

食管鳞癌术后随访中国胸外科专家共识



陈龙奇¹, 李小飞², 傅剑华³, 赵松⁴, 李印⁵, 毛友生⁵, 柳硕岩⁶, 于振涛⁷, 谭黎杰⁸, 李辉⁹, 韩泳涛¹⁰, 陈椿¹¹, 康明强¹¹, 胡坚¹², 李志刚¹³, 李鹤成¹⁴, 张仁泉¹⁵, 徐世东¹⁶, 张临友¹⁷, 蔡开灿¹⁸, 中国医师协会胸外科医师分会, 中国医药教育协会胸外科专业委员会

1. 四川大学华西医院 胸外科 (成都 610041)
2. 空军军医大学唐都医院 胸外科 (西安 710038)
3. 中山大学肿瘤防治中心 胸外科 (广州 510060)
4. 郑州大学第一附属医院 胸外科 (郑州 450052)
5. 中国医学科学院肿瘤医院 胸外科 (北京 100021)
6. 福建省肿瘤医院 胸外科 (福州 350014)
7. 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院 胸外科 (广东深圳 518116)
8. 复旦大学附属中山医院 胸外科 (上海 200032)
9. 首都医科大学附属北京朝阳医院 胸外科 (北京 100020)
10. 电子科技大学附属肿瘤医院 (四川省肿瘤医院) 胸外科 (成都 610041)
11. 福建医科大学附属协和医院 胸外科 (福州 350001)
12. 浙江大学医学院附属第一医院 普胸外科 (杭州 310003)
13. 上海市胸科医院 胸外科 (上海 200030)
14. 上海交通大学医学院附属瑞金医院 胸外科 (上海 200025)
15. 安徽医科大学第一附属医院 胸外科 (合肥 230022)
16. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 胸外科 (哈尔滨 150081)
17. 哈尔滨医科大学附属第二医院 胸外科 (哈尔滨 150081)
18. 南方医科大学南方医院 胸外科 (广州 510515)

【摘要】 外科手术是食管鳞癌最重要的治疗手段之一, 术后随访是早期发现和治疗复发转移的有效方法, 可提高患者的生活质量, 改善预后。本共识旨在完善我国的食管鳞癌术后随访方案, 为规范随访提供参考, 进一步提高我国食管癌规范化诊疗水平。

【关键词】 食管鳞癌; 术后随访; 专家共识

Chinese thoracic surgery experts consensus on postoperative follow-up plans for esophageal squamous cell carcinoma

CHEN Longqi¹, LI Xiaofei², FU Jianhua³, ZHAO Song⁴, LI Yin⁵, MAO Yousheng⁵, LIU Shuoyan⁶, YU Zhentao⁷, TAN Lijie⁸, LI Hui⁹, HAN Yongtao¹⁰, CHEN Chun¹¹, KANG Mingqiang¹¹, HU Jian¹², LI Zhigang¹³, LI Hecheng¹⁴, ZHANG Renquan¹⁵, XU Shidong¹⁶, ZHANG Linyou¹⁷, CAI Kaican¹⁸, Chinese Medical Doctor Association of Thoracic Surgeons, China Medicine Education Association of Thoracic Surgery

1. Department of Thoracic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chendu, 610041, P. R. China
2. Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, 710038, P. R. China
3. Department of Thoracic Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, 510060, P. R. China
4. Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, P. R. China
5. Department of Thoracic Surgery, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100021, P. R. China
6. Department of Thoracic Oncology Surgery, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou, 350014, P. R. China
7. Department of Thoracic Surgery, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen Center, Shenzhen, 518116, Guangdong, P. R. China
8. Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, P. R. China

DOI: 10.7507/1007-4848.202112054

通信作者: 蔡开灿, Email: doc_cai@163.com

9. Department of Thoracic Surgery, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, P. R. China
10. Department of Thoracic Surgery, The Affiliated Cancer Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Chengdu, 610041, P. R. China
11. Department of Thoracic Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, 350001, P. R. China
12. Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310003, P. R. China
13. Department of Thoracic Surgery, Section of Esophageal Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai, 200030, P. R. China
14. Department of Thoracic Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, P. R. China
15. Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230022, P. R. China
16. Department of Thoracic Surgery, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, 150081, P. R. China
17. Department of Thoracic Surgery, The Second Hospital Affiliated Harbin Medical University, Harbin, 150081, P. R. China
18. Department of Thoracic Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, P. R. China
Corresponding author: CAI Kaican, Email: doc_cai@163.com

【Abstract】 Resection is one of the most important treatments for esophageal squamous cell carcinoma, and routine postoperative follow-up is an effective method for early detection and treatment of recurrent metastases, which can improve patients' quality of life and prognosis. This consensus aims to provide a reference for colleagues responsible for postoperative follow-up of esophageal squamous cell carcinoma patients in China, and further improve the standardization of the diagnosis and treatment of esophageal squamous cell carcinoma.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; follow-up after surgery; expert consensus

根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 最新公布的 2020 全球癌症数据^[1], 食管癌的发病率居所有恶性肿瘤第 8 位, 死亡率居第 6 位, 而在我国, 食管癌发病率居所有恶性肿瘤第 6 位, 死亡率居第 4 位。我国食管癌的主要病理类型为鳞状细胞癌 (鳞癌), 术后复发转移是预后不佳的主要原因。因此, 食管鳞癌术后随访监测非常重要, 可早期发现和治疗肿瘤复发转移, 提高患者生活质量, 改善预后。然而, 目前对食管鳞癌术后复发转移模式及相应随访策略的探讨仍然较少, 国内外对于食管鳞癌术后随访 (包括随访频率和采用的检查方法) 还没有达成共识。因此, 有必要讨论和形成“食管鳞癌术后随访中国胸外科专家共识”, 以完善食管鳞癌术后随访方案, 进一步提高我国食管鳞癌规范化诊疗水平。参与该共识讨论和审核的专家都具有丰富的理论知识和临床实践经验, 保证了该共识的参考价值。

1 方法与证据

检索 PubMed、Web of Science、中国知网数据库以及 NCCN 指南、CSCO 指南、JES 指南等, 分析近年来 (2001 年 1 月—2021 年 12 月) 的相关文献和研究资料, 并结合国际现行临床指南制定本共识, 旨在为规范我国食管鳞癌术后随访策略提供参考。本共识经参与专家 3 轮会议讨论修订后最终定稿。

2 随访策略适用人群

根治性手术术后经病理诊断为食管鳞癌患者。

3 随访方案

病史问诊及体格检查是疾病诊疗的基本要求, 也是食管鳞癌患者术后复查随访的基本要求, 有助于系统了解患者病情及初步发现是否有复发淋巴结转移等变化。肿瘤标志物能有效地反映食管肿瘤的增殖情况, 可用来辅助判断肿瘤的发生、复发或治疗后疗效的评价, 便于对复发进行监测^[2-5], 故推荐患者每次随访均进行肿瘤标志物复查监测。CT 是最常用的临床影像学复查手段, 各大指南均推荐术后患者进行胸部增强 CT 复查。吻合口、区域淋巴结作为复发的高发部位, 应作为复查重点监测。近年来, 食管癌伴无症状脑转移的患者有增多趋势, 可能是因为颅脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的使用较前广泛, 其检测极小病变的能力优于颅脑 CT, 故颅脑检查以增强磁共振为佳^[6]。全身正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 检查在无症状复发病灶诊断上有较高的敏感度及特异性。因此全身检查方案包含两种方式: 胸、腹、颅脑、骨骼逐项检查, 或全身 PET 检查, 可根据患者病情、意愿、经济能力等做出选择^[7-9]。若影像学等无创检查考虑复发, 则建议行有创检查如内镜超声 (endoscopic ultrasound, EUS)、经皮穿刺活检、淋巴结活检及浅表肿物活检、体腔积液细胞学检查、胸腔镜、纵隔镜等, 进一步获取病理诊断, 以排除不同时间多起源性食管鳞癌和其它器官双重癌症^[8, 10]。

4 各分类患者术后随访建议

目前,手术是食管鳞癌的主要治疗方式之一,术后根据其分期、高危因素等综合制定具体的治疗方案,而不同分期的差异及其治疗方案对术后复发模式均存在一定的影响。本共识根据不同的分期和治疗方案分别阐述相应的随访策略,见表 1、表 2。

对于 Tis/T1a 食管鳞癌,现行的两类治疗方案分别为内镜下切除(endoscopic resection, ER)和食管切除术。具体选择时应考虑以下因素:肿瘤侵袭食管壁的深度、病灶大小、有无淋巴血管侵犯、组织学分化分级,结合更全面的亚临床分期、患者的意愿以及身体状况和临床医生的经验,选择 ER/消融或手术治疗^[11]。

4.1 Tis/T1a (内镜下切除/消融)

目前关于 Tis/T1a 食管癌 ER 后复发模式研究甚少,缺乏与食管切除术进行对比的随机试验,且报道 ER 后长期随访数据的研究也较为有限。

Yamashina 等^[12]回顾性分析了 1995—2010 年 570 例接受 ER 治疗的早期食管癌患者,其中包括 402 例食管鳞癌患者[280 例侵犯上皮层或固有层、70 例侵犯黏膜肌层和 52 例侵犯黏膜下层],中位随访 50 个月,结果显示 5 年总生存率分别为上皮层/固有层 90.5%,黏膜肌层 71.1% 和黏膜下层 70.8%。

Pech 等^[13]回顾性纳入了 349 例 Barrett 食管患者,病理类型为高度异型增生($n=61$)或黏膜内腺癌($n=288$),均接受了 ER。平均随访 63.6 个月时,患者的完全缓解率为 96.6%($n=337$)。仅 3.7% 的患者因内镜治疗失败或复发,需要再次手术治疗。而一项来自日本的研究^[14]显示,鳞癌患者的 5 年累积复发率显著高于腺癌患者(3.2% vs. 4.2%, $P=0.023$)。研究者指出,与食管腺癌患者相比,食管鳞癌患者在 ER 治疗后可能需要更严密的随访。

推荐:对行内镜下切除/消融的 Tis/T1a 食管鳞癌患者, (1) 术后第 1~2 年: 每 3~6 个月随访 1 次, 方案 A; (2) 术后 3~5 年: 每 6~12 个月随访 1 次, 方案 A; (3) 此后每年随访 1 次, 方案 A。

4.2 Tis/T1a (食管切除)

尽管没有可供参考的随机试验,但现有证据表明,经过适当筛选的早期食管鳞癌(病变局限于黏膜层)患者接受 ER 治疗的长期结局与手术治疗相似,并发症更少,但部分研究显示 ER 治疗的复发率更高。

一项回顾性队列研究^[15]纳入 114 例病变局限于黏膜层的浅表性食管癌患者,比较了 ER 治疗与

食管切除后的临床结局,其中 38 例患者接受食管切除治疗,76 例接受 ER 并联合氩气刀治疗残存的非异型增生 Barrett 食管。中位随访 4.6 年时,ER 治疗后总体复发率为 6.6%,而接受手术治疗的患者未见复发表现。

一项研究通过美国国立癌症研究所的 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 数据库,获取了 1998~2003 年间登记的 742 例诊断为 Tis 或 T1 期非鳞状及鳞状细胞食管癌的患者^[16],其中 99 例患者(13%)进行了内镜治疗(2/3 的患者仅接受 ER 治疗),其余患者($n=643$)进行了手术切除。在 Cox 比例风险模型中,内镜治疗组食管癌特异性死亡率与手术治疗组的相对风险(relative hazard, RH)差异无统计学意义[$RH=0.89$, 95%CI (0.51, 1.56), $P=0.68$]。

目前对 Tis/T1a (食管切除)的复发模式研究甚少,基于临床上 Tis/T1a 食管切除术后复发频率较低,建议患者每年进行 1 次常规全身健康查体加胃镜检查。

推荐:对行食管切除的 Tis/T1a 食管鳞癌患者, 每年随访 1 次, 全身健康查体+胃镜。

4.3 T1b-T4、N-/+ (新辅助放射治疗和化学治疗+手术)

一些临床研究和 Meta 分析显示,术前同步放射治疗和化学治疗(放化疗)患者的生存情况比单纯局部治疗者更好,潜在可切除的 T3~4 或淋巴结阳性的局限胸段食管癌一般首选术前同步放化疗,其中荷兰 CROSS 试验和中国 NEOCRTEC5010 研究是最重要的两项临床研究^[17-20]。

荷兰 CROSS 试验: 2001—2008 年,该试验纳入了 368 例临床分期为 T1N1M0 和 T2~3N0M0 (第 6 版 TNM 分期)潜在可手术切除的食管癌或胃食管结合部(EGJ)癌患者,研究者将患者随机分配至新辅助放化疗+手术组或单纯手术组,新辅助放化疗+手术组患者接受紫杉醇每周 50 mg/m²+卡铂+同步放射治疗(放疗)(总剂量 41.4 Gy, 5 周完成),随后接受手术治疗。结果显示:在中位随访 45 个月(最短随访 24 个月)时,新辅助放化疗+手术组的总体复发率为 35%,主要的局部复发包括:吻合口 2.8%,纵隔淋巴结 7%,锁骨上淋巴结为 4.2%,腹部淋巴结 3.8%,主动脉旁为 6.6%,腹膜 4.2%;而血行转移复发率为 28.6%。中位随访至 84.1 个月时,新辅助放化疗+手术组患者中位总生存期(overall survival, OS)为 48.6 个月,而在食管鳞癌亚组中则为 81.6 个月。

中国 NEOCRTEC5010 研究: 2007—2014 年, 该研究纳入了 451 例潜在可手术切除的食管鳞癌患者, 临床分期为 T1~4N1M0/T4N0M0, 随机分为新辅助放化疗+手术以及单纯手术组。在新辅助放化疗+手术组, 患者接受长春瑞滨 25 mg/m² (D1、D8)+顺铂 75 mg/m² (D1) 或 25 mg/m² (D1、D4) 静脉注射, 每 3 周 1 次, 共两个周期, 同时接受总放疗剂量 40.0 Gy, 每周 5 d, 20 d 完成。结果显示新

辅助放化疗+手术组术后病理完全缓解率为 43.2%, 并获得了更好的 OS (100.1 个月 vs. 66.5 个月) 以及无病生存期 (disease-free survival, DFS) (100.1 个月 vs. 41.7 个月)。中位随访 51.9 个月后, 新辅助放化疗+手术组中有 33.7% 患者复发, 局部复发占 9.8%, 单纯远处复发占 19.6%, 局部和远处同时复发占 4.3%。其中吻合口复发占 2.2%, 区域淋巴结占 12%, 锁骨上淋巴结 7.6%, 主动脉旁

表 1 食管鳞癌术后随访方案

方案	随访方案内容
A (局部)	①病史; ②体格检查; ③肿瘤标志物 (CEA, CA19-9, CA24-2, CA72-4 和 SCC); ④检查项目: 胸部增强 CT+颈部、上腹部增强 CT (优选) 或颈部、腹部超声; 内镜 (碘染色、活检) 检查 (优选) 或上消化道造影
B (全身)	方案 A (局部)+检查项目: 头颅增强 MRI, 全身骨扫描; 或: ①病史; ②体格检查; ③肿瘤标志物; ④全身 PET-CT 检查
C (非必要)	内镜超声 (EUS); 经皮穿刺活检; 淋巴结活检及浅表肿物活检; 体腔积液细胞学检查; 胸腔镜; 纵隔镜; 纤维支气管镜

*全身方案的选择有全身 PET-CT 或全身分开复查, 应考虑患者的经济情况、意愿等因素; CEA: 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen); CA19-9: 癌抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9); CA24-2: 癌抗原 24-2 (carbohydrate antigen 24-2); CA72-4: 癌抗原 72-4 (carbohydrate antigen 72-4); SCC: 鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen); MRI: 磁共振成像 (magnetic resonance imaging); PET-CT: 正电子发射断层扫描-计算机断层扫描 (positron emission tomography-computed tomography)

表 2 各类根治性术后患者的随访建议

分类	时间频率	随访项目
Tis/T1a (内镜下切除/消融)	第 1~2 年: 每 3~6 个月随访 1 次 第 3~5 年: 每 6~12 个月随访 1 次 此后每年随访 1 次	方案 A
Tis/T1a (食管切除)	每 1 年随访 1 次	每年 1 次全身健康查体+胃镜
T1b~T4、N-/+(新辅助放化疗+手术) (按手术时间计算)	第 1~3 年: 每 6 个月随访 1 次 第 4 年后: 每年随访 1 次	每年第 1 个 6 个月方案 A 每年第 2 个 6 个月方案 B 方案 B
T1b~T4、N+[手术+辅助(放)化疗]	第 1~2 年: 每 6 个月随访 1 次 第 3 年后: 每年随访 1 次	每年第 1 个 6 个月方案 A 每年第 2 个 6 个月方案 B 方案 B
T1b~T4、N+ (单纯手术)	第 1~2 年: 每 3 个月随访 1 次 第 3~4 年: 每 6 个月随访 1 次 第 5 年后: 每 1 年随访 1 次	每年第 1、3 个 3 个月方案 A 每年第 2、4 个 3 个月方案 B 每年第 1 个 6 个月方案 A 每年第 2 个 6 个月方案 B 方案 B
T1b~T4、N0 (单纯手术)	第 1~3 年: 每 6 个月随访 1 次 第 4 年后: 每年随访 1 次	每年第 1 个 6 个月方案 A 每年第 2 个 6 个月方案 B 方案 B

各类随访病情变化或必要时可加做方案 C



表 3 各项新辅助放化疗+手术研究中患者术后复发模式 (%)

研究	例数	局部				远处					
		吻合口	区域淋巴结			其它	肺	骨	肝	脑	其它
			纵隔	颈部/锁骨上	腹部						
NEOCRTEC5010 ^[17-18]	184	2.2	—	12.0 [*]	—	11.9 ^a	7.6	0.5	3.8	2.2	3.8 ^b
CROSS ^[19-20]	213	2.8	7.0	4.2	3.8	10.8 ^c	—	—	28.6 ^{&}	—	—
冯卓 ^[21]	275	8.0	25.8	14.2	5.1	6.2 ^d	12.0	5.1	5.8	0.7	9.1 ^e
FFCD9102 ^[22]	130	—	—	33.6 [#]	—	—	—	—	39.1 ^{&}	—	—
Klevebro ^[23]	44	—	—	新辅助化疗局部复发率10.0 新辅助放化疗局部复发率17.0							

“—”表示研究中未统计；a：主动脉旁4.3%，锁骨上7.6%；b：胸膜2.2%，肾上腺1.6%；c：主动脉旁6.6%，腹膜4.2%；d：残胃1.09%，非区域淋巴结5.09%；e：肾0.73%，胸膜3.27%，腹膜0.73%，肾上腺1.82%，皮下1.82%，胸壁0.73%；*区域淋巴结；#局部复发率；&远处复发率

表 4 各项手术+术后辅助（放）化疗研究中患者术后复发模式 (%)

研究	例数	局部				远处					
		吻合口	区域淋巴结			其它	肺	骨	肝	脑	其它
			纵隔	颈部/锁骨上	腹部						
Bédard ^[24]	23	4.3	8.7	—	—	—	—	17.4	21.7	8.7	21.7 ^a
JCOG9204 ^[26]	120	—	10.0	6.7	5.0	—	5.8	10.0	6.7	—	6.7
Chen ^[27]	140 ^b	—	10.7 [*]	8.6	10.7	2.1 ^d	—	—	30.0 [#]	—	—
	164 ^c	—	11.0 [*]	4.3	7.9	1.2 ^d	—	—	20.1 [#]	—	—

“—”表示研究中未统计；a：肺+胸膜 21.7%；b：放疗组 140 例；c：放化疗组 164 例；d：食管床 1.2%；*中上纵隔；#远处复发率

表 5 各项单纯手术研究中患者术后复发模式 (%)

研究	例数	局部				远处					
		吻合口	区域淋巴结			其它	肺	骨	肝	脑	其它
			纵隔	颈部/锁骨上	腹部						
NEOCRTEC 5010 ^[17-18]	227	6.2	20.3 [*]	—	—	12.8 ^a	10.1	5.7	4.8	2.2	4.0 ^b
CROSS ^[19-20]	161	8.7	20.5	4.3	—	6.9	24.3 ^c	35.4 [#]	—	—	—
Bédard ^[24]	20	15.0	20.0	—	—	—	—	15.0	25.0	0.0	20.0
JCOG9204 ^[26]	122	—	24.6	13.9	—	7.4	4.0	0.8	9.0	—	10.7
Chiu ^[28]	44	13.6	—	2.3	—	4.6	9.1 ^d	2.3	4.6	2.3	—
Lu ^[29]	164	1.2	17.7	4.3	0.6	—	1.2	1.8	1.8	—	0.6 ^e

—表示研究中未统计；a：主动脉旁 3.1%，锁骨上 9.7%；b：胸膜 3.1%，肾上腺 0.9%；c：主动脉旁 10.6%，腹膜 13.7%；d：气管旁；e：皮肤或软组织；*区域淋巴结；#远处复发率

4.3%，肺转移 7.6%，骨转移 0.5%，肝转移 3.8%，脑转移 2.2%，胸膜转移 2.2%，肾上腺转移 1.6%。

表 3 总结了国内外研究新辅助放化疗+手术食管癌患者术后复发转移部位，可见在较大样本临床研究中如中国 NEOCRTEC5010、荷兰 CROSS 研究中，中位 DFS 约为 3 年，即大多数患者复发主要集

中于手术后的前 3 年。故本共识推荐第 1~3 年需更严密的复查，以便及时检出复发病灶。上述研究亦提示术后脑转移、骨转移发生概率均较低，故推荐包含头颅、全身骨头的全身方案 B 每年进行 1 次即可。

推荐：对行新辅助放化疗+手术的 T1b~T4、N-/+食管鳞癌患者，（1）第 1~3 年，每 6 个月

随访1次, 每年第1个6个月方案A, 每年第2个6个月方案B; (2) 第4年后, 每年随访1次, 方案B。

4.4 T1b~T4、N+ (手术+辅助化学治疗/放射治疗和化学治疗)

NCCN指南推荐对于肿瘤完全切除、病理分期T3或T4期食管癌患者, 无论淋巴结是否阳性, 如果未接受新辅助治疗, 则需行术后辅助治疗以改善结局, 对一些病理分期为T2N0的高风险患者亦建议行术后辅助治疗。

一项回顾性研究^[24]比较了下述两组患者的结局: 一组23例单纯食管切除术后、淋巴结阳性、接受了术后放化疗(同步或序贯放疗+顺铂+5-FU±表柔比星), 另一组20例类似患者术后未接受进一步治疗。结果发现, 术后治疗组的局部复发率更低(13% vs. 35%), 中位OS更长(48个月 vs. 14个月)。其中手术+术后放化疗组中患者吻合口复发率为4.35%, 纵隔淋巴结复发为8.7%, 远处复发转移中肝转移为17.39%, 骨转移为21.74%, 脑转移为8.7%, 肺+胸膜转移占21.74%。

日本一项试验(JCOG9907)^[25]显示了新辅助化学治疗(化疗)较术后辅助化疗的优势: 330例临床Ⅱ期或Ⅲ期的胸段食管鳞癌患者被随机分配至术前或术后辅助化疗组, 接受每周期21 d、共2周期的顺铂(80 mg/m², D1)+5-FU(800 mg/m², D1、D4)治疗。结果显示术前化疗组的5年无进展生存率显著更高(44% vs. 39%), 故而相对于新辅助放化疗后手术的患者, 选择手术+辅助放化疗的患者, 治疗后需要更严密的随访。

日本另外一项研究(JCOG9204)^[26]纳入了242例患者, 随机分为手术+辅助化疗以及单纯手术组。结果显示手术+辅助化疗组的5年无进展生存率为55%, 而单纯手术组为45%, 且在淋巴结转移亚组中差异显著。在随访中观察到手术+辅助化疗组纵隔淋巴结复发占10%, 颈部淋巴结占6.67%, 腹部淋巴结占5%, 远处复发转移中肺转移占5.83%, 肝转移占10%, 骨转移占6.67%, 其它远处转移占6.67%。

表4总结了国内外研究中手术+术后辅助(放)化疗食管癌患者术后复发转移部位。依据JCOG9907研究, 手术+辅助化疗患者比新辅助+手术患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)更短, 约为2年, 故本共识推荐手术+辅助(放)化疗患者在第1~2年内需更密切的复查。

推荐: 对行手术+辅助化疗/放化疗的

T1b~T4、N+食管鳞癌患者, (1) 第1~2年, 每6个月随访1次, 每年第1个6个月方案A, 每年第2个6个月方案B; (2) 第3年后, 每年随访1次, 方案B。

4.5 T1b~T4、N+ (单纯手术)

对于一些根治性术后的食管鳞癌患者, 因各种原因最终没有进行术后辅助治疗, 其复发转移模式究竟如何? 以下我们参照上述荷兰CROSS、中国NEOCRTEC5010、日本JCOG9204研究中单纯手术组数据进行阐述。

在荷兰CROSS研究^[19-20]中, 中位随访84.1个月时, 单纯手术组中位OS为24个月。在最短随访24个月(中位数为45个月)后, 单纯手术组的总体复发率为58%。其中局部复发主要为吻合口8.7%, 纵隔淋巴结20.5%, 锁骨上淋巴结4.3%, 腹部淋巴结6.9%, 主动脉旁10.6%, 腹膜13.7%; 而血行转移复发为35.4%。

在中国NEOCRTEC5010研究^[17-18]中, 单纯手术组复发率为45.8%, 其中局部复发占14.1%, 单纯远处复发占23.3%, 局部和远处同时复发占8.4%。其中吻合口复发占6.2%, 区域淋巴结占20.3%, 锁骨上淋巴结占9.7%, 主动脉旁占3.1%, 肺转移占10.1%, 骨转移占5.7%, 肝转移占4.8%, 脑转移占2.2%, 胸膜转移占3.1%, 肾上腺转移占0.9%。

Bédard等^[24]的回顾性研究对比了淋巴结阳性患者单纯手术以及手术+术后放化疗的术后复发情况, 其中单纯手术组20例患者中吻合口复发占15%, 纵隔淋巴结复发占20%; 远处复发转移中骨转移占15%, 肝转移占25%, 肺+胸膜转移占20%。

而在日本JCOG9204研究中随访发现单纯手术组纵隔淋巴结复发占24.5%, 颈部淋巴结占13.93%, 腹部淋巴结占7.38%; 远处转移中肺转移占4.2%, 肝转移占9.02%, 骨转移占0.82%, 其它远处转移占10.66%。

表5总结了国内外研究中食管癌患者单纯根治性术后复发转移部位, 可见单纯手术患者术后各部位复发率均较新辅助放化疗+手术以及手术+术后辅助(放)化疗患者高, 故本共识推荐单纯手术患者需要更严密的随访, 尤其是淋巴结阳性患者。

推荐: 对行单纯手术的T1b~T4、N+患者, (1) 第1~2年, 每3个月随访1次, 每年第1、3个3个月方案A, 每年第2、4个3个月方案B; (2) 第3~4年, 每6个月随访1次, 每年第1个6个月方案A, 每年第2个6个月方案B; (3) 第5年后, 每年随访1次, 方案B。

4.6 T1b~T4、N0 (单纯手术)

针对 T1b~T4、N0 单纯手术患者的复发转移研究较少。参照日本 JCOG9204 研究^[26]数据,单纯手术患者组中淋巴结状态与患者预后、复发转移状况密切相关。该研究的淋巴结阴性患者中,单纯手术组的 5 年无病生存率为 76%,而术后辅助化疗组为 70%,差异无统计学意义($P=0.433$),其复发转移较晚,与 CROSS 研究以及 NEOCRTEC5010 研究新辅助放化疗+手术组类似,因此随访策略参照上述“T1b~T4、N-/+(新辅助放化疗+手术)”。

推荐: 对行单纯手术的 T1b~T4、N0 的食管鳞癌患者, (1) 第 1~3 年, 每 6 个月随访 1 次, 每年第 1 个 6 个月方案 A, 每年第 2 个 6 个月方案 B; (2) 第 4 年后, 每年随访 1 次, 方案 B。

5 总结与展望

此共识仅针对食管鳞癌根治术后无症状患者,患者在随访期间出现的任何不适都应及时就诊,以免延误病情。有研究^[4]显示,食管鳞癌患者血浆 ctDNA 水平显著高于健康对照者,其在 TNM 晚期及发生淋巴结转移患者中显著升高,且术前高甲基化 ctDNA 的存在预示着食管鳞癌患者 DFS 较短。在肿瘤复发及患者生存预测的研究中,ctDNA 的水平变化可预测肿瘤的复发以及患者的生存情况^[30],可能具备分子标志物的潜力,但还需要扩大样本进一步进行分析研究。故本共识尚不推荐常规检测食管鳞癌患者 ctDNA。

潜在可治愈的食管鳞癌患者,通过放化疗、手术、免疫治疗后,仍然可能有在局部或者远处的所谓的微小残留病灶(minimal residual cancer, MRD),这些 MRD 可能成为局部或者远处复发的起点,且可通过高敏感分子方法被检测出来。被检测出来的 MRD 细胞通常称为播散性肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTC),但是目前对于 DTC 的检测手段尚不成熟,且缺乏较大样本研究结果揭示 MRD 与食管鳞癌患者复发以及预后相关性^[31],故本共识亦不常规推荐监测患者 MRD。

随着近年来免疫治疗临床研究的开展,新辅助化疗+免疫治疗+根治性术后患者可获得较高的病理缓解率^[32-33],且 2021 年 CSCO 指南推荐术后辅助免疫治疗应用于新辅助放化疗+根治性术后食管癌患者^[34]。但目前涉及食管鳞癌围术期免疫治疗的患者根治性术后复发转移模式尚不明确,故本共识暂不讨论。

在随访中若发现病情进展,则按病情需要进一

步检查治疗。我们也期待有更多的临床研究结果,尤其是国内的数据,来进一步完善术后随访策略,最终转化为患者的生存获益。

免责声明: 本文中公布的临床实践专家共识内容由专家组成员依据现有医学证据及实践经验共同讨论形成,以帮助相关人员做出术后随访策略提供参考。其中的内容可能不够全面或不够充分。医学知识发展迅速,在本共识产生到发表期间均可能出现新的证据,而这些可能并没有体现在本共识中。专家组对因使用本共识内容而造成的或与之相关的任何人身伤害或财产损失,或任何错误或遗漏不承担任何责任。

利益冲突: 无。

特别顾问: 赫捷(中国医学科学院肿瘤医院)

特邀专家: 戎铁华(中山大学附属肿瘤医院)、余志廉(福建省肿瘤医院)、张逊(天津市胸科医院)、高树庚(中国医学科学院肿瘤医院)、支修益(首都医科大学宣武医院)、姜格宁(上海市肺科医院)、何建行(广州医科大学附属第一医院)、刘伦旭(四川大学华西医院)

执笔专家: 卢笛(南方医科大学南方医院)、麦世杰(南方医科大学南方医院)、冯思阳(南方医科大学南方医院)

问题提出及讨论专家(按姓氏笔画排序): 王磊(空军军医大学唐都医院)、石岩(浙江大学医学院附属第一医院)、田单(广东省人民医院)、刘曦光(南方医科大学南方医院)、冷雪峰(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院)、汪灏(复旦大学附属中山医院)、张玉前(浙江大学医学院附属第一医院)、张亚杰(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、林济红(福建医科大学附属协和医院)、赵泽锐(中山大学附属肿瘤医院)、钱杰坤(福建医科大学附属协和医院)、高磊(福建医科大学附属协和医院)、董晓颖(南方医科大学南方医院)、翟坚学(南方医科大学南方医院)

审稿专家(按姓氏笔画排序): 于修义(厦门大学附属第一医院)、马金山(新疆维吾尔自治区人民医院)、马海涛(苏州大学附属第一医院)、王光锁(深圳市人民医院)、王述民(中国人民解放军北部战区总医院)、王继勇(广州中医药大学第一附属医院)、王群(复旦大学附属中山医院)、王镇(中国医学科学院肿瘤医院)、车国卫(四川大学华西医院)、方文涛(上海市胸科医院)、龙浩(中山大学附属肿瘤医院)、田辉(山东大学齐鲁医院)、付向宁(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、匡裕康(江西省肿瘤医院)、乔贵宾(广东省人

民医院)、刘阳(中国人民解放军总医院)、刘建阳(吉林省肿瘤医院)、闫小龙(空军军医大学唐都医院)、闫天生(北京中医药大学东方医院)、许林(江苏省肿瘤医院)、许顺(中国医科大学附属第一医院)、孙大强(天津市胸科医院)、孙伟(新疆医科大学附属肿瘤医院)、牟巨伟(中国医学科学院肿瘤医院)、李少民(西安交通大学第二附属医院)、李庆新(中国人民解放军联勤保障部队第940医院)、李卓毅(广州医科大学附属第一医院)、李单青(北京协和医院)、李强(四川省肿瘤医院)、杨弘(中山大学附属肿瘤医院)、杨林(深圳市人民医院)、杨跃(北京大学肿瘤医院)、肖高明(湖南省肿瘤医院)、吴庆琛(重庆医科大学附属第一医院)、佟倜(吉林大学第二医院)、闫家新(陆军军医大学新桥医院)、张力为(新疆医科大学第一附属医院)、张兰军(中山大学附属肿瘤医院)、张合林(河北医科大学第二医院)、张鹏(天津医科大学总医院)、陈汉章(广州医科大学附属第一医院)、陈克能(北京大学肿瘤医院)、陈和忠(上海长海医院(海军军医大学第一附属医院))、陈亮(江苏省人民医院)、陈海泉(复旦大学附属肿瘤医院)、陈铭伍(广西医科大学第一附属医院)、陈锋夏(海南省人民医院)、罗红鹤(中山大学附属第一医院)、周明(广州医科大学附属肿瘤医院)、赵珩(上海市胸科医院)、赵晓菁(上海交通大学医学院附属仁济医院)、赵健(广州医科大学附属肿瘤医院)、胡杨(四川大学华西医院)、钟文昭(广东省人民医院)、饶旭光(广州医科大学附属肿瘤医院)、姜杰(厦门大学附属第一医院)、姜涛(空军军医大学唐都医院)、顾春东(大连医科大学附属第一医院)、徐昊(哈尔滨医科大学附属第二医院)、高文(复旦大学附属华东医院)、郭天兴(福建省立医院)、郭占林(内蒙古医科大学附属医院)、黄云超(云南省肿瘤医院)、黄立军(空军军医大学唐都医院)、黄志勇(南方医科大学南方医院)、曹庆东(中山大学附属第五医院)、崔键(哈尔滨医科大学附属第四医院)、矫文捷(青岛大学附属医院)、蒋仲敏(山东省千佛山医院)、韩育宁(宁夏医科大学总医院)、蔡瑞君(南方医科大学南方医院)、谭锋维(中国医学科学院肿瘤医院)、谭群友(陆军军医大学大坪医院)、熊刚(南方医科大学南方医院)、潘小杰(福建省立医院)、薛奇(中国医学科学院肿瘤医院)、薛涛(东南大学附属中大医院)

参考文献

- 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(3): 209-249.

- Bagaria B, Sood S, Sharma R, *et al.* Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis). *Cancer Biol Med*, 2013, 10(3): 148-157.
- Iwasaki Y, Arai K, Katayanagi S, *et al.* Biomarkers for neoplasms in digestive organs. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004, 31(7): 1015-1020.
- Yang W, Han Y, Zhao X, *et al.* Advances in prognostic biomarkers for esophageal cancer. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(2): 109-119.
- Jing JX, Wang Y, Xu XQ, *et al.* Tumor markers for diagnosis, monitoring of recurrence and prognosis in patients with upper gastrointestinal tract cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23): 10267-10272.
- Wadhwa R, Taketa T, Correa AM, *et al.* Incidence of brain metastases after trimodality therapy in patients with esophageal or gastroesophageal cancer: Implications for screening and surveillance. *Oncology*, 2013, 85(4): 204-207.
- Betancourt Cuellar SL, Palacio DP, Wu CC, *et al.* 18 FDG-PET/CT is useful in the follow-up of surgically treated patients with oesophageal adenocarcinoma. *Br J Radiol*, 2018, 91(1082): 20170341.
- Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, *et al.* Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: Part 1. *Esophagus*, 2019, 16(1): 1-24.
- Kudou M, Shiozaki A, Fujiwara H, *et al.* Efficacy of PET-CT in the diagnosis and treatment of recurrence after esophageal cancer surgery. *Anticancer Res*, 2016, 36(10): 5473-5480.
- Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, *et al.* Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: Part 2. *Esophagus*, 2019, 16(1): 25-43.
- 马丹, 杨帆, 廖专, 等. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年, 北京). *胃肠病学*, 2015, 35(4): 220-240.
- Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, *et al.* Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 544-551.
- Pech O, Behrens A, May A, *et al.* Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*, 2008, 57(9): 1200-1206.
- Nakagawa K, Koike T, Iijima K, *et al.* Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(3): 348-356.
- Pech O, Bollschweiler E, Manner H, *et al.* Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*, 2011, 254(1): 67-72.
- Das A, Singh V, Fleischer DE, *et al.* A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: An analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(6): 1340-1345.
- 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 Clin Oncol*, 2018, 36(27): 2796-2803.
- 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. *Eur J Cancer*, 2020, 138: 113-121.
- 19 Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, *et al*. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): 1090-1098.
- 20 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 Clin Oncol*, 2014, 32(5): 385-391.
- 21 冯卓. 行新辅助治疗联合手术的局部进展期食管鳞癌患者术后复发模式和生存分析, 郑州大学, 2019.
- 22 Bonnetain F, Bouché O, Michel P, *et al*. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol*, 2006, 17(5): 827-834.
- 23 Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, *et al*. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 660-667.
- 24 Bédard EL, Inculet RI, Malthaner RA, *et al*. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer*, 2001, 91(12): 2423-2430.
- 25 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(1): 68-74.
- 26 Ando N, Iizuka T, Ide H, *et al*. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4592-4596.
- 27 Chen J, Pan J, Liu J, *et al*. Postoperative radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(4): 671-677.
- 28 Chiu PW, Chan AC, Leung SF, *et al*. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: Early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(6): 794-802.
- 29 Lu J, Tao H, Song D, *et al*. Recurrence risk model for esophageal cancer after radical surgery. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(5): 549-555.
- 30 殷文明, 茅爱武, 姚辉, 等. 食管鳞状细胞癌血液中循环肿瘤DNA(ctDNA)含量的检测及其临床学意义. *中国地方病防治杂志* 2019, 34 (5): 492-493.
- 31 Sproll C, Fluegen G, Stoecklein NH. Minimal residual disease in head and neck cancer and esophageal cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1100: 55-82.
- 32 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(12): 3351-3359.
- 33 Mamdani, H. Schneider BJ, Abushahin LI, *et al*. Durvalumab following multimodality therapy for locally advanced esophageal and GEJ adenocarcinoma: Updated survival and early translational results from Big Ten Cancer Research Consortium Study. *J Clin Oncol*, 2020, 38(suppl): 4572.
- 34 Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, *et al*. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*, 2021, 384(13): 1191-1203.

收稿日期: 2021-12-21 修回日期: 2021-12-24

本文编辑: 刘雪梅