

· 专题论坛 ·

食管鳞癌新辅助放化疗后完全缓解是否仍需手术

傅剑华 谭子辉



傅剑华

【摘要】 食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,越来越多的研究证明局部晚期潜在可切除食管癌推荐综合治疗,尤其应用新辅助放化疗来延长患者的生存。然而不同的患者对放化疗敏感性不一,既往报道表明,病理完全缓解(pCR)是新辅助放化疗食管癌患者独立的预后因素,pCR 的患者其预后明显优于

非 pCR 患者。直肠癌的“watch and wait”治疗策略认为,临床完全缓解(cCR)的患者可进行密切随访,或许也可获得较好的生存。食管癌能借鉴此策略吗?本文针对新辅助放化疗后 cCR 的患者是否应行手术进行了剖析。鉴于就目前的疗效评估手段,cCR 并不能较好地预测 pCR,加上手术治疗的确切疗效和手术风险的不断下降,我们认为,局部晚期食管癌患者仍应以手术为主的综合治疗。

【关键词】 食管鳞癌; 新辅助放化疗; 临床完全缓解; 病理完全缓解; 手术治疗

Is esophagectomy necessary for esophageal cancer patients with complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy Fu Jianhua, Tan Zihui

Department of Thoracic Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangdong Esophageal Cancer Institute, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Fu Jianhua, Email: doremi12345@163.com

【Abstract】 Esophageal cancer is one of the common

cancers in China. More and more researches indicated that comprehensive treatment should be recommended for locally advanced esophageal cancer with resectable potential, especially the application of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) was used to improve survival. However, the response to neoadjuvant chemoradiotherapy is various due to individual heterogeneity. Previous studies showed that pathological complete response (pCR) was considered as an important predictor of improved prognosis in esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant CRT. Esophageal cancer patients with pCR had better prognosis than those without pCR. The watch and wait strategy may be a feasible option for surgically eligible rectal cancer patients with clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy. Can the watch and wait strategy be used for reference to esophageal cancer? Whether patients with cCR following neoadjuvant CRT should undergo operation is analyzed in this article. According to present efficacy evaluation, cCR is inadequate to predict pCR. In addition, esophagectomy is favored for its curative effect and controllable complications. Therefore, we believe surgical resection, the chief component of multimodality treatment, should be recommended for all patients with locally advanced esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Clinical complete response; Pathological complete response; Surgery

手术是食管癌治疗的主要手段,对于早期食管癌,其 5 年生存率可达 80%,然而,对于局部晚期患者,单纯手术取得的 5 年生存率不足 30%,治疗效果不尽人意^[1-3]。因此,对于局部晚期患者,建议采用综合治疗来延长患者生存,提高其预后。

2004 年由荷兰学者发起的一项著名的 CROSS 研究,比较新辅助放化疗联合手术与单纯手术治疗食管癌的前瞻性多中心随机对照研究,共纳入了 366 例局部晚期食管癌患者,其中鳞癌占 23%;采用卡铂联合泰素每周方案,放疗剂量为 41.4 Gy/23 F;

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.09.003

作者单位:510060 广州,中山大学附属肿瘤医院胸外科

通信作者:傅剑华, Email: doremi12345@163.com

作者简介:谭子辉,1986 年 11 月出生,男,医学博士,医师, Email: tanzh@sysucc.org.cn; 傅剑华,1965 年 1 月出生,男,医学博士,主任医师,教授,博士生导师

结果显示,新辅助放化疗组的不良反应发生率最高的为白细胞减少(6%),病理缓解率为29%, R_0 切除率显著高于单纯手术组(92%比69%, $P<0.001$);两组患者术后并发症发生率相当,最常见的术后并发症为肺部并发症及吻合口漏;新辅助放化疗组的围术期病死率为6%,而单纯手术组为7%,差异无统计学意义;然而新辅助放化疗组的中位生存期为49.4月,明显高于单纯手术组的24.0月($P=0.003$)^[4]。2017年,Pasquali等^[5]报道了关于食管癌单纯手术与综合治疗比较的Meta分析,其纳入了33项随机对照临床研究共6072例患者,其中单纯手术2459例,术前放化疗1196例,术前化疗或放疗为1390例。结果提示,术前放化疗较单纯手术治疗可显著延长食管癌患者生存($HR=0.83, 95\%CI:0.76\sim0.90$)。

然而,以上研究大部分为腺癌,针对以鳞癌为主的我国国情,中山大学肿瘤防治中心于2007年启动了一项多中心随机对照临床研究,入组人群主要针对局部晚期潜在可切除的食管鳞癌患者,随机分为试验组(新辅助放化疗组)和对照组(单纯手术组)。试验组新辅助治疗方案为以顺铂为基础,联合去甲长春碱化疗,放疗剂量为40 Gy/20次,同期放化疗结束后4~8周行经右胸上腹部分食管切除及胃食管左颈吻合术。从2007年7月至2014年12月,8家协作肿瘤中心共有451例符合标准的患者被随机入组(试验组224例,对照组227例)。试验组中有185例患者在放化疗后继续接受手术治疗, R_0 切除率为98.4%(182/185),而对照组为91.2%(207/227)($P=0.002$)。试验组中有80例患者获得病理完全缓解(pathological complete response, pCR),pCR率为43.2%。中位随访期为30.6月,试验组的3年总生存率显著高于对照组(67%比54%, $P=0.047$);试验组中,pCR患者的3年生存率高于非pCR患者。上述结果表明,对比单纯手术,新辅助放化疗联合手术有助于提高局部晚期潜在可切除胸段食管鳞癌患者的预后,且pCR患者疗效更为显著,与国外的报道基本一致^[6]。本项目结果即将在*Journal of Clinical Oncology*发表。

除了新辅助放化疗联合手术外,部分学者采用新辅助化疗联合手术,期望减少不良反应且达到相同预后。两者孰优孰劣呢?Goense等^[7]通过倾向性配对分析,比较新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)和新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT)治疗局部晚期食管癌及食管胃结合部腺瘤

的不良反应及预后。研究纳入了86对患者,结果表明,NCT更容易出现3度以上的血栓事件(19%比0%, $P<0.001$),而NCRT更容易出现3度以上的白细胞下降(14%比4%, $P=0.015$)。然而NCRT并没有增加围术期病死率,而显著提高了病理缓解率(18%比11%, $P<0.001$),同时也延长了3年局控率(19%比37%, $P=0.024$)。一项源于荷兰多中心的研究纳入了176例NCRT的患者和137例NCT的患者,两组的基线资料均衡,NCT更容易出现3度以上的食管炎,而NCRT则更容易出现3度以上的血栓事件、白细胞下降、恶心呕吐腹泻等不良反应。而对于术后并发症,NCRT除了更容易发生心脏事件(如心律失常、心动过速等)外,其余并发症的发生率与NCT相似。同时NCRT较NCT提高了病理缓解率,而由于缺乏足够的随访,NCRT与NCT生存及局部进展的差异并无统计学意义^[8]。因此,NCRT相对NCT,或许能获得更高的病理缓解率,但两者孰优孰劣,有待临床试验的进一步探讨和验证。

此外,部分学者甚至提出,根治性放化疗是否能达到新辅助放化疗联合手术治疗局部晚期食管的疗效呢?一项源于法国的前瞻性临床试验,比较新辅助放化疗联合手术与根治性放化疗治疗食管鳞癌的疗效差别。研究纳入了172例食管鳞癌患者,随机分为放化疗后手术的86例患者和放化疗后随访的86例患者,结果表明,放化疗联合手术组的肿瘤局部控制率优于随访组($P=0.003$),但由于缺乏足够的随访时间,并未观察到生存获益^[9]。中山大学肿瘤防治中心也回顾性地分析了2002—2012年间642例局部晚期食管鳞癌分别行新辅助放化疗加手术(NCRT组)、单纯手术(S组)和根治性放化疗(DCRT组)三种治疗模式的优劣,通过倾向性配对了90例NCRT组、92例S组和92例DCRT组患者,结果显示,NCRT组患者3年生存优于S组和DCRT组($P<0.001$),而S组与DCRT组3年生存相当($P=0.082$)^[10]。

局部晚期食管癌的治疗模式多种多样,目前循证医学的证据表明,综合治疗尤其新辅助放化疗联合手术的模式,或许能更好地提高患者的预后,尤以pCR患者为甚,但此部分患者既已获得完全缓解,仍需进一步手术吗?

近年对于直肠癌放化疗后临床完全缓解的患者出现了新的治疗模式。这类患者在新辅助治疗后不进行手术治疗而进行观察和等待(watch and wait)。其

理论依据是患者临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 后, 非手术治疗可以获得很好的远期疗效。巴西学者 Habr-Gama 等^[11]首先提出了此治疗策略, 认为新辅助放化疗后经过严格的临床评估达到 cCR 的直肠癌患者可以避免根治性手术, 而采取密切观察随访, 若出现复发, 则再采取挽救性手术, 这无疑可以避免手术并发症, 同时也给部分不愿意接受切除肛门的患者带来希望的曙光。目前, 最高级别的证据来自 2017 年 ASCO-GI 报道的一项研究, 国际 Watch and Wait 数据库对 679 例患者进行较长时间的随访 (中位随访 2.6 年), 发现有 28% 的患者出现复发 (4% 是区域淋巴结复发, 96% 是肠腔局部复发), 远处转移率是 7%, 3 年 OS 是 92%。但该报告是回顾性、无对照的研究, 也没有提供 cCR 的评估方法、标准及最佳评估时机。

而对于新辅助放化疗后达到 cCR 的食管癌患者, 能否可以采用相同的策略呢?

首先, 由于新辅助放化疗联合手术的治疗模式或许相比单纯根治性放化疗, 能延长患者生存。美国国家癌症数据库 11 122 例食管癌患者中, 8091 例接受根治性放化疗, 而 3031 例接受放化疗后手术; 由于两组的临床基线并不均衡, 为减少混杂因素所带来的偏倚, 对其进行倾向性配对, 最终两组各 1774 例纳入分析; 结果显示, 放化疗后手术的中位生存期为 32.5 月, 显著高于根治性放化疗的 14.2 月; 前者的 5 年和 10 年生存率分别为 35.9% 和 23.8%, 显著高于后者的 15.2% 和 6.1% ($P < 0.001$)^[12]。来自中国台湾的研究亦得到类似的结果^[13]。提示了放化疗后的手术治疗或许有助于提高其预后。

其次, 虽然 pCR 患者可获得良好的预后, 但该指标为术后病理所获取, 对未行手术患者如何从临床上判断为完全缓解? cCR 能判断 pCR 吗? 增强 CT 与超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 是食管癌分期的常规手段, 同时也是放化疗后疗效评估的重要手段。但暂未检索到增强 CT 对食管癌新辅助放化疗后再分期的评价标准的相关文献。而在其他消化道肿瘤中, 有研究显示, CT 对直肠癌新辅助治疗后的疗效评估准确性约 60%, 其对新辅助治疗后的肿瘤分辨率较差, 不能很好地区分直肠壁在治疗后肠壁纤维化增厚和肿瘤残余, 对肿瘤造成分期过高和分期过低的比例分别为 23% 和 12%^[14]。中山大学肿瘤防治中心回顾性分析了新辅助放化疗联合手术治疗局部食管鳞癌的患者, 结果显示, 放化疗后的增

强 CT 对放化疗后的临床完全缓解的诊断敏感性为 38.6%, 特异性为 88.4%, 准确性为 63.2%。

关于 EUS 对放化疗的诊断效能, Jost 等^[15]回顾性分析了所开展的二期临床试验的 56 例行新辅助放化疗联合手术的食管癌患者, 其中 16 例患者因内镜不能通过或患者拒绝内镜检查, 最终 40 例患者纳入研究, 其中腺癌占 60%, 放化疗后 2~5 周行 EUS 评估, 通过 ROC 曲线选取了肿瘤的最大厚度临界值为 6 mm, 符合率为 64%。一项关于 EUS 对放化疗后分期再评估的 Meta 分析搜集了 23 项关于 EUS 或 EUS-FNA 对食管癌放化疗后是否存在肿瘤残留的评估和预测, 结果显示, EUS-FNA 预测原发病灶是否残留的特异性为 91%, 敏感性为 34.5%, 预测淋巴结是否残留的特异性为 56.7%, 敏感性为 62%; 因此认为, EUS 或 EUS-FNA 对食管癌放化疗后的分期再评估价值有限, 单纯依据这些标准对达到 cCR 的患者不行手术治疗应谨慎考虑^[16]。

目前, 弥散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 是一种能检测活体组织中水分子不规则扩散的磁共振成像技术, 能反映机体在病理生理状态下水分子的状态, 间接地反映细胞密度和组织结构等方面的信息。DWI 可以由观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值的量化来反映, 由于 ADC 值是组织中水分子活动度的量化值, 我们可以通过观察其放化疗前后的变化, 评价其疗效, 提高检测的准确性, 但目前的研究结论尚存在争议^[17]。而对于 PET-CT, 由于价格较高, 在国内应用偏少。且一些研究也表明, PET-CT 预测完全病理缓解价值有限^[18]。内镜下反复活检, 从作者的研究系列看, 其准确率仅 40% (结果尚未发表)。这也有待未来进一步的研究和探讨。

因此, 目前放化疗后疗效的评估手段如 CT、EUS (EUS-FNA)、MRI、PET-CT 及内镜活检的预测价值有限, 对于未手术患者, 从临床上并不能很好地预测 pCR。

再者, 新辅助放化疗对原发肿瘤及转移淋巴结的退缩, 部分患者并不同步。中山大学肿瘤防治中心回顾性分析了 185 例新辅助放化疗并手术的患者, 术后病理分期为 ypT₀N+M₀ 患者占 14.2%。而对于未手术的患者, 临床上对于淋巴结的肿瘤残留难以判断。

综上所述, 现有的检查手段尚不能准确地评估患者治疗后的疗效反应, 尤其应用 cCR 并不能准确提示 pCR, 而且淋巴结的肿瘤残留往往难以诊

断。与此同时,目前食管外科的发展趋势也逐渐从传统的开放手术过渡到全腔镜手术,甚至机器人手术,围术期病死率以及术后并发症发生率已较前明显下降。因此,我们建议,局部晚期食管癌患者应以手术为主的综合治疗。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011,61(2):69-90. DOI:10.3322/caac.20107.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010,127(12):2893-917. DOI:10.1002/ijc.25516.
- [3] 平育敏,张毓德,杜喜群,等. 食管癌和贲门癌 20000 例外科治疗经验[C]. 中国首届国际食管癌学术会议暨第七届全国食管癌学术会议论文集, 2005:167-171.
- [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/NEJMoa1112088.
- [5] Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: a network meta-analysis [J]. Ann Surg, 2017,265(3):481-491. DOI:10.1097/SLA.0000000000001905.
- [6] Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus [J]. Cancer, 2005,104(7):1349-1355.
- [7] Goense L, van der Sluis PC, van Rossum PSN, et al. Perioperative chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal or GEJ adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis comparing toxicity, pathologic outcome, and survival [J]. J Surg Oncol, 2017,115(7):812-820. DOI:10.1002/jso.24596.
- [8] Anderegg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus perioperative chemotherapy for patients with resectable esophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2017,24(8):2282-2290. DOI:10.1245/s10434-017-5827-1.
- [9] Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102 [J]. J Clin Oncol, 2007,25(10):1160-1168.
- [10] Liu S, Qiu B, Luo G, et al. TNM Staging matched-pair comparison of surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery alone and definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Cancer, 2017,8(4):683-690. DOI:10.7150/jca.17048.
- [11] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results[J]. Ann Surg, 2004,240(4):711-718.
- [12] Naik KB, Liu Y, Goodman M, et al. Concurrent chemoradiotherapy with or without surgery for patients with resectable esophageal cancer: an analysis of the national cancer data base [J]. Cancer, 2017,123(18):3476-3485. DOI:10.1002/cncr.30763.
- [13] Yen YC, Chang JH, Lin WC, et al. Effectiveness of esophagectomy in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma receiving definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy through intensity-modulated radiation therapy techniques [J]. Cancer, 2017,123(11):2043-2053. DOI:10.1002/cncr.30565.
- [14] Kino A, Shaffer J, Maturen KE, et al. Perfusion CT measurements predict tumor response in rectal carcinoma [J]. Abdom Radiol (NY), 2017,42(4):1132-1140. DOI:10.1007/s00261-016-0983-5.
- [15] Jost C, Binek J, Schuller JC, et al. Endosonographic radial tumor thickness after neoadjuvant chemoradiation therapy to predict response and survival in patients with locally advanced esophageal cancer: a prospective multicenter phase II study by the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 75/02) [J]. Gastrointest Endosc, 2010,71(7):1114-1121. DOI:10.1016/j.gie.2009.12.015.
- [16] van Rossum PS, Goense L, Meziani J, et al. Endoscopic biopsy and EUS for the detection of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Gastrointest Endosc, 2016,83(5):866-879. DOI:10.1016/j.gie.2015.11.026.
- [17] Heethuis SE, van Rossum PS, Lips IM, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for treatment response assessment in patients with oesophageal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2016,120(1):128-135. DOI:10.1016/j.radonc.2016.05.009.
- [18] 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.

(收稿日期:2018-07-09)

(本文编辑:汪挺)