情选择。

CQ38: 出院后是否需要继续家庭肠内营养支持?

推荐意见: 术后康复顺利达到外科出院标准时,推荐对仍存在营养风险的患者进行培训并且继续家庭肠内营养支持。(证据质量:中;推荐强度:中)

无论经口营养补充或者管饲途径补充,家庭肠内营养支持是现代 ERAS 理念不断深化后的必要组成部分。近期 3 项荟萃分析结果均表明,家庭肠内营养支持可有效地改善食管癌术后患者的营养状况及生活质量^[140, 143-144]。而且,最佳家庭营养干预时机应在出院后 4~8 周以内^[144]。因此,推荐术后恢复顺利达到外科出院标准的患者,及时评估营养风险,并且对高风险患者进行培训及继续家庭肠内营养支持。

CQ39: 恢复经口进食前是否常规进行上消化道造影评估?

推荐意见: 不推荐患者恢复经口进食前常规行上消化道造影评估。(证据质量:低;推荐强度:低)

尽管上消化道造影检查诊断食管癌术后吻合口瘘的特异度较高,然而灵敏度却不尽如人意,并且评估同时造成患者误吸呛咳风险升高^[145-146],因此不推荐恢复经口进食前常规进行。除此之外,高龄患者合并吞咽功能障碍,评估家庭肠内营养支持途径时,改良的上消化道造影透视评估则不失为一种方法^[147]。

指南顾问专家: 赫捷(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)

指南制订专家组组长: 李印(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)

循证医学方法指导专家: 陈耀龙(中国医学科学院循证评价与指南研究创新单元 兰州大学基础医学院)

执笔人: 秦建军(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);康晓征(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)

指南制定工作组(按姓氏汉语拼音字母排序): 陈先凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);康晓征(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);李印(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);李勇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);秦建军(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);薛奇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);王镇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);张瑞祥(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);郑庆锋(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)

指南制订专家组(按姓氏汉语拼音字母排序): 蔡开灿(南方医科大学南方医院胸外科);曹庆东(中山大学附属第五医院胸外科);陈椿(福建医科大学附属协和医院胸外科);陈海泉(复旦大学附属肿瘤医院胸外科);陈克能(北京大学肿瘤医院胸外科);陈龙奇(四川大学华西医院胸外科);陈奇勋(浙江省肿瘤医院胸外科);崔永(首都医科大学附属北京友谊医院胸外科);戴亮(北京大学肿瘤医院胸外科);杜铭(重庆医科大学附属第一医院胸外科);方文涛(上海市胸科医院胸外科);付军科(西安交通大学第一附属医院胸外科);付茂勇(川北医学院附属医院胸外科);傅剑华(中山大学附属肿瘤医院胸外科);傅俊惠(汕头市中心医院胸外科);龚太乾(解放军总医院第六医学中心胸外科);郭石平(山西省肿瘤医院胸外科);郭伟(陆军军医大学大坪医院胸外科);郭占林(内蒙古医科大学附属医院胸外科);韩泳涛(四川省肿瘤医院胸外科);韩育宁(宁夏医科大学总医院胸外科);郝安林(安阳市肿瘤医院胸外科);何苾(河南省人民医院胸外科);胡坚(浙江大学医学院附属第一医院胸外科);胡杨(四川大学华西医院胸外科);黄杰(武汉大学人民医院胸外科);江跃全(重庆大学附属肿瘤医院胸外科);姜宏景(天津医科大学肿瘤医院胸外科);姜杰(厦门大学附属第一医院胸外科);姜涛(空军军医大学唐都医院胸外科);焦广根(林州市食管癌医院胸外科);康明强(福建医科大学附属协和医院胸外科);冷雪峰(四川省肿瘤医院胸外科);李斌(兰州大学第二医院胸外科);李单青(北京协和医院胸外科);李鹤成(上海交通大学医学院附属瑞金医院胸外科);李辉(首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科);李嘉根(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医



学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);李志刚(上海市胸科医院胸外科);李忠诚(青海大学附属医院胸外科);廉建红(山西省肿瘤医院胸外科);廖永德(华中科技大学同济医学院附属协和医院胸外科);刘俊峰(河北医科大学第四医院胸外科);刘阳(解放军总医院胸外科);柳硕岩(福建省肿瘤医院胸外科);鲁继斌(中国医科大学附属盛京医院胸外科);骆金华(江苏省人民医院胸外科);马建群(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胸外科);马少华(北京大学肿瘤医院胸外科);马业罡(辽宁省肿瘤医院胸外科);毛伟敏(浙江省肿瘤医院胸外科);毛友生(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科);彭俊(四川省肿瘤医院胸外科);彭林(四川省肿瘤医院胸外科);乔贵宾(广东省人民医院胸外科);区颂雷(首都医科大学附属北京安贞医院胸外科);孙海波(河南省肿瘤医院胸外科);孙伟(海南医学院第二附属医院胸外科);谭黎杰(复旦大学附属中山医院胸外科);谭群友(陆军军医大学大坪医院胸外科);田东(四川大学华西医院胸外科);田辉(山东大学齐鲁医院胸外科);佟侗(吉林大学第二医院胸外科);王猛(天津市胸科医院胸外科);王永勇(广西医科大学第一附属医院胸外科);王允(四川大学华西医院胸外科);相加庆(复旦大学附属肿瘤医院胸外科);辛华(吉林大学中日联谊医院胸外科);于磊(首都医科大学附属北京同仁医院胸外科);于振涛(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院胸外科);喻钧(华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科);袁勇(四川大学华西医院胸外科);袁运长(中南大学湘雅二医院胸外科);张仁泉(安徽医科大学第一附属医院胸外科);赵高峰(郑州大学第一附属医院胸外科);赵光强(云南省肿瘤医院胸外科);赵军(苏州大学附属第一医院胸外科);郑世营(苏州大学附属第一医院胸外科);郑燕(河南省肿瘤医院胸外科);周勇安(空军军医大学唐都医院胸外科);朱成楚(浙江省台州医院胸外科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 默沙东公司医学事务部马晨曦女士为专家共识形成过程中联络沟通、统筹协调付出的辛勤工作

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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. Journal of the National Cancer Center 2022; 2(1):1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [3] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [4] 夏昌发,陈万青.中国恶性肿瘤负担归因于人口老龄化的比例及趋势分析[J].中华肿瘤杂志, 2022, 44(1):79-85. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211012-00756.
- [5] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ. 2011; 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [6] Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2023. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [7] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [8] Murad MH, Sultan S, Haffar S, et al. Methodological quality and synthesis of case series and case reports[J]. BMJ Evid Based Med, 2018, 23(2):60-63. DOI: 10.1136/bmjebm-2017-110853.
- [9] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4):383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [10] Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(4): 304-317. DOI: 10.3322/caac.21399.
- [11] Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2017, 6(2): 119-130. DOI: 10.21037/acs.2017.03.14.
- [12] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1[J]. Esophagus, 2019, 16(1): 1-24. DOI: 10.1007/s10388-018-0641-9.
- [13] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2[J]. Esophagus, 2019, 16(1): 25-43. DOI: 10.1007/s10388-018-0642-8.
- [14] Foley K, Findlay J, Goh V. Novel imaging techniques in staging oesophageal cancer[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2018, 36-37: 17-25. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.11.009.
- [15] Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(10): 1479-1490. DOI: 10.3748/wjg.14.1479.
- [16] Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(2):242-253. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.016.
- [17] 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. DOI: 10.1148/radiol.2021202857.
- [18] Nishino T, Toba H, Yoshida T, et al. Endobronchial ultrasound improves the diagnosis of the tracheobronchial invasion of advanced esophageal cancer



- [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(11): 6398-6406. DOI: 10.1245/s10434-021-09912-0.
- [19] Kim TJ, Kim HY, Lee KW, et al. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy[J]. *Radiographics*, 2009, 29(2):403-421. DOI: 10.1148/rg.292085106.
- [20] 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. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.083.
- [21] Li B, Li N, Liu S, et al. Does [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography have a role in cervical nodal staging for esophageal squamous cell carcinoma? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 160(2): 544-550. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.046.
- [22] Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline-Updated January 2017[J]. *Endoscopy*, 2017, 49(7):695-714. DOI: 10.1055/s-0043-109021.
- [23] Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(8): 1202-1206. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000222.
- [24] Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, et al. Supraclavicular node metastasis from thoracic esophageal carcinoma: a surgical series from a Japanese multi-institutional nationwide registry of esophageal cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4):1224-1229. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.02.008.
- [25] 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. DOI: 10.6004/jncn.2019.0033.
- [26] Marino KA, Sullivan JL, Weksler B. Esophagectomy versus endoscopic resection for patients with early-stage esophageal adenocarcinoma: a National Cancer Database propensity-matched study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(5): 2211-2218. e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.11.111.
- [27] Nelson DB, Dhupar R, Katkhuda R, et al. Outcomes after endoscopic mucosal resection or esophagectomy for submucosal esophageal adenocarcinoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(1):406-413.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.093.
- [28] Weksler B, Kennedy KF, Sullivan JL. Using the National Cancer Database to create a scoring system that identifies patients with early-stage esophageal cancer at risk for nodal metastases[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(5):1787-1793. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.036.
- [29] Sturm EC, Zahnd WE, Mellinger JD, et al. Survival implications of increased utilization of local excision for cT1N0 esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): 295-301. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002782.
- [30] 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). DOI: 10.1093/jnci/dju133.
- [31] Xu W, Liu XB, Li SB, et al. Prediction of lymph node metastasis in superficial esophageal squamous cell carcinoma in Asia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dis Esophagus*, 2020, 33(12):doaa032. DOI: 10.1093/dote/doaa032.
- [32] 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. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.017.
- [33] Tsou YK, Lee CH, Le PH, et al. Adjuvant therapy for pT1a-m3/pT1b esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic resection: Esophagectomy or chemoradiotherapy? A critical review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 147: 102883. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102883.
- [34] Zhou N, Hofstetter WL. Esophageal Squamous Cell Carcinoma Working Group, et al. Salvage esophagectomy definition influences comparative outcomes in esophageal squamous cell cancers[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 114(6): 2032-2040. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.10.046.
- [35] Swisher SG, Moughan J, Komaki RU, et al. Final results of NRG oncology RTOG 0246: an organ-preserving selective resection strategy in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2):368-374. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.10.002.
- [36] Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(7):627-637. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70136-0.
- [37] Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3): 305-314. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.
- [38] Swisher SG, Marks J, Rice D. Salvage esophagectomy for persistent or recurrent disease after definitive chemoradiation[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(2): 144-151. DOI: 10.21037/acs.2017.03.02.
- [39] Xu L, Chen XK, Xie HN, et al. Treatment and prognosis of resectable cervical esophageal cancer: a population-based study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 113(6): 1873-1881. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.06.059.
- [40] Nakajima Y, Tachimori H, Miyawaki Y, et al. A survey of the clinical outcomes of cervical esophageal carcinoma surgery focusing on the presence or absence of laryngectomy using the National Clinical Database in Japan[J]. *Esophagus*, 2022, 19(4):569-575. DOI: 10.1007/s10388-022-00944-3.
- [41] 王镇, 秦建军, 李勇, 等. 从外科视角看可切除颈段食管癌的治疗 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(10): 1217-1222. DOI: 10.7507/1007-4848.202004093.
- [42] Fan N, Wang Z, Zhou C, et al. Comparison of outcomes between neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: a network meta-analysis[J].



- Eclinical Medicine, 2021, 42 : 101183. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101183.
- [43] Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, et al. Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO guideline [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(23):2677-2694. DOI: 10.1200/JCO.20.00866.
- [44] Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(10): 992-1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
- [45] Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(18): 1995-2004. DOI: 10.1200/JCO.20.03614.
- [46] Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2021, 156(8): 721-729. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.2373.
- [47] 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 (JCOG9907) [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(1): 68-74. DOI: 10.1245/s10434-011-2049-9.
- [48] Kato K, Ito Y, Daiko H, et al. A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4_suppl): 238. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.238.
- [49] Faron M, Cheugoua-Zanetsie AM, Thirion P, et al. Individual patient data meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus upfront surgery for carcinoma of the oesophagus or the gastro-oesophageal junction[J]. Eur J Cancer, 2021, 157: 278-290. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.08.014.
- [50] 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 multicenter randomized clinical trial[J]. Ann Oncol, 2023, 34(2): 163-172. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.508.
- [51] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1):11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- [52] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10184): 1948-1957. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- [53] Kamposioras K, Ntellas P, Nikolaou M, et al. Immunotherapy efficacy in the initial lines of treatment in advanced upper gastrointestinal malignancies: a systematic review of the literature[J]. JNCI Cancer Spectr, 2021, 5(6):pkab088. DOI: 10.1093/jncics/pkab088.
- [54] Smyth EC, Gambardella V, Cervantes A, et al. Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy[J]. Ann Oncol, 2021, 32(5):590-599. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.004.
- [55] Patel MA, Kratz JD, Lubner SJ, et al. Esophagogastric cancers: integrating immunotherapy therapy into current practice[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(24): 2751-2762. DOI: 10.1200/JCO.21.02500.
- [56] Wang Z, Shao C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in surgically resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Surg, 2022, 104 : 106767. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106767.
- [57] Kang X, Qin J, Zhang R, et al. 2021 NCC/CATS/CSTCVS/STM expert consensus on perioperative immunotherapy for esophageal cancer[J]. Annals of Esophagus, 2021, 4 : 33. DOI: 10.21037/aoe-21-64.
- [58] Lin G, Han SY, Xu YP, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in esophageal cancer: a meta-analysis of published studies [J]. Dis Esophagus, 2016, 29(8):1107-1114. DOI: 10.1111/dote.12432.
- [59] Tie H, He F, Shen J, et al. Prolonged interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy does not benefit the outcome in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Dis Esophagus, 2018, 31(1):1-9. DOI: 10.1093/dote/dox116.
- [60] Qin Q, Xu H, Liu J, et al. Does timing of esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation affect outcomes? A meta-analysis[J]. Int J Surg, 2018, 59 : 11-18. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.09.013.
- [61] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
- [62] 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.
- [63] 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.04.004.
- [64] Qu J, Zhang Y, Lu S, et al. Quantitative RECIST derived from multiparametric MRI in evaluating response of esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant therapy[J]. Eur Radiol, 2022, 32(10): 7295-7306. DOI: 10.1007/s00330-022-09111-9.
- [65] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)



- 30201-8.
- [66] Tang H, Jiang D, Zhang S, et al. Residual tumor characteristics of esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 162(6):1632-1641. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.042.
- [67] Eyck BM, van der Wilk BJ, Noordman BJ, et al. Updated protocol of the SANO trial: a stepped-wedge cluster randomised trial comparing surgery with active surveillance after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 345. DOI: 10.1186/s13063-021-05274-w.
- [68] Nilsson M, Olafsdottir H, Alexandersson von Döbeln G, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for esophageal squamous cell carcinoma versus definitive chemoradiotherapy with salvage surgery as needed: the study protocol for the randomized controlled NEEDS trial [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 917961. DOI: 10.3389/fonc.2022.917961.
- [69] Kamarajah SK, Markar SR, Phillips AW, et al. Survival benefit of adjuvant chemotherapy following neoadjuvant therapy and oesophagectomy in oesophageal adenocarcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(9): 1980-1987. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.05.014.
- [70] Rucker AJ, Raman V, Jawitz OK, et al. The impact of adjuvant therapy on survival after esophagectomy for node-negative esophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(2): 348-355. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003886.
- [71] Raja S, Rice TW, Lu M, et al. Adjuvant therapy after neoadjuvant therapy for esophageal cancer: who needs it? [J]. *Ann Surg*, 2023, 278(2): e240-e249. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005679.
- [72] 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.
- [73] Shah MA, Hofstetter WL, Kennedy EB; Locally Advanced Esophageal Carcinoma Guideline Expert Panel. Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma Guideline Rapid Recommendation Update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28): 3182-3184. DOI: 10.1200/JCO.21.01831.
- [74] 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.
- [75] 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.095.
- [76] Li B, Xiang J, Zhang Y, et al. Comparison of Ivor-Lewis vs Sweet esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(4):292-298. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.2877.
- [77] 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. e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.094.
- [78] Li B, Hu H, Zhang Y, et al. Extended right thoracic approach compared with limited left thoracic approach for patients with middle and lower esophageal squamous cell carcinoma: three-year survival of a prospective, randomized, open-label trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(5): 826-832. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002280.
- [79] Mao YS, Gao SG, Li Y, et al. Efficacy and safety of esophagectomy via left thoracic approach versus via right thoracic approach for middle and lower thoracic esophageal cancer: a multicenter randomized clinical trial (NST1501) [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(16): 904. DOI: 10.21037/atm-22-3810.
- [80] Boshier PR, Anderson O, Hanna GB. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(6): 894-906. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182263781.
- [81] Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(6): 992-1001. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037.
- [82] Kutup A, Nentwich MF, Bollschweiler E, et al. What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(6): 1016-1022. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000335.
- [83] Mederos MA, de Virgilio MJ, Shenoy R, et al. Comparison of clinical outcomes of robot-assisted, video-assisted, and open esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(11): e2129228. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29228.
- [84] Müller-Stich BP, Probst P, Nienhüser H, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and individual patient data comparing minimally invasive with open oesophagectomy for cancer[J]. *Br J Surg*, 2021, 108(9):1026-1033. DOI: 10.1093/bjs/znab278.
- [85] Weksler B, Sullivan JL. Survival after esophagectomy: a propensity-matched study of different surgical approaches[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(4): 1138-1146. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.065.
- [86] 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.
- [87] Haverkamp L, Seesing MF, Ruurda JP, et al. Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(1):1-7. DOI: 10.1111/dote.12480.
- [88] Blackmon SH, Correa AM, Skoracki R, et al. Supercharged pedicled jejunal interposition for esophageal replacement: a 10-year experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(4): 1104-1113. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.123.
- [89] Kesler KA, Pillai ST, Birdas TJ, et al. "Supercharged" isoperistaltic colon interposition for long-segment esophageal reconstruction[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(4):



- 1162-1169. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.006.
- [90] Oesophago-Gastric Anastomosis Study Group on behalf of the West Midlands Research Collaborative. International variation in surgical practices in units performing oesophagectomy for oesophageal cancer: a unit survey from the Oesophago-Gastric Anastomosis Audit (OGAA) [J]. *World J Surg*, 2019, 43(11):2874-2884. DOI: 10.1007/s00268-019-05080-1.
- [91] van Workum F, Verstegen MHP, Klarenbeek BR, et al. Intrathoracic vs cervical anastomosis after totally or hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(7):601-610. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.1555.
- [92] Oesophago-Gastric Anastomosis Audit study group on behalf of the West Midlands Research Collaborative. The influence of anastomotic techniques on postoperative anastomotic complications: Results of the Oesophago-Gastric Anastomosis Audit[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 164(3):674-684.e5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.01.033.
- [93] Visser E, Markar SR, Ruurda JP, et al. Prognostic value of lymph node yield on overall survival in esophageal cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(2): 261-268. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002824.
- [94] Chen D, Mao Y, Xue Y, et al. Does the lymph node yield affect survival in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant therapy plus esophagectomy? A systematic review and updated meta-analysis[J]. *Eclinical Medicine*, 2020, 25: 100431. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100431.
- [95] Fumagalli U. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a Consensus Conference held at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus[J]. *Dis Esophagus* 1996, 9(Suppl 1):30-38.
- [96] Ye T, Sun Y, Zhang Y, et al. Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: a meta-analysis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(6): 1933-1941. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.050.
- [97] Li B, Zhang Y, Miao L, et al. Esophagectomy with three-field versus two-field lymphadenectomy for middle and lower thoracic esophageal cancer: long-term outcomes of a randomized clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2):310-317. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.157.
- [98] 国际食管疾病学会中国分会(CSDE)食管胃结合部疾病跨界联盟, 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会, 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会, 等. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018年版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(9):961-975. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.09.001.
- [99] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 食管癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(10): 1247-1268. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00433.
- [100] Tian D, Li HX, Yang YS, et al. The minimum number of examined lymph nodes for accurate nodal staging and optimal survival of stage T1-2 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective multicenter cohort with SEER database validation[J]. *Int J Surg*, 2022, 104: 106764. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106764.
- [101] Raja S, Rice TW, Murthy SC, et al. Value of lymphadenectomy in patients receiving neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(4):e320-e327. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003598.
- [102] Guo X, Wang Z, Yang H, et al. Impact of lymph node dissection on survival after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: from the results of NEOCRTEC5010, a randomized multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(2): 259-266. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004798.
- [103] van Kooten RT, Voeten DM, Steyerberg EW, et al. Patient-related prognostic factors for anastomotic leakage, major complications, and short-term mortality following esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analyses[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(2): 1358-1373. DOI: 10.1245/s10434-021-10734-3.
- [104] Low DE, Allum W, De Manzoni G, et al. Guidelines for perioperative care in esophagectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations[J]. *World J Surg*, 2019, 43(2): 299-330. DOI: 10.1007/s00268-018-4786-4.
- [105] 中国医师协会胸外科分会快速康复专家委员会. 食管癌加速康复外科技术应用专家共识(2016版)[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2016, 32(12): 717-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2016.12.003.
- [106] Moorthy K, Halliday L. Guide to enhanced recovery for cancer patients undergoing surgery: ERAS and oesophagectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(1): 224-228. DOI: 10.1245/s10434-021-10384-5.
- [107] Futier E, Jaber S, Garot M, et al. Effect of oral antimicrobial prophylaxis on surgical site infection after elective colorectal surgery: multicentre, randomised, double blind, placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2022, 379: e071476. DOI: 10.1136/bmj-2022-071476.
- [108] Woodfield JC, Clifford K, Schmidt B, et al. Strategies for antibiotic administration for bowel preparation among patients undergoing elective colorectal surgery: a network meta-analysis[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(1): 34-41. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5251.
- [109] Thomsen T, Tønnesen H, Møller AM. Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications and smoking cessation[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(5):451-461. DOI: 10.1002/bjs.6591.
- [110] Yoshida N, Eto K, Horinouchi T, et al. Preoperative smoking cessation and prognosis after curative esophagectomy for esophageal cancer: a cross-sectional study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(13): 8172-8180. DOI: 10.1245/s10434-022-12433-z.
- [111] Tonnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 1999, 318(7194):1311-1316. DOI: 10.1136/bmj.318.7194.1311.
- [112] Egholm JW, Pedersen B, Møller AM, et al. Perioperative alcohol cessation intervention for postoperative complications[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11): CD008343. DOI: 10.1002/14651858.CD008343.pub3.
- [113] Kulshrestha S, Bunn C, Gonzalez R, et al. Unhealthy alcohol and drug use is associated with an increased length of stay and hospital cost in patients undergoing major upper gastrointestinal and pancreatic oncologic



- resections[J]. *Surgery*, 2021, 169(3): 636-643. DOI: 10.1016/j.surg.2020.07.059.
- [114] Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(3):376-393. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001452.
- [115] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版). 国家卫生计生委网站 https://www.gov.cn/xinwen/2015-08/27/content_2920799.htm
- [116] Hawn MT, Richman JS, Vick CC, et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection[J]. *JAMA Surg*, 2013, 148(7): 649-657. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.134.
- [117] Norman G, Atkinson RA, Smith TA, et al. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(10): CD012234. DOI: 10.1002/14651858.CD012234.pub2.
- [118] Seidelman J, Anderson DJ. Surgical site infections[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(4): 901-929. DOI: 10.1016/j.idc.2021.07.006.
- [119] Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10052): 1377-1388. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31637-3.
- [120] Pashikanti L, Von Ah D. Impact of early mobilization protocol on the medical-surgical inpatient population: an integrated review of literature[J]. *Clin Nurse Spec*, 2012, 26(2):87-94. DOI: 10.1097/NUR.0b013e31824590e6.
- [121] Castellino T, Fiore JF Jr, Niculiseanu P, et al. The effect of early mobilization protocols on postoperative outcomes following abdominal and thoracic surgery: a systematic review[J]. *Surgery*, 2016, 159(4):991-1003. DOI: 10.1016/j.surg.2015.11.029.
- [122] 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. DOI: 10.1056/NEJMsa1010705.
- [123] Wunsch H, Gershengorn HB, Cooke CR, et al. Use of Intensive Care Services for Medicare Beneficiaries Undergoing Major Surgical Procedures[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(4): 899-907. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001024.
- [124] Taccone P, Langer T, Grasselli G. Do we really need postoperative ICU management after elective surgery? No, not any more! [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(7): 1037-1038. DOI: 10.1007/s00134-017-4814-0.
- [125] Jerath A, Laupacis A, Austin PC, et al. Intensive care utilization following major noncardiac surgical procedures in Ontario, Canada: a population-based study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(9): 1427-1435. DOI: 10.1007/s00134-018-5330-6.
- [126] Jerath A, Austin PC, McCormack D, et al. Impact of postoperative intensive care unit utilization on postoperative outcomes in adults undergoing major elective noncardiac surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 62: 109707. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.109707.
- [127] Ohbe H, Matsui H, Kumazawa R, et al. Postoperative ICU admission following major elective surgery: a nationwide inpatient database study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, 39(5):436-444. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001612.
- [128] Caprini JA, Arcelus JI, Traverso CI, et al. Low molecular weight heparins and external pneumatic compression as options for venous thromboembolism prophylaxis: a surgeon's perspective[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1991, 17(4):356-366. DOI: 10.1055/s-2007-1002635.
- [129] 中国胸外科静脉血栓栓塞症研究组. 中国胸部恶性肿瘤围手术期静脉血栓栓塞症预防与管理指南(2022 版)[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(8): 721-731. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220430-00194.
- [130] Shargall Y, Wiercioch W, Brunelli A, et al. Joint 2022 European Society of Thoracic Surgeons and The American Association for Thoracic Surgery guidelines for the prevention of cancer-associated venous thromboembolism in thoracic surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 63(1): ezac488. DOI: 10.1093/ejcts/ezac488.
- [131] Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2021, 160(6): e545-e608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055.
- [132] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国医药教育协会加速康复外科专业委员会. 加速康复外科围术期营养支持中国专家共识(2019 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(10): 897-902. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.10.001.
- [133] Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in surgery[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(7):4745-4761. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031.
- [134] Burden S, Todd C, Hill J, et al. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11:CD008879. DOI: 10.1002/14651858.CD008879.pub2.
- [135] Baker M, Halliday V, Williams RN, et al. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(5): 987-994. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.08.010.
- [136] Sun HB, Li Y, Liu XB, et al. Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy: an open-label, randomized, controlled, noninferiority trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(3): 435-442. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002304.
- [137] Berkelmans GHK, Fransen LFC, Dolmans-Zwartjes ACP, et al. Direct oral feeding following minimally invasive esophagectomy (NUTRIENT II trial): an international, multicenter, open-label randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(1): 41-47. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003278.
- [138] Watson M, Trufan S, Benbow JH, et al. Jejunostomy at the time of esophagectomy is associated with improved short-term perioperative outcomes: analysis of the NSQIP database[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(2): 421-430. DOI: 10.21037/jgo.2020.02.06.
- [139] Li HN, Chen Y, Dai L, et al. A meta-analysis of jejunostomy versus nasogastric tube for enteral nutrition following esophagectomy[J]. *J Surg Res*, 2021, 264: 553-561. DOI: 10.1016/j.jss.2021.02.027.
- [140] Zhang C, Hu LW, Qiang Y, et al. Home enteral nutrition for patients with esophageal cancer undergoing esophagectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:



895422. DOI: 10.3389/fnut.2022.895422.
- [141] Fuentes Padilla P, Martínez G, Vernooij RW, et al. Early enteral nutrition (within 48 hours) versus delayed enteral nutrition (after 48 hours) with or without supplemental parenteral nutrition in critically ill adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(10): CD012340. DOI: 10.1002/14651858.CD012340.pub2.
- [142] Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA, et al. Routes for early enteral nutrition after esophagectomy. A systematic review[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.07.011.
- [143] Xueting H, Li L, Meng Y, et al. Home enteral nutrition and oral nutritional supplements in postoperative patients with upper gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 3082-3093. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.11.023.
- [144] Li X, Hu J, Zhou J, et al. In patients undergoing oesophagectomy does postoperative home enteral nutrition have any impact on nutritional status? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2022, 35(3): ivac120. DOI: 10.1093/icvts/ivac120.
- [145] Haisley KR, DeSouza ML, Dewey EN, et al. Assessment of routine esophagram for detecting anastomotic leak after esophagectomy[J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(9): 879-881. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.2162.
- [146] Jones CM, Heah R, Clarke B, et al. Should routine radiological assessment of anastomotic integrity be performed after oesophagectomy with cervical anastomosis? Best evidence topic (BET) [J]. *Int J Surg*, 2015, 15 : 90-94. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.01.034.
- [147] Mann D, Benbow JH, Gower NL, et al. Swallowing dysfunction after minimally invasive oesophagectomy[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2022, 12(2): 235-242. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002626.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜 <20 ,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和

频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P<0.05$ (或 $P<0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.023$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

