

食管癌新辅助治疗时代关于病理反应预测与食管保留策略的思考

谭黎杰 林栋

复旦大学附属中山医院胸外科, 上海 200032

通信作者: 谭黎杰, Email: tan.lijie@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 近年来, 新辅助治疗联合手术治疗已成为局部晚期食管癌患者标准治疗模式。新辅助治疗后病理缓解, 尤其是病理完全缓解 (pCR), 与远期生存密切相关。新辅助治疗后部分患者临床完全缓解 (cCR)。有学者提出: 新辅助治疗后 cCR 患者或可行根治性化疗, 必要时行挽救治疗。笔者分析 cCR 与 pCR 的关系, cCR 后“观察与等待”策略是否具有生存获益后认为: 在 cCR 的基础上结合临床评估和分子诊断模型准确预测 pCR, 筛选合适患者, 采取最佳综合处理模式, 或将成为局部晚期食管癌患者个体化全程管理的重要发展方向。

【关键词】 食管肿瘤; 食管癌; 新辅助治疗; 手术治疗; 病理完全缓解; 临床完全缓解

基金项目: 上海市科委医学引导项目 (16411965900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.004

Fund program: Medicine Guide Program of Shanghai Science and Technology Committee (16411965900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.004

食管癌发病率及病死率 in 各类恶性肿瘤中均位居前列, 严重威胁居民健康^[1]。我国食管癌以鳞状细胞癌为主。流行病学研究显示: 食管癌在农村地区、老年人群中更为多见; 2015 年食管癌预计新发病例数约 48 万, 死亡病例数约 37 万^[2]。食管癌早期症状不明显, 多数患者在发现时已处于中、晚期, 远期生存不佳。围绕局部晚期食管癌, 近 10 余年的研究结果显示: 新辅助治疗联合手术治疗可以实现更好的远期生存, 但是围绕新辅助治疗联合手术治疗仍有不少重要问题亟待探究。

Thoughts on prediction of pathological response and strategies of esophageal preservation in the era of neoadjuvant therapy for esophageal cancer

Tan Lijie, Lin Dong

Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Tan Lijie, Email: tan.lijie@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 In recent years, neoadjuvant treatment followed by esophagectomy has been the standard treatment strategy for locally advanced esophageal cancer. Pathological response, especially complete pathological response (pCR), indicates better overall survival. With respect to complete clinical response (cCR) after neoadjuvant treatment, some researchers propose that definitive chemoradiotherapy could be an alternative to esophagectomy. The authors analyze and summarize correlation between cCR and pCR, and survival benefits of watch and wait after cCR. The authors think cCR alone could not be the precondition for the debate, unless combined with an effective prediction of pCR based on clinical and molecular biomarkers. In this way, a prudent selection of patients followed by optimal therapy could be an important direction of individual management for locally advanced esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Esophageal cancer; Neoadjuvant therapy; Surgical treatment; Complete pathological response; Complete clinical response

1 食管癌新辅助治疗概述

一项日本的临床研究 (JCOG9907 研究) 比较新辅助化疗和辅助化疗, 提出顺铂+5-氟尿嘧啶方案可作为新辅助化疗标准方案^[3]。该随机对照研究纳入 330 例临床 II 期和 III 期食管鳞癌患者, 其中 164 例行新辅助化疗联合手术治疗, 166 例行手术治疗联合辅助化疗。化疗方案均为顺铂+5-氟尿嘧啶。术后病理学检查结果显示: 新辅助化疗组与辅助化疗组比较, 食管鳞癌 II 期、病理学 N0、R₀ 切除患者比例显著较高。随访结果显示: 新辅助化疗组和辅助化疗组比较, 5 年生存率分别为 55% 和 43% ($P=0.04$)。

一项荷兰的临床研究 (CROSS 研究) 结果显示: 新辅助放疗联合手术治疗具有显著生存优势^[4]。该随机对照研究纳入 366 例食管癌及食管胃结合部腺癌患者, 其中 178 例行新辅助放疗 (紫杉醇+卡铂, 41.4 Gy/23Fx) 联合手术治疗; 188 例行手术治疗。研究发现: 新辅助放疗组和手术组比较, R₀ 切除率分别为 92% 和 69%, 中位生存时间分别为 49.4 个月和 24.0 个月, 1、2、3、5 年生存率分别为

82%和 70%、67%和 50%、58%和 44%、47%和 34%，上述指标比较，差异均有统计学意义。亚组分析发现：新辅助放化疗后，食管鳞癌病理完全缓解（pathological complete response, pCR）达 49%，食管腺癌 pCR 为 23%。值得注意的是，新辅助放化疗组和手术组比较，吻合口漏发生率和围术期病死率分别为 22%、30%和 6%、7%。

2018 年国内一项前瞻性多中心随机对照临床研究（NEOCRTEC5010 研究）纳入 451 例局部晚期食管鳞癌患者，其中 224 例行新辅助放化疗（长春瑞滨+顺铂，40 Gy/20Fx）联合手术治疗，227 例行手术治疗^[5]。其研究结果显示：新辅助放化疗联合手术治疗组与手术组比较，R₀ 切除率、中位生存时间、无病生存时间分别为 98.4%和 91.2%、100.1 个月和 66.5 个月、100.1 个月和 41.7 个月。该项研究报告新辅助放化疗联合手术治疗组 pCR 达 43.2%。

随着新辅助治疗的广泛开展，包括新辅助治疗方案选择、敏感性评估、并发症管理及新辅助治疗后淋巴结清扫范围等问题引起临床医师的关注。目前，研究者普遍认为新辅助治疗后 pCR 可预示较好的无病生存期和总生存期^[6-8]。

部分食管癌患者在新辅助治疗后吞咽梗阻等症状消失，内镜、PET-CT 等影像学检查均未发现肿瘤残留，即达到临床完全缓解（clinical complete response, cCR）。对于此类患者的认识和处理引起多种讨论，焦点在于“观察与等待”策略。部分学者提出“食管保留策略”：新辅助治疗后 cCR 患者或可行根治性放化疗，必要时行挽救治疗。对此表述，笔者认为首先需要明确以下两点：（1）cCR 与 pCR 的关系。（2）cCR 后“观察与等待”策略是否具有生存获益。

2 cCR 与 pCR 的关系

cCR 与 pCR 为交集关系，cCR 与非 cCR 比较可能更易实现 pCR。Heneghan 等^[9]开展 PET-CT 联合内镜检查诊断 cCR 及预测 pCR 的研究。该研究纳入 138 例食管癌患者（其中鳞癌 35 例），新辅助放化疗结束后 4~6 周接受 PET-CT 和内镜检查评估，最大标准摄取值 <4 且无淋巴结摄取为完全代谢缓解，内镜下无残留黏膜异常为完全内镜缓解，PET-CT 联合内镜检查均诊断为完全缓解定义为 cCR。其研究结果显示：完全代谢缓解、完全内镜缓解、cCR 对于 pCR 的预测灵敏度和特异度分别为 55.9%和 57.7%、40.7%和 62.7%、32.4%和 80.8%。其研究结果显示：cCR 对 pCR 预测效能较低，临床

决策需谨慎考虑。

此外，已有不少研究探索临床评估和分子模型预测 pCR 的可行性。Ajani 等^[10]分析 322 例行新辅助放化疗联合手术治疗的食管癌患者，其中 70 例达到 pCR，252 例为非 pCR。该研究将临床因素纳入 Logistic 回归模型，包括新辅助治疗后 PET 检查结果、活组织病理学检查结果、性别、肿瘤分化程度及基线水平 EUS T 分期。诊断试验提示该模型对 pCR 具有较好的预测效能。2016 年，一项研究通过鉴定 miRNA 差异表达，经过训练集和验证集构建包括 miR-145-5p、miR-152、miR-193-3p 和 miR-376a-3p 在内的预测模型，结果发现其对病理缓解具有较好的预测效能^[11]。另一项研究则纳入 28 例食管鳞癌患者，鉴定 pCR 和非 pCR 患者差异表达基因，构建包括 MMP1、LIMCH1、C1orf226 的预测模型。该模型在 32 例食管鳞癌患者中有较好的 pCR 预测效能（曲线下面积为 0.818；灵敏度为 54%，特异度为 100%； $P=0.003$ ）^[12]。

3 cCR 后“观察与等待”策略是否具有生存获益

一项法国的前瞻性临床研究（FFCD9102 研究）比较新辅助治疗后临床缓解的患者，行新辅助放化疗联合手术治疗和根治性放化疗的远期生存情况^[13]。其研究结果显示：259 例食管癌患者经诱导放化疗后评估为临床缓解（包括 cCR），新辅助放化疗联合手术治疗组、根治性放化疗组中位生存时间分别为 17.7 个月、19.3 个月，2 年局部控制率分别为 66.4%、57.0%，术后 90 d 病死率分别为 9.3%、0.8%。该研究指出：对于诱导放化疗临床缓解的患者，新辅助放化疗联合手术治疗与根治性放化疗比较，并无生存获益。

另一项纳入 172 例局部晚期食管鳞癌患者的随机对照研究指出：新辅助化疗联合手术治疗具有较好的 2 年无进展生存率（64.3%比 40.7%， $P=0.003$ ），但治疗相关病死率亦较高（12.8%比 3.5%， $P=0.03$ ）。该研究结果显示：临床缓解是总生存期的独立预后因素；新辅助化疗联合手术治疗可以提高局部控制率，但不能延长总生存时间^[14]。该项研究的结果显示：cCR 后接受预定食管切除术的价值有待进一步研究。

尽管已有不少证据直接或间接地支持 cCR 后“观察与等待”策略，另外一些研究则认同预定手术的价值。2013 年一项研究纳入 177 例食管癌 cCR 患者，其中 59 例行根治性放化疗或密切随访，118 例

行手术治疗;术后病理学检查证实:手术治疗组中高达 34.6% 的 cCR 患者存在肿瘤残留^[15]。这一结果提示 cCR 可靠性较低。其多因素分析发现:接受手术治疗是无复发生存和远期生存的独立预后因素。此外,有研究结果显示:新辅助治疗后淋巴结状态等对无病生存和远期生存具有重要影响^[16]。

2015 年 9 月法国开展的 ESOSTRATE 研究 (NCT02551458) 对新辅助治疗后 cCR 患者予以随机分组,接受手术切除或密切随访并在必要时行挽救手术。2017 年荷兰开展的 SANO 研究中,新辅助放化疗后 4~6 周接受包括内镜、PET-CT 检查在内的临床评估,非 cCR 患者行手术治疗;cCR 患者继续定期评估,待发现可疑病变即行手术治疗^[17]。这两项大规模前瞻性临床研究或将有助于指导食管癌新辅助治疗后 cCR 患者的综合处理。

总体而言,目前临床研究大多比较 cCR 患者行预定手术或根治性放化疗后生存情况。笔者认为:此类研究的前提及结论需慎重考虑,只有在 cCR 的基础上,通过临床评估和分子诊断高度考虑 pCR,才可作为“观察与等待”策略的讨论前提。

2018 年,preSANO 研究指出:EUS 检查结合咬取组织活组织检查、细针穿刺活组织检查及 PET-CT 检查等影像学检查可有效发现残留病灶^[18]。有学者提出:结合临床评估或分子标志物有助于提高 cCR 对 pCR 的预测效能^[19-20]。事实上,2018 年 3 月开展的 PRIDE 研究已经关注 PET-CT、MR、内镜及 ctDNA 等多种检查手段综合预测 pCR 的效能^[21]。因此,一项更加综合的前瞻性临床研究(包括临床评估和分子预测)将会有助于明确食管癌新辅助治疗后 cCR 的综合处理模式。

4 结语

近 20 年来,食管癌综合诊断与治疗取得了长足发展。在外科领域,围术期并发症和病死率明显下降。NEOCRTEC5010 研究报道:吻合口漏、围术期死亡在新辅助放化疗组分别为 8.6%、2.2%,在手术组分别为 12.3%、0.4%,均远低于欧美国家相关研究数据。同时,外科医师也应注意放射治疗和内科治疗取得的明显进步。2019 年国内一项前瞻性研究报道:436 例行食管鳞癌根治性放化疗患者,其中 II a、II b、III、IV 期比例分别为 15.4%、16.3%、46.8%、21.5%,5 年生存率可达 43.0%,远优于 RTOG8501、RTOG9405 等早期研究^[22]。近年来,免疫治疗亦为提高食管癌远期生存带来更多希望。此外,微创、快速康

复理念深入人心,生命质量与人文关怀愈加得到重视。

在这一背景下,综合治疗的思路 and 选择愈加广阔,新辅助治疗后 cCR 患者如何进行最佳处理也显得尤为重要。尽管目前在 cCR 诊断标准、pCR 预测模型方面尚无定论,随访策略与挽救治疗也没有共识,但是笔者认为:在 cCR 的基础上结合临床和分子诊断准确预测 pCR,筛选合适患者,采取最佳综合处理模式,或将成为精准医学下局部晚期食管癌个体化全程管理的重要发展方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] 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.
- [4] 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/NEJMoa112088.
- [5] 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.
- [6] Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (19): 4330-4337. DOI:10.1200/JCO.2005.05.017.
- [7] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies [J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43 (9): 1607-1616. DOI:10.1016/j.ejso.2017.03.001.
- [8] Chevrollier GS, Giugliano DN, Palazzo F, et al. Patients with Non-response to Neoadjuvant Chemoradiation for Esophageal Cancer Have No Survival Advantage over Patients Undergoing Primary Esophagectomy [J]. J Gastrointest Surg, 2019 [Epub ahead of print]. DOI:10.1007/s11605-019-04161-9.
- [9] Heneghan HM, Donohoe C, Elliot J, et al. Can CT-PET and Endoscopic Assessment Post-Neoadjuvant Chemoradiotherapy Predict Residual Disease in Esophageal Cancer? [J]. Ann Surg, 2016, 264 (5): 831-838. DOI:10.1097/SLA.0000000000001902.
- [10] Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, et al. Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer [J]. Ann Oncol, 2012, 23 (10): 2638-2642. DOI:10.1093/annonc/mds210.

- [11] Wen J, Luo K, Liu H, et al. MiRNA Expression Analysis of Pre-treatment Biopsies Predicts the Pathological Response of Esophageal Squamous Cell Carcinomas to Neoadjuvant Chemoradiotherapy [J]. *Ann Surg*, 2016, 263 (5): 942-948. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001489.
- [12] Wen J, Yang H, Liu MZ, et al. Gene expression analysis of pre-treatment biopsies predicts the pathological response of esophageal squamous cell carcinomas to neo-chemoradiotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(9): 1769-1774. DOI: 10.1093/annonc/mdl201.
- [13] Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(10): 1160-1168. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7118.
- [14] Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10): 2310-2317. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.034.
- [15] Piessen G, Messager M, Mirabel X, et al. Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study [J]. *Ann Surg*, 2013, 258(5): 793-799. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000228.
- [16] Rice TW, Lerut TE, Orringer MB, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: neoadjuvant pathologic staging data [J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(7): 715-723. DOI: 10.1111/dote.12513.
- [17] Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 142. DOI: 10.1186/s12885-018-4034-1.
- [18] Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 965-974. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30201-8.
- [19] Fitzgerald RC. Organ-preserving approaches in oesophageal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 858-859. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30291-2.
- [20] Ajani JA, Bhutani MS, Swisher SG. Oesophageal preservation in locally advanced oesophageal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): e430. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30617-X.
- [21] Borggreve AS, Mook S, Verheij M, et al. Preoperative image-guided identification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer (PRIDE): a multicenter observational study [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1006. DOI: 10.1186/s12885-018-4892-6.
- [22] Chen Y, Ye J, Zhu Z, et al. Comparing Paclitaxel Plus Fluorouracil Versus Cisplatin Plus Fluorouracil in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019; JCO1802122 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1200/JCO.18.02122.

(收稿日期: 2019-05-09)

本文引用格式

谭黎杰, 林栋. 食管癌新辅助治疗时代关于病理反应预测与食管保留策略的思考 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(6): 528-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.004.

Tan Lijie, Lin Dong. Thoughts on prediction of pathological response and strategies of esophageal preservation in the era of neoadjuvant therapy for esophageal cancer [J]. *Chin J Dig Surg*, 2019, 18(6): 528-531. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.004.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊 2019 年各期重点选题

精心策划选题, 引领学术前沿一直是《中华消化外科杂志》秉承的办刊路线。专家办刊是杂志兴旺发达的不竭动力, 优质的稿源不仅是引领学术前沿的风向标, 更是提升期刊学术质量的重要基础。经本刊编辑委员会讨论确定了 2019 年各期重点选题。请各位作者根据每期重点选题提前 4~5 个月投稿, 本刊将择优刊登。

地 址: 重庆市沙坪坝区高滩岩正街 邮政编码: 400038 电话(传真): (023)65317637

电子邮箱: digsurg@zhxhwk.com 远程投稿: <http://cmaes.medline.org.cn>

官方网站: <http://www.zhxhwk.com> 微信公众号: ZHXHWK

第 1 期: 消化外科新进展

第 2 期: 胆道恶性肿瘤

第 3 期: 胃肿瘤

第 4 期: 肝癌

第 5 期: 微创外科

第 6 期: 食管疾病与食管胃结合部腺癌

第 7 期: 胰腺肿瘤

第 8 期: 结直肠肿瘤

第 9 期: 减重代谢外科

第 10 期: 外科感染与营养

第 11 期: 疝与腹壁外科

第 12 期: 消化系统良性疾病