

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.11.003

❖ 食管癌放射治疗研究专题 ❖

局部晚期食管鳞状细胞癌患者新辅助化疗联合免疫和新辅助放化疗的病理反应和生存结果的比较:倾向评分匹配分析

王毅¹, 张欢², 马可³, 吴磊¹, 周也涵⁴, 彭林³, 饭燕⁵, 马代远⁵, 王奇峰¹

(1. 四川省肿瘤临床医学研究中心, 四川省肿瘤医院研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学附属肿瘤医院放疗科; 2. 电子科技大学附属肿瘤医院; 四川省肿瘤临床医学研究中心, 四川省肿瘤医院研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学附属肿瘤医院; 3. 胸外科; 4. 病理科, 四川 成都 610054; 5. 川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 比较新辅助化疗联合免疫(nICT)与新辅助放化疗(nCRT)治疗局部晚期、可切除的食管鳞状细胞癌(ESCC)的病理反应和远期生存。**方法:** 纳入接受新辅助治疗后手术切除的 313 例局部晚期食管鳞癌(ESCC)患者为研究对象。根据新辅助治疗方式将患者分为 nICT 组和 nCRT 组。按照 1:2 匹配, 采用倾向评分匹配(PSM)来平衡两组间因素。**结果:** PSM 后共纳入 146 例患者, 两组间的基线特征无统计学差异。nICT 组病理完全缓解率(pCR)较低(11.54% vs. 35.11%, $P=0.004$), 神经侵犯(32.69% vs. 12.77%, $P=0.008$)和脉管癌栓的比例相对 nCRT 组较高(40.38% vs. 10.64%, $P<0.001$)。然而, nICT 组和 nCRT 组的 3 年无病生存率(DFS)和总生存率(OS)相当[DFS(54.6% vs. 53.8%, $P=0.370$); OS(62.8% vs. 67.2%, $P=0.400$)]。**结论:** 虽然 nCRT 在病理反应上更好, 但这种成功并没有转化为生存的获益。在病理结果和新辅助治疗方式中存在更多影响生存的因素应该加以研究以阐明其关联。

【关键词】 新辅助化疗联合免疫; 新辅助放化疗; 局部晚期食管鳞癌; 倾向评分匹配(PSM)

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A

Comparison of pathologic response and survival outcomes between neoadjuvant immunochemotherapy (nICT) and neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A propensity score-matched analysis

WANG Yi¹, ZHANG Huan², MA Ke³, WU Lei¹, ZHOU Ye-han⁴, PENG Lin³, GUI Yan⁵, MA Dai-yuan⁵, WANG Qi-feng¹

(1. Department of Radiation Oncology, Sichuan Clinical Research Center for Cancer, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer center, Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China; 3. Department of Thoracic Surgery; 4. Department of Pathology, Sichuan Clinical Research Center for Cancer, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer center, Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054; 5. Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To compare the pathologic response and long-term survival between neoadjuvant immunochemotherapy (nICT) and neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods:** 313 patients with locally advanced ESCC underwent surgery were selected as the research subjects. According to the neoadjuvant approach, the patients were divided into two groups: nICT group and nCRT group. Using a caliper of 0.05, a 1:2 propensity score matching (PSM) was employed to balance any potential bias across a number of factors between two groups. **Results:** After PSM, a total of 146 patients were included, and there was no statistically significant difference in baseline characteristics between the two groups. The nICT group demonstrated lower rates of pathologic complete responses (pCR) (11.54% vs. 35.11%, $P=0.004$) compared to the

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(2018SZ0210); 四川省科技厅区域创新项目(2023YFQ0055)

作者简介: 王毅(1984-), 男, 主治医师。E-mail: wangleo@126.com

通讯作者: 王奇峰。E-mail: littlecancer@163.com

nCRT group, but higher percentages of perineural invasion (32.69% vs. 12.77%, $P = 0.008$) and angioinvasion (40.38% vs. 10.64%, $P < 0.001$). Nevertheless, the 3-year disease free survival (DFS) and overall survival (OS) rates were comparable between the nICT group and the nCRT group [DFS (54.6% vs. 53.8%, $P = 0.370$), OS (62.8% vs. 67.2%, $P = 0.400$)]. **Conclusion:** While nCRT is more successful in pathologic outcomes, this success has not translated into survival benefits. More parameters affecting survival among pathologic outcomes and the kind of neoadjuvant therapy should be investigated to clarify this association.

【Key words】 Neoadjuvant immunochemotherapy; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Locally advanced esophageal squamous cell carcinoma; Propensity score matching (PSM)

食管癌是一种预后不良的恶性肿瘤,影响着全世界数百万人^[1-2]。在中国,食管癌是癌症相关死亡的第四大常见原因,也是第六大常见恶性肿瘤,其中食管鳞状细胞癌(ESCC)占食管癌病例的90.0%以上^[3-4]。

CROSS研究(食管癌新辅助放疗后手术)和NEOCRTEC5010试验已经很好地证明了新辅助放疗(nCRT)联合手术的有效性^[5-6]。术前放疗后手术切除被推荐为局部晚期ESCC的标准治疗。然而,局部晚期ESCC患者术后3~5年内的复发率仍高达31%~39%^[7-8]。此外,由于与nCRT相关的围手术期毒性、并发症和死亡率的升高,使nCRT的应用在相当数量的患者中受到限制^[9-10]。鉴于肿瘤免疫治疗在肿瘤治疗领域的巨大进展,新辅助化疗联合免疫(nICT)加手术作为一种新的多学科策略来提高ESCC患者的长期生存得到了进一步研究。最近研究^[11-12]表明,在局部晚期ESCC患者中使用nICT既安全又有效。回顾性研究^[13-14]还显示,局部晚期ESCC患者接受nICT后进行微创食管切除术(MIE)与nCRT的不良反应和死亡率相似。尽管安全,但免疫疗法对局部晚期、可手术切除的食管癌的疗效仍存在争议。nICT后病理完全缓解率(pCR)为7.0%~39.2%^[15-17],略低于nCRT^[5-6],nICT与nCRT的生存获益尚未得到全面评价。因此,本研究拟对比接受nICT或nCRT治疗后进行手术切除的局部晚期ESCC的有效性和短期生存结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年6月至2021年9月四川省肿瘤医院收治并接受新辅助化疗联合免疫(nICT)或新辅助放疗(nCRT)后进行食管癌根治性切除术的ESCC患者为研究对象。纳入标准:(1)病理诊断为ESCC;(2)接受nICT或nCRT后进行手术切除;(3)根据国际抗癌联盟肿瘤、淋巴结、转移(TNM)分类(AJCC第8版)^[18],分期为cT2至cT4aN0至N3,无转移性扩散(M0)的临床证据;(4)Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)状态评分为0~2分。排除标准:(1)接受超过两个周期化疗的患者;(2)

nCRT联合免疫治疗的患者;(3)nCRT组放疗剂量>45 Gy的患者。本研究经医院伦理委员会批准(SCCHEC-02-2023-029),伦理委员会豁免了知情同意。

1.2 新辅助治疗

患者均接受1~2个周期的新辅助治疗,主要化疗方案为:紫杉醇(135~175 mg/m²静滴,d1,1次/3周)+顺铂(25 mg/m²静滴,d1~3,1次/3周)、卡铂(AUC 4~6静滴,d1,1次/3周)、奈达铂(80~100 mg/m²静滴,d1,1次/3周);白蛋白结合紫杉醇(125 mg/m²静滴,d1,1次/3周)加卡铂(AUC 4~6静滴,d1,1次/3周),奈达铂(80~100 mg/m²静滴,d1,1次/3周)或顺铂(25 mg/m²静滴,d1~3,1次/3周);氟尿嘧啶(750~1 000 mg/m²静滴,d1~4,1次/3周)加顺铂(25~30 mg/m²静滴,d1~3,1次/3周)或奈达铂(80~100 mg/m²静滴,d1,1次/3周)。nICT组患者在化疗的同时接受静脉滴注PD-1抑制剂,该抑制剂包括特瑞普利单抗(240 mg,静脉注射,1次/3周)、卡瑞利珠单抗(200 mg,静脉注射,1次/3周)、信迪利单抗(200 mg,静脉注射,1次/3周)和帕博利珠单抗(200 mg/kg,静脉注射,1次/3周)。nCRT组总放射剂量为40~45 Gy,分20~25次给予,每次1.8~2.0 Gy,每周放疗5次。

1.3 外科手术

患者术前接受与新辅助治疗前相同的检查,以确定新辅助治疗后手术的可行性。若无手术治疗禁忌症,则在最后一次新辅助治疗后4~8周内进行手术。患者接受McKeown或Ivor-Lewis联合MIE、右经胸开放式食管切除术或混合入路(使用视频辅助胸腔镜和剖腹手术),包括2野或3野淋巴结切除术和胃重建。常规行两野淋巴结切除术,对怀疑颈部淋巴结肿大的患者行三野淋巴结切除术。在手术过程中,严重粘连或术中出血严重的患者将转为开放式手术。所有手术均由经验丰富的外科医生进行(至少已有200余例食管癌手术经验),保证手术质量。治疗结束后第1年每3个月随访1次,第2年每6个月随访1次。

1.4 病理分析

两名资深的病理医生独立评估病理结果。病理

检查报告描述了肿瘤类型、肿瘤浸润深度、肿瘤消退等级 (TRG)、淋巴结状况、神经侵犯、脉管癌栓和切缘情况。TNM 分期方法基于第八版 AJCC/UICC 分期系统的 ypTNM 分期^[18]。如果一个重要的肿瘤出现在离近端、远端或环缘 1 mm 或更近的地方,则认为是在显微镜下阳性的 (R1)。无肿瘤细胞残留被定义为病理完全缓解 (pCR), TRG 是基于对肿瘤存活组织相对于肿瘤床的百分比的估计,分为四个等级: TRG 1a = 肿瘤完全消退无残留肿瘤; TRG 1b \leq 10.0% 肿瘤床存在残留肿瘤细胞,对应为肿瘤次全消退; TRG 2 = 10% ~ 50.0% 肿瘤残留,即部分消退; TRG 3 \geq 50.0% 的残余肿瘤细胞或无肿瘤消退迹象^[19]。

1.5 统计学分析

使用 R4.0.4 软件进行统计学分析。倾向得分匹配 (PSM) 基于逻辑回归模型,卡尺为 0.05,匹配比为 2:1 以平衡潜在偏差。计量资料符合正态分布

使用 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的资料采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 描述,组间比较采用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验计算组间实际生存率并进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

根据纳入和排除标准,本研究共纳入 313 例患者,其中 nICT 组 54 例, nCRT 组 259 例。见图 1。除了肿瘤位置、临床 T 分期、临床 N 分期存在显著差异外,两组间临床特征无显著差异。为平衡潜在偏倚,根据肿瘤位置、临床 T 期和临床 N 期等因素按照 1:2 匹配进行 PSM。倾向评分匹配后的队列包括 52 名 nICT 组患者和 94 名 nCRT 组患者。两组间的因素达到预期的平衡。见表 1。

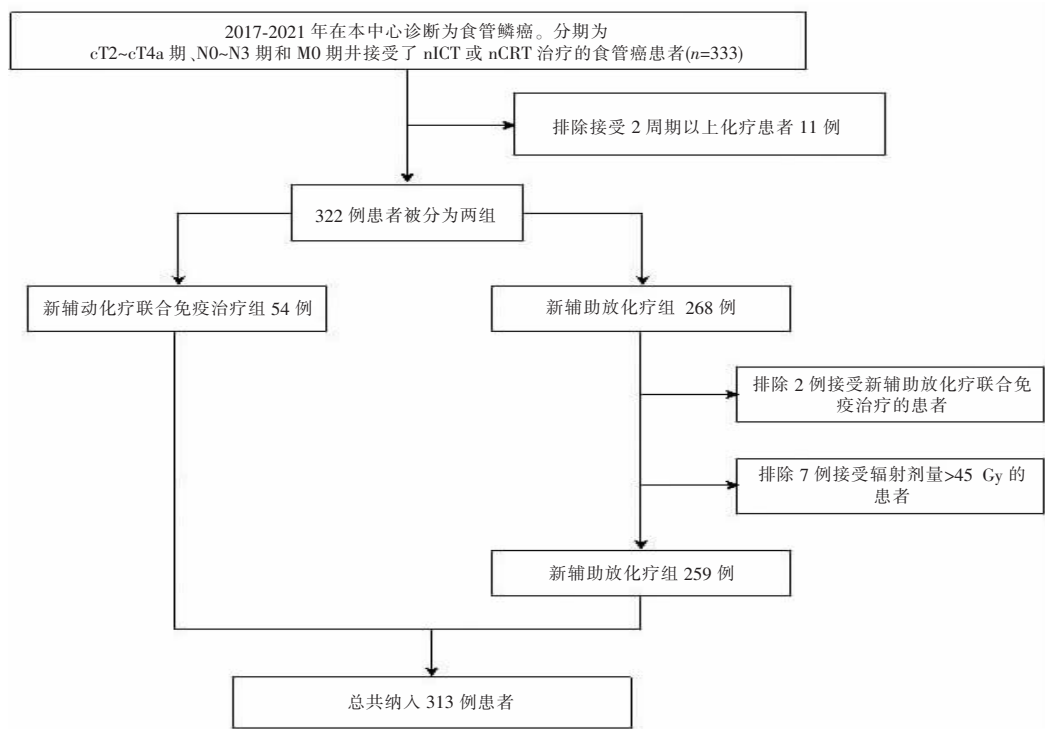


图 1 研究对象筛选流程图

表 1 倾向评分匹配前后研究人群的临床特征 [$\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

资料	倾向性匹配前					倾向性匹配后				
	总体 (n=313)	nICT 组 (n=54)	nCRT 组 (n=259)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值	总体 (n=146)	nICT 组 (n=52)	nCRT 组 (n=94)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别				0.026	0.870				1.736	0.188
女	47(15.02)	9(16.67)	38(14.67)			17(11.64)	9(17.31)	8(8.51)		
男	266(84.98)	45(83.33)	221(85.33)			129(88.36)	43(82.69)	86(91.49)		
年龄(岁)	61.00 (55.00,66.00)	63.00 (56.25,67.00)	61.00 (54.00,66.00)	-1.170	0.242	62.00 (54.25,66.00)	63.00 (56.75,67.00)	61.50 (54.00,66.00)	-1.081	0.279
BMI(kg/m ²)	23.05 \pm 3.57	23.24 \pm 3.29	23.01 \pm 3.63	-0.475	0.656	23.03 \pm 3.64	23.31 \pm 3.32	22.87 \pm 3.81	-0.731	0.483
ECOG 评分(分)				0.000	1.000				-	0.069

续表 1

资料	倾向性匹配前					倾向性匹配后				
	总体(n=313)	nICT组(n=54)	nCRT组(n=259)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值	总体(n=146)	nICT组(n=52)	nCRT组(n=94)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
0~1	276(88.18)	48(88.89)	228(88.03)			137(93.84)	46(88.46)	91(96.81)		
2	37(11.82)	6(11.11)	31(11.97)			9(6.16)	6(11.54)	3(3.19)		
吸烟史				0.884	0.347					
否	95(30.35)	13(24.07)	82(31.66)			35(23.97)	13(25.00)	22(23.40)		
是	218(69.65)	41(75.93)	177(68.34)			111(76.03)	39(75.00)	72(76.60)		
饮酒史				0.001	0.975					
否	102(32.59)	17(31.48)	85(32.82)			42(28.77)	17(32.69)	25(26.60)		
是	211(67.41)	37(68.52)	174(67.18)			104(71.23)	35(67.31)	69(73.40)		
糖尿病史				-	0.508					
否	296(94.57)	50(92.59)	246(94.98)			138(94.52)	48(92.31)	90(95.74)		
是	17(5.43)	4(7.41)	13(5.02)			8(5.48)	4(7.69)	4(4.26)		
肺部疾病史				-	1.000					
否	309(98.72)	54(100.00)	255(98.46)			143(97.95)	52(100.00)	91(96.81)		
是	4(1.28)	0(0.00)	4(1.54)			3(2.05)	0(0.00)	3(3.19)		
高血压史				0.066	0.797					
否	260(83.07)	46(85.19)	214(82.63)			124(84.93)	45(86.54)	79(84.04)		
是	53(16.93)	8(14.81)	45(17.37)			22(15.07)	7(13.46)	15(15.96)		
心血管疾病史				-	1.000					
否	309(98.72)	54(100.00)	255(98.46)			144(98.63)	52(100.00)	92(97.87)		
是	4(1.28)	0(0.00)	4(1.54)			2(1.37)	0(0.00)	2(2.13)		
用力呼气量(FEV1)				0.356	0.723					
Mean(SD)	2.51±0.56	2.49±0.54	2.52±0.57			2.55±0.57	2.47±0.54	2.59±0.58		
射血分数(EF)				-1.044	0.296					
Median[Min,Max]	66.95 (64.00,70.00)	67.00 (65.25,70.00)	66.95 (64.00,70.00)			66.97 (64.00,70.00)	66.99 (65.00,70.25)	66.97 (63.33,69.75)		
肿瘤位置				-	0.004					
胸上段	53(16.93)	3(5.56)	50(19.31)			9(6.16)	3(5.77)	6(6.38)		
胸中段	156(49.84)	23(42.59)	133(51.35)			69(47.26)	23(44.23)	46(48.94)		
胸下段	96(30.67)	26(48.15)	70(27.03)			63(43.15)	24(46.15)	39(41.49)		
胃食管结合部	8(2.56)	2(3.70)	6(2.32)			5(3.42)	2(3.85)	3(3.19)		
临床T分期				-	0.013					
T2	11(3.51)	1(1.85)	10(3.86)			0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
T3	230(73.48)	48(88.89)	182(70.27)			131(89.73)	47(90.38)	84(89.36)		
T4a	72(23.00)	5(9.26)	67(25.87)			15(10.27)	5(9.62)	10(10.64)		
临床N分期				-	0.042					
N0	6(1.92)	0(0.00)	6(2.32)			0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
N1	96(30.67)	10(18.52)	86(33.20)			30(20.55)	10(19.23)	20(21.28)		
N2	169(53.99)	32(59.26)	137(52.90)			93(63.70)	31(59.62)	62(65.96)		
N3	42(13.42)	12(22.22)	30(11.58)			23(15.75)	11(21.15)	12(12.77)		
临床分期				-	0.341					
II	10(3.19)	0(0.00)	10(3.86)			0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)		
III	203(64.86)	38(70.37)	165(63.71)			111(76.03)	37(71.15)	74(78.72)		
IVA	100(31.95)	16(29.63)	84(32.43)			35(23.97)	15(28.85)	20(21.28)		
化疗周期数				-	0.255					
1周期	34(10.86)	3(5.56)	31(11.97)			6(4.11)	3(5.77)	3(3.19)		
2周期	279(89.14)	51(94.44)	228(88.03)			140(95.89)	49(94.23)	91(96.81)		

“-”Fisher确切概率法。

2.2 手术情况

nICT 组 52 例患者中,40 例(76.92%)进行了 MIE 手术,9 例(17.31%)接受了开放手术,3 例(5.77%)中转开胸,而 nICT 组 94 例患者中 79 例(84.04%)接受了 MIE 手术,10 例(10.64%)进行了开放手术,5 例(5.32%)中转开胸($P = 0.4851$)。在切缘上,nICT 组 52 例患者中,有 46 例患者(88.46%)接受了 R0 切除,而 nCRT 组 94 例患者中有 88 例(93.62%)接受了 R0 切除($P = 0.348$)。两组患者在手术方式、吻合口位置、颈淋巴清扫率、淋巴结清扫站数、手术时间、术中出血量、ICU 天数、返回 ICU 率、术后住院时间和 90 天死亡率等方面也未见明显统计学差异。尽管 nICT 和 nCRT 淋巴结清扫站数不具有统计学差异,但两种新辅助治疗方式淋巴结清扫的中位数分别为 26.5 (IQR,19~34.5) 和 17 (IQR,11~21)($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 手术情况 [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

情况	nICT($n=52$)	nCRT($n=94$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
手术方式			-	0.485
微创	40 (76.92)	79 (84.04)		
开放	9 (17.31)	10 (10.64)		
中转开放	3 (5.77)	5 (5.32)		
手术类型			0.434	0.510
McKeown	45 (86.54)	86 (91.49)		
Ivor-lewis	7 (13.46)	8 (8.51)		
吻合口位置			0.993	0.319
颈部	44 (84.62)	86 (91.49)		
胸腔	8 (15.38)	8 (8.51)		
锁骨上淋巴结清扫			-	0.912
是	5 (9.62)	11 (11.70)		
否	47 (90.38)	83 (88.30)		
淋巴结清扫站数(枚)	9.00 (7.00,10.25)	8.00 (6.00,10.00)	-1.779	0.073
淋巴结清扫个数(枚)	26.50 (19.00,34.50)	17.00 (11.00,21.00)	-5.894	<0.001
手术切除类型			0.595	0.348
R0	46 (88.46)	88 (93.62)		
R1/R2	6 (11.54)	6 (6.38)		
手术时长(min)	240.00 (200.00,290.00)	240.00 (205.75,270.00)	-0.229	0.819
术中出血量(mL)	125.00 (100.00,200.00)	100.00 (100.00,200.00)	-0.931	0.318
ICU 时长(d)	1.00 (1.00,1.00)	1.00 (1.00,1.00)	0.648	0.339
再次返回 ICU			-	0.260
是	1 (1.92)	7 (7.45)		
否	51 (98.08)	87 (92.55)		
术后住院时长(d)	10.00 (8.00,13.00)	9.00 (8.00,14.00)	-0.637	0.520
术后 90 d 死亡			-	1
是	0 (0.00)	1 (1.06)		
否	52 (100.00)	93 (98.94)		

“-”Fisher 确切概率法。

2.3 术后病理

与 nICT 组相比,nCRT 组在病理反应上有优势,52 例 nICT 患者中仅有 6 例(11.54%)实现了 pCR,而 nCRT 患者中有 33 例(35.11%)实现了 pCR($P = 0.004$)。同时,nICT 组患者的 TRG 评分较差(TRG,13.46% vs. 44.68%, $P < 0.001$),神经侵犯(32.69% vs. 12.77%, $P = 0.008$)以及脉管癌栓(40.38% vs. 10.64%, $P < 0.001$)等情况均高于 nCRT 组。见表 3。

表 3 术后病理结果 [$n(\%)$]

参数	nICT($n=52$)	nCRT($n=94$)	χ^2 值	P 值
肿瘤消退等级 (TRG)			-	<0.001
1a	7 (13.46)	42 (44.68)		
1b	3 (5.77)	17 (18.09)		
2	22 (42.31)	30 (31.91)		
3	20 (38.46)	5 (5.32)		
神经侵犯			7.146	0.008
是	17 (32.69)	12 (12.77)		
否	35 (67.31)	82 (87.23)		
脉管癌栓			15.979	<0.001
是	21 (40.38)	10 (10.64)		
否	31 (59.62)	84 (89.36)		
ypT 分期			16.190	0.001
T0	7 (13.46)	42 (44.68)		
T1	7 (13.46)	12 (12.77)		
T2	13 (25.00)	17 (18.09)		
T3	25 (48.08)	23 (24.47)		
ypN 分期			-	0.053
N0	23 (44.23)	59 (62.77)		
N1	15 (28.85)	23 (24.47)		
N2	13 (25.00)	12 (12.77)		
N3	1 (1.92)	0 (0.00)		
TpCR			13.267	<0.001
是	7 (13.46)	42 (44.68)		
否	45 (86.54)	52 (55.32)		
pCR			8.333	0.004
是	6 (11.54)	33 (35.11)		
否	46 (88.46)	61 (64.89)		

“-”Fisher 确切概率法。

2.4 生存结果

总体研究人群的中位随访时间为 35.4 个月(17.4~46.1 个月)。nICT 组中位随访时间为 24.3 个月(17.4~42.8 个月),nCRT 组中位随访时间为 39.5 个月(20.2~58.7 个月)。nICT 组 2 年和 3 年的 DFS 分别为 54.6% (95% CI:41.7%~71.4%) 和 54.6% (95% CI:41.7%~71.4%),而 nCRT 组分别为 58.5% (95% CI:49.4%~69.4%) 和 53.8% (95% CI:44.6%~65.0%, $P = 0.370$)。nICT 组 2 年和 3 年 OS 分别为 72.7% (95% CI:60.9%~86.9%) 和 62.8% (95% CI:47.7%~82.5%),与 nCRT 组 2 年和 3 年 OS 相似(78.7%,95% CI:70.9%~87.4% 和 67.2%,95% CI:58.2%~77.6%, $P = 0.400$)。见图 2。

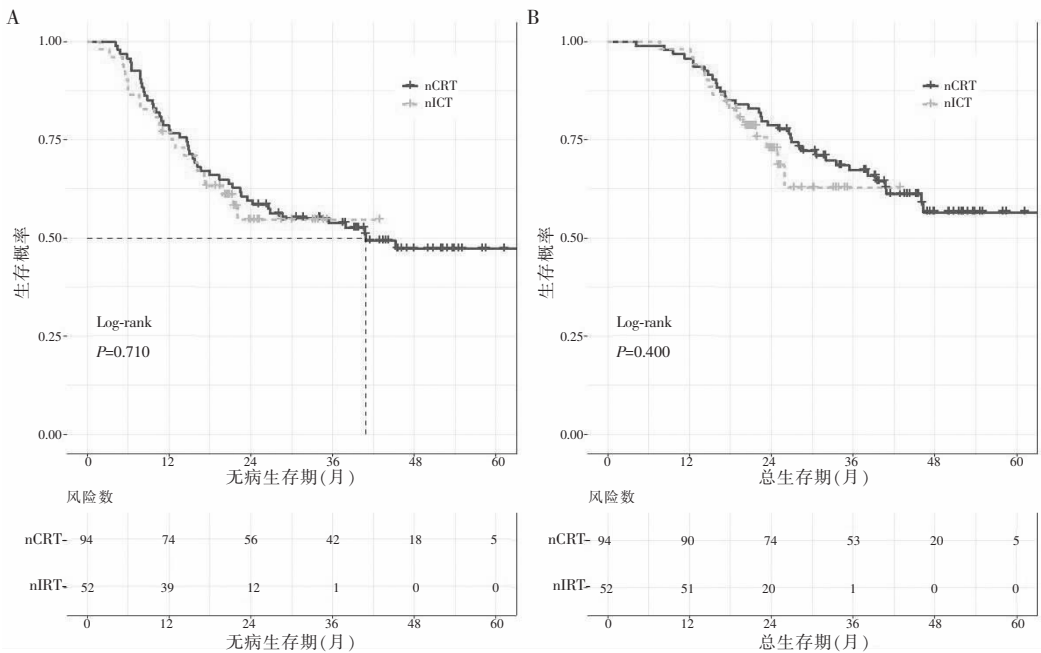


图2 倾向评分匹配后两组的无病生存期和总生存期

A. 无病生存期; B. 总生存期。

3 讨论

本研究表明,与接受 nCRT 的患者相比,接受 nICT 后手术的患者在 pCR 率、肿瘤消退等级、淋巴结阴性率、神经侵犯和脉管癌栓发生率方面结果更差。然而,初步的生存分析显示,接受 nICT 的患者与接受 nCRT 的患者总体生存率和无病生存率相似。这些结果表明,新辅助治疗的类型、病理结果和最终生存之间可能存在复杂的、多方面的联系。

目前,在局部晚期食管癌中,前瞻性和回顾性研究均显示了新辅助化疗联合免疫治疗的安全性。一些回顾性研究甚至表明,新辅助化疗联合免疫治疗的安全性略好于新辅助放疗。在一项 II 期研究中^[12],采用 camrelizumab 联合化疗作为局部晚期食管鳞状细胞癌的新辅助治疗显示,34 名患者(56.7%)出现了 3 级或更严重的不良事件,1 名患者(1.7%)出现了 5 级不良事件。在另一项回顾性研究中,^[13]比较临床分期为 cT1N1-3M0 或 cT2-4aNO-3M0 的局部晚期食管鳞状细胞癌接受 nICT 或 nCRT 后手术的患者,结果显示两组术后死亡率和不良反应相当,但未提及新辅助治疗期间的不良事件。然而,与 nICT 相比,nCRT 不仅增加了新辅助治疗期间不良反应的发生率,而且增加了术后并发症的发生率。Cheng 等^[14]比较局部晚期 ESCC 患者接受新辅助化疗 + 免疫治疗(NCI)或新辅助化疗 + 放疗(NCR)后进行微创食管切除术的预后,研究纳入临床分期为 T1N+ M0 或 T2-4aNO-3M0 的患者 149

例,其中 NCI 40 例,NCR 109 例。NCI 组新辅助治疗并发症的发生率($P = 0.003$)和 2 级以上的并发症发生率($P = 0.042$)低于 NCR 组。术后并发症方面,30 d 死亡率和 90 d 死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$),且只有 NCR 组出现 30 d 内死亡和 90 d 内死亡。但是,NCR 组患者更容易出现围手术期并发症(62.4% vs. 35.0%, $P = 0.003$)及 Clavien-Dindo II 级或更高级并发症(18.3% vs. 5.0%, $P = 0.042$)。当然,nCRT 是否会增加术后并发症或死亡率的风险在很大程度上取决于外科医生专业经验。在之前比较新辅助放疗后手术与新辅助化疗后手术或单独手术的大型临床试验中^[5,6,20],并未发现新辅助组术后并发症发生率或死亡率有任何升高。

然而,两种新辅助方法的病理结果存在争议。Cheng 等^[14]报道了 nCRT 和 nICT 组之间相似的 pCR 率(36.7% vs. 37.5%, $P = 0.928$),nICT 组的 pCR 率与随后的卡瑞利珠单抗联合化疗作为局部晚期食管鳞状细胞癌新辅助治疗的 II 期研究一致,pCR 率为 39.2%^[12]。而 Hong 等^[13]报告新辅助化疗联合免疫相较于新辅助放疗的病理完全缓解率要低得多(18.8% vs. 43.8%, $P = 0.003$)。本研究证实了 nICT 组和 nCRT 组 pCR 率的差异(11.54% vs. 35.11%, $P = 0.004$)。然而,不同研究之间的交叉比较需要谨慎进行。除了这些试验中使用的化疗和免疫检查点阻断药物的差异以及这些研究中患者的 PD-L1 表达的差异外,化疗和抗 pd-1 抗体的使用顺序、cTNM 分期和新辅助的周期数似乎也可能影

响局部晚期食管鳞状细胞癌患者新辅助化疗联合免疫治疗的疗效。在一项 II 期研究中^[21],化疗和免疫治疗作为新辅助治疗的顺序对局部晚期食管鳞状细胞癌患者的 pCR 率存在影响,据报道,与化疗和免疫治疗同日使用相比,推迟抗 pd-1 治疗可能获得更高的 pCR 率 (36.4% vs. 7.7%, $P = 0.079$)。Feng 等^[22]探索了局部晚期食管鳞癌 ESCC 患者中新辅助化疗联合免疫治疗 pCR 的预测因素,他们发现 cTNM ($OR = 0.225, 95\% CI: 0.115 \sim 0.441, P < 0.001$) 是 pCR 的独立预测因素。另一项研究中,新辅助治疗周期数 ($OR = 5.271, 95\% CI: 1.278 \sim 21.740, P = 0.022$) 是肿瘤和淋巴结良好反应的独立预测因子^[23]。因此,本研究纳入的患者临床阶段较晚,新辅助治疗周期较短,化疗与免疫治疗同日联合治疗,可能是本研究中 nICT 病理结果较以往研究差的原因。此外,新辅助治疗后较低的 TRG 评分、神经侵犯、脉管癌栓和阳性淋巴结数被认为是预后较好的重要因素^[22]。本研究发现, nCRT 不仅在 pCR 率方面优于 nICT,而且在 TRG 评分、神经侵犯、脉管癌栓、术后 T 分期、N 分期等方面均优于 nICT。

自 2012 年 5 月美国食品和药物管理局 (FDA) 宣布快速审批流程发生根本性变化,以促进其作为新辅助研究的替代终点以来,越来越多的新辅助研究将病理完全缓解 (pCR) 作为研究终点^[23]。根据隐含的假设, pCR 率的提高“可能合理的预测临床获益”。Kamarajah 等^[24]分析了国家癌症数据库 (2006 ~ 2015 年),包括 2 367 例接受新辅助治疗的 ESCC 患者 (nCRT 组 2 155 例和 nCT 组 212 例),研究发现对于 ESCC, nCRT 术后有更好的 pCR 率 (50.9% vs. 30.4%, $P < 0.001$),总体生存获益具有统计学意义 [$HR: 0.78 (0.62 \sim 0.97)$]。而随后的一项大型 III 期临床试验^[25] (NEOCRTEC5010) 进一步支持了这一发现,该试验比较了局部晚期食管鳞状细胞癌患者接受新辅助放化疗后手术与单纯手术的结果 (NEOCRTEC5010),发现 nCRT 后 pCR 组的平均生存时间明显高于非 pCR 组 (92.6 个月 vs. 69.2 个月, $HR = 2.70; 95\% CI: 1.48 \sim 4.92, P = 0.001$)。不幸的是,当涉及到不同的新辅助治疗方案时,病理完全缓解的优势似乎并没有转化为生存的获益。Samson 等^[26]利用国家癌症数据库 (NCDB) 评估了局部晚期食管癌患者接受新辅助化疗或放化疗患者的 pCR 率和总生存率。结果显示,新辅助治疗类型与远期生存率没有相关性 ($HR = 1.12, 95\% CI: 0.97 \sim 1.30, P = 0.12$),虽然术前接受放化疗的患者 pCR 率可能更高 (17.2% vs. 6.4%, $P = 0.001$)。这一现象在随后的 III 期随机

临床试验^[20]中也得到证实。在新辅助放化疗或新辅助化疗后进行微创食管切除术治疗局部晚期食管鳞状细胞癌 (NCT03001596) 临床试验中,纳入 ESCC 分期为 T3-4aN0-1M0 的患者, nCRT 组的 pCR 率更高 (35.7% vs. 3.8%, $P < 0.001$),但一年总生存率与 nCT 组相当 (87.1% vs. 82.6%, $P = 0.30$)。一种解释可能是,两组患者都进行了广泛的手术切除,即使病变没有达到病理完全缓解,但肿瘤仍可以通过手术切除被清除。此外,在 2022 年 ASCO 上报道的一项 III 期试验^[27]比较了顺铂 + 5-FU (CF) 与多西他赛、顺铂 + 5-FU (DCF) 和放疗 + CF (CF-RT) 作为局部晚期食管癌的术前治疗 (JCOG1109, NExT Study)。CF-RT 组比 CF 组显示出更高的 pCR 率 (38.5% vs. 2.1%)。然而,这一差异并未使 CF-RT 组的生存优于 CF 组,分层 Cox 回归分析显示, CF-RT 组的 3 年 OS 率分别为 68.3% 和 62.6% ($P = 0.12$),风险比 (HR) 为 0.84 (0.63 ~ 1.12)。进一步分析发现, CF-RT 组死于其他疾病的患者比例高于其他两组 (26.4% vs. 11.6% vs. 8.2%),这意味着 pCR 的生存获益可能被 CF-RT 组的远期并发症风险的增加所抵消。此外, Kelly 等^[28]研究表明,通过对新辅助放化疗后手术切除的食管癌或胃食管结癌患者使用 nivolumab 辅助治疗,对新辅助放化疗无反应的患者无病生存期可以有显著提高。新辅助治疗后病理残留个体持续辅助治疗的生存率的提高可能掩盖了病理完全缓解带来的总体生存的获益。这些假设很可能解释了为什么尽管 nCRT 组有显著的病理完全缓解率,但并未转化为生存获益。显然,新辅助治疗的方式、病理反应与最终生存获益之间的复杂关系仍需进一步研究。

综上,为了确定 nICT 是否可以成为局部晚期 ESCC 的最佳新辅助方式,改变 nCRT 在食管癌新辅助治疗中的地位,迫切需要更多的 III 期临床研究和更有说服力的研究结果。

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584 - 590.
- [2] 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 [J]. Chemical Abstracts, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [3] Zeng H, Zheng R, Zhang S, et al. Esophageal cancer statistics in China, 2011: estimates based on 177 cancer registries [J]. Thoracic Cancer, 2016, 7(2): 232 - 237.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. Chemical Abstracts, 2016, 66(2): 115 - 132.

- [5] Van Hagen P, Hulshof MCCM, Van Lanschot JJB, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(22):2074–2084.
- [6] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(27):2796–2803.
- [7] Kong M, Shen J, Zhou C, *et al.* Prognostic factors for survival in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients with a complete regression of the primary tumor (ypT0) after neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT) followed by surgery [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(18):1129.
- [8] Xi M, Yang Y, Zhang L, *et al.* Multi-institutional analysis of recurrence and survival after neoadjuvant chemoradiotherapy of esophageal cancer: impact of histology on recurrence patterns and outcomes [J]. *Annals of Surgery*, 2019, 269(4):663–670.
- [9] Deng J, Xia Y, Chen Y, *et al.* Long term results of different radiotherapy techniques and fractions for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Translational Cancer Research*, 2020, 9(4):2287–2294.
- [10] Liedman B, Johnsson E, Merke C, *et al.* Preoperative adjuvant radiochemotherapy may increase the risk in patients undergoing thoracoabdominal esophageal resections [J]. *Digestive Surgery*, 2001, 18(3):169–175.
- [11] Xing W, Zhao L, Fu X, *et al.* A phase II, single-centre trial of neoadjuvant toripalimab plus chemotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2020, 12(11):6861–6867.
- [12] 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]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2022, 10(3):e004291.
- [13] Hong ZN, Gao L, Weng K, *et al.* Safety and feasibility of esophagectomy following combined immunotherapy and chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13:836338.
- [14] Cheng J, Guo M, Yang Y, *et al.* Perioperative outcomes of minimally invasive esophagectomy after neoadjuvant immunotherapy for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13:848881.
- [15] Shen D, Chen Q, Wu J, *et al.* The safety and efficacy of neoadjuvant PD-1 inhibitor with chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2021, 12(1):1–10.
- [16] Yang Y, Tan L, Hu J, *et al.* Safety and efficacy of neoadjuvant treatment with immune checkpoint inhibitors in esophageal cancer: real-world multicenter retrospective study in China [J]. *Diseases of the Esophagus*, 2022, 35(11):doac031.
- [17] He W, Leng X, Mao T, *et al.* Toripalimab plus paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy in locally advanced resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *The Oncologist*, 2022, 27(1):e18–e28.
- [18] Rice TW, Ishwaran H, Kelsen DP, *et al.* Recommendations for neoadjuvant pathologic staging (ypTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals [J]. *Diseases of the Esophagus*, 2016, 29(8):906–912.
- [19] Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy [J]. *Virchows Archiv*, 2018, 472(2):175–186.
- [20] Wang H, Tang H, Fang Y, *et al.* Morbidity and mortality of patients who underwent minimally invasive esophagectomy after neoadjuvant chemoradiotherapy vs neoadjuvant chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Surgery*, 2021, 156(5):444–451.
- [21] Xing W, Zhao L, Zheng Y, *et al.* The sequence of chemotherapy and toripalimab might influence the efficacy of neoadjuvant chemioimmunotherapy in locally advanced esophageal squamous cell cancer—a phase II study [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12:772450.
- [22] Feng J, Wang L, Yang X, *et al.* Prediction of pathologic complete response prediction in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant immunotherapy: a real-world study [J]. *Biomolecules & Biomedicine*, 2023, 23(1):153–160.
- [23] Huang SJ, Tian D, Wang SC, *et al.* Pathological responses of the primary tumor and locoregional lymph nodes after neoadjuvant immunotherapy in esophageal squamous cell cancer [J]. *World Journal of Oncology*, 2022, 13(4):195–204.
- [23] Rose BS, Winer EP, Mamon HJ. Perils of the pathologic complete response [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(33):3959–3962.
- [24] Kamarajah SK, Phillips AW, Ferri L, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy alone for oesophageal cancer: population-based cohort study [J]. *British Journal of Surgery*, 2021, 108(4):403–411.
- [25] Shen J, Kong M, Yang H, *et al.* Pathological complete response after neoadjuvant treatment determines survival in esophageal squamous cell carcinoma patients (NEOCRTEC5010) [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(20):1516.
- [26] Samson P, Robinson C, Bradley J, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiation prior to esophagectomy: impact on rate of complete pathologic response and survival in esophageal cancer patients [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11(12):2227–2237.
- [27] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(4_suppl):238.
- [28] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, *et al.* Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(13):1191–1203.

(收稿日期:2024-08-22

修回日期:2024-09-07)