



[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.007

http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.007

Journal of Clinical Surgery 2024 ,32(1) :028-030

• 专家笔谈 •

美国国立综合癌症网络食管与食管胃结合部癌临床实践指南(2023.V1-V3) 更新解读

周子涵 徐哲 王扬扬 赵恩昊

[关键词] 食管癌; 食管胃结合部癌; 美国国立综合癌症网络; 指南; 解读

食管癌和食管胃结合部(esophagogastric junction , EGJ) 癌是全球较为常见的上消化道恶性肿瘤 2023 年美国癌症协会公布的美国国内食管癌的预计新增病例数和死亡数分别为 21 560 例和 16 120 例^[1]。近 40 年发病率和死亡率的变化趋势并不明显。我国食管癌和胃癌仍然是高发肿瘤 ,但发病率和死亡率均有明显降低^[2] ,这与国人饮食习惯的改变和社会经济发展有着密切的关系。全球范围内 ,中国、日本、美国和欧洲国家均会不定期发布和更新本国或地区的食管癌和胃癌的治疗指南 ,其中中国临床肿瘤学会指南基本每年更新 1 版 ,日本和欧洲的指南一般每 3~4 年更新 1 版 ,而美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network ,NCCN) 每年均有 3~4 次更新和发布 ,在各种指南中更新速度最快 ,纳入研究结果最新、最及时。2023 年 8 月 29 日 ,NCCN 发布了《NCCN 临床实践指南: 食管与食管胃结合部癌》2023 年第 3 版(以下简称指南) 。本文将 2023 年 1~3 版指南中在食管与 EGJ 癌的诊断与检测、围术期治疗和系统治疗等更新内容进行总结 ,并结合国内诊疗现状加以解读和点评。

一、食管与食管胃结合部癌的诊断与检测

随着免疫治疗在各类恶性肿瘤中应用的日益广泛 ,对于如何筛选获益人群也越来越受到重视 ,包括微卫星不稳定(microsatellite instability ,MSI) 、错配修复(mismatch repair ,MMR) 、程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1 ,PD-L1) 作为主要的检测项目在最新版指南中的推荐度进一步提升。在 2023

年第 3 版指南中增加了建议所有新诊断的病人都需采用 PCR 或二代测序(next-generation sequencing ,NGS) 检测 MSI 或 IHC 检测 MMR ,并特别强调无论是内镜切除后的标本 ,还是未经过术前放化疗直接手术切除后的标本 ,如果在治疗前未进行 MSI/MMR 检测 ,均需要进行上述检测; 对于确诊或者怀疑为进展期或者转移性食管癌病人则还需检测 PD-L1 表达情况。将旧版中仅在转移性病人中检测 MSI 状态和 PD-L1 表达情况的建议删除 ,充分体现了免疫治疗在如今食管与 EGJ 癌治疗中地位的提升。

值得注意的是 ,现阶段国内的专家共识则对于食管癌 PD-L1 蛋白表达检测和 dMMR/MSI-H 检测的推荐度有所不同。2023 年发布的《中国食管癌 PD-L1 蛋白表达检测临床病理专家共识》指出 ,基于 KEYNOTE-181 和 KEYNOTE-590 研究中 PD-L1 联合阳性评分(combined positive score ,CPS) ≥ 10 分病人中使用帕博利珠单抗或联合化疗均能显著延长病人的总生存时间(overall survival ,OS) ^[3-5]。因此 ,PD-L1(22C3) 检测被批准为伴随诊断指导帕博利珠单抗的决策。同时 ,在 Checkmate-648 研究中 ,对于 PD-L1 肿瘤细胞阳性评分 $\geq 1\%$ 的晚期鳞癌病人 ,纳武利尤单抗联合化疗组较纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组、单纯化疗组更能获益^[6]。此外 ,ESCORT 研究和 RATIONALE-302 研究也均显示 PD-L1 高表达病人的临床获益更大。因此 ,中国专家共识对于 PD-L1 蛋白表达检测在晚期和非晚期食管癌中拟使用 PD-1 抑制剂的病人都作为强推荐。同时 ,专家共识也指出 ,尽管考虑 dMMR/MSI-H 是非常好的泛瘤种疗效预测标志物 ,但其在食管鳞癌中罕见 ,因此 ,对于 dMMR/MSI-H 检测则作为食管癌免疫治疗的生物标志物的建议仅为弱推荐; 而对于肿瘤突变负荷(tumor mutation burden ,TMB) 则暂不推荐

基金项目: 上海市科技创新行动计划自然科学基金项目(23ZR1439400) ,国家自然科学基金青年项目(82103348) 作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科(周子涵 ,王扬扬 ,赵恩昊) ; 双鸭山市人民医院普外科(徐哲) 通信作者: 赵恩昊 ,Email: microzhaoenhao@hotmail.com

作为食管癌免疫治疗的生物标志物,其原因主要是因为缺乏高级别证据、费用高昂、普及率低、有效截断值不确定等。《中国食管癌围手术期免疫治疗专家共识(2021年)》指出,食管癌 PD-L1 的表达水平,尤其以 CPS 形式评估,可能有助于临床决策(证据质量:低;共识水平:75.7%),而 MSI、TMB、HER-2 则作为潜在替代指标^[7]。

对比美国指南和中国专家共识不难发现,由于检测手段尚未普及、MSI-H 比例较低、总体认识尚有不足等因素,国内对于 MSI/MMR 检测的优先度不及 PD-L1 蛋白表达检测,但在临床实践中,MSI-H 病人不仅对免疫治疗能获益,而且较微卫星稳定(MSS)有着更好的预后,因此,在治疗前筛选出这部分病人有重要意义。有研究结果显示,在可靠、经认证的检测平台上,PCR 检测 MSI 或 IHC 检测 MMR 结果吻合率可高达 90% 以上^[8]。我们建议,现阶段可以考虑联合 PCR 和 IHC 两种方法来检测 MSI/MMR,当两者结果不符时,则进一步考虑 NGS 或是基于外周血循环肿瘤 DNA 的 MSI 检测。

二、可切除食管与食管胃结合部癌的围术期治疗

新版指南对于外科手术适应证、手术方式等方面并无特别更新,但在围术期治疗原则上有一定补充和修改。在围术期化疗中删除了以往版本中“仅适用于胸段食管和 EGJ 腺癌”,意味着所有食管与 EGJ 癌均需考虑围术期化疗。对于可切除的食管和食管与食管胃结合部腺癌,当临床分期为 cT2N0 并存在高危因素(淋巴管和血管浸润、肿瘤 ≥ 3 cm、分化差)、cT1b-2N+, cT3-4aN+/- 时,如计划行食管切除者,术前放化疗作为一类推荐,而单纯术前化疗则被删除;如明确为 MSI-H/dMMR,可以考虑将免疫检查点抑制剂作为围术期治疗的方案。但在脚注中也指出,新辅助免疫治疗后已经实现病理学和影像学完全缓解(complete response, CR)的病人再接受外科手术的疗效尚未明确。因此,是否选择围术期治疗需在多学科团队(multidisciplinary team, MDT)讨论评估后决定。

基于免疫检查点抑制剂的围术期治疗方案包括纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(术后纳武利尤单抗单药维持)、帕博利珠单抗、曲美木单抗联合度伐利尤单抗 3 种,其中 GERCOR NEONIPIGA 研究采用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为局部进展期(cT2-4NxM0)可切除 dMMR/MSI-H 胃或 EGJ 腺癌的新辅助治疗,入组 32 例(EGJ 腺癌 16 例),共有 29 例完成手术且均实现 R0 切除,术后 17 例实现病理完全缓解(pathological complete response, pCR),pCR 率为 58.6%^[9]。另一项 INFINITY 研究中的队列 1 采用曲美木单抗联合度伐利尤单抗作为 MSI-H 胃或 EGJ 腺癌的新辅助治疗方

案,18 例入组病人中 14 例病人接受手术切除,pCR 率为 60%,主要病理缓解率为 80%,其中所有 pCR 病人术前 ctDNA 均为阴性。在未接受手术的 3 例病人中,2 例是由于内镜和影像学证实病理和临床的 CR 后拒绝手术^[10]。上述两项研究均证实双抗作为术前新辅助治疗对比传统的化疗能获得令人鼓舞的效果。在单药研究方面,一项小样本的单中心 II 期研究纳入 35 例局部不可切或伴有高危因素可切除的 MSI-H/dMMR 实体肿瘤,其中 27 例为结直肠癌、8 例为非结直肠癌,采用帕博利珠单抗 200 mg,每 3 周 1 次,共 8 个周期作为新辅助治疗方案,在 33 例可评估病人中,最佳总缓解率为 82%,而在接受手术的 17 例病人中,pCR 率为 65%,但本研究中仅纳入 1 例胃癌病人^[11]。另一项基于病例系列研究报道了 6 例 MSI-H 胃癌病人接受帕博利珠单抗联合化疗作为新辅助治疗方案,结果显示,所有病人术后均实现病理降期,其中 3 例为 pCR,但其中仅有 1 例肿瘤位于近端胃^[12]。上述两项研究对于免疫检查点抑制剂单药或免疫检查点抑制剂单药联合化疗作为食管和 EGJ 腺癌新辅助治疗的依据并不充分,但双免联合的研究则显示好的效果,未来则更期待 PD-1/CTLA-4 双抗药物(如卡度尼利单抗、MEDI5752)在食管和 EGJ 腺癌治疗中的研究结果。

在 2023 年第 3 版指南的更新中,将原来围术期实施的“化疗”改为“系统治疗”,凸显指南对于术语的规范应用和推广,也反应了现阶段各类新型靶向、免疫、激素等药物的出现已经打破原先传统化疗药物在癌症全身治疗中所占据的统治地位。以往指南中的“化疗”不仅包括针对晚期肿瘤所实施的药物治疗,还包括新辅助、辅助和转化化疗,在药物选择上也涵盖了细胞毒类药物、抗代谢类药物、抗生素类、生物碱类等传统的抗肿瘤药物和分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等新兴的药物。而“系统治疗”则能更为精准地反映治疗的特点,这一修改在指南在对于围术期治疗方案的介绍中也充分体现,即将围术期免疫治疗的方案单列。

三、晚期食管与食管胃结合部癌的治疗

对于不可切除的局部进展、复发或转移性食管或 EGJ 癌的系统治疗,自 2023 年第 1 版指南起就将“除非有特别提示,晚期食管腺癌、EGJ 腺癌、食管鳞癌和胃腺癌推荐的系统治疗方案可以通用”中的食管鳞癌删除,并将腺癌和鳞癌分开阐述。同时,进一步明确了基于更低的毒性,奥沙利铂的推荐度优先于顺铂。在 HER-2 阳性腺癌中,基于 KEYNOTE-811 研究结果^[13],将氟尿嘧啶和奥沙利铂/顺铂的两药化疗联合曲妥珠单抗和帕博利珠单抗方案作为优选方案进行推荐。在二线及后线治疗中,增加了针对 BRAF V600E

突变肿瘤的达拉非尼和曲美替尼,以及针对 RET 基因融合阳性肿瘤的塞普替尼作为可以选择的方案。其中 EAY131-H 研究纳入既往曾接受治疗的伴有 BRAF V600E 基因突变的实体瘤病人,采用达拉非尼和曲美替尼的联合治疗,入组的 29 例病人中消化系统肿瘤占 11 例,结果显示,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 38%,无进展生存期为 11.4 个月,中位 OS 为 28.6 个月,且双药联合方案对于 7 种不同类型的肿瘤均有反应^[14]。LIBRETTO-001 研究旨在评估塞普替尼在 RET 基因融合阳性且既往治疗后进展的晚期肿瘤中的疗效、剂量和安全性,入组病人主要以胰腺癌、结肠癌和唾液腺肿瘤为主,在 41 例可评估疗效的病人中 ORR 到达 43.9%^[15]。尽管上述这两项研究并未有食管、EGJ 和胃癌病人入组且均为小样本研究,但指南仍依据研究结果进行了较为谨慎的推荐,对于部分特定基因突变肿瘤在后线药物选择上仍然可以进行尝试和探索。

在 2023 年第 3 版指南中,一线治疗的优选方案将 MSI-H/dMMR 病人单列,建议无论 PD-L1 状态如何,可以使用包括帕博利珠单抗、多塔利单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、以及基于氟尿嘧啶和奥沙利铂的两药化疗联合纳武利尤单抗或帕博利珠单抗的方案。二线及后线治疗中则增加了在特定情况下将纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为 MSI-H/dMMR 病人可选择的方案。同时,对于上述两药联合的推荐剂量进行了修改,考虑在 Checkmate-649 研究中出现的药物毒性^[16],指南推荐的双免联合剂量的修改方案如下:第一阶段治疗持续 16 周,纳武利尤单抗 240 mg,每 2 周用药 1 次,伊匹木单抗按 1 mg/kg,计算每 6 周用药 1 次;第二阶段治疗最多维持 2 年,采用纳武利尤单抗 240 mg,每 2 周用药 1 次,或 480 mg,每 4 周用药 1 次。

在 2023 年指南中有关于系统治疗用药安全性的重要提示从原先的脚注被移至单独一页,凸显对其重视程度之高。指南建议:抗癌药物的选择、剂量、管理和毒副反应的处理是复杂的。由于病人一般情况、既往治疗、营养状态和合并症均有所不同,面对预期治疗毒副反应的出现时,常需要进行药物剂量和周期的调整以及支持治疗的介入。近年来,我国学者也越来越关注于抗癌药物的用药安全性和不良反应的管理,并组织编写和发布了包括《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)》^[17]、《铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识》^[18]、《PARP 抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021 年版)》^[19]等一系列专家共识。因此,临床医师应重视病人宣教指导,及时尽早识别、积极采取干预措施,在多学科协作的共同

努力下,使抗癌药物所致不良反应最小化,避免不必要的减量或过早停药而中断有效治疗,提高病人治疗依从性和生活质量。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl) 2022, 135(5): 584-590.
- [3] 薛丽燕,李印,黄镜,等.中国食管癌 PD-L1 蛋白表达检测临床病理专家共识[J].中华肿瘤杂志 2023, 45(4): 291-297.
- [4] 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, 38(35): 4138-4148.
- [5] Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. Lancet 2021, 398(10302): 759-771.
- [6] Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2022, 386(5): 449-462.
- [7] 国家癌症中心食管癌多学科协作组,中华医学会胸心血管外科学分会食管外科专家委员会,中国医师协会胸外科医师分会食管外科专家委员会.中国食管癌围手术期免疫治疗专家共识(2021 年) [J].中华胸部外科电子杂志 2022, 9(1): 12-22.
- [8] Zhang XC, Li J. Era of universal testing of microsatellite instability in colorectal cancer [J]. World J Gastrointest Oncol 2013, 5(2): 12-19.
- [9] André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study [J]. J Clin Oncol 2023, 41(2): 255-265.
- [10] Raimondi A, Palermo F, Prisciandaro M, et al. Tremelimumab and Durvalumab Combination for the Non-Operative Management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-High Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The Multicentre Single-Arm Multi-Cohort, Phase II INFINITY Study [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2839.
- [11] Ludford K, Ho WJ, Thomas JV, et al. Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors [J]. J Clin Oncol 2023, 41(12): 2181-2190.
- [12] Liu L, Woo Y, D'Apuzzo M, et al. Immunotherapy-Based Neoadjuvant Treatment of Advanced Microsatellite Instability-High Gastric Cancer: A Case Series [J]. J Natl Compr Canc Netw 2022, 20(8): 857-865.
- [13] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer [J]. Nature 2021, 600(7890): 727-730.
- [14] Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAFV600E Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(33): 3895-3904.
- [15] Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial [J]. Lancet Oncol 2022, 23(10): 1261-1273.
- [16] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2021, 398(10294): 27-40.

(收稿日期: 2023-12-24)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)