

食管癌的治疗现状及趋势分析

文龙,张彬

(内蒙古民族大学临床医学院,内蒙古 通辽 028000)

摘要:食管癌是临床难治性恶性肿瘤之一,发病率高且早期无典型症状,若及时发现并给予有效治疗,生存率高,中晚期食管癌则生存率差。早期食管癌以手术治疗为主,进展期食管癌主要应用化疗、放疗、放化疗、新辅助治疗、免疫联合化疗等多学科治疗。本文主要从食管癌的手术治疗、新辅助放化疗、根治性放化疗、免疫联合化疗等四个方面对食管癌的治疗进行综述,探讨食管癌治疗趋势。

关键词:食管癌;手术治疗;放化疗;免疫治疗;多学科治疗

中图分类号:R735.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.18.046

文章编号:1006-1959(2022)18-0165-04

Treatment Status and Trend Analysis of Esophageal Cancer

WEN Long,ZHANG Bin

(School of Clinical Medicine,Inner Mongolia University for Nationalities,Tongliao 028000,Inner Mongolia,China)

Abstract:Esophageal cancer is one of the clinical refractory malignant tumors with high incidence and no typical symptoms in the early stage. If it is found in time and given effective treatment, the survival rate is high, and the survival rate of advanced esophageal cancer is poor. Early esophageal cancer is mainly treated with surgery, and advanced esophageal cancer is mainly treated with chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy, neoadjuvant therapy, immunotherapy combined with chemotherapy and other multidisciplinary treatment. This article reviews the treatment of esophageal cancer from four aspects : surgical treatment of esophageal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, radical chemoradiotherapy, and immunotherapy combined with chemotherapy, and discusses the treatment trend of esophageal cancer.

Key words:Esophageal cancer;Surgical treatment;Chemoradiotherapy;Immunotherapy;Multidisciplinary treatment

食管癌(esophageal cancer)是消化道常见的恶性肿瘤之一。2020年最新数据统计食管癌全球新发病例数60.4万,居全部癌症中第8位,死亡例数54.4万,居全部癌症中第6位^[1]。我国2020年最新数据统计食管癌新发病例数32.4万,居全部癌症中第6位,死亡例数30.1万,居全部癌症中第4位^[1],因此对居民的健康危害大。食管癌的主要组织类型分为食管鳞癌、食管腺癌和其他类型癌,西方国家以腺癌为主,我国约90%为鳞癌。不同区域、不同病理类型、不同临床分期在治疗上各不同。早期食管癌以手术治疗效果较好,进展期食管癌即便通过手术、放疗、化疗、免疫治疗等多学科治疗手段有了较好的进展,但患者5年总生存率仍然很低,为30%~40%^[2]。化疗的中位无进展生存期为4~6个月,中位总生存期为9~12个月^[3,4]。基于此,本文就食管癌以手术为主的多学科治疗趋势进行综述,以期为临床治疗食管癌选择合适的治疗方案提供参考,最终提高患者的生存率。

1 食管癌的手术治疗

早期食管癌指南推荐手术是首选治疗方案。随

着近年来内镜技术和器械的不断发展,微创手术逐渐成熟,越来越多的早期食管癌患者接受了更合适的微创治疗并且取得了较好的效果,其5年生存率可达90%以上^[5]。研究显示^[6],肿瘤浸润黏膜固有层(LPM)及黏膜肌层(MM)时淋巴结转移风险分别为1.4%、19.2%,故给予T1a期患者内镜下治疗,T1b期及以上患者根据肿瘤环周径、长度、分化程度给予内镜下切除、术后放化疗或根治性手术切除,不接受手术的给予同步放化疗或放疗。其中术前对肿瘤精准分期是选择合适的治疗方案、提高生存率及患者生存质量的关键。

对于可切除的中晚期食管癌则推荐根治性食管癌切除术联合术后辅助治疗,对于上段食管癌大多是右胸入路食管切除及淋巴结清除,颈部或主动脉弓上食管吻合,而中下段食管癌大多是左胸入路胸腹淋巴结清除及食管切除,主动脉弓上或弓下食管吻合,其中肿瘤的位置、大小、分级、淋巴结转移、周围组织的粘连及术后辅助治疗是影响预后的主要因素。

食管-胃结合部腺癌(AEG)因其特殊的位置使根治性手术成为主要治疗手段^[7]。有研究显示^[8],Siewert I型AEG纵隔淋巴结转移率高,兼顾心脏大血管,可经右胸入路部分食管近端胃切除纵隔腹腔淋巴结清扫术。对于Siewert II型AEG,若肿瘤浸润

作者简介:文龙(1978.2-),男,内蒙古通辽人,硕士,主治医师,主要从事胸部肿瘤的临床和基础研究

通讯作者:张彬(1965.12-),男,内蒙古通辽人,博士,教授,主要从事胸部肿瘤的临床和基础研究

食管大于 3 cm, 行上腹右胸入路全胃或近端胃切除, 肿瘤大于 4 cm 则行全胃切除, 腹腔 D2 淋巴结清扫, 肿瘤小于 4 cm 近端胃切除, 行 D1 淋巴结清扫, 肿瘤浸润食管大于 4 cm 行上中下纵隔淋巴结清扫, 浸润食管小于 4 cm 行下纵隔淋巴结清扫。Siewert III 型 AEG 一般经腹食管裂孔入路, 肿瘤大于 4 cm 行全胃切除 D2 淋巴结清扫, 肿瘤小于 4 cm 行近端胃切除 D1 淋巴结清扫, 全胃切除行 Roux-en-Y 吻合, 近端胃切除行食管残胃吻合, 纵隔淋巴结行下端食管旁和膈上淋巴结清扫。食管癌的术式选择往往取决于术者的习惯和偏好, 但完善的术前检查和评估、较明确的肿瘤分型及根据患者具体情况选择个体化的手术方案是决定患者预后的关键。

对于不能手术切除伴吞咽困难的中晚期食管癌患者, 行食管内支架植入姑息治疗能改善患者营养问题、增强体质且能耐受进一步放化疗等治疗从而延长生存时间。研究显示^[9], ¹²⁵I 粒子支架相比传统支架不仅能解决吞咽困难还可以有效降低支架内再狭窄的问题, 且可延长患者生存时间。合理的选择支架以及成熟的手术操作能确保疗效并减少并发症, 可为中晚期食管癌患者提供进一步的治疗机会以及争取更长的生存时间和更好的生存质量。

2 食管癌的新辅助放化疗

淋巴结转移是食管癌预后的决定因素, 进展期食管癌即便手术也难以达到理想的疗效。因此术前新辅助治疗是新的治疗思路, 可切除进展期食管癌手术联合新辅助放化疗对比单纯手术可提高患者生存率。有研究^[10]对比了新辅助放化疗联合手术与单纯手术治疗的疗效, 结果发现新辅助治疗联合手术治疗组的 R0 切除率为 92%, 优于单纯手术组的 69%; 联合手术治疗组的中位 OS 为 49.4 个月, 优于单纯手术组的 24 个月, 而两组围手术期病死率和术后并发症比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。亚组分析显示, 鳞癌人群 5 年生存率更高, 分别为 19.5% 和 9.3%。Sjoquist KM 等^[11]研究显示, 术前同步放化疗可明显降低患者的死亡风险 ($P<0.0001$)。但该研究主要针对西方国家的人群, 腺癌患者占 75%, 与我国鳞癌为主的人群有一定的差距。Yang H 等^[12]的研究发现, 新辅助放化疗+手术组的中位随访时间为 41.0 个月, 手术组的中位随访时间为 34.6 个月; 新辅助放化疗+手术组的中位 OS 为 100.1 个月, 对照组为 66.5 个月; 新辅助放化疗+手术组的 3 年总生存率为 69.1%, 对照组为 58.9%; 另外, 两组术后并

发症比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

术前新辅助放化疗可使食管癌患者生存获益。但这仍面临 3 个问题: ① 放化疗术后能否手术治疗; ② 放化疗术后手术时机的选择。研究显示, 新辅助治疗后 5~8 周是食管癌手术最佳时机, 延长时间间隔虽然可能增加 PCR 率, 但 R1 切除率也会增加, 导致患者预后更差^[13]; ③ 放化疗对食管癌的敏感性。预测放化疗对食管癌的敏感性也是目前研究重点, 其中基因水平疗效预测是目前的热点, 但是放化疗导致基因突变是一个非常复杂的环节, 即使是同一个细胞在不同时间点基因突变都不一样^[14]。精准的检测基因突变, 对食管癌的精准治疗具有重要意义。总之, 术前治疗后病理缓解的患者术后生存获益高^[15]。因此, 局部晚期可切除的食管癌术前给予新辅助放化疗联合手术治疗也是标准治疗推荐。同时, 食管癌的治疗正在由过去单纯手术治疗向个体化、多学科、综合治疗模式转变^[16,17]。

3 根治性放化疗

对有手术禁忌证或不可切除晚期食管鳞癌行根治性放化疗, 不影响其生存且可保留器官以提高生存质量, 尤其是颈段食管癌, 目前西方国家推荐采用根治性放化疗 (dCRT) 方案^[18], 但放疗剂量及化疗方案未完全统一。Jia RN 等^[19]研究了放疗剂量为 50 Gy/25 次联合不同化疗方案在晚期食管癌中的疗效, 结果显示该方案的急性不良反应较少, 但与其他 2 种化疗方案的疗效无显著差异。Ai DS 等研究^[20]以 61.2 Gy/34 次为放疗剂量, 观察其联合不同化疗方案的疗效差异, 第 1 组为紫杉醇+顺铂方案、第 2 组为紫杉醇+5-Fu 方案, 第 3 组为紫杉醇+卡铂方案。结果显示, 3 种方案的 3 年 OS 和 PFS 无显著差异。Ito Y 等^[21,22]研究探讨了根治性放化疗在晚期食管鳞癌中的疗效, 设置放疗剂量为 50 Gy, 化疗方案为顺铂+5-Fu 方案, 结果显示患者 3 年、5 年 OS 分别为 74.2%、64.5%, 与 NEOCRTEC 5010 研究(3 年 OS 为 69.1%)横向对比, 患者的 OS 无明显差异, 但该研究中半数以上的食管癌患者保留了食管, 且减轻了手术带来的创伤及并发症。因此, 对于部分放化疗敏感的晚期食管鳞癌患者, 可以行根治性放化疗, 并进行密切随访, 待患者复发后再考虑根治性切除或挽救性手术, 这种治疗方案不影响患者生存期, 还能保留正常组织器官功能, 提高其生存质量。

4 免疫联合化疗

晚期食管癌根治性放化疗后 5 年生存率仅为

20%~30%^[23,24]。而近年免疫治疗在晚期食管鳞癌一线二线治疗中的表现值得肯定,为我国晚期食管癌患者带来了生存希望。Huang J等^[25]研究比较了卡瑞利珠单抗与化疗(多西他赛或伊立替康)的效果,结果显示卡瑞利珠单抗组中位OS时间比化疗组延长了2.1个月($HR=0.71$,95%CI:0.57~0.87, $P=0.001$),且3级以上不良反应事件低于化疗组(19% vs 40%),提示免疫治疗对食管鳞癌有效而且安全。Kojima T等^[26]研究发现,PD-L1阳性CPS ≥ 10 分的患者群中,免疫治疗组生存时间比化疗组延长了2.6个月($HR=0.69$, $P=0.0074$,预设 $P\leq 0.0085$),其中免疫治疗组ORR为22%,高于化疗组的7%,提示免疫治疗对PD-L1阳性CPS ≥ 10 分的食管癌有效且在亚洲人和食管鳞癌患者中疗效更显著。

Kato K等^[27]研究了帕博利珠单抗联合化疗与单纯化疗治疗食管癌的效果,结果显示,在全人群中联合免疫治疗组中位OS优于单纯化疗组(12.4个月vs 9.8个月, $P<0.0001$, $HR=0.73$);在亚组食管鳞癌中,联合免疫治疗组生存优势较显著,尤其是在PD-L1阳性CPS ≥ 10 分的患者中,联合免疫治疗组生存获益更为显著(13.9个月vs 8.8个月, $P<0.0001$, $HR=0.57$)。在PFS方面,联合免疫治疗组所有患者都显著优于单纯化疗组(6.3个月vs 5.8个月)。该研究证明,免疫联合化疗比单纯化疗对晚期食管癌有明显生存获益,且不良反应低、安全性良好。Xu J等^[28]研究发现,替雷利珠单抗联合化疗治疗食管癌的ORR为46.7%,中位PFS为10.4个月,1年OS率为50%,急性不良反应达87%。Zhang B等^[29]研究发现,卡瑞利珠单抗联合化疗治疗食管癌的中位PFS和OS分别为6.85个月、19.43个月,ORR达80%,急性不良反应发生率为90%。综合以上研究,免疫治疗联合化疗可以给晚期食管癌带来获益,但治疗剂量和联合方案需进一步优化,寻找易感人群,探索精准免疫治疗,且以往的研究发现单药免疫治疗标志物不能在免疫联合化疗治疗中起预测价值^[30,31],这在未来治疗中需进一步探索。另外,有学者对免疫联合化疗治疗食管腺癌、胃食管结合部腺癌的优势存在争议,这需要进一步的研究数据来证实。

5 总结与展望

目前,食管癌的治疗仍以多学科综合治疗为主,各种联合治疗方案需要根据患者的分期、病理类型等制定个性化的方案以达到最佳协同化。因此,考

量个体差异性、地域差异性、不同种族设计不同的临床试验,以制定各种治疗方案的标准化及开发新型药物、筛选对各种治疗方案的易感人群是未来研究的重点。

食管癌早期发现是改善患者预后的关键,无痛腔镜有助于初步筛查食管癌;另外,推广食管癌知识,改善生活习惯,减少危险因素,发病后精准的分期诊断,选择合适的治疗方案,完善的多学科合作,是食管癌患者生存获益的主要方法。

参考文献:

- [1]刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-14.
- [2]Miller KD,Siegel RL,Lin CC,et al.Cancer treatment and survivorship statistics,2016 [J].CA Cancer J Clin,2016,66 (4):271-289.
- [3]Lagergren J,Smyth E,Cunningham D,et al.Oesophageal cancer [J].Lancet,2017,390(10110):2383-2396.
- [4]Shi Y,Qin R,Wang ZK,et al.Nanoparticle albumin-bound paclitaxel combined with cisplatin as the first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma [J].Oncotargets Ther,2013,6:585-591.
- [5]Ando N,Ozawa S,Kitagawa Y,et al.Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years [J].Ann Surg,2000,232 (2):225-232.
- [6]Tachibana M,Kinugasa S,Shibakita M,et al.Surgical treatment of superficial esophageal cancer [J].Langenbecks Arch Surg,2006,391(4):304-321.
- [7]陈龙奇,胡建昆,季加孚,等.食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018年版)[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(9):961-975.
- [8]Siewert JR,Stein HJ,Feith M.Adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J].Scand J Surg,2006,95(4):260-269.
- [9]田红岸,余开湖,郑小宁,等.携带¹²⁵I粒子支架与普通支架治疗中晚期食管癌的临床对照研究[J].介入放射学杂志,2017 (26):329-333.
- [10]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.
- [11]Sjoquist KM,Burmeister BH,Smithers BM,et al.Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis[J].Lancet Oncol,2011,2(7):681-692.
- [12]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):APhase III Multicenter,Randomized,Open-Label Clinical Trial [J].J Clin Oncol,2018,36 (27):2796–2803.
- [13]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.
- [14]Pich O,Muiños F,Lolkema MP,et al.The mutational footprints of cancer therapies[J].Nat Genet,2019,51(12):1732–1740.
- [15]Vallbohmer D,Holscher AH,DeMeester S,et al.A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for $\text{vpT}_1\text{N}_0\text{M}_0\text{R}_0$ esophageal cancer[J].Ann Surg,2010,252(5):744–749.
- [16]张思维,郑荣寿,左婷好,等.中国食管癌死亡状况和生存分析[J].中华肿瘤杂志,2016,38(9):709–715.
- [17]何炜,樊青霞.局部晚期食管癌的围手术期治疗策略[J].中国肿瘤临床,2016,43(12):511–515.
- [18]Ajani JA,D'Amico TA,Bentrem DJ,et al.Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J].J Natl Compr Canc Netw, 2019,17(7):855–883.
- [19]Jia RN,Shan TY,Wan LX,et al.X versus XELOX versus PF in definitive concurrent chemoradiotherapy (DCRT) for local advanced squamous esophageal cancer (ESCC): Update from a multicenter, open-label,randomized III trial, CRTCOESC trial [J].J Clin Oncol,2020,38(15_suppl):abstr4531.
- [20]Ai DS,Ye JJ,Chen Y,et al.Final results of a phase III randomized trial of comparison of three paclitaxel-based regimens concurrent with radiotherapy for patients with local advanced esophageal squamous cell carcinoma [J].J Clin Oncol,2020,38 (15_suppl):abstr4564.
- [21]Ito Y,Takeuchi H,Ogawa G,et al.A single-arm confirmatory study of definitive chemoradiotherapy (dCRT) including salvage treatment inpatients (pts) with clinical (c) stage II / III esophageal carcinoma (EC)(JCOG0909)[J].J Clin Oncol,2018,36(15_suppl):abstr4051.
- [22]Ito Y,Ogawa G,Kato K,et al.Final analysis of single-arm confirmatory study of definitive chemoradiotherapy including salvage treatment inpatients with clinical stage II / III esophageal carcinoma[J].J Clin Oncol,2020,38(15-suppl):abstr4545.
- [23]Cooper JS,Guo MD,Herskovic A,et al.Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group[J].JAMA,1999,281(17):1623–1627.
- [24]Zemanova M,Petruzelka L,Pazdro A,et al.Prospective non-randomized study of preoperative concurrent platinum plus 5-fluorouracil-based chemoradiotherapy with or without paclitaxel in esophageal cancer patients: long-term follow-up [J].Dis Esophagus,2010,23(2):160–167.
- [25]Huang J,Xu J,Chen Y,et al.Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ES-CORT): a multicentre, randomised, open-label,phase 3 study[J].Lancet Oncol,2020,21(6):832–842.
- [26]Kojima T,Shah MA,Muro K,et al.Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer [J].J Clin Oncol,2020:Jco2001888.
- [27]Kato K,Sun J,Shah M,et al.Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study [C]//ESMO.2020.
- [28]Xu J,Bai Y,Xu N,et al.Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma[J].Clin Cancer Res,2020,26(17):4542–4550.
- [29]Zhang B,Qi L,Wang X,et al.Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma[J].Cancer Commun (Lond),2020,40(12):711–720.
- [30]Langer C,Gadgeel S,Borghaei H,et al.OA04.05 KEYNOTE -021:TMB and outcomes for carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for nonsquamous NSCLC[EB/OL].[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)31109-8/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)31109-8/fulltext),2019-10-01/2020-12-31.
- [31]Garassino M,Rodriguez-Abreu D,Gadgeel S,et al.OA04.06 Evaluation of TMB in KEYNOTE-189: pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for nonsquamous NSCLC [EB/OL].[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)31110-4/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)31110-4/abstract),2019-10-01/2020-12-31.

收稿日期:2021-11-23;修回日期:2022-02-16

编辑/成森