

局部晚期食管癌治疗模式的研究进展

段海玲¹, 曲洪澜^{2*}

¹内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 牙克石

²内蒙古林业总医院, 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2022年5月20日; 录用日期: 2022年5月31日; 发布日期: 2022年6月13日

摘要

食管癌被诊断时多已处于局部晚期。单独手术的最佳效果较差, 综合治疗已被确立为食管癌II~III期的标准治疗。这篇综述重点关注食管癌管理的最新证据, 集中描述局部晚期食管癌的各种不同治疗方法的不同差异。主要区别在于诱导治疗的选择。大多数证据支持新辅助放化疗后进行手术治疗鳞状细胞癌和腺癌。

关键词

综合治疗, 食管癌, 食管癌切除术

Treatment Model of Locally Advanced Esophageal Cancer

Hailing Duan¹, Honglan Qu^{2*}

¹Second Clinical Medical College, Inner Mongolia University for nationalities, Yakeshi Inner Mongolia

²Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: May 20th, 2022; accepted: May 31st, 2022; published: Jun. 13th, 2022

Abstract

Esophageal cancer is usually diagnosed at a locally advanced stage. The best results of surgery alone are poor, and combined therapy has been established as the standard of treatment for stage II-III esophageal cancer. This review focuses on the latest evidence on the management of esophageal cancer and focuses on the differences between different treatments for locally advanced esophageal cancer. The main difference is in the choice of induction therapy. Most evidence sup-

*通讯作者。

ports surgical treatment of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy.

Keywords

Combined Modality Therapy, Esophageal Cancer, Esophagectomy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

食管癌是指原发于食管的恶性肿瘤, 被认为是最具侵袭性的胃肠道恶性肿瘤之一。其总的 5 年生存率在 15%~25% 之间[1]。食管癌的两个主要亚型是鳞状细胞癌和腺癌。食管癌早期症状比较隐匿, 当患者出现胸骨后疼痛、吞咽困难等症状时已发展到中晚期, 食道切除术一直是食管癌的主要治疗方法[2]。早期根治性手术治疗食管癌可有效改善患者预后, 但在诊断时, 近 50% 的患者的癌症扩展到原发性肿瘤的局部区域范围之外, 70%~80% 的切除标本存在区域淋巴结转移[3], 病灶内癌细胞局部浸润, 手术治疗无法彻底清除病灶[4], 因此, 对于局部晚期食管癌, 单靠手术治疗效果不佳, 需要多学科综合治疗[5]。为此, 本次研究旨在探讨局部晚期食管癌患者的治疗模式, 现报道如下。

2. 新辅助化疗

2.1. 鳞癌

JCOG9907 试验[6]比较了 II/III 期鳞状细胞癌(不包括 T4 病灶)患者化疗后行食管切除术与食管切除术后化疗。新辅助治疗组的无进展生存期和总生存期明显更好。基于这些结果, 顺铂 + 5-FU 新辅助化疗是目前日本 cII/III 型鳞状细胞癌的标准治疗方法。对于术前化疗的患者, 如果病理检查发现淋巴结转移, 建议术后化疗[7]。

2.2. 腺癌

MAGIC 试验[8]中术前和术后给予以顺铂、5-FU 和表柔比星为基础的化疗(各 3 个周期)。入组患者主要包括胃癌患者, 其中有一个亚组的患者是食管胃交界处和食管癌。围手术期化疗改善了无病生存率和总生存率($P < 0.0001$), 围手术期化疗的 5 年总生存期为 36%, 而单纯手术的 5 年总生存期为 23%。全国癌症研究中心联合会的一项试验[9], 共 224 例可手术切除的远端食管、胃食管交界处和胃腺癌患者被纳入研究, 其中 113 例随机分为围手术期化疗组, 111 例单独手术组。接受围手术期化疗的患者总生存率较单纯手术组得到了改善($P = 0.02$)。对于接受围手术期化疗组的患者有较高的无病生存率(38% vs 19%, $P = 0.01$)和 R0 切除率(87% vs 74%, $P = 0.004$)。

3. 新辅助放化疗

杨洪等人[10]最近报道 III 期随机临床试验的结果(NEOCRTEC5010), 该试验比较了新辅助放化疗手术后与单独手术的结果, 新辅助放化疗的 pCR 为 43.2%, R0 切除率(98.4% vs 91.2%)、中位生存期(100.1 个月 vs 66.5 个月)、无病生存率(100.1 个月 vs 41.7 个月)和 3 年总生存率(69.1% vs 58.9%)。在多变量因素分析中, 新辅助放化疗是改善总生存期的独立因素。

4. 根治性放化疗

Teoh 等人[11]进行的一项随机临床试验, 将 81 例食管中段或远端食管鳞状细胞癌患者被随机分配到食管切除术组和根治性放化疗组。两组在无病生存率或总生存率方面没有显著差异。在法国的 FFCD 9102 研究[12], 将 259 例 T3N0-1M0 食管癌(包括腺癌和鳞状细胞癌)患者随机分配到新辅助放化疗和根治性放化疗两组, 两组均接受含氟尿嘧啶+顺铂化疗和 46 Gy 放疗的治疗。然后被随机分配接受手术组和继续接受放化疗组, 研究人群主要为鳞状细胞癌(89%), 没有观察到生存差异, 尽管手术组局部控制得到改善, 但手术组 2 年总生存率为 34%, 而根治性放化疗组 2 年总生存率为 40%。在对诱导化疗有反应的亚组分析中, 两组的 3 年总生存率相似。

5. 根治性放化疗后挽救性手术

对于根治性放化疗后残留病灶或复发性疾病的患者, 在东部地区, 挽救手术是推荐的治疗选择[13]。然而, 由于高复发率和死亡率, 外科医生通常不愿意采用这种方法[14]。Kumagai 等人[15]报告了 4 项回顾性研究的 meta 分析, 比较了根治性放化疗后复发或病变残留患者的生存和治疗相关死亡率。与二线放化疗相比, 接受食管切除术的患者有长期生存益处, 挽救性手术的死亡总危险比为 0.42 ($P = 0.017$), 然而, 在 36 例接受食管切除术的患者中, 挽救性食管切除术与治疗相关的死亡率为 10.3%。

6. 新辅助化疗与新辅助放化疗

新辅助化疗和新辅助放化疗孰优孰劣, 尚无定论。Burmeister 等人的研究[16]中, 总共有 75 名患者被随机分配, 36 名患者接受化疗, 39 名患者接受新辅助放化疗。新辅助放化疗组 R0 切除率高于单纯化疗组(100% vs 86%, $P = 0.04$)。两组的无病生存率和总生存率相似。研究表明, 新辅助放化疗不会增加发病率或死亡率, 会增加 R0 切除率, 但不会增加生存率。NeoRes 试验[17]是一项比较新辅助化疗与新辅助放化疗的随机试验, 包括可切除的鳞状细胞癌和腺癌患者共 181 名, 进行随机分配, 91 例接受新辅助化疗, 90 例接受新辅助放化疗。新辅助放化疗组的 pCR 率较高(28%对 9%)。两组间治疗相关并发症相似, 但新辅助放化疗组术后并发症更为严重。新辅助放化疗与化疗组组的 5 年无病生存率分别为 38.9%和 33.0%, $P = 0.82$; 5 年总生存率分别为 42.2%和 39.6%, $P = 0.60$ 。尽管新辅助放化疗组的肿瘤组织反应较高, 但未发现生存优势。因此, 研究结果不支持在可切除食管癌患者的新辅助化疗中增加放疗作为标准治疗。

7. 结论

从以上的试验中可以清楚地看出, 在鳞状细胞癌中, 新辅助化疗较术后辅助化疗的无进展生存期和总生存期明显更好。与单纯手术相比, 新辅助化疗提高了 R0 切除率, 改善了无病生存率和总生存率, 这种益处腺癌患者中更具有统计学意义($P = 0.01$)。新辅助放化疗与单纯手术相比, 新辅助放化疗是改善总生存期的独立因素。单纯手术与根治性放化疗两组在无病生存率或总生存率方面没有显著差异。对于根治性放化疗后残留病灶或复发性疾病的患者, 与二线放化疗相比, 接受食管切除术的患者有长期生存获益。与新辅助化疗相比, 新辅助放化疗不会增加发病率或死亡率, 会增加 R0 切除率, 尽管新辅助放化疗组的肿瘤组织反应较高, 但并没有显示出生存获益。

该综述得出结论, 对于局部晚期食管癌, 无论是鳞状细胞癌还是腺癌, 新辅助治疗比单纯手术治疗有生存优势。这一结论可以帮助临床医生筛选出优势人群, 进一步指导临床治疗。

参考文献

- [1] Pennathur, A., et al. (2013) Oesophageal Carcinoma. *The Lancet*, **381**, 400-412.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6)
- [2] Takeuchi, H., *et al.* (2014) A Risk Model for Esophagectomy Using Data of 5354 Patients Included in a Japanese Nationwide Web-Based Database. *Annals of Surgery*, **260**, 259-266. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000644>
- [3] Jemal, A., *et al.* (2008) Cancer Statistics, 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **58**, 71-96. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0010>
- [4] 张默言, 李勇, 宋朋, 等. 调整食管癌新辅助化疗方案周期以应对特殊时期患者手术延迟的治疗策略探讨[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(6): 686-690.
- [5] Watanabe, M., *et al.* (2020) Recent Progress in Multidisciplinary Treatment for Patients with Esophageal Cancer. *Surgery Today*, **50**, 12-20. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01878-7>
- [6] Ando, N., *et al.* (2012) 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). *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 68-74. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2049-9>
- [7] Kitagawa, Y., *et al.* (2019) Esophageal Cancer Practice Guidelines 2017 Edited by the Japan Esophageal Society: Part 1. *Esophagus*, **16**, 1-24.
- [8] Cunningham, D., *et al.* (2006) Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
- [9] Ychou, M., *et al.* (2011) Perioperative Chemotherapy Compared with Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1715-1721. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>
- [10] Lerut, T. (2018) Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The (NEOCRTEC5010) Trial—A Timely and Welcome Clinical Trial from the Far East. *The Journal of Thoracic Disease*, **10**, S4162-S4164. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.39>
- [11] Teoh, A.Y., *et al.* (2013) Long-Term Survival Outcomes after Definitive Chemoradiation versus Surgery in Patients with Resectable Squamous Carcinoma of the Esophagus: Results from a Randomized Controlled Trial. *Annals of Oncology*, **24**, 165-171. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds206>
- [12] Bedenne, L., *et al.* (2007) Chemoradiation Followed by Surgery Compared with Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 1160-1168. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7118>
- [13] Sohda, M. and Kuwano, H. (2017) Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer Treatment. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **23**, 1-11. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.16-00162>
- [14] Nishimura, M., *et al.* (2007) Salvage Esophagectomy Following Definitive Chemoradiotherapy. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **55**, 461-464. <https://doi.org/10.1007/s11748-007-0157-z>
- [15] Kumagai, K., *et al.* (2016) Systematic Review and Meta-Analysis on the Significance of Salvage Esophagectomy for Persistent or Recurrent Esophageal Squamous Cell Carcinoma after Definitive Chemoradiotherapy. *Diseases of the Esophagus*, **29**, 734-739. <https://doi.org/10.1111/dote.12399>
- [16] Burmeister, B.H., *et al.* (2011) Is Concurrent Radiation Therapy Required in Patients Receiving Preoperative Chemotherapy for Adenocarcinoma of the Oesophagus? A Randomised Phase II Trial. *European Journal of Cancer*, **47**, 354-360. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.009>
- [17] von Döbeln, G.A., Klevebro, F., Jacobsen, A.B., Johannessen, H.O., Nielsen, N.H., Johnsen, G., Hatlevoll, I., Glenjen, N.I., Friesland, S., Lundell, L., Yu, J. and Nilsson, M. (2019) Neoadjuvant Chemotherapy versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Cancer of the Esophagus or Gastroesophageal Junction: Long-Term Results of a Randomized Clinical Trial. *Diseases of the Esophagus*, **32**. <https://doi.org/10.1093/dote/doy078>