

• 综述 •

NEOCRTEC5010研究的过去、现在和未来

杨弘 方彩燕

【摘要】 中国为食管癌高发的国家。手术是食管癌的主要治疗手段之一，但局部晚期食管癌单纯手术后的治愈率和5年生存率不尽如人意。故国内外学者探索综合治疗模式对局部晚期食管癌患者的疗效。近年来，有关术前放化疗的研究有了新的突破。其中中山大学肿瘤防治中心的NEOCRTEC5010研究奠定了术前放化疗并手术对于局部晚期食管鳞癌的优势一线地位，受到了国内外学者的广泛关注。笔者就NEOCRTEC5010的研究的过去、现在和未来作一综述。

【关键词】 食管鳞状细胞癌；新辅助放化疗；综合治疗

The history, present and future of the NEOCRTEC5010 study Yang Hong, Fang Caiyan.

Department of Thoracic Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Esophageal Cancer Institute, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Yang Hong, Email: yanghong@sysucc.org.cn

【Abstract】 Esophagus cancer is one of the most common cancers in China, for which surgery is among the main treatment options. However, the overall survival of patients with locally advanced esophagus carcinoma receiving surgery alone are barely satisfactory. It therefore follows that in-depth studies concerning the efficacy of combined modality therapy for locally advanced esophagus carcinoma have been carried out. Recently, breakthroughs have been achieved in neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT), one of which is the NEOCRTEC5010 study by Sun Yat-sen University Cancer Center. The research indicated the dominant first-line position of NCRT plus surgery for locally advanced esophagus squamous cell carcinoma (ESCC) and caused widespread concern. The review aims to outline the history, present and future of the NEOCRTEC5010 study.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Combined modality therapy

食管癌是世界第六大常见癌症，中国为食管癌高发国家，发病及死亡病例均超过世界的50%^[1-2]。临床上2/3的食管癌患者为局部晚期，手术是主要的治疗手段之一，但局部晚期食管癌患者单纯手术后治愈率仅35%，5年生存率为20.64%~34.00%^[3-4]。这促使医生们探索能使食管癌患者获益更大的综合治疗模式，如手术基础上加入放射治疗（以下简称放疗）、化学药物治疗（以下简称化疗）和放化疗等，尤其是术前放化

疗。因术前放化疗有可能提高局部晚期食管癌患者生存获益而受到广泛关注^[5-10]。术前放化疗，也称新辅助放化疗（neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT）能缩小肿瘤体积，提前消灭微小病灶，但也因其可能增加手术难度、毒性和术后并发症而备受争议。近年来有关术前放化疗的研究有了新突破，中山大学肿瘤防治中心傅剑华教授、刘孟忠教授牵头的NEOCRTEC5010研究证实术前放化疗能明显提高局部晚期食管鳞癌患者的预后。该研究受到国内外学者的广泛关注，笔者受邀概述NEOCRTEC5010的研究历程，故撰写此综述简要介绍NEOCRTEC5010研究的过去、现在和未来。

一、过去

中山大学肿瘤防治中心傅剑华教授课题组（以下简称本团队）于2000年开始探索术前放化疗并手术治疗局部晚期食管癌的疗效，开展了

DOI: 10.3877/cma.jissn.2095-8773.2020.04.06

基金项目：国家自然科学基金（81972614）；卫生部部署医院临床研究重点项目（179）；广东省科技厅科技创新普及专项“重大科技成果科普化”立项（2019A070701005）；中山大学临床医学研究5010计划（2007048）

作者单位：510060 广州，中山大学肿瘤防治中心胸外科，华南肿瘤学国家重点实验室，广东省食管癌研究所

通讯作者：杨弘，Email: yanghong@sysucc.org.cn

一项单臂 II 期临床研究^[11]。入组了潜在可切除 (cT2~4N0~1M0, 美国癌症联合委员会, AJCC 第 6 版分期) 的胸段食管鳞癌患者 42 例。采用长春瑞滨或氟尿嘧啶联合顺铂的化疗方案, 联合同期放疗 (40 Gy/20 f), 放化疗 4~8 周后行食管癌根治术及消化道重建, 常规行二野淋巴结清扫。结果显示, 入组的 42 例患者中, 41 例完成术前放化疗且临床有效率为 83.3%; 接着 40 例接受手术, 根治性 (R0) 切除率 97.5%, 病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 率为 23.8%; 全组 5 年生存率为 44.9%, 中位生存时间为 43.4 个月; 放化疗毒性反应多数为 1~2 度, 没有因放化疗的不良反应导致无法手术或死亡的病例。围手术期病死率为 5.0%。本研究的结果令人振奋, 这提示术前放化疗联合手术治疗有望提高局部中晚期食管癌的生存率, 是一个非常具有前景的治疗模式, 值得深入研究。而且在这 II 期临床研究过程中, 团队摸索出一系列关键技术环节, 构建了一整套安全可行的术前放化疗并手术的综合治疗方案。在此基础上, 本团队于 2007 年开展了一项前瞻性、多中心随机对照的 III 期临床试验, 即 NEOCRTEC5010 研究^[12]。该研究受卫生部重点项目 (179) 资助, 合作中心包括中山大学肿瘤防治中心、汕头大学医学院附属肿瘤医院、浙江省台州医院、上海交通大学附属胸科医院、天津医科大学肿瘤医院、浙江省肿瘤医院、复旦大学附属肿瘤医院及四川省肿瘤医院。该研究入组了潜在可切除的局部晚期 (cT1~4N1M0 or T4N0M0, AJCC 第 6 版分期) 食管鳞癌患者。NCRT 组采用长春瑞滨+顺铂化疗方案同步放疗 (40.0 Gy/20 f), 放疗仅作累及野照射, 不做非累及野的预防照射, 术前治疗后 4~8 周内完成手术。S 组入组后即行手术。两组均行 McKeown 或 Ivor Lewis 食管切除术, 包括两野淋巴结清扫加全纵隔淋巴结清扫。左、右喉返神经淋巴结也在清扫范围中。主要终点为总生存 (overall survival, OS), 次要终点为无病生存 (disease-free survival, DFS), 安全分析, R0 切除率及病理反应。

二、现在

从 2007 至 2014 年, NEOCRTEC5010 研究共入组患者 451 例, 随机分组为 NCRT 组 ($n=224$), S 组 ($n=227$)。结果显示: 与 S 组相比, NCRT

组的术前放化疗并手术的综合治疗模式提高了 OS (中位 OS: 100.1 个月 vs 66.5 个月; HR , 0.71; $95\%CI$, 0.53~0.96; $P=0.025$), 延长了 DFS (中位 DFS: 100.1 个月 vs 41.7 个月; HR , 0.58; $95\%CI$, 0.43~0.78; $P<0.001$)。NCRT 组的 pCR 率为 43.2%, R0 切除率高于 S 组 (98.4% vs 91.2%, $P=0.002$)。在安全性方面, NCRT 组 ≥ 3 度的放化疗毒性反应主要为中性粒细胞减少 (45.7%), 白细胞减少 (48.9%) 等。除心律失常外 (NCRT 组 13% vs S 组 4%, $P=0.001$), 两组的术后并发症发生率无明显差异。两组的围治疗期病死率差异无统计学意义 (2.2% vs 0.4%, $P=0.212$)。该研究结果令人振奋。本团队受邀在 2016 年欧洲肿瘤学大会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 作口头报告, 受到与会各国专家的广泛关注。曾担任世界食管疾病协会 (The International Society for Diseases of the Esophagus, ISDE) 主席的 Toni Lerut 教授评价 NEOCRTEC5010 研究是领域内首个针对食管鳞癌的大样本随机对照试验, 具有里程碑意义^[13]。该研究被中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 评为 2018 年中国临床肿瘤学十大重要研究^[14], 并先后被纳入了 2019 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南^[15]和 2020 年中国 CSCO 指南^[16], 奠定了术前放化疗对于局部晚期食管鳞癌的优势一线地位。同时, 本团队重视此项技术的落地推广, 在广东省科技厅科技创新普及专项“重大科技成果科普化”立项 (2019A070701005) 的支持下, 分别制作了面向公众、食管癌患者的宣教片; 在广东省食管癌研究所网络学院平台制作了面向医生的食管癌术前放化疗并手术的系列教学视频 (www.mycs.cn), 平台视频浏览次数超 3 万 4 千次; 并通过举办学术会议和讲座等形式传播术前放化疗并手术的综合治疗理念。华西医院基于 NEOCRTEC5010 研究数据对比分析 NCRT 组和 S 组的成本效益发现术前放化疗并手术治疗的增量成本效益为 4 848.56\$/质量调整寿命年, 远低于人们普遍接受的支付意愿门槛 (26 157\$/质量调整寿命年)^[17], 有效节约了社会医疗成本。目前, 该技术可在国内超过 30 家中心开展, 覆盖 16 个省市自治区, 遍及食管

癌高发区, 可将局部晚期食管鳞癌患者5年生存率提升至60%, 具有重大社会效益。

同时期的荷兰CROSS研究^[18-19]也是对比术前放化疗并手术与单纯手术治疗效果的随机对照的Ⅲ期临床研究。该研究入组了368例可手术(cT1N1M0 or T2~3N0~1M0, AJCC第6版分期)的食管癌或食管胃交界癌患者, 最终纳入分析366例, 其中NCRT组178例, S组188例, 包括腺癌(75%), 鳞癌(23%)和大细胞癌(2%)。NCRT组采用紫杉醇联合卡铂的化疗方案同步放疗(41.4 Gy/23 f), 术前治疗后4~6周内完成手术。S组随机分组后即行手术。研究结果显示: NCRT组的pCR率达29%, R0切除率高于S组(92% vs 69%, $P < 0.001$); 中位随访84.1个月后, NCRT组的中位OS明显高于S组(48.6个月 vs 24.0个月; $HR, 0.68$; 95%CI, 0.53~0.88; $P = 0.003$)。但该研究S组的R0切除率仅69%, 且仅纳入84例(23%)鳞癌患者, 鳞癌亚组单纯手术的5年生存率仅30%, 故CROSS研究对于鳞癌的结论仍存争议, 而NEOCRTEC5010研究则很好地解决了此争议。与CROSS研究相比, NEOCRTEC5010研究的S组的R0切除率达到了91.2%, 3年生存率明显提高(NEOCRTEC5010: 58.9% vs CROSS: 39.5%), 这提示食管癌根治术, 尤其是淋巴结清扫标准至关重要; NCRT与高标准的食管癌手术相结合才能使患者真正获益。

NEOCRTEC5010研究证实了术前放化疗能明显增加局部晚期食管鳞癌患者的生存获益, 但不可忽视的是, 术前放化疗后的复发率超过40%^[20-25]。深入了解其复发模式对于制订有效的随访策略和进一步提高疗效非常重要。对NEOCRTEC5010研究^[26]事后分析发现, NCRT组的食管癌复发率低于S组(33.7% vs 45.8%, $P = 0.013$), 且有更长的无局部复发时间($P = 0.012$)和无远处转移时间($P = 0.028$); 虽然两组的中位复发时间相似(NCRT组: 10.8个月 vs S组: 10.6个月, $P = 0.251$), 但S组的早期(术后2年内)复发率较高($P = 0.053$), 而NCRT组晚期(术后3年或更长时间)复发率较高($P = 0.029$); 多变量分析结果显示, R1切除和单纯手术是局部复发的独立危险因素, 而R1切除是唯一与远处转移相关的独立危险因素。此研究结果进一步证实了术前放化疗

并手术模式对于单纯手术的优势, 并提示对局晚食管鳞癌患者不同治疗方案后随访策略的优化: 建议治疗后2年内, 相比较于NCRT组, S组应随访得更频繁, 3~5年内, NCRT组应每6个月随访一次, S组每年随访一次。

淋巴结转移是可治愈性食管癌的重要预后因素, 已有研究发现新辅助治疗后进行手术的患者淋巴结阳性的预后差, 但多为回顾性研究^[27-29]。为探索术前放化疗后淋巴结状态对预后的影响以及复发的危险因素, 本团队在前瞻性的NEOCRTEC5010研究数据的基础上进行事后分析^[30], 纳入接受R0切除的389例患者, 其中NCRT组182例, S组207例, 结果显示: NCRT组和S组术后病理淋巴结阴性患者的OS和DFS分别高于两组阳性的患者。肿瘤原发灶的部分缓解($HR, 2.09$)和淋巴结的疾病稳定($HR, 3.26$)是DFS的独立危险因素, 但不是OS的独立危险因素; 获得pCR的患者的复发率是13.9%; 无法完成中位剂量化疗是pCR后复发和转移的重要危险因素($HR, 44.27$)。这提示NCRT后持续的病理淋巴结阳性是食管鳞癌患者不良预后因素; pCR并不能保证治愈, 仍需要积极监测和辅助治疗。

在NEOCRTEC5010研究中不难发现, 接受术前放化疗并手术治疗的患者的治疗反应存在异质性。探索个体差异背后的分子机制对筛选出最能从NCRT并手术的治疗模式中获益的人群十分重要。于是, 本团队针对术前放化疗的敏感性分析做了一系列研究, 并取得相应的成果: 运用基因表达谱芯片分析接受NCRT及手术的食管鳞癌患者治疗前肿瘤组织中mRNA和miRNA的表达情况, 筛选出在新辅助治疗完全缓解(pCR)与非pCR患者间差异表达的MMP1、LIMCH1以及C1orf226分子标志物, 进一步建立了预测NCRT敏感性的mRNA表达Fisher线性判别模型, 总判别符合率为81%^[31]; 同时通过定量检测肿瘤组织中4个miRNA(miR-145-5p、miR-152、miR-193b-3p以及miR-376a-3p)的表达水平, 运用支持向量机, 建立了预测NCRT敏感性的miRNA表达谱模型, 在入组的训练集及验证集病例中, 该miRNA模型对于判别NCRT有效及无效患者的准确性分别为100%和87.3%^[32]; 基于以上研究结果, 进一步深入研究发现MMP1可通过激活PI3K/AKT通路促进食管癌的

恶性进展,是促进食管癌进展的重要分子^[33]。针对miR-424的研究发现:miR-424在食管鳞状细胞癌中表达上调并与患者术后生存负相关,在细胞周期中,miR-424受E2F1的转录调控而表达升高,miR-424通过对其下游靶点PRKCD和WEE1表达的调控,分别影响食管癌细胞G1/S期和G2/M期进程^[34]。这些研究结果能从生物学角度更好地理解“术前放化疗并手术治疗局部晚期食管鳞状细胞癌”综合治疗模式的分子基础,为进一步改良术前放化疗组合提供理论支持。

三、未来

NEOCRTEC5010研究证实了术前放化疗并手术能明显提高食管鳞癌患者的生存获益,但仍不可忽视的是,术前放化疗后患者的骨髓抑制率>40%。术前放化疗方案的优化对于进一步提高患者生存获益和生活质量非常重要。本中心于2015年启动的NEOCRTEC308研究则对比了食管癌术前放化疗中的多西他赛联合顺铂和长春瑞滨联合顺铂的化疗方案,该研究入组了可切除胸段食管鳞癌的患者(Ⅱb~Ⅲ期,AJCC第7版分期),试验组采用多西他赛联合顺铂(每周方案)的术前化疗方案,对照组采用长春瑞滨联合顺铂(3周方案,2程)的术前化疗方案,两组均化疗同步放疗(44 Gy/20 f)后手术。主要终点包括3、5年总生存,术前放化疗不良反应。2019年6月的阶段疗效评价的结果显示:在3度或以上的骨髓抑制情况方面,试验组的白细胞减少(6.0% vs 50.6%)和中性粒细胞减少(1.2% vs 47.1%)的发生明显少于对照组。在近期疗效方面,试验组R0切除率(98.5% vs 100%)和pCR率(41.8% vs 41.9%)与对照组差异不大。该研究结果令人期待。

英国的OEO2^[35-36]研究发现对于可切除食管癌患者,术前化疗并手术的5年生存率(23.0% vs 17.1%)和生存获益(HR, 0.84; 95%CI, 0.72~0.98; P=0.03)均优于单纯手术。术前化疗和术前放化疗均对患者有可观的生存获益提升,谁更胜一筹呢?食管腺癌方面发展比较快,目前已有多个对比术前放化疗和术前化疗及围手术期化疗的Ⅲ期临床研究开展,比如ESOPEC研究和Neo-AEGIS研究。从既往研究来看^[37-41],两种治疗模式的pCR率差别不大,终点结果可能无差异。在食管鳞癌方面,备受关注的是Nakamura等的三

臂Ⅲ期JCOG1109研究^[42],计划入组501例患者,对比顺铂+氟尿嘧啶,多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶以及顺铂联合氟尿嘧啶同步放疗的术前治疗方案。但该研究设计有其不足之处:纳入了早期食管鳞癌患者,不是最能从新辅助治疗中获益的人群;顺铂联合氟尿嘧啶同步放疗组患者使用的是传统的顺铂+氟尿嘧啶的化疗方案;且放射野设计不合理,不仅作累及野照射,还作非累及野预防性照射,但没有对腹腔淋巴结照射,这些技术细节会增加放化疗毒性,降低pCR率,最终会削弱NCRT的疗效,该研究结果不一定能解答最初的研究目标。从现有的循证医学证据来看^[43-44],鳞癌的术前放化疗的pCR率远高于术前化疗,术前放化疗仍然是食管鳞癌的一线选择。

新辅助治疗后常规行食管切除,但对于在NCRT后就获得pCR的患者来说,可否免除手术呢?有没有可能通过科学的主动监测策略来增加器官保全率呢?荷兰的PRESANO^[45]和SANO^[46]研究探索了这一可能性。PRESANO研究初步探索了临床反应评估的有效性及其评估手段的最佳组合,是一个前瞻性的多中心的诊断性队列研究,入组了219例可切除的食管鳞癌,食管腺癌或胃食管交界癌患者,最终纳入分析207例,NCRT后4~6周,患者通过内镜活检、内镜超声测量肿瘤最大厚度进行第一次临床反应评估,如果评估发现患者有肿瘤局部残留或内镜下无法通过且无远处转移(通过正电子发射计算机断层显像,PET-CT排除)则立即手术,有远处转移则姑息治疗。剩余患者在NCRT后12~14周通过PET-CT、内镜活检、内镜超声测量肿瘤最大厚度、细针穿刺可疑淋巴结进行第二次临床反应评估并手术。主要终点是临床反应评估和手术标本病理反应结果之间的关联,通过肿瘤消退分级(tumor regression grade, TRG)3/4级漏检率来表示。研究结果表明:内镜下常规活检并细针穿刺,内镜下bite-on-bite活检并细针穿刺,内镜超声测肿瘤最大厚度,PET-CT则分别漏检了31%,10%,28%,15%的TRG3/4的患者。PET-CT在190例患者中发现18例(9%)组织学证实的远处转移。即NCRT后,内镜下bite-on-bite活检、细针穿刺、内镜超声足以用于监测肿瘤局部残留,而PET-CT足以用于监测远处转移病变。SANO研究采用阶梯楔形聚类

设计, 入组了300例术前放化疗后临床完全缓解的患者。NCRT后4~6周, 会通过内镜下bite-on-bite活检进行第一次临床反应评估 (clinical response evaluation, CRE-I), CRE-I后6~8周会通过PET-CT、内镜下bite-on-bite活检、内镜超声、细针穿刺可疑淋巴结和/或PEC-CT检测出的阳性病变来进行第二次临床反应评估 (CRE-II)。CRE-II的临床完全缓解的患者将被分配到食管切除组 (对照组) 或主动监测组 (试验组)。主动监测组的患者将在新辅助治疗后6、9、12、16、20、24、30、36、48和60个月接受类似于CRE-II的诊断评估。在临床反应评估的过程中可疑有肿瘤局部残留患者且无远处转移 (通过PET-CT排除) 将立即手术, 有远处转移则姑息治疗。研究的主要终点是总生存。最终的研究结果令人期待。

免疫治疗开启癌症治疗的新篇章, 是癌症治疗领域的重大突破。多项Ⅲ期临床试验已经证实了免疫治疗给食管癌晚期患者带来获益^[47-49], 目前免疫治疗在新辅助或围手术期食管癌治疗中正在开展的研究以免疫联合放化疗的Ⅰ/Ⅱ期研究为主。其中一项前瞻、单臂的Ⅱ期临床研究^[50]探索NCRT联合围手术期帕博利珠单抗并手术治疗食管胃恶性肿瘤的疗效, 主要终点是pCR率, 初步结果显示该方案pCR率达23.1% (6/26)。另一项前瞻, 单臂Ⅱ期的PERFECT研究^[51]探索CROSS放化疗方案联合阿特珠单抗并手术对于可切除食管腺癌的疗效。主要终点是治疗完成率, 初步研究结果显示39% (9/23) 患者达pCR, 高于CROSS方案。提示NCRT联合免疫治疗是有潜力的治疗方案, 但免疫治疗在食管癌综合治疗中的运用及疗效仍需要更多循证医学证据。

四、结语

十年磨一剑, 有志者, 事竟成。NEOCRTEC5010团队最终代表中国学者高质量地解答了局部晚期食管鳞癌综合治疗的这一难题, 奠定了术前放化疗并手术的优势一线地位, 将局晚食管癌患者的5年生存率提升至60%。目前, 食管癌综合治疗的理念深入人心, 竞争的关键在于涵盖外科、放疗、化疗等高质量多学科治疗平台的搭建与有效协作。立足于NCRT这一新的标准治疗, 随着外科、放疗、化疗、分子生物技术的发展, 尤其是免疫治疗的兴起, 食管癌综合治疗领域必将涌现

出一大批机遇与挑战, 等待中国的食管癌学者去探索与征服!

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 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- 3 平育敏, 白世祥, 王福顺, 等. 食管癌和贲门癌 20000 例外科治疗经验 [M]. 中国首届国际食管癌学术会议暨第七届全国食管癌学术会议, 2005: 167-171.
- 4 邵令方, 陈宇航, 李冰, 等. 食管癌和贲门癌的外科治疗 15707 例总结——附河南省食管癌的防治研究概况 [M]. 中国首届国际食管癌学术会议暨第七届全国食管癌学术会议. 2005: 40-46.
- 5 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A Comparison of Multimodal Therapy and Surgery for Esophageal Adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 1996, 335 (7): 462-467.
- 6 Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus[J]. N Engl J Med, 1997, 337 (3): 161-167.
- 7 Burmeister BH, Smithers BM, Gebisi V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial[J]. Lancet Oncol, 2005, 6 (9): 659-668.
- 8 Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Cancer, 1994, 73 (7): 1779-1784.
- 9 Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer[J]. World J Surg, 1992, 16 (6): 1104-1109.
- 10 Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2001, 19 (2): 305-313.
- 11 杨弘, 傅剑华, 胡祎, 等. 术前放化疗并手术治疗局部晚期食管癌 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88 (45): 3182-3185.
- 12 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (27): 2796-2803.
- 13 Lerut T. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus; the (NEOCRTEC5010) trial—a timely and welcome clinical trial from the Far East[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (Suppl 33): S4162-S4164.
- 14 李进, 秦叔逵, 马军, 等. 中国临床肿瘤学年度研究进展 2018 [M]. 北京: 人民卫生出版社.
- 15 National Comprehensive Cancer Network. Esophageal and esophagogastric junction cancers (Version 2.2019) Accessed 29 May, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
- 16 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 食管癌诊疗指南(2020 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- 17 Zhan M, Zheng H, Yang Y, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma based on the NEOCRTEC5010 trial[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 141: 27-32.
- 18 van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (22): 2074-2084.
- 19 Shapiro J, Van Lanschot JJB, Hulshof MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (9): 1090-1098.
- 20 Robb WB, Messager M, Dahan L, et al. Patterns of recurrence in early - stage oesophageal cancer after chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(1): 117-125.
- 21 Oppedijk V, Van Der Gaast A, Van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (5): 385-391.
- 22 Sudo K, Taketa T, Correa AM, et al. Locoregional failure rate after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma and the outcomes of salvage strategies[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (34): 4306-4310.
- 23 Xi M, Hallemeier CL, Merrell KW, et al. Recurrence risk stratification after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2018, 268 (2): 289-295.
- 24 Dorth JA, Pura JA, Palta M, et al. Patterns of recurrence after trimodality therapy for esophageal cancer[J]. *Cancer*, 2014, 120 (14): 2099-2105.
- 25 Barbetta A, Sihag S, Nobel T, et al. Patterns and risk of recurrence in patients with esophageal cancer with a pathologic complete response after chemoradiotherapy followed by surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157 (3): 1249-1259.
- 26 Liu S, Wen J, Yang H, et al. Recurrence patterns after neoadjuvant chemoradiotherapy compared with surgery alone in oesophageal squamous cell carcinoma; results from the multicenter phase III trial NEOCRTEC5010[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 138: 113-121.
- 27 Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent[J]. *Ann Surg*, 2008, 247 (2): 365-371.
- 28 Rice TW, Chen LQ, Hofstetter WL, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration: pathologic staging data[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29 (7): 724-733.
- 29 Rice TW, Lerut T, Orringer M, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: neoadjuvant pathologic staging data[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29 (7): 715-723.
- 30 Leng X, He W, Yang H, et al. Prognostic Impact of Postoperative Lymph Node Metastases After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Esophagus: From the Results of NEOCRTEC5010, a Randomized Multicenter Study[J]. *Ann Surg*, 2019, [Epub ahead of print].
- 31 Wen J, Yang H, Liu MZ, et al. Gene expression analysis of pretreatment biopsies predicts the pathological response of esophageal squamous cell carcinomas to neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (9): 1769-1774.
- 32 Wen J, Luo K, Liu H, et al. MiRNA Expression Analysis of Pretreatment Biopsies Predicts the Pathological Response of Esophageal Squamous Cell Carcinomas to Neoadjuvant Chemoradiotherapy[J]. *Ann Surg*, 2016, 263 (5): 942-948.
- 33 Liu M, Hu Y, Zhang M-F, et al. MMP1 promotes tumor growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016, 377 (1): 97-104.
- 34 Wen J, Hu Y, Liu Q, et al. miR-424 coordinates multilayered regulation of cell cycle progression to promote esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation[J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 110-124.
- 35 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled

- trial[J]. *Lancet*, 2002, 359 (9319): 1727-1733.
- 36 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.
- 37 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]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (12): 2227-2237.
- 38 Goense L, Van Der Sluis PC, Van Rossum PS, et al. Perioperative chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal or GEJ adenocarcinoma: A propensity score - matched analysis comparing toxicity, pathologic outcome, and survival[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115 (7): 812-820.
- 39 Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial[J]. *EJC*, 2011, 47 (3): 354-360.
- 40 Klevebro F, Johnsen G, Johnson E, et al. Morbidity and mortality after surgery for cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: a randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation[J]. *EJC*, 2015, 41 (7): 920-926.
- 41 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.
- 42 Nakamura K, Kato K, Igaki H, et al. Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study)[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43 (7): 752-755.
- 43 Li F, Ding N, Zhao Y, et al. The current optimal multimodality treatments for oesophageal squamous-cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2018, 60: 88-100.
- 44 Stiles BM, Kamel MK, Harrison SW, et al. Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer Should Be Targeted to Tumor Histology[J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107 (1): 187-193.
- 45 Noordman BJ, Spaander MC, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (7): 965-974.
- 46 Noordman BJ, Wijnhoven BP, Lagarde SM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus active surveillance for oesophageal cancer: a stepped-wedge cluster randomised trial[J]. *BMC cancer*, 2018, 18 (1): 142-142.
- 47 Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (4_suppl): 2.
- 48 Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (11): 1506-1517.
- 49 Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (6): 832-842.
- 50 Hong MH, Kim H, Park SY, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_suppl): 4027-4027.
- 51 Ende TVD, Clercq NCD, Henegouwen MIVB, et al. A phase II feasibility trial of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with atezolizumab for resectable esophageal adenocarcinoma: The PERFECT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_suppl): 4045-4045.
- (收稿: 2020-10-09; 修回: 2020-10-29; 接受: 2020-10-30)
(本文编辑: 丁玮)

杨弘, 方彩燕. NEOCRTEC5010研究的过去、现在和未来[J/CD]. 中华胸部外科电子杂志, 2020, 7 (4): 233-239.