

DOI: 10.13376/j.cblls/2024030

文章编号: 1004-0374(2024)02-0275-08

## 局部晚期食管癌新辅助治疗的研究进展

陈志富, 徐利本, 王 燕, 吴朝阳\*

(江苏大学附属人民医院肿瘤放疗科, 镇江 212000)

**摘要:** 食管癌是世界范围内恶性程度高、预后不良的肿瘤之一。手术治疗是局部晚期食管癌治疗的首选方式, 但单纯手术治疗效果不佳, 总体5年生存率较低。因此, 局部晚期食管癌的治疗更倾向于手术联合多种模式的治疗。在局部晚期食管癌中, 新辅助治疗展示出了明显的生存获益、良好的临床疗效以及可接受的毒性反应, 成为局部晚期食管癌的标准治疗模式之一。新辅助治疗主要包括新辅助化疗、新辅助放疗、新辅助免疫治疗。本文就局部晚期食管癌新辅助治疗的研究进展进行综述。

**关键词:** 局部晚期食管癌; 新辅助化疗; 新辅助放疗; 新辅助免疫治疗

中图分类号: R735.1 文献标志码: A

## Recent progress in neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal cancer

CHEN Zhi-Fu, XU Li-Ben, WANG Yan, WU Chao-Yang\*

(Radiotherapy Department, the Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China)

**Abstract:** Esophageal cancer is one of the tumors with high malignancy and poor prognosis in the worldwide. Surgical treatment is the first-choice for the locally advanced esophageal cancer, but simple surgical treatment is not effective and the overall 5-year survival rate remains low. Therefore, the treatment of locally advanced esophageal cancer is more inclined to be surgery combined with multiple modes of treatment. In locally advanced esophageal cancer, neoadjuvant therapy has demonstrated significant survival benefits, good clinical efficacy, and acceptable toxic reactions, becoming one of the standard treatment modes. Neoadjuvant therapy mainly includes neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy and neoadjuvant immunotherapy. This article reviews the research progress of neoadjuvant therapy in locally advanced esophageal cancer.

**Key words:** locally advanced esophageal cancer; neoadjuvant chemotherapy; neoadjuvant chemoradiotherapy; neoadjuvant immunotherapy

食管癌 (esophageal cancer, EC) 是世界十大常见癌症之一。据 2020 全球癌症数据统计, 食管癌是全球癌症死亡原因的第六大癌种。食管癌主要发生区域分布于东亚地区, 中国是食管癌发生率最高的东亚国家<sup>[1]</sup>。中国 2016 年最新癌症数据显示, 食管癌新发病例与死亡病例约占全球的 40%<sup>[2]</sup>。食管癌的两大主要的病理组织学类型是食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC), 两者合计约占食管癌总发生率的 90% 以上<sup>[3]</sup>。目前手术治疗仍是食管癌标准治疗方案之一, 但因食管癌早期

隐匿, 多数患者发现时已经处于局部晚期以及出现远处转移, 单纯手术并不适合局部晚期食管癌患者的治疗, 且术后仍有较高的局部复发率及远处转移发生率, 无法满足局部晚期食管癌患者的生存预后期望, 导致局部晚期食管癌患者的总体 5 年生存率

收稿日期: 2023-06-30; 修回日期: 2023-08-18

基金项目: 江苏大学临床医学科技发展基金项目(JLY2018-0001)

\*通信作者: E-mail: wuchaoyang9@163.com

偏低, 仅为 30% 左右<sup>[4]</sup>。因此, 新辅助治疗成为了研究热点。新辅助治疗是在术前减轻肿瘤细胞对周围组织的侵犯或压迫, 缩小原发病灶的体积。术前由于肿瘤细胞血供丰富, 对化疗药物的敏感性更高, 新辅助治疗可以更加有效地杀灭部分肿瘤细胞, 降低术中播散转移的风险, 有利于实现肿瘤的完整切除(显微镜下无肿瘤残存, R0 切除), 延长无病生存期, 为患者带来生存获益。本文就局部晚期食管癌新辅助治疗的研究进展进行综述。

## 1 新辅助化疗

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)是指在恶性肿瘤的局部实施手术或放疗前应用的全身性化疗。新辅助化疗的优势在于在局部治疗前(手术)可以通过减量全身化疗的方式减轻肿瘤负荷, 缓解患者临床及心理的不适症状, 降低肿瘤细胞活性, 减少术中及术后远处转移的可能, 从而提高患者的生存收益。

随着食管癌治疗的研究不断革新, “单纯手术”模式由于适用局限、术后复发率高, 现已不再是食管癌患者的唯一选择。对于可切除的胸段局部晚期食管癌患者, 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南已将新辅助化疗作为 cT1b~cT2 N+ 或 cT3~cT4a 任何 N (即食管癌病变侵犯食管及周围组织, 区域淋巴结转移无论是否被侵犯, 无重要器官侵犯及远处转移)分期食管癌治疗的 I 级推荐。因此, 新辅助化疗已成为局部晚期食管癌治疗的标准治疗模式之一。但不容忽视的是新辅助化疗术前所带来的药物毒性, 使得化疗方案的选择成为一个值得关注的问题。尽管新辅助化疗方案的研究已证实新辅助化疗的药物毒性是可以耐受的, 且新辅助化疗的安全性也得到了临床的证明<sup>[5-6]</sup>, 但针对局部晚期食管癌新辅助化疗的临床应用价值仍存在一定的争议。

美国的 RTOG 8911<sup>[7]</sup>研究是一项局部晚期食管癌新辅助化疗与单纯手术比较的随机对照试验, 研究选取了可以耐受计划手术的食管癌患者 443 例, 其中新辅助化疗组 216 例, 接受 PF 化疗方案[5-氟尿嘧啶(5-FU)+顺铂(DDP)]规范化疗三周期后手术治疗, 对照组 227 例单纯接受手术治疗, 事件终点为总体生存期(overall survival, OS)。RTOG 8911 研究结果显示新辅助化疗组与单纯手术组总体生存期以及无病生存期均无统计学意义( $P>0.05$ ), 但术前化疗后客观肿瘤消退的患者生存率有所提高; 且

无论是否行新辅助化疗, 仅 R0 切除的患者获得了更长的总体生存期。与此相反, 在一项英国医学研究理事会(MRC)的研究<sup>[8]</sup>中, 将 802 例食管癌患者 1:1 随机分为新辅助化疗组和单纯手术组。新辅助化疗组在手术前完成两周期的 PF 方案后联合手术治疗, 结果显示新辅助化疗组与单纯手术组相比, 总体生存期得到了增益, 即 5 年总生存率对比单纯手术从 17.1% 提升至 23.0% ( $P<0.05$ ), 且术后肿瘤 R0 切除率明显改善 ( $P<0.001$ )。NCT 组患者的中位 OS 较单纯手术组明显增加, 从 13.3 增加至 16.8 个月 ( $P<0.05$ ), 两组治疗不良事件的发生率却无显著差别。MRC 研究的结果证实了新辅助化疗可以明显提高局部晚期食管癌患者的生存收益, 并且没有增加治疗毒性的风险。这两项研究明显的反差结果引起了众多国内外研究者的讨论与进一步的探究。

在亚洲地区食管癌病理类型主要为鳞状细胞癌, 由日本临床肿瘤学小组进行了一项 JCOG9907 试验<sup>[9]</sup>。此前该研究组已证实接受术后辅助化疗的食管癌患者相对于单独手术的患者有更高的无病生存率。在此研究的基础上, JCOG9907 试验进一步比较局部晚期食管癌最佳化疗的干预时机。该研究入组 330 例局部晚期食管鳞状细胞癌的患者, 随后将患者随机分配为 2 组, 即术后辅助组 166 例, 新辅助化疗组 164 例, 均为 PF 方案化疗。结果显示尽管事件主要终点没有达到预定的停止标准, 但新辅助化疗组显然有着更好的无病生存期趋势。与术后化疗组相比, 新辅助化疗组 5 年总生存率同样得到了收益, 从 43% 提升到 55% ( $P<0.05$ ), 并且化疗毒性所带来的不良事件发生率更低。因此, 日本临床肿瘤学小组认为新辅助化疗方案可被视为局部晚期食管鳞状细胞癌患者的新标准治疗方式<sup>[10]</sup>。此外, 另一项随机对照研究也报道了临床三药联合化疗治疗的有效性及安全性, 目的在于探究三药化疗联合是否能在药物毒性可控的情况下带来生存收益。在双联与三联治疗的研究中<sup>[11]</sup>, 将术前完成双联 CF 方案组(顺铂联合 5-FU)与完成三联 DCF 方案组(多西他赛、顺铂联合 5-FU)化疗 2 周期后的患者通过倾向评分匹配筛选进行 1:1 分组分析。结果显示两组的 OS 并无明显差异, Kaplan-Meier 生存曲线显示两组 5 年无复发生存期(relapse free survival, RFS)也无明显差异(42.9% vs 62.0%,  $P>0.05$ )。而在亚组病理分期分析中, Kaplan-Meier 生存曲线显示, DCF 组的 5 年 OS、RFS 优于 CF 组

( $P < 0.05$ )。因此, 术前 DCF 方案可能的临床疗效值得一定的期待, 但考虑到三药联合的化疗毒性, 在临床实际中需要进一步慎重考虑, 且需要进一步的大型临床试验去验证。日本临床肿瘤学小组就此再次开展了一项 III 期随机对照研究 (JCOG1109), 比较了这两种化疗方案在局部晚期食管鳞状细胞癌新辅助治疗中的疗效及安全性。此研究在 2022 年美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会 (ASCO-GI) 上公布, 结果分析显示在食管鳞状细胞癌的新辅助治疗方案中, DCF 方案可以明显改善患者的 OS, CF 与 DCF 方案 3 年 OS 分别为 62.6%、72.1% 及 3 年 PFS 分别为 47.7%、61.8% ( $P < 0.05$ ), 且在病理学完全缓解率 (pathologic complete response, PCR) 方面显著获益, 由 2.2% 提高到 18.6%<sup>[12]</sup>。然而, DCF 方案确实有着明显高于 CF 方案的毒性反应, 最主要的不良反应就是发热性的中性粒细胞减少, 但通过药物辅助可明显减轻治疗相关副反应。因此, 研究组认为化疗毒性仍是可控的, 最终推荐新辅助 DCF 方案为 ESCC 的新标准治疗选择之一。

综上所述, 随着研究的深入, 指南也在跟着更新, 在这不断演变的过程中可以得出一致的结论: 局部晚期食管癌的新辅助化疗较单纯手术而言临床疗效更佳; 在药物安全方面, 新辅助治疗存在一定的化疗毒性, 即使处于安全可控的范围, 但在临床依然需要根据患者的年龄、营养状态、耐受等综合因素去考虑。

## 2 新辅助放化疗

新辅助放化疗 (neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT) 是在新辅助化疗的基础上联合放疗, 通过对局部病灶增加放射治疗, 可以提高局部肿瘤细胞的清除、复发及转移, 增加了肿瘤病灶的局部控制率。新辅助放化疗作为潜在可切除食管癌的有效术前治疗方案, 其在提高患者生存率及生活质量方面有着显著的优势。目前我国 CSCO 指南推荐新辅助放化疗联合手术作为可切除局部晚期食管癌的首选标准治疗模式之一。

荷兰的临床 III 期 (CROSS) 研究<sup>[13]</sup> 对局部晚期食管癌或食管胃交界癌患者新辅助放化疗后手术与单独手术治疗的临床疗效进行评估。该研究招募食管癌或食管胃交界癌患者 368 例, 随机分为 NCRT 组 (178 例, 周方案卡铂联合紫杉醇, 同步放疗) 和单纯手术组 (188 例)。长期随访结果分析显示 NCRT 组与单纯手术组相比, 中位生存期从 24.0 个

月提升到 49.4 个月, 5 年生存率由 34% 提升至 47% ( $P < 0.001$ )。NCRT 组在 R0 切除率 (92% vs 69%,  $P < 0.001$ )、术后淋巴结阳性率 (31% vs 75%,  $P < 0.001$ ) 均有着显著的优势。CROSS 研究结果证实了新辅助放化疗不仅可以在生存预后上获得增益, 而且可以提高手术的淋巴结清扫率及肿瘤完整切除率。

我国临床 III 期试验 (NEOCRTEC5010)<sup>[14]</sup> 也同样验证了新辅助放化疗可以提高局部晚期 ESCC 患者的总生存期。这项研究入组了 451 例 ESCC 患者, 随机分为 NCRT 组 224 例, 单纯手术组 227 例。NCRT 组在术前接受长春瑞滨 + 顺铂化疗方案, 并同步进行放疗后 4~8 周内完成手术。研究结果显示, NCRT 组相比单纯手术组 R0 切除率更具优势 ( $P < 0.05$ )。3、5 年 OS 分别从 57.8% 提升至 65.8% 和 49.1% 提升至 59.9%; 3、5 年的无病生存期 (disease free survival, DFS) 相比单纯手术组也分别从 50.3% 提升至 68.9% 和 43.0% 提升至 63.6%。NEOCRTEC5010 的 5 年 OS 及 DFS 分别获益增加了 10.8% 及 20.6%, 且 NCRT 组患者的死亡率并没有增加, 反之死亡率低于单纯手术组。此外, 在局部复发、远处转移方面, NCRT 组的 5 年累计发生率也都有着显著的降低优势。因此, 研究认为新辅助放化疗在局部晚期食管鳞状细胞癌中拥有更长的总生存期、无病生存期, 相对单纯手术更加具有意义。

综上, 新辅助放化疗确实可以提高局部晚期患者的 OS, 改善患者生存预后。但放疗和化疗的叠加作用的确加大了治疗毒性反应的发生率, 尽管目前研究认为新辅助放化疗的毒性反应在可控范围, 且没有证据表明新辅助放化疗是否会增加患者死亡的风险, 但是目前研究仍具有局限性, 这种多模式治疗方案仍然不能轻易用于老年患者及体弱人群。因此, 新辅助放化疗所带来的收益是否值得承担更高的风险仍需个体化全面评估。

目前, 无论新辅助放化疗还是新辅助化疗相对于单纯手术在生存预后都具有一定的优势 (表 1), 且新辅助放化疗与新辅助化疗都被推荐为局部晚期食管癌治疗的标准治疗方式之一, 但是哪种更具有优势仍未达成统一的研究结论。无论是通过数据库分析研究<sup>[15]</sup> 还是临床试验研究 (NeoRes I)<sup>[16]</sup>, 结果都未证明在总体生存受益及毒性反应方面, 新辅助放化疗与新辅助化疗存在统计学差异。因此, 目前没有足够的证据明确新辅助放化疗与新辅助化疗方案的优越性, 局部晚期食管癌新辅助的标准治疗模

表1 局部晚期食管癌新辅助化疗/放化疗的随机对照试验

研究	治疗方案	样本量	5年OS率(100%)	R0切除率(100%)	5年DFS率(100%)	5年PFS率(100%)
RTOG 8911	NCT + Surgery	216	16.1	63.0	16.2	--
	Surgery	227	20.7	59.0	16.3	--
MRC	NCT + Surgery	400	23.0	60.0	13.5	--
	Surgery	402	17.1	56.0	10.2	--
JCOG9907	NCT + Surgery	164	55.0	95.5	--	25.6
	Surgery + chemotherapy	166	43.0	90.7	--	21.1
Nishiwaki	CF + Surgery	79	61.0	--	--	42.9
	DCF + Surgery	158	31.2	--	--	62.0
JCOG1109	CF + Surgery	199	62.6*	84.4	--	47.7*
	DCF + Surgery	202	72.1*	85.6	--	61.8*
CROSS	NCRT + Surgery	178	47.0	92.0	--	--
	Surgery	188	34.0	69.0	--	--
NEOCRTEC5010	NCRT + Surgery	224	59.9	98.4	63.6	--
	Surgery	227	49.1	91.2	43.0	--

注: NCT + Surgery: 新辅助化疗+手术; Surgery: 单纯手术; CF: 顺铂联合5-氟尿嘧啶; DCF: 多西他赛、顺铂联合5-氟尿嘧啶; NCRT + Surgery: 新辅助放化疗+手术; \* 表示3年OS/PFS率

式仍是争议、难以决断的问题。

### 3 新辅助免疫治疗

机体免疫 T 细胞具有细胞杀伤作用, 机体正常细胞为了防止被 T 细胞杀伤, 通过产生一种 PD-L1 分子, 通过与 T 细胞的 PD-1 分子相结合, 抑制 T 细胞的杀伤活性。肿瘤细胞在与免疫系统对抗的过程中会通过表达 PD-L1 分子, 使得 T 细胞停止攻击肿瘤细胞。免疫治疗主要是通过药物与 T 细胞表面的 PD-1 分子结合或与肿瘤细胞表面的 PD-L1 分子结合, 激活机体免疫 CD8<sup>+</sup> T 细胞的杀伤作用, 从而诱导肿瘤细胞的溶解与凋亡, 进而减少或破坏肿瘤细胞形成的免疫抑制微环境。

近年来临床研究显示, 免疫治疗在晚期食管癌上取得了相当可观的效果, CSCO 指南中免疫治疗逐渐从晚期食管癌三线治疗到二线治疗推荐、到一线联合治疗推荐。随着研究对 PD-1/PD-L1 免疫传导途径的研究展示出良好的临床疗效, 免疫治疗成为了目前食管癌新的热点话题。

#### 3.1 免疫治疗的安全性

免疫治疗在晚期食管癌一线治疗中不仅展示出良好的疗效, 而且具有临床的安全性。全球首次公布的多中心随机对照的 KEYNOTE-590 研究报道了 pembrolizumab (帕博利珠单抗) 联合化疗与化疗治疗晚期食管癌患者的中国亚组分析<sup>[17]</sup>。该研究显示出免疫联合化疗的患者具有更高的 OS, 特别是在 PD-L1 CPS  $\geq 10$  (Combined Positive Score, CPS :

每 100 个肿瘤细胞中, PD-L1 染色的肿瘤细胞和肿瘤相关的免疫细胞数之和) 的 ESCC 患者中更为显著, 总体生存期可从 8.8 个月提高到 13.9 个月, 客观缓解率 (overall response rate, ORR) 由 20.0% 提升至 37.3%。在药物毒性方面, 出现  $\geq 3$  级治疗相关不良事件 (treatment-related adverse events, TRAEs) 的发生率从 74.5% 下降至 66.7%, 因 TRAEs 导致停药的比例也从 15.7% 下降至 5.6%, 并且在中断或停止药物治疗后不良事件可以得到控制。因此, 研究数据证明了免疫联合化疗的疗效可观性及风险可控性。同样, ESCORT 1st 研究<sup>[18]</sup>、ORIENT-15 研究<sup>[19]</sup>、CheckMate-648 研究<sup>[20]</sup>、JUPITER-06 研究<sup>[21]</sup>、RATIONALE-306 研究<sup>[22]</sup> 等都反映出免疫联合化疗比单纯化疗更具治疗优势及可靠的安全性。Liu 等<sup>[23]</sup> 为进一步评估免疫联合新辅助放化疗或化疗的安全性, 将 38 项前瞻研究进行了系统评价及荟萃分析, 研究显示  $\geq 3$  级的 TRAEs 的总发生率为 24%, 其中新辅助免疫联合放化疗 (neoadjuvant immunotherapy combined with chemoradiotherapy, NICRT) 的 TRAEs 发生率为 58%, 新辅助免疫联合化疗 (neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy, NICT) 的 TRAEs 发生率为 18% ( $P < 0.001$ )。新辅助联合免疫治疗的手术完成率及切除率分别高达 92% 及 85%。尽管目前新辅助免疫联合放化疗及化疗的证据较少, 但在研究中所表现出的相对稳定的结果支持了数据的可靠性。因此, 研究认为新辅助免疫治疗联合放化疗或化疗在短期内对局部晚期食管癌是

安全可行的。这一结果也为后续的III期临床研究提供可靠的参考价值。

### 3.2 新辅助免疫联合化疗

在2021年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上公布了NICE研究的中期汇报,即新辅助免疫(卡瑞利珠单抗)联合化疗在局部晚期胸段食管鳞癌临床II期的研究<sup>[24]</sup>。该研究要求患者在术前完成2周期NICE化疗方案(白蛋白紫杉醇和卡铂+卡瑞利珠单抗)。研究招募了食管鳞状细胞癌患者60例,其中55(91.7%)例顺利完成了2周期的NICE方案化疗。研究结果显示患者手术的R0切除率达到100%,完全病理缓解率PCR为42.5%,并且有5例(10.6%)患者原发肿瘤术后达到完全病理缓解,仅在淋巴结中有肿瘤细胞残留。而在治疗毒性方面, $\geq 3$ 级TRAEs为53.3%,导致无法继续用药治疗的TRAEs发生率仅为6.7%,导致手术延迟发生率为8.9%。NICT方案研究初步结果显示出新辅助免疫联合化疗的疗效显著且治疗毒性可控。此外,作为免疫治疗的代表药物,帕博利珠单抗新辅助治疗食管癌的一项单臂、单中心II期临床试验KEYSTONE-001中期结果<sup>[25]</sup>也在2021年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)上首次公布。该研究计划募集50名局部晚期ESCC受试者,术前完成3周期帕博利珠单抗联合TP方案4~6周后在达芬奇机器人下完成食管癌根治术。中期结果显示已纳入研究29例,其中手术患者的R0切除率达100%,达到PCR的患者占41.4%,主要病理缓解率(major pathological response, MPR:术后病理检查发现残余肿瘤细胞占比 $\geq 10\%$ )为72.4%,ORR为96.6%,其中达到原发肿瘤病灶病理完全缓解的患者有17例(58.6%),暂且没有报道出现任何 $\geq 3$ 级治疗相关不良事件的发生。

综上所述,免疫联合新辅助化疗的研究初步结果显示,其在肿瘤完整切除率及病理完全缓解率上有着显著的效果,且无明显的免疫并发症的发生。免疫联合新辅助化疗作为新的热点,后续需要进一步长期的临床研究去验证是否提高患者的生存获益。

### 3.3 新辅助免疫联合放疗

荷兰研究组在CROSS研究的基础上设计了免疫联合新辅助放疗的II期研究(PERFECT)<sup>[26]</sup>。PERFECT方案是在CROSS新辅助放疗方案的基础上,第一周及第四周联合阿替利珠单抗,并在NCRT后的第7、10、13天再次行阿替利珠单抗单药治疗。目前初步结果显示入组的33例患者经手

术治疗后的R0切除率达100%,PCR为30%。研究组将PERFECT与CROSS的NCRT组进行对比,数据显示两组的2年OS率分别为92%、76%( $P > 0.05$ ),PFS为85%、65%( $P > 0.05$ ),尽管没有统计学意义,但PERFECT研究仍然具有治疗优势。在治疗毒性方面, $\geq 3$ 级TRAEs 17例(42.5%),其中一例患者因肺栓塞而死亡,而免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs) 6例(15%),其中 $\geq 3$ 级免疫相关不良事件仅2例,且发生于免疫单药治疗中。该研究成果显示出新辅助免疫联合放疗具有良好的临床疗效及可控的毒性反应。

2021年,美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上同时也公布了另一项关于食管腺癌新辅助帕博利珠单抗联合放疗的多中心、随机II期研究<sup>[27]</sup>。该研究显示在入组的31例可评估的患者中,治疗后患者MPR率为50.0%,达到MPR的患者1年无病生存率达到100%,而无MPR患者仅为31.8%( $P < 0.05$ )。同时患者行免疫联合放疗的耐受性良好,发生的3~4级不良事件仅主要包括肺炎(13%)、吻合口瘘(13%)和感染(35%),没有出现因帕博利珠单抗所引起的3~4级免疫不良事件。因此,研究认为食管腺癌新辅助放疗联合帕博利珠单抗是安全可行的,并且具有更高的MPR,可能给患者提供更好的生存质量。

综上所述,免疫联合新辅助放疗的结果分析与免疫联合新辅助化疗相似,局部晚期食管癌的多项研究结果(表2)均展示出了优越的临床疗效及可控的药物毒性,而对于生存预后的评估仍需要临床III期试验去研究。

## 4 总结

对于局部晚期食管癌治疗,其发展历史趋势已经从单一的外科手术治疗到手术联合多模式综合治疗。在该发展过程中,对比单纯手术,新辅助治疗模式展示出了优势,有着更高的切除率、更好的患者预后、更低的复发率等,但是目前仍然没有解决哪种新辅助模式更具临床优势,且我们也不能忽视各种新辅助治疗的不良反应,需要在实际中结合患者的病理类型、临床分期以及自身耐受等影响因素合理选择。新辅助免疫联合治疗模式I/II期研究已经取得了显著的成果,为局部晚期食管癌新辅助治疗模式开辟了新的方向。目前新辅助化疗、新辅助放疗、新辅助免疫治疗仍有诸多问题及困难,需要更多的大型前瞻性研究去证实。不过随着研究

不断的发展以及科技卫生水平的进步,相信未来不仅新辅助治疗模式的证据将得到进一步的证实,而且也将发现局部晚期食管癌新辅助治疗的更优的选择。

表2 局部晚期食管癌新辅助免疫联合放化疗或化疗研究

治疗方案	病理类型	样本量	R0切除率 (100%)	PCR率 (100%)	MPR率 (100%)	≥3级治疗相关不良事件发生率
帕博利珠单抗(Pembrolizumab)						
NICT: Shang <sup>[25]</sup>	ESCC	50	100.0	41.4	72.4	NA
Duan <sup>[28]</sup>	ESCC	18	84.6	46.2	69.2	27.8
NICRT: Lee <sup>[29]</sup>	ESCC	28	95.2	46.1	NA	NA
Li <sup>[30]</sup>	ESCC	20	94.0	55.6	89.0	65.0
Shah <sup>[27]</sup>	EAC	40	NA	NA	50.0	肺炎(13%)、 吻合口瘘(13%)、 感染(35%)
卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)						
NICT: Li <sup>[24]</sup>	ESCC	60	100.0	42.5	68.8	53.3
Wang <sup>[31]</sup>	ESCC	12	100.0	25.0	41.6	NA
Yang <sup>[32]</sup>	ESCC	16	93.8	31.3	NA	NA
Liu <sup>[33]</sup>	ESCC	60	98.0	39.2	68.6	56.7
Yang <sup>[34]</sup>	ESCC	23	100.0	25.0	50.0	47.8
Liu <sup>[35]</sup>	ESCC	56	100.0	31.4	23.5	10.7
特瑞普利单抗(Toripalimab)						
NICT: He <sup>[36]</sup>	ESCC	20	87.5	18.8	43.8	20.0
Gao <sup>[37]</sup>	ESCC	20	100.0	16.7	41.7	20.0
Li <sup>[38]</sup>	ESCC	17	100.0	16.7	58.3	11.8
Liu <sup>[39]</sup>	ESCC	23	100.0	33.3	NA	8.7
Xing <sup>[40]</sup>	ESCC	30	100.0	20.8	NA	NA
Zhang <sup>[41]</sup>	ESCC	60	98.2	29.1	49.1	18.3
NICRT: Jiang <sup>[42]</sup>	ESCC	23	NA	55.0	80.0	白细胞减少(91.3%)、 中性粒细胞减少(91.3%)、 厌食(82.6%)、 恶心(78.2%)
Chen <sup>[43]</sup>	ESCC	44	98.0	50.0	NA	20.0 白细胞减少(9%)、 恶心呕吐(4%)、 食管出血(2%)
替雷利珠单抗(Tislelizumab)						
NICT: Yan <sup>[44]</sup>	ESCC	45	80.5	50.0	72.0	42.2 22.2 (IRAE)
信迪利单抗(Sintilimab)						
NICT: Gu <sup>[45]</sup>	ESCC	17	100.0	26.7	53.3	35.3
Duan <sup>[46]</sup>	ESCC	23	94.1	35.3	52.9	30.4
Zhang <sup>[47]</sup>	ESCC	40	97.5	25.0	47.5	NA
纳武利尤单抗(Nivolumab)						
NICT: Yamamoto <sup>[48]</sup>	ESCC	A&B (13)	92.3	A 33.3	NA	NA
Yamamoto <sup>[49]</sup>		C&D (12)	91.7	C16.7	NA	NA
				D50.0	NA	NA
NICRT: Kelly <sup>[50]</sup>	E/GEJ	A (16)	NA	37.5	50.0	25.0
		B (15)	NA	20.0	53.3	NA

注: NICT: 新辅助免疫联合化疗; NICRT: 新辅助免疫联合放化疗; NA: 文献未见报道。ESCC: 食管鳞状细胞癌; EAC: 食管腺癌; E/GEJ: 食管胃结合处癌

## [参 考 文 献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2: 1-9
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115-32
- [4] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国食管癌筛查与早诊早治指南(2022 北京). *中华肿瘤*, 2022, 44: 491-522
- [5] Zheng Y, Li Y, Liu X, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy versus primary surgery for management of esophageal carcinoma: a retrospective study. *J Cancer*, 2019, 10: 1097-102
- [6] Loc NVV, Vuong NL, Trung LV, et al. Effect of time to minimally invasive esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Cancer*, 2023, 54: 1240-51
- [7] Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3719-25
- [8] 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 Clin Oncol*, 2009, 27: 5062-7
- [9] 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). *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 68-74
- [10] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. *Esophagus*, 2019, 16: 25-43
- [11] Nishiwaki N, Noma K, Kunitomo T, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced esophageal cancer comparing cisplatin and 5-fluorouracil versus docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil: a propensity score matching analysis. *Esophagus*, 2022, 19: 626-38
- [12] Kato K, Ito Y, Daiko H, et al. A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 238
- [13] Van HP, Hulshof MC, Van LJJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2074-84
- [14] Yang H, Liu H, Chen YP, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC 5010 randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2021, 56: 721-9
- [15] Qi WX, Chen CR, Zhao SG, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer: a population-based analysis. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27: 340-7
- [16] Von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Dis Esophagus*, 2019, 32. doi: 10.1093/dote/doy078
- [17] Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE590): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*, 2021, 398: 759-71
- [18] Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial. *JAMA*, 2021, 326: 916-25
- [19] Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomized, double blind, phase 3 trial. *BMJ*, 2022, 377: e068714
- [20] Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2022, 386: 449-62
- [21] Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*, 2022, 40: 277-88.e3
- [22] Xu J, Kato K, Raymond E, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2023, 24: 483-95
- [23] Liu YS, Bao YX, Yang X, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy combined with chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117448
- [24] Li Z, Liu J, Zhang M, et al. A phase II study of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy (camrelizumab plus albumin paclitaxel and carboplatin) in resectable thoracic esophageal squamous cell cancer (NICE Study): interim results. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 4060
- [25] Shang X, Zhao G, Liang F, et al. Safety and effectiveness of pembrolizumab combined with paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant therapy followed by surgery for locally advanced resectable (stage III) esophageal squamous cell carcinoma: a study protocol for a prospective, single-arm, single-center, open-label, phase-II trial (Keystone-001). *Ann Transl Med*, 2022, 10: 229
- [26] Van den Ende T, de Clercq NC, van Berge Henegouwen

- MI, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy combined with atezolizumab for resectable esophageal adenocarcinoma: a single-arm phase II feasibility trial (PERFECT). *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 3351-9
- [27] Shah MA, Almhanna K, Iqbal S, et al. Multicenter, randomized phase II study of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy and chemoradiotherapy in esophageal adenocarcinoma (EAC). *J Clin Oncol*, 2021, 39: 4005
- [28] Duan H, Shao C, Pan M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab and chemotherapy in resectable esophageal cancer: an open-label, single-arm study (PEN-ICE). *Front Immunol*, 2022, 13: 849984
- [29] Lee S, Ahn BC, Park SY, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol*, 2019, 30: v754
- [30] Li C, Zhao S, Zheng Y, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1). *Eur J Cancer*, 2021, 144: 232-41
- [31] Wang F, Qi Y, Meng X, et al. Camrelizumab in combination with preoperative chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a single-arm, open-label, phase II study. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 222
- [32] Yang P, Zhou X, Yang X, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy in treating locally advanced esophageal squamous cell carcinoma patients: a pilot study. *World J Surg Oncol*, 2021, 19: 333
- [33] Liu J, Yang Y, Liu Z, et al. Multicenter, single-arm, phase II trial of camrelizumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer*, 2022, 10: e004291
- [34] Yang W, Xing X, Yeung SJ, et al. Neoadjuvant programmed cell death 1 blockade combined with chemotherapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer*, 2022, 10: e003497
- [35] Liu J, Li J, Lin W, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy for resectable, locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (NIC-ESCC2019): a multicenter, phase 2 study. *Int J Cancer*, 2022, 151: 128-37
- [36] He W, Leng X, Mao T, et al. Toripalimab plus paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy in locally advanced resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Oncologist*, 2022, 27: e18-28
- [37] Gao L, Lu J, Zhang P, et al. Toripalimab combined with docetaxel and cisplatin neoadjuvant therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a single-center, single-arm clinical trial (ESONICT-2). *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13: 478-87
- [38] Li K, Yang X, Luo W, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy for patients with esophageal squamous cell carcinoma at clinical stage T2-T4/N0-N2/M0: a single-arm, single-center clinical study. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: A253
- [39] Liu D, Zhang Q, Zhu J, et al. Phase-II study of toripalimab combined with neoadjuvant chemotherapy for the treatment of resectable esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2021, 39: e16029
- [40] Xing W, Zhao L, Zheng Y, et al. The sequence of chemotherapy and toripalimab might influence the efficacy of neoadjuvant chemoimmunotherapy in locally advanced esophageal squamous cell cancer—a phase II study. *Front Immunol*, 2021, 12: 772450
- [41] Zhang G, Yuan J, Pan C, et al. Multi-omics analysis uncovers tumor ecosystem dynamics during neoadjuvant toripalimab plus nab-paclitaxel and S-1 for esophageal squamous cell carcinoma: a single-center, open-label, single-arm phase 2 trial. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104515
- [42] Jiang N, Jiang M, Zhu XZ, et al. SCALE-1: safety and efficacy of short course neoadjuvant chemo-radiotherapy plus toripalimab for locally advanced resectable squamous cell carcinoma of esophagus. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 4063
- [43] Chen R, Liu Q, Li Q, et al. A phase II clinical trial of toripalimab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (NEOCRTEC1901). *EClinicalMedicine*, 2023, 62: 102118
- [44] Yan X, Duan H, Ni Y, et al. Tislelizumab combined with chemotherapy as neoadjuvant therapy for surgically resectable esophageal cancer: a prospective, single-arm, phase II study (TD-NICE). *Int J Surg*, 2022, 103: 106680
- [45] Gu Y, Chen X, Wang D, et al. 175P A study of neoadjuvant sintilimab combined with triplet chemotherapy of lipopaclitaxel, cisplatin, and S-1 for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol*, 2020, 31: S1307-8
- [46] Duan H, Wang T, Luo Z, et al. A multicenter single-arm trial of sintilimab in combination with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable esophageal cancer (SIN-ICE study). *Ann Transl Med*, 2021, 9: 1700
- [47] Zhang Z, Ye J, Li H, et al. 1378P A single-center, prospective, open-label, single-arm trial of sintilimab with paclitaxel and carboplatin as a neoadjuvant therapy for esophageal squamous carcinoma. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1042-S3
- [48] Yamamoto S, Kato K, Daiko H, et al. FRONTier: a feasibility trial of nivolumab with neoadjuvant CF or DCF therapy for locally advanced esophageal carcinoma (JCOG1804E)-short-term results of cohort a and b. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 202
- [49] Yamamoto S, Kato K, Daiko H, et al. FRONTier: a feasibility trial of nivolumab with neoadjuvant CF or DCF, FLOT therapy for locally advanced esophageal carcinoma (JCOG1804E)-short-term results for cohorts c and d. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 286
- [50] Kelly RJ, Zaidi AH, van Liere Canzoniero J, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus relatlimab (antiLAG3 antibody) plus chemoradiotherapy in stage II/III esophageal/gastroesophageal junction (E/GJ) carcinoma. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 321