

宋立兵研究员,华南恶性肿瘤防治全国重点实验室PI,长期从事肿瘤分子标志物筛选和发病机制的研究工作。共发表SCI论文157篇,其中通信/共同通信作者论文89篇,主要研究成果发表在Nat Cell Biol、J Clin Invest、J Exp Med、GUT、Gastroenterology、Sci Immunol等国际主流期刊,总引用达10 000余次,H指数=59,连续4年入选"中国高被引学者"榜单、连续3年入选"全球前2%顶尖科学家"榜单。研究成果曾获广东省科学技术奖一等奖(第一完成人)、中华医学科技奖二等奖(第一完成人)及第十四届广东省丁颖科技奖,并获得国家发明专利授权10项。

# 食管癌转移的机制及诊疗研究进展

李悦\* 施东妮\* 陈柏羽 潘怡冰 王瑞 温燕玲 邓频伟 林辰 赵小涵 陈旭伟 宋立兵\* (华南恶性肿瘤防治全国重点实验室,广东省恶性肿瘤临床医学研究中心,中山大学肿瘤防治中心,广州 510060)

**摘要** 食管癌是一种高度侵袭性的恶性消化道肿瘤,转移患者的5年生存率不到20%,防控形势严峻。由于食管缺乏浆膜层,肿瘤细胞易在食管壁内扩散并侵犯邻近器官。此外,食管黏膜下丰富血管网和淋巴管网为食管癌细胞向远处播散提供了有利条件。然而,食管癌转移机制复杂多样,目前尚无有效的预防及治疗方案。全面认识并理解食管癌转移机制对于开发新的治疗策略和改善食管癌患者的预后具有重要意义。因此,该文综述了食管癌的转移特点,包括主要转移途径和转移器官偏好性等;探讨了促进食管癌转移的分子机制,包括以肿瘤细胞自身基因突变、表观修饰、翻译后修饰等的内在因素,以及以肿瘤微环境中免疫细胞、脉管细胞、神经细胞、细胞外基质等为主的环境因素;综述了当前食管癌转移的预测及防控新策略,包括经典和新型标志物、检测手段及新药的临床前研究等。

关键词 食管癌;肿瘤转移;表观调控;翻译后修饰;肿瘤微环境

## Recent Advances in the Mechanisms and Prevention Strategies of Esophageal Cancer Metastasis

LI Yue<sup>#</sup>, SHI Dongni<sup>#</sup>, CHEN Boyu, PAN Yibing, WANG Rui, WEN Yanling, DENG Pinwei, LIN Chen, ZHAO Xiaohan, CHEN Xuwei, SONG Libing\*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

收稿日期: 2024-11-28 接受日期: 2025-01-17

国家自然科学基金(批准号: U23A20455)资助的课题

<sup>#</sup>共同第一作者

<sup>\*</sup>通信作者。Tel: 020-87343187, E-mail: songlb@sysucc.org.cn

Received: November 28, 2024 Accepted: January 17, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.U23A20455)

<sup>#</sup>These authors contributited equally to this work

<sup>\*</sup>Corresponding author. Tel: +86-20-87343187, E-mail: songlb@sysucc.org.cn

**Abstract** Esophageal cancer is a highly invasive malignant tumor of the digestive tract. The five-year survival rate for patients with metastatic disease is less than 20%, which represents a significant challenge for the prevention and control of this disease. The absence of a serosal layer in the esophagus provides a conduit for tumor cells to readily disseminate within the esophageal wall and invade adjacent organs. Furthermore, the esophageal mucosa's rich vascular and lymphatic networks facilitate the dissemination of cancer cells to distant sites. The metastatic mechanisms of esophageal cancer are complex and varied, rendering the current preventive and therapeutic options largely ineffective. This review examines the primary metastatic pathways of esophageal cancer, including direct invasion, hematogenous spread, and lymphatic dissemination. Additionally, the review explores the molecular mechanisms that facilitate metastasis, with a particular emphasis on the roles of epigenetic regulation and post-translational modifications in activating cancer signaling pathways and metabolic reprogramming. Moreover, the review offers a detailed examination of the TME (tumor microenvironment) in esophageal cancer metastasis, elucidating the contributions of immune cells, fibroblasts, blood vessels, and the extracellular matrix in facilitating metastasis through complex interactions. A comprehensive understanding of these metastatic mechanisms is essential for the development of novel therapeutic strategies and the improvement of patient outcomes in esophageal cancer.

**Keywords** esophageal cancer; tumor metastasis; epigenetic regulation; post-translational modification; tumor microenvironment

食管癌(esophageal cancer)是中国高发的恶性消 化道肿瘤,全球近一半的食管癌病例发生在中国,每 年新发病例数超过32万,死亡人数高达30万余人,造 成极大的疾病负担。尽管在过去几十年中,食管癌 患者的生存率有所提高,但约有70%的患者在初次 诊断时已处于疾病进展阶段(中晚期),大多伴随着 肿瘤转移,其5年生存率仅有15%~20%。更为重要 的是,转移性食管癌患者通常失去了根治性手术的 机会,治疗手段局限。因此全面揭示食管癌转移的 机制,将为预测及预防食管癌转移提供有效的分子 标志物及靶点,从而提高食管癌患者生存率。

根据病变细胞的来源,可将食管癌分为食管癌 鳞癌和食管腺癌两种病理类型。食管癌鳞癌来源于 食管中部和上部的扁平薄细胞,腺癌则起源于食管 下部的腺细胞。其中,食管鳞癌的总体预后较差。 而中国有超过90%的食管癌为鳞癌,给中国食管癌 防控工作带来了巨大挑战。食管腺癌发病部位与胃 紧密相连,长期的胃酸反流会导致食管内膜损伤,进 而发展为Barrett综合征,这是食管腺癌的主要危险 因素之一,更是促进腺癌转移的关键原因。此外,肥 胖及缺乏蔬果的饮食习惯也与食管腺癌的进展密切 相关。然而食管鳞癌的发生、进展机制与腺癌截然 不同,其主要是在吸烟、饮酒、热食的刺激下鳞状 上皮细胞经历损伤修复并获得压力适应性生长能力 的结果。这些外部压力导致了肿瘤中AKT、WNT、 Notch、NF-кB等多个癌信号的异常激活及细胞内 表观调控、翻译后修饰等众多生物学过程的改变, 参与调控了食管鳞癌的恶性进展。由此可见,分析 驱动食管鳞癌和腺癌转移的内在机制,有助于揭示 转移性食管癌的特征,为食管癌精准治疗提供新的 依据。

近年来,研究人员从单细胞及空间分布的层面 深入剖析肿瘤组成,发现肿瘤微环境中其他类型细 胞在肿瘤转移过程中发挥重要作用。不同类型肿瘤 中血管及淋巴管新生、成纤维细胞活化、免疫细胞 监视功能异常等均与肿瘤的转移密切相关,而转移 器官内的微环境在肿瘤细胞即将到达及定植后逐步 发生有利于肿瘤生长的改变,包括免疫抑制、炎症 反应、代谢重塑等。这些研究表明,肿瘤细胞可利 用或改造微环境条件实现远处转移。因此深入研究 肿瘤微环境的组成和功能对于开发针对微环境互作 网络的新型抗癌疗法十分关键。

在本文中,我们围绕食管癌转移这一主线,综 述食管癌的常见转移途径、驱动食管癌转移的内因 和微环境因素以及针对转移性食管癌的最新诊治方 案,旨在系统性总结食管癌转移的机制及防控手段, 为食管癌防治工作提供新思路。

## 1 食管癌转移特点

肿瘤转移是指癌细胞从原发部位扩散到身体

犯, 癌细胞直接侵入邻近的组织或器官; (2) 血行转 移, 癌细胞侵入血管, 通过血液循环到达其他器官或 组织; (3) 淋巴转移, 癌细胞通过淋巴管扩散到淋巴 结, 并可能进一步扩散到其他部位; (4) 种植转移, 癌 细胞脱落后种植到体腔内其他部位, 例如腹腔种植 或胸腔种植。根据肿瘤所在组织的结构特点, 不同 类型的肿瘤在转移方式和扩散路径上有所差异, 这 也进一步决定了肿瘤向远处器官扩散的速度和方 向。转移方式的多样性使得癌症治疗变得更加复杂 和困难, 因此明确食管癌转移的特点对于制定有针 对性的治疗策略至关重要。

## 2 转移途径的选择

## 2.1 直接浸润邻近器官

食管的特殊解剖位置及周围组织结构导致食 管癌极易直接侵犯胸腔内邻近器官。食管位于胸腔 内,紧邻多个重要器官和结构,包括气管、支气管、 纵隔、大血管(如主动脉)和神经束。食管上段邻近 气管和支气管,中段邻近主动脉弓和左主支气管,下 段邻近膈肌和胃。这些结构紧密排列,穿出食管壁 的癌细胞将直接扩散至邻近的组织和器官,导致局 部扩散。食管壁由多层组织构成,包括黏膜层、黏 膜下层、肌层和外膜;癌细胞通过逐层侵袭突破食 管壁,进而侵犯周围组织<sup>[1-2]</sup>。因此肿瘤的发生部位、 肿瘤大小、侵袭能力等都是影响食管癌直接扩散的 危险因素。

2.1.1 肿瘤分期 中晚期食管癌(如T3或T4期)已经 侵袭到食管壁的深层或邻近结构,更容易发生直接 扩散形成局部转移<sup>[3]</sup>。值得注意的是,肿瘤侵犯至邻 近器官使得晚期食管癌的治疗更加复杂,预后也更 差。

2.1.2 病理类型 食管癌主要分为鳞状细胞癌和 腺癌两种病理类型,鳞状细胞癌通常发生在食管的 中上段,腺癌则发生在食管的下段。研究表明,食管 鳞状细胞癌与腺癌相比,通常更具侵袭性,容易侵犯 邻近的气管、支气管、主动脉等,而腺癌较少直接 侵犯邻近器官<sup>[4]</sup>。

#### 2.2 淋巴结转移

食管中存在丰富的淋巴管网络,在食管癌发生 的早期即可出现区域淋巴结转移,而患者一旦出现 淋巴结转移则预后很差,因此预防淋巴结转移将有 望明显改善食管癌患者的生存率。食管癌淋巴结转 移主要与以下因素密切相关。

2.2.1 肿瘤分化程度 肿瘤分化程度与淋巴结转移密切相关,大部分研究表明食管癌分化程度越低, 区域淋巴结转移率越高<sup>[4-5]</sup>。SGOURAKIS等<sup>[4]</sup>通过 回顾性分析4 241名食管癌患者的病例报告鉴定了 淋巴结转移的关键预测因子,其重要性排序为:G3 分期、淋巴血管浸润(L<sup>+</sup>)、微血管浸润(V<sup>+</sup>)、肌层 III期浸润、肌层II期浸润及肌层I期浸润。但也有研 究报道了相反的结果,KIM团队<sup>[6]</sup>对197例T1期鳞状 细胞癌患者的临床病理特征进行了回顾性分析,认 为食管癌肿瘤细胞的分化程度并不是淋巴结转移的 风险因素。尽管该研究的病例数少且病理分期较早, 导致数据存在一定的偏倚性,但也提示了食管癌淋 巴结转移受到多层面因素共同调控。

2.2.2 肿瘤长度 多项研究表明,肿瘤病变长度与 食管癌淋巴结转移相关,较长的肿瘤病变通常与更 高的淋巴结转移率相关。一项涉及28 973名患者的 荟萃分析结果显示,较长的肿瘤与更高的淋巴结转 移率显著相关<sup>(7)</sup>。GAUR等<sup>(7)</sup>对296例食管癌患者进 行分析,发现肿瘤长度与淋巴结转移率呈正相关。 这些研究结果表明,肿瘤长度是食管癌淋巴结转移 的重要预测因子。

2.2.3 肿瘤浸润深度 食管淋巴网络解剖结构的 特殊性使肿瘤浸润深度成为食管癌淋巴结转移的重 要影响因素。食管黏膜下层内的淋巴管为纵向走行, 与起源于固有肌层的横向走行淋巴管交通较少,因 此累及黏膜下层的食管癌很少出现肿瘤旁淋巴结转 移,而更易出现在颈胸交界部的喉返神经链淋巴结 和胃食管交界部的贲门旁、胃左动脉旁淋巴结转移。 TIGER研究<sup>[8]</sup>是一项国际观察性队列研究,分析了食 管癌和食管胃交界处癌症患者的淋巴结转移频率, 发现了肿瘤浸润深度增加与淋巴结转移率升高显著 相关。陈晓峰教授团队19研究同样发现,食管癌淋 巴结转移率随着肿瘤浸润深度的增加而升高。侵入 固有黏膜层(M2)的肿瘤几乎不发生淋巴结转移,而 侵入最深1/3黏膜下层的肿瘤,其淋巴结转移率及转 移范围接近晚期食管鳞状细胞癌<sup>19)</sup>。因此明确肿瘤 浸润深度对于制定治疗策略和预后评估具有重要意 义。对于浸润深度较浅的患者,可以考虑内镜下切 除等微创治疗,而对于浸润深度较深的患者,则需要 进行更为积极的手术和辅助治疗。

#### 2.3 血行转移

食管癌的血行转移常见于以下部位:(1) 肝脏, 肝脏具有丰富的血液供应,并且是消化系统血液的 主要过滤器,因此进入外循环的食管癌细胞容易到 达肝脏,肝脏是食管癌血行转移的高发部位;(2) 肺, 肺是一个高度血管化的器官,肿瘤细胞通过血液循 环进入肺部,容易被捕获和滞留,因此肺部也是一个 常见的转移部位;(3) 骨骼,肿瘤细胞亦可通过血液 循环到达骨骼形成骨转移,导致剧烈的骨痛并增加 骨折风险。食管癌的血行转移主要与以下因素密切 相关。

2.3.1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF是一种促进血管生成的蛋白 质,它通过与其受体VEGFR结合激活多条信号通路, 调节内皮细胞的功能,包括细胞存活、迁移和分化等, 促进新血管的形成,为肿瘤细胞提供更多的侵入途 径[10-11]。已知包括食管癌在内的多种肿瘤细胞均表 达高水平VEGF, 通过旁分泌作用于微环境中的血管 内皮细胞,引起肿瘤相关血管新生及肿瘤转移[12]。多 项临床研究结果表明,食管癌患者外周血或肿瘤组织 中VEGF水平升高提示更高的肿瘤转移风险[13-15]。针 对VEGF/血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)信号通路的抑制 剂和抗体通过阻断VEGF与其受体的结合,抑制血 管生成,从而减少肿瘤的营养供应,抑制其生长和转 移,目前已经被广泛用于抗肿瘤治疗,其在抑制食管 癌转移方面也显示出良好的效果[16-17]。

2.3.2 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) MMPs能够降解细胞外基质,破坏组织屏障, 使肿瘤细胞更容易侵入血管并扩散到其他部位<sup>[18]</sup>。 研究表明,MMP2、MMP3、MMP7、MMP9在食管癌 中表达水平升高与肿瘤转移密切相关,并导致患者 较差的预后。MMP2和MMP9通过降解细胞外IV型 胶原促进食管癌细胞向血管侵袭<sup>[19]</sup>。MMP7能够降 解层黏蛋白、纤维蛋白和蛋白多糖核心蛋白减少细 胞间连接,增加肿瘤相关血管通透性,促进食管癌转 移<sup>[20]</sup>。基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)以共价键的形式与 MMPs形成复合物,特异性抑制MMPs的活性。食管 癌中TIMPs发生失活型突变或表达下调,导致MMPs 异常活跃,与肿瘤血管新生及转移密切相关<sup>[21]</sup>。目 前随着对MMPs功能的深入了解,新的、更具选择 性的 MMP抑制剂正在开发中<sup>[22]</sup>。MMP抑制剂可以 与现有的治疗方案结合使用,以减少转移并提高患 者的生存率。例如,针对MMP2和MMP9的特异性抑 制剂在临床前研究中显示出减少转移灶数量和大小 的潜力<sup>[23]</sup>,这些新型抑制剂有望在肿瘤早期阶段发 挥抗转移作用。

2.3.3 肿瘤微环境 肿瘤微环境中的其他成分,包括免疫细胞、基质细胞和细胞外基质,通过诱导肿瘤相关血管新生、促进肿瘤细胞进入脉管系统而发生血行转移。此外,肿瘤微环境中各类细胞组分在营造肿瘤转移生态位过程中也发挥重要作用,其促进食管癌转移的机制将在本文的下一部分进行详细说明。

总体来说,食管癌的转移可分为直接侵犯、血 行转移和淋巴转移。食管癌由于发病部位的结构差 异、疾病进展的不同阶段而采用不同的途径进行转 移,从而转移到人体的不同部位。

## 3 转移器官的选择

食管在解剖学上从内到外分为黏膜层、黏膜下 层、内在肌层(包括圆形和纵向肌层)和外膜。食管 癌细胞穿过松散的外膜组织后,可直接侵入邻近的 正常组织或器官形成肿瘤转移。例如,食管癌可浸 润支气管,形成食管气管瘘<sup>[24]</sup>。食管的动脉主要集 中于黏膜层和黏膜下层,根据解剖学主要分为颈段、 胸段和腹腔段。食管颈段动脉主要来源于甲状腺 下动脉分支, 胸段动脉主要接受主动脉弓、胸主动 脉及右肋间动脉的分支供应,腹腔段动脉供应来自 胃左侧动脉上升段的分支和小部分膈下动脉[21]。食 管动脉和静脉往往相伴而行[25]。侵犯黏膜层的肿瘤 细胞容易进入血管,通过血液循环传播到远处器官。 因此血行转移多发生于食管癌的晚期患者,其常见 转移部位包括肝脏、肺部、骨头等血液供应充足的 组织和脏器[26-27],而血液供应相对不丰富的部位,转 移的概率较低。

根据解剖区域可将食管淋巴引流分为三组,即 颈部、胸部和腹部,淋巴引流路径决定了食管癌细 胞淋巴结转移的方向<sup>[28]</sup>。食管的淋巴-毛细血管网 络分布在黏膜下层,既可横向穿透食管壁并与邻近 的淋巴结相通,还能纵向延伸,构成复杂的肿瘤转 移通道<sup>[21,29]</sup>。淋巴转移是食管癌转移的最主要途径, 也是导致患者预后差的重要原因<sup>[30-32]</sup>。食管癌细胞 可以通过淋巴道转移到颈部、纵隔、气管旁、食管 旁、腹部和其他区域的淋巴结,形成淋巴结转移,并 有可能进一步向远处器官播散。

食管癌尤其是食管鳞癌可发生跳跃性淋巴结转移,即在病灶相邻淋巴结无转移的情况下发生远处的淋巴结转移(nodal skip metastasis, NSM)<sup>[33]</sup>。在食管壁中,淋巴液可通过横行引流方式进入邻近区域淋巴结,而通过纵行引流方式沿着食管长轴汇入远处区域淋巴结,这为食管癌细胞发生NSM提供了解剖学基础。食管中段纵向淋巴网络丰富而横向淋巴网络相对较少,导致肿瘤细胞更倾向于向远处淋巴结转移,因此胸中段食管癌的NSM发生率显著高于其他部位<sup>[34]</sup>。食管癌的NSM在肿瘤早期就可能发生。STEIN团队<sup>[35]</sup>通过比较黏膜下食管癌病例中早期食管腺癌和食管鳞癌的淋巴结转移率(分别为21%和36%),发现了早期食管鳞癌的NSM发生率高于早期食管腺癌,进一步提示了淋巴结转移是食管鳞癌的重要特征。

临床统计数据显示,食管癌远处转移的最常见 部位是肝脏,此外是远处淋巴结、肺、骨骼、肾上 腺、脑、胃、胰腺等<sup>[26,35]</sup>。一项研究中统计分析了 3 218例IV期食管癌患者的不同肿瘤转移部位及其与 生存情况的关系,其中肝脏是远处转移最常见的部 位(1 678, 33.4%), 接着是远处(非区域)淋巴结(1 334, 26.6%)、肺(1 028, 20.5%)、骨骼(791, 15.7%)和脑 (193, 3.8%), 且仅发生远处淋巴结转移的患者相比 于发生肝脏、骨骼、肺转移的患者,有更长的生存 期<sup>[26]</sup>。这一研究结果提示淋巴结转移一定程度上限 制了肿瘤向远处器官播散,到达淋巴结的肿瘤细胞 将面临高强度的免疫监视;然而,食管癌细胞仍能抵 抗淋巴结内免疫系统的杀伤作用并成功转移至远处 器官。因此深入研究肿瘤细胞逃避淋巴结内免疫杀 伤的分子机制将为制定抑制食管癌转移的新策略提 供重要科学依据。

食管鳞癌和腺癌的远处转移偏好部位略有不同。由于食管腺癌多发生于食管下段三分之一处(包括食管胃交界处),其倾向于转移到腹腔内部位(如 肝脏);而食管鳞癌常见于食管中、上段,导致其更容易转移至胸腔内区域(如肺部)<sup>[36]</sup>。

为了帮助理解食管癌的转移模式,我们将食 管癌转移的主要途径及常见转移器官总结如图1所 示。

### 4 食管癌转移的机制

#### 4.1 内在因素

4.1.1 基因突变 食管癌细胞发生基因突变的形 式主要包括单核苷酸变异(single nucleotide variations, SNVs)、基因突变(mutated genes)、拷贝数变 异(copy number variations, CNVs)和基因融合(gene fusions)等。单核苷酸变异是指基因组中单个核苷 酸的替换、插入或缺失。某些单核苷酸变异可能位 于基因的启动子区域,从而影响基因的转录活性;而 部分单核苷酸变异可能导致编码蛋白质的氨基酸序 列发生变化,从而影响蛋白质的功能。拷贝数变异 是指基因组中某些区域的拷贝数发生变化,可能是 扩增或缺失。抑癌基因的缺失可能导致细胞增殖和 凋亡失控,从而促进肿瘤的发生和发展。而致癌基 因的扩增往往造成正常细胞向肿瘤恶性表型的转 化,进而导致肿瘤的恶性进展。例如,染色体3q26区 域的拷贝数变异与食管癌的发生密切相关[37]。基因 融合是指两个不同基因的部分序列融合在一起,形 成一个新的基因,最终形成融合蛋白或激活某些信 号通路。有研究表明,食管癌中ANO1-JUN融合蛋 白可以通过抑制JUN的转录来促进肿瘤细胞的侵袭 和转移[38]。因此,了解食管癌的转移这一多步骤过 程中的基因组学和驱动疾病进展或消退的关键分子 事件,对于早期诊断和治疗转移性食管癌具有重要 意义。

食管癌是一种高度异质性的肿瘤。食管鳞状细 胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)细胞突变 率远高于乳腺癌和多形性胶质母细胞瘤,但低于头颈 部鳞状细胞癌、食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)和肺鳞状细胞癌<sup>[39-41]</sup>。目前,全基因组关联研 究已经确定了几十个食管癌的遗传易感位点[42]。其 中TP53、CDKN2A、PIK3CA和NOTCH1等基因突 变与食管癌转移有关。TP53基因突变是食管癌中 最常见的突变之一, TP53基因编码的p53蛋白是一种 重要的肿瘤抑制因子,基因突变会导致p53出现功能 获得型或功能缺失型突变,进而促进肿瘤生长和转 移<sup>[43-44]</sup>。不仅如此, p53作为响应不同细胞应激信号 的核心蛋白,还可以协同其他信号通路来调节细胞 侵袭、迁移和转移能力<sup>[45]</sup>。如TP53<sup>G245S</sup>突变通过结 合hnRNPA2B1促进了AGAP1 mRNA的稳定性及翻 译,最终增强了外泌体的形成能力,促进了食管癌细 胞的增殖和转移<sup>[46]</sup>。CDKN2A基因编码两种关键的



食管癌主要通过直接侵犯、血行转移、淋巴结转移三大途径向外播散。其中,突破食管外膜的癌细胞可直接侵犯食管邻近器官,包括气管、支 气管、纵隔、大血管(如主动脉)、心包和神经束。血行转移及淋巴结转移大多来源于已侵犯至食管黏膜下层的肿瘤,经过血液循环到达血液 供应丰富的肝脏、肺、骨骼、脑等器官,形成远处转移。淋巴结转移是食管癌转移的最主要途径。由于食管淋巴网络特殊的结构特点,食管 癌易发生跳跃性淋巴结转移,形成远处淋巴结转移。淋巴结转移是食管癌的重要危险因素,发生淋巴结转移的食管癌患者,其5年生存率将低于 30%。而淋巴结是人体重要的免疫器官,提示转移性食管癌具有较强的免疫逃逸或免疫抑制能力,继续探讨食管癌细胞与免疫系统的相互作用 关系对于更好地理解食管癌转移意义重大。

Esophageal cancer mainly spreads by three main routes: direct invasion, haematogenous metastasis and lymph node metastasis. Direct invasion allows esophageal cancer cells which break through the esophageal adventitia, to invade adjacent organs, including the trachea, bronchus, mediastinum, major blood vessels (e.g. aorta), pericardium, and nerve bundles. Haematogenous metastasis and lymph node metastasis usually originate from the tumor that has invaded the submucosal layer of the esophagus and, through the blood circulation, reach the liver, lungs, bones, brain and other organs with rich blood supply, forming distant metastases. Lymph node metastasis is the most important route of esophageal cancer metastasis. Due to the special structural characteristics of the esophageal lymphatic network, esophageal cancer is prone to jumping lymph node metastasis, forming distant lymph node metastasis. Lymph node metastasis is an important risk factor for esophageal cancer, and the 5-year survival rate of esophageal cancer patients with lymph node metastasis will be less than 30%. The lymph nodes are important immune organs in the human body, suggesting that metastatic esophageal cancer has a strong immune escape or immunosuppressive ability. It is important to further study the interaction between esophageal cancer cells and the immune system to better understand mechanisms of esophageal cancer metastasis.

#### 图1 食管癌转移模式图

Fig.1 Diagram of the metastatic pattern of esophageal cancer

肿瘤抑制蛋白: p16<sup>INK4A</sup>和p14<sup>ARF</sup>, 它们在细胞周期调 控和调亡中发挥重要作用; *CDKN2A*纯合缺失被认 为是食管癌中p16<sup>INK4A</sup>失活的主要机制, 在食管鳞癌

的转移中发挥重要作用<sup>[47-48]</sup>。NOTCH1信号通路在 维持细胞间质特性、增强细胞的黏附能力中发挥重 要作用,其突变会导致信号通路异常,促进肿瘤细胞 的侵袭和转移<sup>[49-50]</sup>。Barrett综合征被认为是EAC的 癌前病变,并具有家族群发性。基因组范围内联合 种系相关分析发现三个主要基因*MSR1、ASCC1*和 *CTHRC1*的种系突变与Barrett综合征和食管腺癌的 发生密切相关<sup>[51]</sup>。YOON团队<sup>[52-53]</sup>研究发现食管腺 癌中人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, *HER-2*)阳性率为17%,这与患者的 *HER2*基因扩增具有高度一致性,并预示着患者的不 良预后。*HER2*基因扩增导致HER2蛋白过表达,进 而激活多种促癌信号通路,促进食管腺癌的肿瘤转 移。

这些针对食管癌基因突变的研究不仅揭示了 食管癌转移的分子机制,还为食管癌的早期诊断和 个性化治疗提供了新的靶点和方法。未来,随着研 究的深入,这些研究成果有望帮助我们开发针对特 定基因突变的靶向药物,进一步推动食管癌的防治 工作。

4.1.2 表观调控 近年来越来越多的研究揭示了 食管癌进展过程中的表观遗传改变,及其在食管癌 肿瘤生长、转移、代谢适应中的作用。这些表观 遗传修饰包括:DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA调节基因表达、染色质重塑等。

DNA甲基化已被认为是ESCC恶性转化的关键 因素,在食管癌的发生、发展过程中具有重要作用。 研究发现,DAPK、p16、MGMT、MLH1、RARβ2、 HIN1、TFPI-2、DACH1和SOX17等基因在人食管上 皮发生前驱病变时就已发生甲基化修饰,并且甲基 化的频率随食管癌的进展而增加<sup>[54-57]</sup>。APC基因的 m<sup>6</sup>A修饰下调其表达水平,进而激活WNT/β-catenin 通路,促进ESCC的肿瘤形成能力<sup>[58]</sup>。CDH1编码Ecadherin介导细胞间黏附,CDH1 DNA甲基化下调使 得肿瘤细胞失去黏附能力,从而促进ESCC侵袭和转 移,导致不良预后<sup>[59]</sup>。食管鳞状上皮不典型增生和 ESCC中均发现DACT2的甲基化修饰,且DACT2甲基 化水平与TNM分期和淋巴结转移有关,提示DACT2 甲基化可作为食管鳞癌的早期诊断标志物和预后指 标<sup>[60]</sup>。

肿瘤中甲基转移酶和去甲基化酶的异常表达与 DNA甲基化修饰可塑性密切相关。研究发现,革兰氏 阴性菌细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可 以通过上调去甲基化酶TET3促进干性调节因子cMyc 和Nanog的转录及表达,从而增强ESCC的肿瘤干性 及转移能力<sup>[61]</sup>。NSUN2是哺乳动物中调控m<sup>5</sup>C甲基 化修饰的主要写入蛋白(也称为writer)。在ESCC中, *NSUN2*的表达上调与肿瘤的转移和预后密切相关,更 重要的是,沉默*NSUN2*显著抑制肿瘤进展<sup>[62]</sup>。因此全 面鉴定食管癌甲基转移酶/去甲基化酶的表达特征, 有利于开发用于预防食管癌转移的新型表观遗传调 控药物。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度大于200个核苷酸的非编码RNA 分子, 通过结合 DNA、RNA、蛋白质参与表观遗传 调控、染色质重塑和基因表达调控等多种过程。大 量证据表明, LncRNA失调与ESCC的发生和发展密 切相关,筛选和验证关键的LncRNA有助于ESCC 的早期诊断、预后和治疗。LncRNA LUCAT1在食 管癌中表达水平升高与患者预后差相关, LUCAT1 抑制表观遗传调节因子DNMT的泛素化修饰并稳 定其表达,从而促进抑癌基因启动子甲基化,沉默 其表达,促进ESCC恶性进展<sup>[63]</sup>。基因芯片检测发 现CASC9是ESCC中表达丰度最高的LncRNA,其 表达量与肿瘤大小、TNM分期和不良预后呈正相 关。CASC9通过募集EZH2至PDCD4启动子,抑制 PDCD4的表达,促进ESCC的生长和转移<sup>[64]</sup>。LncRNA HOTAIR和 PVTI均可作为"分子海绵"吸附 microRNA, 增强ESCC的侵袭和转移能力<sup>[65-66]</sup>。

4.1.3 翻译后修饰 翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)是指在蛋白质完成翻译后,经 酶促或特定化学反应被添加或移除化学修饰基团,从而发生活性、结构和功能改变的过程,常见的 翻译后修饰包括泛素化、磷酸化、乙酰化等<sup>[67]</sup>。PTMs失调导致蛋白异常表达并促进正常细胞的恶性转化,与疾病的发生发展密切关联<sup>[68]</sup>。越来越多的研究表明, PTMs在调控食管癌转移中发挥着重要 作用。

(1)蛋白泛素化调控食管癌转移。蛋白质泛素 化修饰(ubiquitination)是由泛素连接酶(E1、E2和 E3)将泛素(Ub)逐级共价偶联至靶蛋白特定赖氨酸 残基处的过程<sup>[69]</sup>。泛素化修饰参与调控靶蛋白的蛋 白酶体或溶酶体降解、影响受体内化及细胞内运输、 调节炎症信号与细胞自噬等;细胞中异常的泛素 化修饰促进错误折叠蛋白的积累,影响蛋白质的结 构、功能、定位及稳定性,进一步诱导正常细胞的 恶性转化<sup>[70]</sup>。Snail蛋白是上皮–间质转化(epithelialmesenchymal transition, EMT)的重要调节因子, 其表 达水平升高可增强细胞的运动和迁移能力,对于肿 瘤细胞的侵袭和转移至关重要。Snail蛋白高度不 稳定,通常在翻译后发生泛素化修饰,随后经蛋白酶 体途径降解。ESCC中高表达去泛素化酶OTUB1及 PSMD14, 二者均能介导 Snail的去泛素化而抑制其 降解,促进ESCC转移<sup>[70-71]</sup>。VEGFA是重要的血管生 长因子,食管癌中锌指蛋白超家族成员PHF5A通过 抑制泛素连接酶MDM2介导的VEGFA泛素化修饰 上调VEGFA蛋白表达水平,从而促进肿瘤相关血管 新生及肿瘤转移<sup>[72]</sup>。蛋白质泛素化的调控还与环境 压力密切相关[73]。我们发现在重度吸烟的食管癌患 者中,去泛素化酶OTUD3受尼古丁影响表达显著下 调,从而解除RNA结合蛋白ZNF36的泛素化降解,维 持VEGF-C mRNA高水平表达,促进肿瘤淋巴管新 生及淋巴结转移[32]。

(2) 蛋白磷酸化调控食管癌转移。磷酸化修饰 是在蛋白质激酶的催化下,将三磷酸腺苷(ATP)的 磷酸基团以共价键的形式连接至蛋白质氨基酸残 基的过程。研究表明,蛋白质磷酸化与癌信号激活 密切相关,进而影响肿瘤的侵袭及转移能力。膜蛋 白RHCG可以下调IKB的磷酸化水平并稳定IKB,随 后阻断p65的核易位抑制NF-κB信号激活,从而下调 基质金属蛋白酶MMP1和MMP9的表达,抑制ESCC 的转移<sup>[74]</sup>。除此之外, BRCA1相关蛋白可以介导 蛋白激酶 PKCζ磷酸化 IκB激酶 IKKβ, 也能够引起 NF-кB信号通路的激活,进而上调其下游基因MMP9 和VEGF-C的表达,促进ESCC的侵袭和转移<sup>[75]</sup>。在 ESCC中NETO表达水平升高可促进ERK、PI3k/AKT 及通路关键下游因子Nrf2的磷酸化,激活的通路及 效应分子导致食管癌的恶性增殖和转移<sup>[76]</sup>。Yes1相 关转录调节因子在多种实体瘤中发挥促进细胞增殖 的作用,NEK2通过在Thr143位点磷酸化Yes相关蛋 白1(Yes-associated protein 1, YAP1)来保护其免受蛋 白酶体降解,促进ESCC的增殖、EMT及转移<sup>[77]</sup>。此 外,蛋白质磷酸化修饰往往与泛素化水平相关,二 者协调调控食管癌的恶性进展。Tyr23位点磷酸化 的膜联蛋白ANXA2抑制MYC蛋白经泛素依赖性 蛋白酶体降解,维持MYC蛋白稳定性,并通过激活 MYC-HIF1A-VEGF信号级联促进ESCC细胞的侵袭 和转移<sup>[78]</sup>。此外, WNT2配体通过抑制卷曲类受体 2(frizzled class receptor 2, FZD2)泛素化稳定FZD2受 体,进而FZD2促进STAT3 Tyr705位点的磷酸化修饰, 激活STAT3信号通路,促进ESCC细胞的EMT和肿瘤 转移<sup>[79]</sup>。这些研究表明,磷酸化修饰广泛调控多个 关键信号通路及因子,与食管癌转移密切相关。目 前,激酶抑制剂的研发和应用取得了显著进展,随着 对食管癌转移相关激酶的深入研究,靶向特征激酶 的精准治疗方案有望提高抗食管癌治疗的效果并减 少副作用。

(3) 蛋白乙酰化调控食管癌转移。蛋白质乙 酰化修饰是在乙酰转移酶的作用下,将乙酰辅酶 A(acetyl-CoA)提供的乙酰基团添加至蛋白N-端或赖 氨酸残基上的过程,通过影响靶蛋白的稳定性、活 性以及与其他生物分子的相互作用来调控蛋白功 能。研究表明,食管癌中关键功能蛋白的乙酰化修 饰失调与肿瘤的侵袭和转移密切相关。肌动蛋白捆 绑蛋白Fascin是介导细胞丝状伪足形成的关键因素, 丝状伪足的形成能够促进细胞的迁移。在ESCC细 胞中,组蛋白乙酰转移酶PCAF与Fascin相互作用并 引起Fascin K471位点发生乙酰化修饰,抑制肌动蛋 白结合捆绑活性并发挥肿瘤抑制作用; 而当PCAF表 达下调时,非乙酰化形式的Fascin表达水平升高,并 通过捆绑结合肌动蛋白促进丝足的形成,导致肿瘤 细胞转移<sup>[79]</sup>。醛缩酶A是一种糖酵解酶,研究发现, 赖氨酸氧化酶样蛋白LOXL2能够去除醛缩酶A在 K13位点的乙酰化修饰,上调醛缩酶A的表达而促进 细胞糖酵解活性,引起食管癌的代谢重编程和肿瘤 转移<sup>[80]</sup>。乙酰化修饰的供体乙酰辅酶A,是细胞代谢 中的一个关键中间产物,主要通过三羧酸循环(TCA 循环)生成。因此, 深入研究肿瘤异常代谢调控蛋白 质乙酰化修饰的分子机制有助于综合理解食管癌转 移的机理,并有望指导临床新药研发,帮助开发更有 效的癌症治疗方法。

#### 4.2 微环境因素

肿瘤是由肿瘤细胞与微环境中包括脉管系统 细胞、神经系统细胞、免疫系统细胞及特殊的细胞 外基质组成的复杂整体。肿瘤细胞与微环境其他细 胞可通过分泌可溶性分子、细胞外囊泡等进行细胞 间通讯,形成利于营养供应充足、缺乏免疫监视的 肿瘤生态,从而实现肿瘤生存、发展、侵袭和转移。 食管的黏膜下层由疏松结缔组织构成,其中含有较 大的血管、神经、淋巴管和食管腺等。食管的特殊 解剖结构决定了脉管系统、神经系统、免疫系统高 度参与食管癌的恶性进展,且特殊的细胞外基质组 分也在食管癌转移过程中发挥重要作用。

4.2.1 血管系统 肿瘤相关血管形态复杂,结构杂 乱,通透性较高,且更容易侵入肿瘤组织的细胞外基 质,有助于营养物质向肿瘤内部运输并加速肿瘤向 远处转移[81]。构成肿瘤相关血管的内皮细胞与正常 内皮细胞在基因表达模式上具有较大的差异,其高 表达血管生成相关基因,具有很高的促血管生成特 性<sup>[82]</sup>。同时,由于VEGFR信号高度激活,肿瘤相关 血管中内皮细胞间的紧密连接被解除,表现出高渗 透性;此外,肿瘤中新生的血管缺乏周细胞以及平滑 肌细胞,使得肿瘤细胞更容易渗漏进入血管<sup>[83]</sup>。食 管癌肿瘤中的血管内皮细胞与健康食管血管内皮细 胞在细胞外基质因子的表达水平上存在显著差异, 提示着肿瘤相关血管内皮细胞可能通过重塑微环境 来促进癌细胞的生长和转移<sup>[84]</sup>。食管癌细胞和血管 内皮细胞存在特异性的相互作用,形成"肿瘤进展-血管新生"的正反馈调控环路[85]。肿瘤血管不仅为 癌细胞提供营养和氧气,还可通过释放分泌因子以 及外囊泡,塑造转移前生态位以及诱导肿瘤细胞的 高侵袭性<sup>[86]</sup>。在食管鳞癌中还发现,内皮细胞可能 通过直接接触激活肿瘤细胞EGFR/Src/FAK通路,进 而增强肿瘤干性<sup>[84]</sup>。

除内皮细胞外,血管壁细胞也可以参与调控肿 瘤转移。周细胞是微循环中的壁细胞,如同肿瘤相 关内皮细胞不同于正常血管内皮细胞一样,肿瘤相 关周细胞也存在异常及功能失调。在肿瘤相关血管 中,周细胞覆盖减少,周细胞和内皮细胞之间的相互 作用受到干扰,导致血管完整性受损。肿瘤中缺氧 的环境条件对周细胞产生显著影响,启动了一系列 细胞信号转导,通过上调血管内皮生长因子和血管 生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2)的水平, 增加血管通 透性,同时产生蛋白酶降解血管基底膜和细胞外基 质<sup>[87]</sup>。VEGF是引起周细胞与内皮细胞解离的关键, 它破坏周细胞的覆盖,从而加剧肿瘤新生血管形态 的不稳定性<sup>[88]</sup>。研究表明,肿瘤中周细胞的缺陷促 进肿瘤转移<sup>[89]</sup>, 而转移至远处器官的肿瘤细胞又可 能依赖于周细胞的支持,因为周细胞通常会抑制肿 瘤免疫,促进肿瘤转移定植<sup>[90]</sup>。然而,在食管癌研究 领域内,关于周细胞的研究仍然有限。

4.2.2 淋巴系统 食管癌的淋巴结转移与血行转移过程具有相似之处,其第一步是诱导淋巴管新生,

这也是肿瘤淋巴结转移的关键限速步骤,接着肿瘤 细胞进入淋巴管系统,在淋巴结定植生长并进一步 通过淋巴管系统转移至全身<sup>[21]</sup>。

淋巴管和淋巴结在转移中起至关重要的作用。 淋巴管和淋巴结可以作为远处转移的场所,肿瘤相 关淋巴管将可溶性肿瘤衍生蛋白、组织周转副产 物、预处理抗原和细胞外囊泡从原发肿瘤运送到引 流淋巴结,从而为转移细胞创造有利的微环境[91-92]。 淋巴结转移是一个重要的预后因素,而食管癌肿瘤 中存在高密度的淋巴管,具有更高的淋巴结转移 风险[93]。在正常情况下,成人体内几乎无淋巴管 新生;而在肿瘤进展条件下,肿瘤微环境的多种信 号分子都可诱导淋巴管形成。食管癌中诱导淋巴 管生成的信号分子主要包括: VEGF-C/D、VEGF-A、FGF2、PDGF、HGF等<sup>[94-95]</sup>。其中, VEGF-C/D 通过与主要表达于淋巴内皮细胞的VEGFR-3结合, 激活与内皮细胞增殖和迁移相关的信号通路,高水 平的VEGF-C对原发肿瘤的生长几乎没有影响,但 能诱导淋巴管生成和淋巴结重塑,而且这种作用通 常在肿瘤转移发生之前就已经启动<sup>[96]</sup>。VEGF-C/ VEGFR-3信号通路激活被认为是肿瘤淋巴管新生 的关键促进因素和标志物,与食管癌淋巴结转移及 患者不良预后密切相关[97],可作为抑制食管癌淋巴 结转移的关键靶点。

肿瘤细胞采用穿内皮运动的形式侵入淋巴管,该 过程涉及EMT途径,与肿瘤入侵血管类似。值得注 意的是,淋巴结转移过程还依赖于内皮细胞释放特殊 趋化因子并结合肿瘤表面受体,产生强烈的趋化信 号引导肿瘤细胞转移至淋巴结<sup>[98]</sup>。CXCR4/CXCL12 调控轴在淋巴结转移中起关键作用,目前研究认为 CXCR4是介导ESCC淋巴结转移进而发生远处转移 的关键趋化受体<sup>[99]</sup>。CXCL12在淋巴结中高表达,通 过诱导内皮细胞增殖及迁移来刺激淋巴管生成<sup>[100]</sup>。 CCL21/CCR7信号轴通过ERK信号通路增强癌细胞 的迁移和侵袭能力;VEGF-C正反馈地促进淋巴内皮 细胞中CCL21分泌上调,从而持续驱动食管癌淋巴 结转移<sup>[101]</sup>。

肿瘤相关淋巴管还通过参与调节免疫微环境 促进肿瘤转移。肿瘤相关淋巴内皮细胞特殊的表面 分子严格控制白细胞的跨内皮细胞迁移,从而限制 免疫应答;此外,肿瘤相关淋巴内皮细胞可通过上调 PDL1的表达限制CD8<sup>+</sup>T细胞的激活并减少其在肿 瘤微环境中的积累<sup>[102-103]</sup>。淋巴内皮细胞中高表达的CXCL12还可作用于多种功能性肿瘤特异性CD8<sup>+</sup> T细胞表面CXCR4,驱使其退出肿瘤,降低肿瘤中细 胞毒性T细胞浸润水平,加剧肿瘤进展<sup>[104]</sup>。

4.2.3 神经系统细胞 近年来,越来越多的研究表明神经系统在癌症的起始和转移中发挥着关键作用。肿瘤微环境中的神经系统细胞主要包括神经元、神经胶质细胞(如施万细胞、星形胶质细胞)和自主神经系统的神经纤维。神经细胞可以通过分泌神经递质、神经营养因子等,影响肿瘤细胞的行为<sup>[105-107]</sup>。 更值得关注的是,肿瘤组织中存在神经新生和神经 重塑现象,与肿瘤的侵袭和转移密切相关<sup>[108]</sup>。

神经系统细胞分泌的神经递质去甲肾上腺 素、乙酰胆碱和神经营养因子神经生长因子、脑 源性神经营养因子可以促进肿瘤细胞的增殖、侵 袭和迁移[109]。肿瘤中的神经支配涉及多组分泌 因子及其受体的相互作用。高表达神经营养因子 NGF的食管癌中存在丰富的神经营养因子受体激 酶1(neurotrophic receptor kinase 1, NTRK1)阳性的 神经束[110-111]。食管癌中NGF过表达与较高TNM分 期、淋巴结转移、远处转移和较差生存率有关, 敲 低NGF可以抑制食管鳞状细胞癌的侵袭迁移[111]。 此外,神经元细胞来源的高水平NSG1通过激活 TGF-β/Smad信号通路诱导食管癌细胞代谢重编程 及EMT,导致食管癌转移<sup>[112]</sup>。交感神经系统还可通 进血管新生、淋巴管新生、EMT、肿瘤细胞运动和 侵袭[113]。目前,食管癌与神经系统之间的相互作用 机制尚未得到充分阐明,需要进一步的科学研究来 揭示其潜在的生物学基础。

4.2.4 免疫系统细胞 肿瘤细胞逃逸、抵御免疫 系统杀伤是肿瘤转移过程中的重要环节。研究表 明,TME中的免疫细胞很少发生基因组改变,但它们 与肿瘤细胞的相互作用从多方面影响肿瘤的恶性进 展。具体来讲,食管癌细胞可以通过募集多种肿瘤 相关免疫细胞,包括T细胞、骨髓源性抑制细胞、巨 噬细胞和中性粒细胞等,形成特异性TME,进而抑制 抗肿瘤免疫反应,提高癌细胞在转移器官中的存活 率,或抵抗转移过程中的免疫攻击。食管癌细胞与 免疫细胞之间的相互作用重塑了局部微环境,营造 了有利于肿瘤定植和促进转移发生的条件。因此, 综述转移微环境中免疫细胞与食管癌细胞间的相互 作用,不仅有利于揭示食管癌发生、进展和转移的 潜在机制,也对优化诊断、预防和预后措施具有重 要意义。

(1) T细胞。T细胞来源于骨髓中的淋巴干细 胞,在胸腺内分化成熟后,通过淋巴和血液循环分 布于全身的免疫器官和组织,在抗肿瘤免疫和肿瘤 转移过程中发挥着至关重要的作用。在肿瘤转移 过程中,肿瘤细胞在每个阶段都会直接或间接与T 细胞接触,因此T细胞是影响肿瘤转移速度的重要 因素。T细胞的亚群十分复杂,功能各异耗竭型T 细胞(CD8+ Tex)在食管癌转移的淋巴结中高度富 集,表明转移的肿瘤细胞引起了免疫抑制[114]。调 节性T细胞(regulatory T lymphocyte cells, Tregs)是 CD4<sup>+</sup>T细胞中具有免疫抑制作用的重要亚群,它 在转移性食管癌微环境中高度富集,提示Tregs细 胞在食管癌转移过程中发挥关键作用[115-116]。肿 瘤慢性炎症引起Tregs浸润, Tregs通过分泌IL-10、 TGF-β等抑制性细胞因子,抑制CD8<sup>+</sup>T细胞功能, 从而影响肿瘤进展与转移[117-119]。此外, Tregs与M2 型巨噬细胞、CAFs共同形成免疫屏障,抑制CD8+ T细胞介导的抗肿瘤免疫反应,进而增强肿瘤细胞 在循环系统中的存活能力,最终形成转移灶<sup>[120]</sup>。T 辅助性细胞17(Th17)是一种新发现的CD4+辅助T 细胞亚群,可分泌IL-17,在自身免疫性疾病和机 体免疫反应中发挥重要作用[121]。既往研究表明, Th17细胞表达IL-17A可诱导ESCC细胞产生趋化 因子,使效应T细胞、B细胞、DC细胞、NK细胞 等多种免疫细胞聚集到ESCC组织中并发挥抗肿瘤 作用<sup>[122]</sup>。然而, Th17在食管癌转移中的具体作用 及分子机制仍有待进一步研究。

(2)骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)。MDSCs是一类高度异质性 的骨髓源性细胞,具有单核或多形核结构。它们来 源于骨髓中的骨髓祖细胞,主要通过抑制T细胞和 NK细胞的免疫反应,或促进Tregs活化导致免疫抑 制,致使肿瘤进展<sup>[123]</sup>。MDSCs可释放代谢物甲基乙 二醛,直接抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖和功能,进而促 进食管癌侵袭和转移<sup>[124-126]</sup>。更重要的是,食管癌细 胞可驯化微环境中的MDSCs,促进形成免疫抑制微 环境。食管鳞癌细胞通过分泌趋化因子CXCL8招 募MDSCs, MDSCs进一步增强食管鳞癌细胞的干性 并促进转移<sup>[127]</sup>。放疗后食管鳞癌细胞会释放高表 达miR-26b-5p的细胞外囊泡,通过PTEN/PI3K/AKT 信号激活MDSCs, MDSCs进一步促进食管鳞癌转 移<sup>[128]</sup>。可见,食管癌细胞与MDSCs的相互作用构成 了免疫抑制微环境,对肿瘤细胞在转移器官中的定 植具有重要意义。

(3) 中性粒细胞。肿瘤相关中性粒细胞(tumorassociated neutrophils, TANs)与循环中的中性粒细 胞的功能具有显著差异, TANs具有更强的促肿瘤侵 袭、转移及增殖能力<sup>[129-130]</sup>。据报道, TANs/淋巴细 胞比例升高与食管癌淋巴结转移、肿瘤浸润深度 加深及晚期TNM分期密切相关<sup>[131]</sup>。活化后的中性 粒细胞发生凋亡,形成中性粒细胞胞外网(neutrophil extracellular traps, NETs), 食管癌组织中NETs增多 提示更高的转移风险<sup>[132-133]</sup>。TANs还能够通过分泌 MMP-9和VEGF参与肿瘤血管生成,并通过分泌IL-10、CCL2等,促进免疫抑制与肿瘤转移<sup>[134]</sup>。最新研 究发现, TANs来源的CTSG蛋白酶增强肿瘤细胞的 跨内皮迁移能力,促进肿瘤转移<sup>[135]</sup>。高表达CD276 的ESCC细胞通过上调CXCL1-CXCR2信号促进中 性粒细胞外NETs的产生,形成了"肿瘤细胞-TANs" 的调控环路[136]。

(4) 肿瘤相关巨噬细胞。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)通过诱导血管生 成、免疫抑制和基质重塑促进肿瘤转移<sup>[137]</sup>。TAMs 可以通过分泌如IL-6和IL-8等多种细胞因子及炎症 介质,促使癌细胞发生EMT并增强其侵袭性。同 时,TAMs的抗原呈递功能减弱,从而降低了T细胞 对肿瘤细胞的识别能力,削弱了免疫系统的防御。 TAMs分泌高水平的基质重塑酶和组织蛋白酶,破 坏肿瘤微环境中的基质结构,帮助肿瘤细胞从原发 部位扩散和转移<sup>[138-139]</sup>。此外, TAMs还通过 VEGF-C/VEGFR-3轴介导淋巴管生成,促进肿瘤淋巴结转 移<sup>[139]</sup>。食管癌细胞高表达CCL2,促进CCR2受体阳 性的炎性单核细胞进入TME,并进一步诱导其分化 为TAMs。TAMs通过分泌CCL3与癌细胞相互作用, 帮助肿瘤细胞在转移部位的定植和生长[140]。此外, TAMs可分泌多种具有促血管生成作用的细胞因子, 重塑局部血管网络,为食管癌血行转移提供有利条 件[141]。近期的单细胞测序联合空间组学分析发现 C1QC<sup>+</sup>TAMs促进食管癌转移,进一步的机制研究发 现CD74<sup>+</sup>/C1QC<sup>+</sup> TAM与CD8<sup>+</sup>/CXCL13<sup>+</sup> Tex相互作 用,促进ESCC淋巴结转移<sup>[142]</sup>。

为了更好地理解食管癌转移的分子机制,我们 将促进食管癌转移的内因和微环境因素总结如图2 所示。

## 5 食管癌转移的预测及防控新策略 5.1 新型食管癌生物标志物

早期诊断对于有效预防和控制食管癌至关重要。在食管上皮细胞恶性转化过程中,多种细胞成分的水平发生显著改变,其中一些成分可用于癌症诊断,甚至用于监测肿瘤进展和预后评估。肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)具有更强的自我更新能力、耐药性以及更高的转移潜能,在肿瘤的发生、发展和复发中起着关键作用<sup>[143]</sup>。因此,靶向CSCs为食管癌的治疗提供了有效途径。接下来,我们将综述食管癌中CSCs相关的分子标志物及其应用。

5.1.1 食管癌表面的诊断性生物标志物 在ESCC中. CSCs的水平升高与患者较差的预后密切相关<sup>[144]</sup>。然 而,迄今为止,关于食管癌的共同生物标志物尚未达成 共识。最初,研究人员通过Hoechest33342染色分选食 管癌 CSCs, 被分选的食管癌细胞表现出强烈的染料溢 出活性和高克隆形成效率。进一步的研究发现, ESCC 细胞系中的p75NTR阳性细胞也表现出许多类似CSCs 的特征,如自我更新和对化疗的敏感性[145]。近年来, 发现了大量的可鉴别食管癌中CSCs的分子标志物, 包括p75NTR(又称CD271)<sup>[146]</sup>、CD44<sup>[147]</sup>、醛脱氢酶 (ALDH)<sup>[148]</sup>、醛脱氢酶1家族成员A1(ALdh1A1)<sup>[149]</sup>、 CD90<sup>[149]</sup>、细胞间黏附分子1(ICAM1)<sup>[150]</sup>、Cripto-1<sup>[144]</sup>、 SCAR同系物(WASH)<sup>[151]</sup>、CD133/CXCR4<sup>[152]</sup>和三磷 酸腺苷结合盒超家族G成员2(ABCG2)<sup>[153]</sup>(表1)。高 水平的表面生物标志物与癌症发展的不同阶段、分 化程度、浸润深度和淋巴结转移密切相关[151],它们 也可以作为预后预测的重要参数。对这些生物标志 物及其相关细胞功能的全面了解有望为开发有用的 治疗方法提供见解。

目前, EAC中CSCs的特征尚不十分明确。研究 表明, EAC中的CSCs不表达ESCC CSCs的常见生物 标志物<sup>[154]</sup>, 这可能与肿瘤细胞来源不同有关。最近 研究发现, Lgr5和Musashi-1被认为是EAC CSCs的 潜在生物标志物<sup>[155]</sup>。此外, EAC CSCs高表达转录 因子SOX9, 并伴随YAP信号的异常激活<sup>[156]</sup>, 这表明 YAP驱动的SOX9表达对于EAC干性的维持十分重 要, 从而提供了通过阻断YAP/SOX9轴来治疗EAC



肿瘤转移受到多方面因素的调控,包括内在因素和微环境影响。肿瘤细胞的内在因素,包括基因突变、表观遗传学改变以及翻译后修饰等促使肿瘤细胞获得更强的侵袭迁移能力,进而从原发灶中脱落,进入脉管系统周围;随后肿瘤细胞分泌VEGF、MMP等分子激活血管或淋巴管内皮细胞中VEGFR信号或降解血管周基质,增强与内皮细胞的相互作用,从而穿入/穿出血管;肿瘤细胞进入转移微环境中,可通过配体一受体相互作用或分泌细胞因子、趋化因子等的各种细胞(包括免疫细胞、神经细胞等)相互作用,最终形成有利于肿瘤细胞定植生长的微环境,促进肿瘤转移。

Tumor metastasis is regulated by multiple factors, including intrinsic factors and microenvironmental influences. The intrinsic factors of tumor cells, such as genetic mutations, epigenetic modifications, and post-translational modifications, promote the acquisition of enhanced invasive and migratory capacities. These alterations enable tumor cells to detach from the primary lesion and enter the perivascular space. Subsequently, tumor cells secrete molecules such as VEGF and MMP, which activate VEGFR signaling in vascular or lymphatic endothelial cells or degrade the perivascular matrix, thereby enhancing interactions with endothelial cells and facilitating intravasation/extravasation. Upon entering the metastatic microenvironment, tumor cells can interact with various cells, including immune cells and neuronal cells, through ligand-receptor interactions or the secretion of cytokines and chemokines. These interactions contribute to the formation of a microenvironment conducive to tumor cell colonization and growth, ultimately promoting tumor metastasis.

#### 图2 食管癌远处转移的分子机制模式图

#### Fig.2 Schematic diagram of the molecular mechanisms of distant metastasis in esophageal cancer

#### 的新思路。

5.1.2 食管癌血液诊断标志物 液体活检技术在 癌症诊断中得到广泛应用。在既往的临床实践中, 主要采用病理检测手段在活检样本中检测癌标志物 的表达水平。蛋白质标志物如癌胚抗原CA199、鳞 状细胞抗原(squamous cell careinoma antigen, SCCA) 是诊断食管鳞癌的常用指标。近年来,患者外周血 中的细胞游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)、外分泌 囊泡、循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)等 新型生物样本在食管癌诊断中的作用越发重要,为 肿瘤诊断提供了新的途径<sup>[157]</sup>。此外, 癌细胞分泌的 miRNA、LncRNA和circRNA也可作为肿瘤早期的标 志物, 并适合用于非侵入性的诊断。多种蛋白质和 RNA在食管癌患者血液中高度富集且容易检测<sup>[158]</sup>, 已被评估为食管癌潜在的诊断性生物标志物(表2)。

有趣的是,虽然在ESCC和EAC组织中都发现 了NYESO-1和miR-375表达水平升高,但ESCC和 EAC的生物标志物仍存在很大的不同(表3)。例如, 在ESCC患者中Trp53、Peroxiredoxin V和LncRNA POU3F3表达水平升高,而EAC中则没有该现象。这

生物标志物	检测方法
Biomarkers	Detection technologies
p75NTR (CD271)	Immunohistochemistry, fluorescence-activated cell sorting, Quantitative real-time PCR, spheroid formation
	assay, DDP sensitivity assay, tumorigenicity assay, flow cytometry analysis, cell cycle analysis, colony for-
	mation, chemotherapy resistance assay, oncogenicity assay, immunology, cell sorting, immunocytochemis-
	try, flow cytometer, colony formation
CD44	Tumorigenicity assay, flow cytometer, immunohistochemistry, fluorescence-activated cell sorting, differentiation
	induction
ALDH	Fluorescence-activated cell sorting, tumorigenicity assay
ALDH1	Immunohistochemistry
CD90	RNA-Seq analysis, Quantitative real-time PCR, flow cytometer, fluorescence-activated cell sorting, sphere
	formation, differentiation assay, chemoresistance assay, tumorigenicity and tumor metastasis assay
ICAM1	Quantitative real-time PCR, Western blot, sphere formation, drug resistance analysis, tumorigenicity analysis
Cripto-1	Quantitative real-time PCR, Western blot, fluorescence-activated cell sorting, colony formation
WASH	Sphere formation analysis, Quantitative real-time PCR, immunohistochemistry
ALDH1A1	ALDH1A1 activity assay, fluorescence-activated cell sorting, sphere formation assay, microarray analysis,
	immunohistochemistry, ALDEFLUOR assay, flow cytometry
CD133 and CXCR4	Immunohistochemistry, flow cytometry, fluorescence-activated cell sorting
ABCG2	Proliferation and migration assay

表1 食管癌生物标志物的研究进展 Table 1 Advances in esophageal cancer biomarkers

进一步证实ESCC和EAC起源于不同的细胞,也有助 于鉴别胃一食管交界处肿瘤的病理类型。

## 5.2 治疗手段的研究进展

目前,手术切除和放化疗仍然是治疗食管癌 的主要手段。然而,传统的化疗方法主要通过干扰 DNA复制或细胞分裂过程发挥作用,这些药物往往 缺乏足够的选择性和特异性,可能会对正常细胞造 成损害,导致出现多种副作用。随着分子生物学研 究的深入,更为精准的靶向治疗和免疫治疗策略被 逐渐应用到食管癌治疗当中。

靶向治疗药物通过特异性地阻断肿瘤生长所依赖的关键信号通路而抑制肿瘤细胞的增殖和存活。目前已经证实靶向治疗在食管癌的治疗中具有重要作用,常见药物包括作用于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、VEGFR的酪氨酸激酶抑制剂或单克隆抗体。EGFR是一种跨膜酪氨酸激酶受体,激活后会触发包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导和转录激活因子5 (signal transducer and activator of transcription factor 5, STAT5)和RAS/RAF/MEK,对细胞的增殖、分化和存活起着至关重要的作用<sup>[159]</sup>。研究表明,约30%至90%的食管癌患者存在EGFR过表达,且通常与较差的预后相关。食管鳞癌EGFR

食管鳞状细胞癌中更为常见[160-161]。尼妥珠单抗是 一种识别EGFR胞外区的全重组人源化免疫球蛋白 G1(IgG1)单克隆抗体,是我国首个自主研发的抗肿 瘤单克隆抗体。尼妥珠单抗独特的二价结合特性使 其能更高效地识别肿瘤表面的EGFR, 同时相较于其 他EGFR靶向抗体,使用尼妥珠单抗产生的副作用更 小,为患者提供了更安全有效的治疗选择[162]。在食 管鳞癌的治疗上,除了尼妥珠单抗外,其他EGFR靶 向药物如西妥昔单抗和帕尼单抗等也显示出了一定 的疗效,为食管鳞癌患者提供了多样化的治疗选项, 有助于个性化治疗方案的制定。HER-2在部分食 管腺癌患者中过表达,曲妥珠单抗通过靶向HER-2 抑制肿瘤生长[163],是治疗食管腺癌的首选药物[162]。 VEGFR是一种被广泛研究的膜结合受体酪氨酸激酶, 在血管生成过程和促肿瘤转移中发挥着关键作用。 重组人血管内皮抑制素——恩度是由我国科学家纯 化获得的一种可溶性、稳定的多肽。研究发现,恩 度能够通过抑制VEGF或VEGFR的表达来减少食管 鳞癌的血管生成,同时通过阻断VEGF-C/VEGFR-3信 号通路来抑制淋巴管的生成[164]。此外,阿帕替尼[165]、 舒尼替尼<sup>[166]</sup>等靶向VEGFR的小分子抑制剂也在食管 鳞癌治疗中显示出良好的效果。在食管腺癌的治疗 中,VEGFR靶向药物如贝伐单抗<sup>[167]</sup>、雷莫芦单抗<sup>[168]</sup>、 索拉非尼[169]等也表现出了积极的治疗效果。这些

Table 2 Biomarkers for ESCC diagnosis				
生物标志物	检测方法	检测样本		
Biomarkers	Detection technologies	Sample types		
Protein				
L1-cell adhesion molecule	ELISA assay	Blood		
p53, NY-ESO-1, MMP-7, Hsp70, PrxVI, Bmi-1	ELISA assay	Blood		
Stathmin-1	Competitive AlphaLISA, Western blot	Blood		
NY-ESO-1 autoantibody	ELISA assay	Blood		
Angiopoietin-like protein 2	Quantitative real-time PCR, immunohistochemistry, ELISA assay	Blood		
YKL-40, SCCA	ELISA assay, Western blot, Quantitative real-time PCR, immunohistochemistry	Blood		
Macrophage inhibitory factor 1	ELISA assay, Western blot, immunohistochemistry, Quantitative real-time PCR	Blood		
Ghrelin	Radioimmunoassay	Blood		
Hsp70, HMGB1	MALDI-TOF MS, ELISA assay, immunohistochemistry	Blood		
Hsp70 autoantibody	Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, Western blot, MALDI-TOF/TOF-MS, immunohistochemistry, ELISA assay	Blood		
DKK1	Immunohistochemistry, ELISA assay	Blood		
Peroxiredoxin VI autoantibody	Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, Western blot, MALDI-TOF/TOFMS, immunohistochemistry, Quantitative real-time PCR	Blood		
Thomson-Friedenreich antigen	Peanut agglutinin-enzyme-linked lectin assay, immunohistochemistry	Blood		
C-reactive protein	immunohistochemistry	Blood		
p53 antibody	ELISA assay, immunohistochemistry	Blood		
LncRNA				
HOTAIR	Quantitative real-time PCR	Blood		
Linc00152, CFLAR-AS1, POU3F3	LncRNA microarray, Quantitative real-time PCR	Blood		
POU3F3, SCCA	Quantitative real-time PCR	Blood		
MicroRNA				
MicroRNA-146a	Quantitative real-time PCR	Blood		
MiR-25	Integration of two miRNA array methods, Quantitative real-time PCR	Blood		
MiR-25, miR-100, miR-193-3p, miR-194, miR- 223, miR-337-5p, miR-483-5p	TaqMan low-density array, Quantitative real-time PCR	Blood		
MiR-18a	Quantitative real-time PCR	Blood		
MiR-1246	Quantitative real-time PCR	Blood		
MicroRNA-1322	Quantitative real-time PCR	Blood		
MiR-21, miR-375	Quantitative real-time PCR	Blood		
MiR-31	Quantitative real-time PCR	Blood		
MiR-10a, miR-22, miR-100, miR-148b, miR-223, miR-133a, miR-127-3p	Solexa deep sequencing	Blood		

#### 表2 食管鳞癌的潜在诊断生物标志物 Table 2 Diamarkars for ESCC diamark

药物的发现和应用,为食管癌的治疗提供了新的策略和希望,患者也有了更好的生存获益。

此外,免疫检查点抑制剂疗法在食管癌治疗中 取得了显著进展,多项临床试验已证实其疗效与安 全性,特别是针对程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体程序性死亡配 体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)和细胞毒 性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, CTLA-4)的免疫治疗策略<sup>[170-171]</sup>。 PD-1是CD28超家族的成员,是一种关键的共抑制受体,它在活化的T细胞、B细胞和自然杀伤细胞表面 表达。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞通过表达PD-L1 逃避免疫系统的监视。当PD-1与PD-L1结合时,它 激活一系列下游分子,导致T细胞的激活受到抑制,

生物标志物	检测方法	检测样本	
Biomarkers	Detection technologies	Sample types	
Protein			
Complement C9	Lectin magnetic bead array (LeMBA), multiple reaction monitoring (MRM) mass spectrometry	Blood	
Amino acid L-proline, ketone body 3-hydroxybutyrate, carbohy- drate D-mannose	Gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry	Blood	
Doublecortin-like kinase 1	Immunohistochemistry, Western blot, ELISA assay	Blood	
Biglycan, annexin-A6, myeloperoxidase, and protein S100-A9	Protein mass spectrometry analysis	Blood	
Mesothelin	Immunohistochemistry	Blood	
FasL, NY-ESO-1 autoantibody	Protein mass spectrometry analysis, cell correct microarray	Blood	
MicroRNA			
MiR-25-3p, miR-151a-3p, miR-100-5p, miR-375	Solexa deep sequencing	Blood	
RNU6-1/miR-16-5p, miR-25-3p/miR-320a, let-7e-5p/miR-15b-	miRNA RT-PCR	Blood	
5p, miR-30a-5p/miR-324-5p, miR-17-5p/miR-194-5p			

#### 表3 食管腺癌的潜在诊断生物标志物 Table 3 Biomarkers for EAC diognosis

从而促进癌症的生长<sup>[171]</sup>。为了克服这种免疫逃逸 机制,研究人员开发了PD-1/PD-L1抗体,如帕博利珠 单抗和纳武利尤单抗,它们通过阻断PD-1与PD-L1 的结合,恢复T细胞的抗肿瘤活性,在食管鳞癌的治 疗中取得了显著的成效。CTLA-4是另一种免疫检 查点分子,它是一种膜糖蛋白,在活化的T细胞表面 表达上调。CTLA-4通过与CD28竞争性结合其配体 CD80和CD86,从而限制T细胞的持续激活<sup>[172]</sup>。曲美 木单抗和伊匹单抗是针对CTLA-4的单克隆抗体,它 们通过阻断CTLA-4与其配体的结合,增强T细胞活 性,从而在食管鳞癌和食管腺癌的治疗中发挥作用。

总之, 靶向治疗和免疫治疗的进展为食管癌患 者提供了新的治疗选择, 有望提高治疗效果, 改善患 者的生活质量和预后。

## 6 展望

本文综述了食管癌的常见转移途径、驱动食管 癌转移的内因和微环境因素以及转移性食管癌的最 新诊治方案,综述了食管癌的转移机制及现有防控 策略的进展。尽管现有的研究揭示了肿瘤微环境在 食管癌转移中的重要性,但其动态变化和不同细胞 类型之间的相互作用仍未被充分阐明,深入分析肿 瘤微环境中免疫系统、脉管系统和神经系统的功能 将有助于我们发现更多潜在的靶点,并为抑制食管 癌转移提供新的治疗策略。此外,未来的研究还应 重点关注新型标志物的发现和验证,尤其是那些能 够预测转移风险的生物标志物。基于循环肿瘤细胞、 细胞外囊泡等的液体活检技术已经展现出良好的应 用前景,但其临床应用仍然存在一定的挑战,未来需 要进一步验证这些标志物在不同食管癌亚型中的特 异性和敏感性,确保其在不同人群中的可重复性和 准确性。

总之,食管癌转移的研究需要多学科交叉,结 合分子生物学、免疫学、基因组学等领域的进展, 才能更好地理解食管癌的转移机制并制定有效的防 控策略。通过这些努力,我们有望在未来显著改善 食管癌患者的预后,并提高其生存率。

#### 参考文献 (References)

- NAVIDI M, PHILLIPS A W. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(17): e28.
- [2] MANNATH J, RAGUNATH K. Role of endoscopy in early oesophageal cancer [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(12): 720-30.
- [3] CASTRO C, PELETEIRO B, LUNET N. Modifiable factors and esophageal cancer: a systematic review of published metaanalyses [J]. J Gastroenterol, 2018, 53(1): 37-51.
- [4] SGOURAKIS G, GOCKEL I, LANG H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(9): 1424-37.
- [5] KUMARASINGHE M P, BOURKE M J, BROWN I, et al. Pathological assessment of endoscopic resections of the gastrointestinal tract: a comprehensive clinicopathologic review [J]. Mod Pathol, 2020, 33(6): 986-1006.
- [6] KIM D U, LEE J H, MIN B H, et al. Risk factors of lymph node metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(4): 619-25.
- [7] GAUR P, SEPESI B, HOFSTETTER W L, et al. Endoscopic

esophageal tumor length: a prognostic factor for patients with esophageal cancer [J]. Cancer, 2011, 117(1): 63-9.

- [8] HAGENS E R C, VAN BERGE HENEGOUWEN M I, VAN SANDICK J W, et al. Distribution of lymph node metastases in esophageal carcinoma TIGER study: study protocol of a multinational observational study [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 662.
- [9] WANG A, LU L, FAN J, et al. Lymph node metastatic patterns and its clinical significance for thoracic superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Cardiothorac Surg, 2020, 15(1): 262.
- [10] YANG L, YOU S, KUMAR V, et al. *In vitro* the behaviors of metastasis with suppression of VEGF in human bone metastatic LNCaP-derivative C4-2B prostate cancer cell line [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2012, 31(1): 40.
- [11] SHIBUYA M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies [J]. Genes Cancer, 2011, 2(12): 1097-105.
- [12] YANG Y, CAO Y. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 251-61.
- [13] MA Y, SU X, LI X, et al. Combined detection of peripheral blood VEGF and inflammation biomarkers to evaluate the clinical response and prognostic prediction of non-operative ESCC [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 15305.
- [14] CHEN M, CAI E, HUANG J, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(7): 1126-34.
- [15] ELLIS L M, LIU W, FAN F, et al. Role of angiogenesis inhibitors in cancer treatment [J]. Oncology, 2001, 15(7 Suppl 8): 39-46.
- [16] LIU Y, LI Y, WANG Y, et al. Recent progress on vascular endothelial growth factor receptor inhibitors with dual targeting capabilities for tumor therapy [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 89.
- [17] PATEL S A, NILSSON M B, LE X, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(1): 30-9.
- [18] QUINTERO-FABIÁN S, ARREOLA R, BECERRIL-VILLAN-UEVA E, et al. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1370.
- [19] SAMANTARAY S, SHARMA R, CHATTOPADHYAYA T K, et al. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(1): 37-44.
- [20] GOBIN E, BAGWELL K, WAGNER J, et al. A pan-cancer perspective of matrix metalloproteases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 581.
- [21] WANG Y, YANG W, WANG Q, et al. Mechanisms of esophageal cancer metastasis and treatment progress [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1206504.
- [22] ALMUTAIRI S, KALLOUSH H M, MANOON N A, et al. Matrix metalloproteinases inhibitors in cancer treatment: an updated review (2013-2023) [J]. Molecules, 2023, 28(14): 5567.
- [23] WINER A, ADAMS S, MIGNATTI P. Matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy: turning past failures into future successes [J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(6): 1147-55.
- [24] KAMALEDDINE I, POPOVA M, ALWALI A, et al. Endoscopic

vacuum therapy for treating an esophago-pulmonary fistula after esophagectomy: a case report and review of the literature [J]. Visc Med, 2023, 39(1): 18-24.

- [25] LIEBERMANN-MEFFERT D M, LUESCHER U, NEFF U, et al. Esophagectomy without thoracotomy: is there a risk of intramediastinal bleeding? A study on blood supply of the esophagus [J]. Ann Surg, 1987, 206(2): 184-92.
- [26] WU S G, ZHANG W W, HE Z Y, et al. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study [J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 781-8.
- [27] ZHAO Z, WANG H, LIU Y, et al. Abdominal lymph node metastasis in non-surgical esophageal squamous cell carcinoma: prognostic significance and a novel staging strategy [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1234426.
- [28] RICE T W, ISHWARAN H, FERGUSON M K, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(1): 36-42.
- [29] 王国俊. 基于膜解剖理论阐述食管癌淋巴结的远距离转移和 跳跃转移现象[J]. 中华胃肠外科杂志(WANG G J. Lymph distant and skip metastasis of esophageal cancer based on the membrane anatomy theory [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery), 2024, 27(9): 904-8.
- [30] CHO J W, CHOI S C, JANG J Y, et al. Lymph node metastases in esophageal carcinoma: an endoscopist's view [J]. Clin Endosc, 2014, 47(6): 523-9.
- [31] LIU L, LIN C, LIANG W, et al. TBL1XR1 promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gut, 2015, 64(1): 26-36.
- [32] WANG M, LI Y, XIAO Y, et al. Nicotine-mediated OTUD3 downregulation inhibits VEGF-C mRNA decay to promote lymphatic metastasis of human esophageal cancer [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 7006.
- [33] LI X, SHANG Q, YANG Y, et al. The prognostic value of nodal skip metastasis in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. World J Surg, 2023, 47(2): 489-99.
- [34] XU Z J, ZHUO Z G, SONG T N, et al. Role of nodal skip metastasis in patients with mid-thoracic oesophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching study [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2021, 59(4): 799-806.
- [35] STEIN H J, FEITH M, BRUECHER B L, et al. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection [J]. Ann Surg, 2005, doi: 10.1097/01.sla.0000184211.75970.85.
- [36] VERSTEGEN M H, HARKER M, VAN DE WATER C, et al. Metastatic pattern in esophageal and gastric cancer: Influenced by site and histology [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(39): 6037-46.
- [37] SHINOMIYA T, MORI T, ARIYAMA Y, et al. Comparative genomic hybridization of squamous cell carcinoma of the esophagus: the possible involvement of the DPI gene in the 13q34 amplicon [J]. Genes Chromosomes Cancer, 1999, 24(4): 337-44.
- [38] DENG C M, ZHANG G G, LIU Q W, et al. ANO1 reprograms cholesterol metabolism and the tumor microenvironment to promote cancer metastasis [J]. Cancer Res, 2023, 83(11): 1851-65.
- [39] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers [J]. Nature, 2012, 489(7417): 519-25.

- [40] DULAK A M, STOJANOV P, PENG S, et al. Exome and wholegenome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity [J]. Nat Genet, 2013, 45(5): 478-86.
- [41] STRANSKY N, EGLOFF A M, TWARD A D, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma [J]. Science, 2011, 333(6046): 1157-60.
- [42] SONG Y, LI L, OU Y, et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer [J]. Nature, 2014, 509(7498): 91-5.
- [43] CHANG J, ZHAO X, WANG Y, et al. Genomic alterations driving precancerous to cancerous lesions in esophageal cancer development [J]. Cancer Cell, 2023, 41(12): 2038-50,e5.
- [44] ZHONG L, LI H, CHANG W, et al. TP53 mutations in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Front Biosci, 2023, 28(9): 219.
- [45] JI L, XU J, LIU J, et al. Mutant p53 promotes tumor cell malignancy by both positive and negative regulation of the transforming growth factor β (TGF-β) pathway [J]. J Biol Chem, 2015, 290(18): 11729-40.
- [46] FENG R, YIN Y, WEI Y, et al. Mutant p53 activates hnRN-PA2B1-AGAP1-mediated exosome formation to promote esophageal squamous cell carcinoma progression [J]. Cancer Lett, 2023, 562: 216154.
- [47] XING E P, NIE Y, WANG L D, et al. Aberrant methylation of p16INK4a and deletion of p15INK4b are frequent events in human esophageal cancer in Linxian, China [J]. Carcinogenesis, 1999, 20(1): 77-84.
- [48] KWONG F M, TANG J C, SRIVASTAVA G, et al. Inactivation mechanisms and growth suppressive effects of p16INK4a in Asian esophageal squamous carcinoma cell lines [J]. Cancer Lett, 2004, 208(2): 207-13.
- [49] SU C, CHEN Z, LUO H, et al. Different patterns of NF-κB and Notch1 signaling contribute to tumor-induced lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30(1): 85.
- [50] WANG L, JIA Y M, ZUO J, et al. Gene mutations of esophageal squamous cell carcinoma based on next-generation sequencing [J]. Chin Med J, 2021, 134(6): 708-15.
- [51] ORLOFF M, PETERSON C, HE X, et al. Germline mutations in MSR1, ASCC1, and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. JAMA, 2011, 306(4): 410-9.
- [52] YOON H H, SHI Q, SUKOV W R, et al. Association of HER2/ ErbB2 expression and gene amplification with pathologic features and prognosis in esophageal adenocarcinomas [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(2): 546-54.
- [53] YOON H H, SHI Q, SUKOV W R, et al. Adverse prognostic impact of intratumor heterogeneous HER2 gene amplification in patients with esophageal adenocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(32): 3932-8.
- [54] GUO M, REN J, HOUSE M G, et al. Accumulation of promoter methylation suggests epigenetic progression in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(15): 4515-22.
- [55] JIA Y, YANG Y, ZHAN Q, et al. Inhibition of SOX17 by microR-NA 141 and methylation activates the WNT signaling pathway in esophageal cancer [J]. J Mol Diagn, 2012, 14(6): 577-85.
- [56] GUO M, REN J, BROCK M V, et al. Promoter methylation of

HIN-1 in the progression to esophageal squamous cancer [J]. Epigenetics, 2008, 3(6): 336-41.

- [57] JIA Y, YANG Y, BROCK M V, et al. Methylation of TFPI-2 is an early event of esophageal carcinogenesis [J]. Epigenomics, 2012, 4(2): 135-46.
- [58] WANG W, SHAO F, YANG X, et al. METTL3 promotes tumour development by decreasing APC expression mediated by APC mRNA N<sup>6</sup>-methyladenosine-dependent YTHDF binding [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3803.
- [59] LING Z Q, LI P, GE M H, et al. Hypermethylation-modulated down-regulation of CDH1 expression contributes to the progression of esophageal cancer [J]. Int J Mol Med, 2011, 27(5): 625-35.
- [60] GUO Y L, SHAN B E, GUO W, et al. Aberrant methylation of DACT1 and DACT2 are associated with tumor progression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 6.
- [61] XU F, LIU Z, LIU R, et al. Epigenetic induction of tumor stemness via the lipopolysaccharide-TET3-HOXB2 signaling axis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 17.
- [62] SU J, WU G, YE Y, et al. NSUN2-mediated RNA 5-methylcytosine promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via LIN28B-dependent GRB2 mRNA stabilization [J]. Oncogene, 2021, 40(39): 5814-28.
- [63] YOON J H, YOU B H, PARK C H, et al. The long noncoding RNA LUCAT1 promotes tumorigenesis by controlling ubiquitination and stability of DNA methyltransferase 1 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Lett, 2018, 417: 47-57.
- [64] WU Y, HU L, LIANG Y, et al. Up-regulation of lncRNA CASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma growth by negatively regulating PDCD4 expression through EZH2 [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 150.
- [65] XU F, ZHANG J. Long non-coding RNA HOTAIR functions as miRNA sponge to promote the epithelial to mesenchymal transition in esophageal cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90: 888-96.
- [66] LI P D, HU J L, MA C, et al. Upregulation of the long non-coding RNA PVT1 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by acting as a molecular sponge of miR-203 and LASP1 [J]. Oncotarget, 2017, 8(21): 34164-76.
- [67] LI W, LI F, ZHANG X, et al. Insights into the post-translational modification and its emerging role in shaping the tumor microenvironment [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 422.
- [68] SHU F, XIAO H, LI Q N, et al. Epigenetic and post-translational modifications in autophagy: biological functions and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 32.
- [69] DENG L, MENG T, CHEN L, et al. The role of ubiquitination in tumorigenesis and targeted drug discovery [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 11.
- [70] POPOVIC D, VUCIC D, DIKIC I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment [J]. Nat Med, 2014, 20(11): 1242-53.
- [71] ZHU R, LIU Y, ZHOU H, et al. Deubiquitinating enzyme PSMD14 promotes tumor metastasis through stabilizing SNAIL in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Lett, 2018, 418: 125-34.
- [72] CHANG Z, JIA Y, GAO M, et al. PHF5A promotes esophageal

squamous cell carcinoma progression via stabilizing VEGFA [J]. Biol Direct, 2024, 19(1): 19.

- [73] SHENG X, XIA Z, YANG H, et al. The ubiquitin codes in cellular stress responses [J]. Protein Cell, 2024, 15(3): 157-90.
- [74] MING X Y, ZHANG X, CAO T T, et al. RHCG suppresses tumorigenicity and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma via inhibiting NF-κB signaling and MMP1 expression [J]. Theranostics, 2018, 8(1): 185-98.
- [75] ZHAO Y, WEI L, SHAO M, et al. BRCA1-associated protein increases invasiveness of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gastroenterology, 2017, 153(5): 1304-19,e5.
- [76] XU J C, CHEN T Y, LIAO L T, et al. NETO2 promotes esophageal cancer progression by inducing proliferation and metastasis via PI3K/AKT and ERK pathway [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(1): 259-70.
- [77] SU W, HU H, DING Q, et al. NEK2 promotes the migration and proliferation of ESCC via stabilization of YAP1 by phosphorylation at Thr-143 [J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 87.
- [78] MA S, LU C C, YANG L Y, et al. ANXA2 promotes esophageal cancer progression by activating MYC-HIF1A-VEGF axis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 183.
- [79] FU Y, ZHENG Q, MAO Y, et al. WNT2-mediated FZD2 stabilization regulates esophageal cancer metastasis via STAT3 signaling [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1168.
- [80] JIAO J W, ZHAN X H, WANG J J, et al. LOXL2-dependent deacetylation of aldolase A induces metabolic reprogramming and tumor progression [J]. Redox Biol, 2022, 57: 102496.
- [81] FIGUEIREDO A M, BARBACENA P, RUSSO A, et al. Endothelial cell invasion is controlled by dactylopodia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(18): e2023829118.
- [82] MAISHI N, HIDA K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis [J]. Cancer Sci, 2017, 108(10): 1921-6.
- [83] CHANG Y S, DI TOMASO E, MCDONALD D M, et al. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(26): 14608-13.
- [84] SUN L, PAN J, YU L, et al. Tumor endothelial cells promote metastasis and cancer stem cell-like phenotype through elevated Epiregulin in esophageal cancer [J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(10): 2277-88.
- [85] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 198.
- [86] BUTLER J M, KOBAYASHI H, RAFII S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(2): 138-46.
- [87] RAZA A, FRANKLIN M J, DUDEK A Z. Pericytes and vessel maturation during tumor angiogenesis and metastasis [J]. Am J Hematol, 2010, 85(8): 593-8.
- [88] BENJAMIN L E, HEMO I, KESHET E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF [J]. Development, 1998, 125(9): 1591-8.
- [89] LINDBLOM P, GERHARDT H, LIEBNER S, et al. Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall [J]. Genes Dev, 2003, 17(15): 1835-40.
- [90] MORO M, BALESTRERO F C, GROLLA A A. Pericytes: jack-

of-all-trades in cancer-related inflammation [J]. Front Pharmacol, 2024, doi: https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1426033.

- [91] STACKER S A, WILLIAMS S P, KARNEZIS T, et al. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(3): 159-72.
- [92] KARAKOUSI T, MUDIANTO T, LUND A W. Lymphatic vessels in the age of cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(6): 363-81.
- [93] INOUE A, MORIYA H, KATADA N, et al. Intratumoral lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma and relationship with regulatory factors and prognosis [J]. Pathol Int, 2008, 58(10): 611-9.
- [94] KARNEZIS T, SHAYAN R, CAESAR C, et al. VEGF-D promotes tumor metastasis by regulating prostaglandins produced by the collecting lymphatic endothelium [J]. Cancer Cell, 2012, 21(2): 181-95.
- [95] BHAT A A, NISAR S, MAACHA S, et al. Cytokine-chemokine network driven metastasis in esophageal cancer; promising avenue for targeted therapy [J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 2.
- [96] HIRAKAWA S, BROWN L F, KODAMA S, et al. VEGF-Cinduced lymphangiogenesis in sentinel lymph nodes promotes tumor metastasis to distant sites [J]. Blood, 2007, 109(3): 1010-7.
- [97] DING M X, LIN X Q, FU X Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-C and angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(28): 4582-5.
- [98] SHIELDS J D, FLEURY M E, YONG C, et al. Autologous chemotaxis as a mechanism of tumor cell homing to lymphatics via interstitial flow and autocrine CCR7 signaling [J]. Cancer Cell, 2007, 11(6): 526-38.
- [99] YANG X, LU Q, XU Y, et al. Clinicopathologic significance of CXCR4 expressions in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(1): 152787.
- [100] ZHUO W, JIA L, SONG N, et al. The CXCL12-CXCR4 chemokine pathway: a novel axis regulates lymphangiogenesis [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(19): 5387-98.
- [101] ISSA A, LE T X, SHOUSHTARI A N, et al. Vascular endothelial growth factor-C and C-C chemokine receptor 7 in tumor celllymphatic cross-talk promote invasive phenotype [J]. Cancer Res, 2009, 69(1): 349-57.
- [102] DIETERICH L C, IKENBERG K, CETINTAS T, et al. Tumorassociated lymphatic vessels upregulate PDL1 to inhibit T-cell activation [J]. Front Immunol, 2017, 8: 66.
- [103] TEWALT E F, COHEN J N, ROUHANI S J, et al. Lymphatic endothelial cells induce tolerance via PD-L1 and lack of costimulation leading to high-level PD-1 expression on CD8 T cells [J]. Blood, 2012, 120(24): 4772-82.
- [104] STEELE M M, JAISWAL A, DELCLAUX I, et al. T cell egress via lymphatic vessels is tuned by antigen encounter and limits tumor control [J]. Nat Immunol, 2023, 24(4): 664-75.
- [105] JOBLING P, PUNDAVELA J, OLIVEIRA S M, et al. Nervecancer cell cross-talk: a novel promoter of tumor progression [J]. Cancer Res, 2015, 75(9): 1777-81.
- [106] MAGNON C, HALL S J, LIN J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression [J]. Science, 2013, 341(6142): 1236361.
- [107] MANCUSI R, MONJE M. The neuroscience of cancer [J]. Na-

ture, 2023, 618(7965): 467-79.

- [108] ZAHALKA A H, FRENETTE P S. Nerves in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(3): 143-57.
- [109] COLE S W, SOOD A K. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(5): 1201-6.
- [110] BLONDY S, CHRISTOU N, DAVID V, et al. Neurotrophins and their involvement in digestive cancers [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 123.
- [111] TSUNODA S, OKUMURA T, ITO T, et al. Significance of nerve growth factor overexpression and its autocrine loop in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Br J Cancer, 2006, 95(3): 322-30.
- [112] TU M, YIN X, ZHUANG W, et al. NSG1 promotes glycolytic metabolism to enhance esophageal squamous cell carcinoma EMT process by upregulating TGF-β [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 391.
- [113] COLE S W, NAGARAJA A S, LUTGENDORF S K, et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(9): 563-72.
- [114] LIU X Y, LIU Y B, XU J C, et al. Single-cell transcriptomic analysis deciphers key transitional signatures associated with oncogenic evolution in human intramucosal oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Transl Med, 2023, 13(3): e1203.
- [115] HAN J, WANG Z, LIU C. Survival and complications after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for esophageal cancer: a meta-analysis [J]. Future Oncol, 2021, 17(17): 2257-74.
- [116] YUE Y, LIAN J, WANG T, et al. Interleukin-33-nuclear factorκB-CCL2 signaling pathway promotes progression of esophageal squamous cell carcinoma by directing regulatory T cells [J]. Cancer Sci, 2020, 111(3): 795-806.
- [117] ZHANG N, LIU Y, YANG H, et al. Clinical significance of *Fuso-bacterium nucleatum* infection and regulatory T Cell enrichment in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27: 1609846.
- [118] ZHENG Y, CHEN Z, HAN Y, et al. Immune suppressive landscape in the human esophageal squamous cell carcinoma microenvironment [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6268.
- [119] LI R, HUANG B, TIAN H, et al. Immune evasion in esophageal squamous cell cancer: from the perspective of tumor microenvironment [J]. Front Oncol, 2022, 12: 1096717.
- [120] DURGEAU A, VIRK Y, CORGNAC S, et al. Recent advances in targeting CD8 T-cell immunity for more effective cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2018, 9: 14.
- [121] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 283-97.
- [122] KIM S K, CHO S W. The evasion mechanisms of cancer immunity and drug intervention in the tumor microenvironment [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 868695.
- [123] HEGDE S, LEADER A M, MERAD M. MDSC: markers, development, states, and unaddressed complexity [J]. Immunity, 2021, 54(5): 875-84.
- [124] ZHOU H, YANG P, LI H, et al. Carbon ion radiotherapy boosts anti-tumour immune responses by inhibiting myeloid-derived suppressor cells in melanoma-bearing mice [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 332.
- [125] WANG Y, SUN H, ZHU N, et al. Myeloid-derived suppres-

sor cells in immune microenvironment promote progression of esophagogastric junction adenocarcinoma [J]. Front Oncol, 2021, 11: 640080.

- [126] BAUMANN T, DUNKEL A, SCHMID C, et al. Regulatory myeloid cells paralyze T cells through cell-cell transfer of the metabolite methylglyoxal [J]. Nat Immunol, 2020, 21(5): 555-66.
- [127] YUE D, LIU S, ZHANG T, et al. NEDD9 promotes cancer stemness by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCL8 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Biol Med, 2021, 18(3): 705-20.
- [128] YIN X, TIAN M, ZHANG J, et al. MiR-26b-5p in small extracellular vesicles derived from dying tumor cells after irradiation enhances the metastasis promoting microenvironment in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Lett, 2022, 541: 215746.
- [129] HURT B, SCHULICK R, EDIL B, et al. Cancer-promoting mechanisms of tumor-associated neutrophils [J]. Am J Surg, 2017, 214(5): 938-44.
- [130] QIN F, LIU X, CHEN J, et al. Anti-TGF-β attenuates tumor growth via polarization of tumor associated neutrophils towards an anti-tumor phenotype in colorectal cancer [J]. J Cancer, 2020, 11(9): 2580-92.
- [131] SUN Y, ZHANG L. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 6167-79.
- [132] LIEW P X, KUBES P. The neutrophil's role during health and disease [J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1223-48.
- [133] RAYES R F, MOUHANNA J G, NICOLAU I, et al. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects [J]. JCI Insight, 2019, 5(16): e128008.
- [134] XIONG S, DONG L, CHENG L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 173.
- [135] MORIMOTO-KAMATA R, YUI S. Insulin-like growth factor-1 signaling is responsible for cathepsin G-induced aggregation of breast cancer MCF-7 cells [J]. Cancer Sci, 2017, 108(8): 1574-83.
- [136] XIONG G, CHEN Z, LIU Q, et al. CD276 regulates the immune escape of esophageal squamous cell carcinoma through CXCL1-CXCR2 induced NETs [J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(5): e008662.
- [137] QIAN B Z, POLLARD J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis [J]. Cell, 2010, 141(1): 39-51.
- [138] WEI C, YANG C, WANG S, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 64.
- [139] LIN Y, XU J, LAN H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 76.
- [140] KITAMURA T, QIAN B Z, SOONG D, et al. CCL2-induced chemokine cascade promotes breast cancer metastasis by enhancing retention of metastasis-associated macrophages [J]. J Exp Med, 2015, 212(7): 1043-59.
- [141] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. Front Immunol, 2020, 11: 583084.
- [142] YIN Y, WANG Y, YU X, et al. Spatial isoforms reveal the mMechanisms of metastasis [J]. Adv Sci, 2024, 11(43):

e2402242.

- [143] HENKIN R I. Clinical and therapeutic implications of cancer stem cells [J]. N Engl J Med, 2019, 381(10): e19.
- [144] LIU Q, CUI X, YU X, et al. Cripto-1 acts as a functional marker of cancer stem-like cells and predicts prognosis of the patients in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 81.
- [145] HUANG S D, YUAN Y, LIU X H, et al. Self-renewal and chemotherapy resistance of p75NTR positive cells in esophageal squamous cell carcinomas [J]. BMC Cancer, 2009, 9: 9.
- [146] OKUMURA T, TSUNODA S, MORI Y, et al. The biological role of the low-affinity p75 neurotrophin receptor in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(17): 5096-103.
- [147] ZHAO J S, LI W J, GE D, et al. Tumor initiating cells in esophageal squamous cell carcinomas express high levels of CD44 [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e21419.
- [148] YUAN X, KONG J, MA Z, et al. KDM4C, a H3K9me3 histone demethylase, is involved in the maintenance of human ESCCinitiating cells by epigenetically enhancing SOX2 expression [J]. Neoplasia, 2016, 18(10): 594-609.
- [149] YANG L, REN Y, YU X, et al. ALDH1A1 defines invasive cancer stem-like cells and predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mod Pathol, 2014, 27(5): 775-83.
- [150] TSAI S T, WANG P J, LIOU N J, et al. ICAM1 is a potential cancer stem cell marker of esophageal squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142834.
- [151] HUANG L, LIAN J, CHEN X, et al. WASH overexpression enhances cancer stem cell properties and correlates with poor prognosis of esophageal carcinoma [J]. Cancer Sci, 2017, 108(12): 2358-65.
- [152] LU C, XU F, GU J, et al. Clinical and biological significance of stem-like CD133<sup>+</sup> CXCR4<sup>+</sup> cells in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(2): 386-95.
- [153] ZHANG M, MATHUR A, ZHANG Y, et al. Mithramycin represses basal and cigarette smoke-induced expression of ABCG2 and inhibits stem cell signaling in lung and esophageal cancer cells [J]. Cancer Res, 2012, 72(16): 4178-92.
- [154] GROTENHUIS B A, DINJENS W N, WIJNHOVEN B P, et al. Barrett's oesophageal adenocarcinoma encompasses tumourinitiating cells that do not express common cancer stem cell markers [J]. J Pathol, 2010, 221(4): 379-89.
- [155] BECKER L, HUANG Q, MASHIMO H. Lgr5, an intestinal stem cell marker, is abnormally expressed in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. Dis Esophagus, 2010, 23(2): 168-74.
- [156] SONG S, AJANI J A, HONJO S, et al. Hippo coactivator YAP1 upregulates SOX9 and endows esophageal cancer cells with stem-like properties [J]. Cancer Res, 2014, 74(15): 4170-82.
- [157] KOIKE M, HIBI K, KASAI Y, et al. Molecular detection of circulating esophageal squamous cell cancer cells in the peripheral blood [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(9): 2879-82.
- [158] XU Y W, PENG Y H, CHEN B, et al. Autoantibodies as potential biomarkers for the early detection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(1): 36-45.
- [159] SABBAH D A, HAJJO R, SWEIDAN K. Review on epidermal

growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. Curr Top Med Chem, 2020, 20(10): 815-34.

- [160] HONG L, HAN Y, BRAIN L. Epidermal growth factor receptor: an important target in esophageal cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(10): 1179-85.
- [161] WANG K L, WU T T, CHOI I S, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome [J]. Cancer, 2007, 109(4): 658-67.
- [162] YANG H, LI X, YANG W. Advances in targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer [J]. Chin Med J, 2023, 136(16): 1910-22.
- [163] SAFRAN H P, WINTER K, ILSON D H, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): 259-69.
- [164] LING Y, YANG Y, LU N, et al. Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells [J]. Biochem Bioph Res Co, 2007, 361(1): 79-84.
- [165] YANWEI L, FENG H, REN P, et al. Safety and efficacy of apatinib monotherapy for unresectable, metastatic esophageal cancer: a single-arm, open-label, phase II study [J]. Oncologist, 2020, 25(10): e1464-e72.
- [166] HORGAN A M, DARLING G, WONG R, et al. Adjuvant sunitinib following chemoradiotherapy and surgery for locally advanced esophageal cancer: a phase II trial [J]. Dis Esophagus, 2016, 29(8): 1152-8.
- [167] CUNNINGHAM D, STENNING S P, SMYTH E C, et al. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, openlabel, randomised phase 2-3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): 357-70.
- [168] WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1224-35.
- [169] SUN W, POWELL M, O'DWYER P J, et al. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18): 2947-51.
- [170] KRAEHENBUEHL L, WENG C H, EGHBALI S, et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(1): 37-50.
- [171] HAN Y, LIU D, LI L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3): 727-42.
- [172] DE SILVA P, AIELLO M, GU-TRANTIEN C, et al. Targeting CTLA-4 in cancer: is it the ideal companion for PD-1 blockade immunotherapy combinations? [J]. Int J Cancer, 2021, 149(1): 31-41.