

食管癌治疗新进展

谢发君 张沂平 毛伟敏

食管癌是常见的恶性肿瘤之一,2008 年全世界约有 482300 例患者确诊该疾病,而死亡人数约为 406800 人,高居肿瘤死亡谱第 5 位^[1]。手术治疗目前仍是食管癌根治的基石。所有具有潜在性可切除的、无远处转移证据的食管癌仍首先考虑此治疗方式。通过手术治疗,患者的中位生存期约为 18 个月,5 年生存期仅为 23%^[2]。许多临床试验显示患者生存获益仅仅是因为术前患者的手术分期、患者选择及术后治疗等方面的改进,而并非是因为手术治疗本身^[3]。大部分可手术患者治愈的希望仍然不高,因为这一全身系统性疾病的患者在临床诊断及检查阶段,往往已经存在潜在转移。如何进一步提高各期患者的生存率,是目前亟需解决的问题。目前,肿瘤的个体化及综合治疗观念深入肿瘤治疗的各个方面,食管癌亦是如此:针对早期食管癌腹腔镜治疗、可手术患者的新辅助治疗、局部完全肿瘤的放化疗、术后患者辅助治疗及晚期肿瘤的姑息性治疗方面等各方面进行相应的随机对照临床试验,进一步明确以上治疗的意义。本文拟在食管癌新近的临床研究成果做一介绍,以供广大临床肿瘤工作者在实际工作中参考。

一、早期食管癌的微创性切除术

尽管手术切除被认为是可切除食管癌的唯一根治选择,但是由于半数以上开胸食管癌切除术患者出现肺部并发症。因此,人们试图采用微创性食管癌切除术[胸腔镜和(或)腹腔镜食管癌切除术](minimally invasive esophagectomy, MIE)来减少手术相关病死率。Biere 等^[4]最近在《柳叶刀》杂志上报道一项涉及 3 个国家 5 个治疗中心开展的一项多中心、开放性、随机对照研究。该中心入组了 18~75 岁可切除的食管、胃食管交界处肿瘤的患者共 115 人,通过计

算机产生的随机序列分别产生开放性经胸廓的手术切除组或经胸廓的微创性食管切除术组。开放性经胸廓的手术切除组 56 名患者中有 16 名(29%)患者在手术后 2 周内出现肺部感染,而微创性食管切除术组 59 名患者中仅 5 名(9%)出现该并发症($RR = 0.30$, 95% $CI: 0.12 \sim 0.76$, $P = 0.005$)。住院期间肺部感染分别为:手术切除组 19 例(34%),而微创手术组仅有 7 例($RR = 0.35$, 95% $CI: 0.16 \sim 0.78$, $P = 0.005$)。住院病死率方面,手术组 1 名患者死于吻合口漏,而微创手术组 2 名患者死于吻合口漏导致的呼吸衰竭、纵隔炎。这些数据为可切除性食管癌采用微侵袭食管切除术可使患者手术并发症较少、恢复快等方面短期获益提供证据。而在长期患者生存方面,Dantoc 等^[5]对 1212 例食管癌切除术患者进行了荟萃分析,中位(范围)淋巴结切除数目为微侵袭手术 16 个(5.7~33.9)和开胸手术 10 个(3.0~32.8),两者之间存在统计学差异。然而,两者在病理学分期无差别。各术后各时间点(30 天,1、2、3、5 年)的生存期似乎 MIE 优于开胸手术,然而生存期无统计学差异。因此,MIE 是开胸手术可替代手术选择,两者肿瘤学预后相当。

二、局部晚期食管癌患者新辅助放化疗研究进展

由日本学者开展的 JCOG9907(The Japan Clinical Oncology Group 9907)临床试验将局部晚期食管癌的标准治疗模式由术后辅助化疗转变为术前的新辅助治疗^[6],该研究入组 II、III 期鳞状食管癌患者 330 例,其中 166 例入组术后辅助化疗组,164 例入组新辅助化疗组,化疗方案为 PF 方案(顺铂 80mg/m² 第 1、22 天静脉注射;5-FU 800mg/m² 第 1~5 天及第 22~26 天静脉注射)。虽无进展生存组未达到研究终点,但新辅助化疗组的总生存明显优于术后辅助化疗组($P = 0.010$)。5 年总生存率为术后辅助化疗组 43%,新辅助化疗组 55%($HR = 0.73$, 95% $CI: 0.54 \sim 0.99$, $P = 0.040$),通过中位时间达 61.6 个月的随访发现新辅助化疗术后的病死率及肾衰竭与术后辅助化疗组相近。由于该临床试验仅入组局部

基金项目:中国博士后基金资助项目(2012M521189);浙江省博士后基金资助项目(Bsh1202064)

作者单位:310022 杭州,浙江省胸部肿瘤(肺、食管)重点实验室(谢发君、张沂平、毛伟敏);浙江省肿瘤医院化疗中心(谢发君、张沂平);浙江省肿瘤医院胸部肿瘤外科(毛伟敏)

通讯作者:毛伟敏,电子信箱:maowm1218@163.com

晚期的鳞状食管癌患者,故不能作为腺癌等病理类型在新辅助放化疗中获益的证据。

最近《新英格兰医学杂志》发表了一项多中心随机对照研究为我们提供了可手术食管癌及胃-食管交界性肿瘤患者在新辅助治疗中的证据^[7]。该研究将患者随机分两组,一组直接接受根治性手术,另外一组术前接受卡铂 $[AUC\ 2mg/(ml \cdot min)]$ -紫杉醇 $(50mg/m^2)$ 每周方案同步放疗(23次,总剂量41.4 Gy,每星期5天)5个周期后再手术,该研究入组了366例患者,其中275例(75%)腺癌患者,84例(23%)鳞癌患者,7例(2%)大细胞癌患者;188例患者随机入组单独手术组,178例入组放化疗后手术的患者。新辅助放化疗其主要的血液毒性是白细胞减少(6%)及中性粒细胞减少(2%),其他非血液学毒性为厌食症(5%)及疲乏(3%),而手术齐切缘1mm以内无肿瘤的全切除(R0)率达92%,而单独手术组仅有69% ($P < 0.001$)。新辅助放化疗后手术患者达病理完全反应(无肿瘤细胞残存)率为29% (47/161),而两者术后并发症相似,住院病死率均为4%。中位总生存为新辅助放化疗后手术组49.4个月对单独手术组24.0个月,前者在总生存方面明显优于后者($HR = 0.657$, 95% CI: 0.495 ~ 0.871, $P = 0.003$)。而此前一项针对食管鳞状细胞癌长达5年随访的随机对照临床研究同样证实:与对照的单独手术组相比,采用EP(依托泊苷 $100mg/m^2$,第1~2天静脉注射;依托泊苷 $200mg/m^2$,口服,第3及第5天^[8];顺铂 $80mg/m^2$,第1天(依托泊苷静脉化疗之前),静脉滴注4h;每4周为一个周期,常规充分水化及止呕预处理,化疗2~4周期后再手术患者的2年生存期(42% vs 30%)及(26% vs 17%)明显优于单独手术组。多元回归分析同样显示两者在总生存($HR = 0.71$, 95% CI: 0.51 ~ 0.98, $P = 0.030$)及无病生存方面同样获益($HR = 0.72$, 95% CI: 0.52 ~ 1.00, $P = 0.020$)。除了EP方案的新辅助化疗,美国开展RTOG 0246临床试验取得类似的结果,该研究显示了紫杉醇药物为基础的放化疗在局部晚期可手术患者挽救性手术治疗获益^[9]。

由于人种及肿瘤病理类型等差异不同,或许韩国Koo等^[10]开展的临床研究对我国食管癌的治疗更有参考意义。该研究入组54例局部晚期鳞状细胞癌新辅助放化疗方案:患者中位年龄64.5岁(45~74岁);患者接受1周期XP方案化疗(顺铂 $60mg/m^2$ 第1天;卡倍他滨 $1000mg/m^2$ 第1~14天,2次/天)后

采用同步放化疗(46Gy分23次及顺铂 $30mg/m^2$ 第1、8、15、22天;卡倍他滨 $800mg/m^2$,2次/天,5天/周),放化疗结束8周内进行根治性手术。放化疗后,52例(96%)患者显示了临床反应,包括26例(48%) CR。41例患者(76%)随后接受了手术,20例患者(37%)达到完全病理学缓解,3例患者(6%)死于术后肺炎。在中位随访期为74.2个月(64.3~84.8个月),16例患者(30%)肿瘤复发,36例患者(67%)死亡。在41例接受食管癌根治术的患者中,5例患者(12%)仅有局部病灶,7例患者(17%)发生远处转移,无患者死亡;5年无进展生存及总生存率分别为30.2% (95% CI: 18.0% ~ 42.4%)及37.0% (95% CI: 24.1% ~ 50.0%),此方案同样为局部肿瘤患者有效的、可行的治疗方案。为了进一步提高肿瘤局部控制率从而使更多患者达到R0切除,日本学者尝试三药的DCF方案(多西他赛 $25mg/m^2$,第1、15、29、43天+顺铂 $70mg/m^2$,第1、29天+5-FU $70mg/m^2$,第1~4天及第29~32天)联合同步放疗(40Gy)能达到86%,其中57%的肿瘤完全缓解,29%部分反应,然而3~4级血液学毒性为71%;3~4级非血液学毒性为57%^[11]。此外,同步放化疗联合靶向治疗也是有效提高局部有效控制率的一条可行途径^[12]。Ciardiello等采用FOLFOX4方案联合西妥昔单抗化疗4周期后每次1.8Gy,5次/周,总放射剂量达50.4Gy,入组41例患者,其中30例患者随后接受手术,其中临床完全病理学缓解8例(27%),最频繁的3/4级毒性为皮肤30%及中性粒细胞较少30%。完全缓解、部分缓解患者36个月生存期分别为85%,而稳定患者则为38%,进展患者为33%。

Sjoquist等^[13]通过大规模荟萃分析最近发表相关新辅助放化疗或新辅助化疗对手术可手术局部肿瘤患者,研究发现新辅助放化疗能够明显减轻患者总死亡风险, $HR = 0.78$ (95% CI: 0.70 ~ 0.88, $P = 0.000$);鳞状细胞癌 $HR = 0.80$ (95% CI: 0.68 ~ 0.93, $P = 0.004$);腺癌 $HR = 0.75$ (95% CI: 0.59 ~ 0.95, $P = 0.020$)。新辅助化疗的总死亡风险比单独手术组减少为0.87 (95% CI: 0.79 ~ 0.96, $P = 0.005$);鳞状细胞癌单纯新辅助化疗的 $HR = 0.92$ (95% CI: 0.81 ~ 1.04, $P = 0.180$),而腺癌 $HR = 0.83$ (95% CI: 0.71 ~ 0.95, $P = 0.010$)。间接比较新辅助放化疗与新辅助化疗之间肿瘤死亡风险表明两者之间 $HR = 0.88$ (95% CI: 0.76 ~ 1.01, $P = 0.070$)。

综合以上文献,局部晚期的食管癌(包括胃-食

管交界性癌)患者从新辅助放化疗中获益确切。如果体质能够耐受放化疗,应首先考虑新辅助放化疗后手术。如果患者年龄较大、体质情况稍差,腺癌患者可以采用直接新辅助化疗,而鳞癌则推荐两药(如铂类联合5-FU)同步放化疗。而如果是年轻鳞癌患者,一般情况良好、肿瘤负荷大则强烈推荐三药(如DCF方案)同步放化疗以期后续最大可能达到R0手术切除以得患者在治疗中获益。

三、晚期转移性及复发性食管癌的姑息性治疗

广泛转移性及复发性晚期肿瘤患者预后很差,目前尚缺乏高效、低毒及靶向性专一的药物,主要进行小样本临床试验探索。目前顺铂联合5-FU方案是晚期食管癌的标准治疗方案,该方案反应率为35%~40%,2年生存期为8%~55%(平均为27%)^[14];对方案反应的患者中位生存期为9.2个月,无反应者近为5.3个月^[15]。对转移性食管癌,在铂类为基础的双药联合基础上,尝试三药联合,以明确患者的耐受性及有效性。如Tanaka等^[16]初步探索了DGS(多西他赛+奈达铂+替吉奥)方案在晚期东亚食管癌患者中多西他赛的适宜剂量(多西他赛35mg/m²第1天+奈达铂40mg/dl第8天+S1 80mg/m²第1~14天;28天/周期)及初步反应性为78.6%(11/14),包括35.7%(5/14)的完全缓解率,主要的剂量毒性为发热性中性粒细胞减少,并根据这一剂量进一步进行Ⅱ期临床试验^[16]。另一项同样由日本学者开展的转移性食管癌的研究(OGSG 0403试验),该方案入组了一般情况良好的转移性食管癌患者29例(男性22例,女性7例),采用TPF方案(多西他赛60mg/m²+顺铂70mg/m²第1天+5-FU 600mg/m²第1~5天,每4周为一个周期),其中2例患者达到完全缓解,7例患者部分缓解;3例患者反应良好的患者随后接受了手术治疗。该方案的毒性不良反应主要为白细胞减少(15例患者,52%),中性粒细胞减少(22例患者,76%)及白细胞减少性发热(6例患者,21%),而3级以上非血液学毒性罕见^[17]。而孙燕院士采用吉西他滨联合顺铂治疗转移性或复发性食管癌中的一项Ⅱ期临床试验显示了良好的疗效:总反应率为(95%CI:25.5%~56.5%),中位无进展及中位生存期分别为4.1个月(95%CI:3.0~5.7个月)和10个月(95%CI:7~12个月),临床反应患者的中位生存期明显长于无反应患者(11个月vs 7.5个月, $P=0.007$)。1、2、5年总生存期分别为36.8%、10.5%及5.3%。最常见的3~4级毒性不良反应为白细胞减

少(44.7%)^[18]。

四、展 望

尽管此前临床试验证据表明,局部晚期肿瘤患者术后辅助治疗能时患者获益,然而,近两年来无论是随机对照的临床研究还是大规模的随机对照研究都强烈提示了同步放化疗能优于术后辅助化疗,因此今后新辅助放化疗将成为这部分患者的标准治疗模式。这可能是由于这部分局部晚期患者,在确诊前就已经存在潜在的、临床暂无法检测的远处转移病灶。如果采用术后辅助放化疗需等到患者康复后施行,造成患者肿瘤潜在微转移灶继续增殖转移而错过了最近的治疗“窗口”。总体而言,手术治疗后的患者由于总体治疗效果不佳,肿瘤的复发及患者对一线治疗方案治疗失败是二线治疗的潜在性人群。目前二线治疗方案的数据仍比较缺乏。目前有关于伊立替康、长春瑞滨及紫杉醇等单药化疗及两至三药的联合化疗、靶向单药为此或化疗联合靶向研究的方案文献报道^[19]。尽管有些研究显示了部分患者在治疗中获益,但尚未完全随机的对照研究证明其临床应用的完全合理性,有待进一步关注。针对食管癌驱动基因的深入研究,人们近来针对部分食管癌患者的分子生物学特征开发了靶向性药物,并在临床试验中显示了良好的效果。如部分胃-食管交界性腺癌高表达Her-2基因能够在赫赛汀治疗获益,部分MET基因扩增的食管腺癌者对克唑替尼具有明显的反应性。由于我国食管癌与西方患者在病理类型、致癌因素乃至治疗的耐受性有较大的差别,因此在实际临床决策中我们既要及时利用这些已有临床数据,同时也要考虑到这些实际差异。可喜的是近年来,越来越多的关于我国肿瘤患者的临床报道,这必将更好的推动肿瘤的治疗进展、制定更适合我国患者的治疗方案。

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
- 2 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, *et al.* Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(30): 5062-5067
- 3 Ajani JA. Carcinoma of the esophagus: is biology screaming in my deaf ears? [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(19): 4256-4258
- 4 Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, *et al.* Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9829): 1887-1892

(下转第178页)