

不同消化道肿瘤新辅助治疗后手术间隔时间的研究进展

李 滕, 缪 巍, 张成武

(青海大学附属医院, 青海 西宁 810001)

摘要: 消化道肿瘤的发病率及死亡率在所有肿瘤中位居前列。新辅助治疗对于提高进展期肿瘤患者的手术机会和 R0 切除率至关重要, 寻找新辅助治疗后的最佳手术介入时机, 能够为患者带来最大的手术获益。全文对既往不同消化道肿瘤新辅助治疗后手术间隔时间的相关研究进行回顾, 分析不同手术间隔时间对于围手术期并发症、术后病理缓解率及远期生存率的影响, 并总结目前新辅助治疗和手术间隔时间存在的一些问题及发展前景。

关键词: 消化道肿瘤; 新辅助治疗; 间隔时间; 手术时机

中图分类号: R735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)08-0732-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.08.B014

Progress on the Interval between Neoadjuvant Therapy and Surgical Treatment for Different Digestive Tract Tumors

LI Teng, MIAO Wei, ZHANG Cheng-wu

(Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, China)

Abstract: The morbidity and mortality of the digestive tract tumors take the lead in all tumors. Neoadjuvant therapy is important to improve the surgical opportunity and R0 resection rate in patients with advanced cancers. The optimal timing of surgical intervention after neoadjuvant therapy can bring maximum profit for patients. In this article the optimal interval between neoadjuvant therapy and surgical treatment for different digestive tract tumors is reviewed, and its effects on perioperative complications, postoperative pathological remission rate and long-term survival are discussed; and the problems and prospects are also analyzed and summarized.

Subject words: digestive tract tumor; neoadjuvant therapy; interval time; operation opportunity

根据全球癌症统计报告, 接近一半的癌症新发病例和超过一半的癌症死亡病例发生在亚洲地区, 其中消化道肿瘤(digestive tract tumor)的死亡率占比(结直肠癌 9.2%、胃癌 8.2%)位居前列^[1]。

早期的消化道肿瘤普遍缺乏典型临床症状和体征, 多数患者在就诊时已经达到了局部进展期甚至晚期。如出现淋巴结多发转移, 患者即使接受了外科手术, 其预后也相对较差^[2]。目前, 手术切除是根治消化道肿瘤最有效的方法。因此, 为了提高进展期肿瘤患者的手术机会, 延长患者的生存时间, 降低肿瘤

的总体复发率, 术前新辅助治疗对于大部分临床分期偏晚的肿瘤患者就显得尤为重要^[3-4]。

随着医学的不断发展, 越来越多的临床试验也证实了新辅助治疗对于患者的生存益处^[5-6]。其中较为著名的英国 MAGIC 试验, 通过对 209 例行新辅助化疗并手术的患者进行研究, 他们与单纯手术治疗组相比, 新辅助化疗患者术中肿瘤组织更小、术后病理分期也偏早, 5 年生存率及中位生存期更高, 证明了术前行新辅助化疗对于进展期肿瘤患者的巨大意义^[7]。

目前, 国外已有研究显示适当延长新辅助化疗后的手术间隔时间可以提高肿瘤的反应性, 并且不会增加手术并发症^[8]。我们对过去数年间关于不同消化道肿瘤新辅助治疗后手术间隔时间的研究进行

基金项目: 青海省科学技术厅基金项(2018-SF-113)

通信作者: 缪巍, 副主任, 副主任医师, 副教授, 硕士; 青海大学附属医院胃肠外科, 青海省西宁市同仁路 29 号(810001); E-mail: mwgg.711@163.com

收稿日期: 2019-10-25 ; **修回日期:** 2019-12-15

了回顾,旨在探讨新辅助治疗后的最佳手术介入时机——在最大程度降低肿瘤分期的前提下,同时又不增加手术的并发症,从而为临床分期偏晚的肿瘤患者带来最大化的手术收益。

1 消化道肿瘤新辅助治疗后手术时机的选择

1.1 食管癌

食管癌是常见的消化道癌症之一,全球死亡率排第6位^[9-10]。因此,为了延长食管癌患者的生存时间,新辅助放化疗联合手术的治疗模式,在临床上应用甚广。

Liu等^[11]和Fujiwara等^[12]在食管癌的研究中,把患者分为单纯手术组和新辅助治疗组,并将手术治疗安排在了新辅助放化疗结束后的4~6周内进行,他们的研究成功的证实了新辅助治疗在食管癌围手术期应用的安全性,同时也发现新辅助治疗组的5年生存率及无病生存期也明显高于单纯手术组。但是他们未进行肿瘤病理退缩分级的比较,也未着重进行手术间隔时间的研究分析。

与前述两项研究不同, Lee等^[13]将肿瘤患者完成新辅助放化疗后的手术间隔时间推迟至7周以后,并且分析了不同手术间隔时间对病理完全缓解率的影响,发现新辅助治疗后手术间隔时间大于7周可以获得较高的病理完全缓解率(18.3%),不过,他们同时也发现这种影响并不能明显改善患者的总体生存期,这一结论也与Tessier等^[14]的研究结果相同。

Kim等^[15]的研究中,对266例接受了新辅助治疗的食管癌患者进行分析,并以8周为界将食管癌患者新辅助治疗后的手术间隔时间分成两组,发现两组患者的围手术期并发症、术后病理退缩情况及总生存期均无明显差异,因此,对于部分放化疗不良反应较重的患者,手术治疗的时间可以延长至8周以后,从而为患者争取更多的恢复时间。不过,这项研究并没有对小于8周的手术间隔时间进行再分组,时间跨度较大,所以很有可能掩盖了病理完全缓解的时间段。

从以上研究中我们可以得知,对于食管癌而言,或许在新辅助放化疗后的6~8内进行手术治疗,既

可以获得较好的病理退缩情况,又不会增加围手术期的并发症。

1.2 胃癌

国内文献还尚未见针对进展期胃癌新辅助化疗后不同手术间隔时间的相关研究。对于进展期胃癌新辅助化疗后的手术间隔时间还未有统一的标准。在之前的MAGIC研究中,所有的试验组患者均是在末次化疗结束后3~6周内行手术治疗。

目前,临床上对于进展期胃癌的相关研究通常都是在患者进行新辅助化疗后4~6周内行手术治疗,但是对于具体的手术间隔时间尚争论不一^[16-17]。

Liu等^[18]对176例接受新辅助化疗的胃癌患者手术间隔时间进行研究,并着重分析不同手术间隔时间与病理完全缓解率及远期生存率之间的关系,其手术间隔时间分别以4周和6周为界,将患者分为3组,发现手术间隔时间<4周的患者的病理完全缓解率为67.5%,远高于其他两组(4~6周15.0%,>6周17.5%);此外还发现病理完全缓解率与肿瘤位置、分化程度、临床分期、手术方式相关。但他们没有对3组患者围手术期并发症发生率差异性进行再分析,此项研究使用的新辅助化疗方案也未能统一,化疗方案的选择是否也会在一定程度上影响病理完全缓解率,还有待进一步的临床研究。

关于胃癌的新辅助放化疗方面,胃食管结合部腺癌(adenocarcinomas of the esophagogastric junction, AEG)由于肿瘤位置较高,局部病期偏晚者临床治疗上常常进行新辅助放化疗,德国的POET研究将AEG患者分为新辅助化疗组和新辅助放化疗组,结果显示联合新辅助放疗后患者的病理完全缓解率(15.6% vs 2.0%)和淋巴结阴性率(64.4% vs 37.7%)均高于单纯新辅助化疗组,并且新辅助放疗将患者的3年生存率从27.7%提高到了47.4%^[19]。但该项研究主要针对AEG患者进行,其结果对于胃癌患者的应用价值尚不明确。

荷兰的CRITICS研究纳入了788例患者,并将患者分为单纯围手术期化疗组及术前新辅助化疗联合术后放化疗组,结果发现两组的总体生存率、中位生存期、局部复发率均无明显差异,说明术前新辅助化疗联合术后放疗不能提高胃癌患者的总体生存率,但由于患者的依从性较差,研究结果的可靠性还需要更多的临床研究进行验证^[20]。结合前述的德国POET研究,提示术前化疗联合放疗或许能够为患

者带来真正意义上的生存收益。

关于进展期胃癌新辅助化疗后手术间隔时间的选择,相关文献报道较少,从各项关于胃癌新辅助治疗的研究来看,大多数患者是在新辅助治疗结束后的6周内行手术治疗,未来能否将这一间隔时间进一步延长,还需要更多的临床试验进行验证。

1.3 结肠癌

目前新辅助治疗在结肠癌领域也得到了广泛应用。Haitao等^[21]在一项结肠癌研究中,将手术治疗时间选在新辅助治疗结束后的后2~6周内进行,发现术后无严重并发症发生,并且获得了较高的病理缓解率,其中有1例获得了完全缓解,从而证实了新辅助化疗在局部晚期结肠癌患者中的临床应用是可行、安全和有效的。但他们并未将不同的手术间隔时间进行分组,更未对病理缓解率与不同手术间隔时间的相关性进行分析。

转移性结肠癌的新辅助治疗更为必要。Suenaga等^[22]在转移性结肠癌的研究中,应用FOLFOX4联合贝伐珠单抗作为新辅助化疗方案,手术治疗距离最后一次FOLFOX4治疗的中位间隔时间为34天(27~41天),距离贝伐治疗的中位间隔时间为51天(41~63天),旨在评估转移性结肠癌患者围手术期化疗的安全性和有效性,这项研究的初步结果是积极的^[22]。遗憾的是,该项临床试验未能进行后续研究,关于手术间隔时间的分析也未能阐述清楚。

大约10%~15%的结肠癌患者在确诊时已经为局部进展期,这部分患者的临床预后一般较差^[23]。为了提高患者的长期生存率,新辅助治疗尤为必要。从目前的临床研究来看,多数患者新辅助治疗后的手术间隔时间为4~6周,但很少有学者对手术间隔时间进行研究,4~6周的间隔时间是否合适还需要更多研究进一步探讨。

1.4 直肠癌

由于局部进展期直肠癌预后偏差,单纯手术治疗难以达到理想的治疗效果。因此新辅助放化疗联合手术治疗模式在临床得到广泛应用。国外学者对于局部晚期直肠癌的新辅助治疗已有较多研究。

法国的Lyon R90-01实验,将201例接受术前放疗的患者按不同手术间隔时间分为了短间隔组(<2周)和长间隔组(6~8周),进而比较两组术后的病理缓解率,发现后者的病理降期率(26.0%)明显高于前者(10.3%),而两组的围手术期并发症发生

率并无明显差异^[24]。这项结果对后续的临床试验有重大的指导意义。但是,该研究没有对2~6周内行手术治疗的患者进行分析,也没有探索是否有进一步提升病理缓解率的可能。

Probst等^[25]及Wolthuis等^[26]均对直肠癌新辅助治疗后的手术间隔时间进行了研究,发现手术间隔时间大于8周能够增加肿瘤退缩的几率,同时不会增加手术并发症的发生率,且对肿瘤患者的预后无不利影响,从而将直肠癌新辅助治疗后的手术间隔延长至8周以后。

Habr-Gama等^[27]的回顾性研究不是针对病理缓解率,而是对临床缓解率进行了分析,意外的发现直肠癌患者新辅助治疗后获得完全临床缓解的时间可以推迟至16周以后,并且有49例患者成功进行了保守治疗。从中可以借鉴的是,临床上可以适当放宽新辅助治疗后的疗效评估时间,在决定是否继续进行手术治疗的前16周内,可以适当的采取临床随访、观察的措施。也存在一定的风险,且该研究没有进行病理学的验证。

Couwenberg等^[28]对225例直肠癌患者进行了长达2年的随访和调查,并将其分为延长手术间隔时间组和常规手术间隔时间组,发现两组患者手术后的生活质量均有所下降,但都在术后1年内逐渐改善,除此之外,研究还比较了身体的相关症状,例如情绪功能、失眠疲劳、术区疼痛、大小便情况、性功能等,前者除了在情绪功能上表现略差外,其他的症状在长期上与后者没有明显差异。这也进一步验证了,适当延长新辅助治疗后的手术间隔时间不会影响患者的长期生活质量。

纵观直肠癌新辅助治疗的发展历史,随着研究探索的不断深入,新辅助治疗后的手术间隔时间从2周逐渐延长至16周,病理缓解率也在不断提高,且患者术后并发症并没有随之增加,这对于治疗进展期直肠癌的临床意义重大,同时也为其他消化道肿瘤在手术间隔时间的研究上提供了一定指导。

2 新辅助治疗及手术间隔时间的相关问题

新辅助治疗因其自身的特殊优点,在近些年得到了广泛推崇:(1)可减小肿瘤大小,改善患者主观

症状;(2)消除潜在的微转移灶,提高肿瘤的R0切除率;(3)降低术中因手术操作导致的肿瘤细胞脱落风险;(4)降低术后分期,改善患者的长期预后;(5)根据患者的耐受性及药物敏感性,术前疗效可评估及指导术后的辅助用药^[29-30]。

临床医师通常会让学生在结束新辅助治疗后间隔一段时间再进行手术治疗。这主要是为了让肿瘤组织在间隔的这段时间内能够尽量回缩,从而进一步降低肿瘤的临床分期,提高手术治疗的R0切除率^[31]。其次,间隔一定的时间可以让临床放化疗所导致的全身炎症反应及骨髓抑制得到一定程度的缓解,从而提高肿瘤患者的手术可耐受性,降低术中的出血风险及术后并发症的发生率。但是,手术间隔时间一旦过长,则有增加肿瘤细胞增殖扩散的风险,同时肿瘤退缩后不断形成的纤维瘢痕,也会进一步提高手术的操作难度。

目前,新辅助治疗在临床的应用仍有很多问题:(1)化疗方案多样,虽然化疗方案的可选择性很多,可以对患者进行更个体化的治疗,但每种化疗方案的疗效也是不确定的,甚至需要借助基因检测来进行靶向治疗;(2)放化疗周期的选择差异极大,不同放化疗周期对于患者预后的影响还需要进一步的研究分析;(3)术后病理退缩分级标准不一致,评估新辅助治疗疗效的最重要指标就是术后的肿瘤退缩分级,错误的评估标准可能会误判患者的远期预后。

关于手术间隔时间的研究也存在一些问题:(1)目前临床上多为以病例收集为主的回顾性研究,缺乏前瞻性研究;(2)不同的放化疗方案、周期与不同手术间隔时间的相关性仍有待于大样本资料进一步分析;(3)从现有的报道来看,仍然缺乏手术间隔时间与患者远期生存率及中位生存期的相关研究。

值得一提的是,Liu等^[32]通过小鼠的肿瘤异种移植模型来研究新辅助治疗后手术间隔时间对于小鼠生存期的影响,发现新辅助治疗后的手术间隔时间过短(<2天)会失去新辅助治疗的效果,适当延长这个时间段(4~5天)可以获得最佳的治疗疗效,但如果推迟至10天以后也会失去疗效。这一发现对后续的临床试验有着十分积极的影响,但如何将小鼠模型的研究成果应用到临床研究上,仍需进一步探索,但这种研究模式也为我们探索手术间隔时间与远期生存率的关系提供了新的思路。

3 小结与展望

众所周知,消化道肿瘤恶性程度极高,为了提高进展期消化道肿瘤的手术R0切除率,新辅助治疗尤为必要。但在新辅助治疗完全结束后何时接受手术治疗,临床上一直没有定论。积极的早期手术一方面可能会造成放化疗导致的组织水肿、骨髓抑制等没有得到充分缓解,另一方面也可能造成肿瘤组织未能得到最大程度的退缩,从而增加手术中的操作难度以及围手术期并发症的发生率,同时也不能达到理想的临床治疗效果。但太过延期手术又有可能使得原本已经退缩的肿瘤再次进展,甚至远处扩散,且患者对于新辅助治疗的依从性也可能会随着时间的推移而变差,从而失去手术机会。因此,探索一个最佳的手术介入时机尤为重要,如果能在新辅助治疗和手术治疗之间寻找到一个双赢的平衡点,将为临床工作者及肿瘤患者带来明显获益。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Deng JY, Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(14):3967-3975.
- [3] Miao ZF, Liu XY, Wang ZN, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):118.
- [4] Cocolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials [J]. *Int J Surg*, 2018, 51:120-127.
- [5] Xiong BH, Cheng Y, Li M, et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(6):272-284.
- [6] Ychou M, Boige V, Pignon J P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13):1715-1721.
- [7] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1):11-20.

- [8] Santos MD, Gomes MT, Moreno F, et al. 17-week delay surgery after chemoradiation in rectal cancer with complete pathological response [J]. *Case Rep Surg*, 2015, 2015:816491.
- [9] Maehara R, Fujikura K, Takeuchi K, et al. SOX2-silenced squamous cell carcinoma: a highly malignant form of esophageal cancer with SOX2 promoter hypermethylation [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(1):83-92.
- [10] Haiqi H, Qifei W, Zhe W, et al. Short-term outcomes of robot-assisted minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a propensity score matched analysis [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2018, 13(1):52.
- [11] Liu G, Han Y, Peng L, et al. Reliability and safety of minimally invasive esophagectomy after neoadjuvant chemoradiation: a retrospective study [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2019, 14(1):97.
- [12] Fujiwara Y, Yoshikawa R, Kamikonya N, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy vs. surgery alone in the treatment of resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(4):773-779.
- [13] Lee A, Wong AT, Schwartz D, et al. Is there a benefit to prolonging the interval between neoadjuvant chemoradiation and esophagectomy in esophageal cancer? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(2):433-438.
- [14] Tessier W, Gronnier C, Messenger M, et al. Does timing of surgical procedure after neoadjuvant chemoradiation affect outcomes in esophageal cancer? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(4):1181-1189.
- [15] Kim JY, Correa AM, Vaporciyan AA, et al. Does the timing of esophagectomy after chemoradiation affect outcome? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(1):207-212.
- [16] Hashemzadeh S, Pourzand A, Somi MH, et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy on resectability of locally advanced gastric adenocarcinoma: a clinical trial [J]. *Int J Surg*, 2014, 12(10):1061-1069.
- [17] Oki E, Emi Y, Kusumoto T, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(7):2340-2346.
- [18] Liu Y, Zhang KC, Huang XH, et al. Timing of surgery after neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: impact on outcomes [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(2):257-265.
- [19] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6):851-856.
- [20] Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5):616-628.
- [21] Zhou H, Song Y, Jiang J, et al. A pilot phase II study of neoadjuvant triplet chemotherapy regimen in patients with locally advanced resectable colon cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(6):598-605.
- [22] Suenaga M, Fujimoto Y, Matsusaka S, et al. Perioperative FOLFOX4 plus bevacizumab for initially unresectable advanced colorectal cancer (NAVIGATE-CRC-01) [J]. *Oncotargets Ther*, 2015, 8:1111-1118.
- [23] Klaver CE, Gietelink L, Bemelman WA, et al. Locally advanced colon cancer: evaluation of current clinical practice and treatment outcomes at the population level [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(2):181-190.
- [24] Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the lyon R90-01 randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 7(8):2396-2396.
- [25] Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation [J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(2):430-440.
- [26] Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9):2833-2841.
- [27] Habr-Gama A, São Julião GP, Fernandez LM, et al. Achieving a complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation that does not require surgical resection; it may take longer than you think! [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(7):802-808.
- [28] Couwenberg AM, Burbach JPM, Intven MPW, et al. Health-related quality of life in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation with delayed surgery versus short-course radiotherapy with immediate surgery: a propensity score-matched cohort study [J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(4):407-416.
- [29] Liu F, Yang L, Wu Y, et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: A prospective single-arm phase II trial [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(6):589-597.
- [30] Carlo A, Luca C, Sara L, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20):2773-2780.
- [31] Okabe H, Hata H, Ueda S, et al. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin for stage III gastric cancer: KUGC03 [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 113(1):36-41.
- [32] Liu J, O'Donnell JS, Yan J, et al. Timing of neoadjuvant immunotherapy in relation to surgery is crucial for outcome [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(5):e1581530.