

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.020

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240715.1249.003\(2024-07-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240715.1249.003(2024-07-16))

新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性的相关因素分析

邓钰卿, 常 栋[△]

(首都医科大学附属北京友谊医院胸外科, 北京 100050)

[摘要] **目的** 探讨影响食管鳞癌新辅助免疫联合化疗治疗敏感性的相关因素。**方法** 回顾性分析 51 例食管鳞癌患者的临床资料, 根据治疗效果, 将 51 例患者分为新辅助免疫联合化疗治疗敏感组(29 例)和耐药组(22 例)。采用统计学方法, 分析影响新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性影响因素。**结果** 单因素分析结果显示, 敏感组和耐药组治疗后 CT 测算病灶深度比较, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。治疗前后病灶深度差比较, 差异有统计学意义($P = 0.002$)。敏感组内镜评估病理缓解患者占比较高, 与耐药组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。多因素分析结果显示, 内镜评估病理缓解程度($P = 0.042, 95\%CI: 1.096 \sim 161.519$)和病理淋巴结转移($P = 0.025, 95\%CI: 0.003 \sim 0.670$)是新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性的独立影响因素。同时, CT 测算的病灶浸润深度差 ≥ 0.750 cm 的患者对新辅助免疫联合化疗更敏感($AUC = 0.750$, 灵敏度为 41.4%, 特异度为 55.0%, $P = 0.002, 95\%CI: 0.618 \sim 0.882$)。**结论** 术前胸部 CT 测算病灶深度及内镜评估病理缓解程度可预测食管鳞癌患者对新辅助免疫联合化疗的敏感性, 为制订治疗方案提供参考, 但需扩大样本量深入研究各影响因素。

[关键词] 食管鳞癌; 新辅助免疫治疗; 敏感性; 肿瘤退缩; 病理缓解

[中图法分类号] R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)19-2992-05

Analysis on related factors of sensitivity in neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy for treating esophageal squamous cell carcinoma

DENG Yuqing, CHANG Dong[△]

(Department of Thoracic Surgery, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective** To explore the related factors affecting the sensitivity of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy for treating esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** The clinical data of 51 cases of ESCC were retrospectively analyzed. The patients were divided into the neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy sensitivity group ($n = 29$) and resistance group ($n = 22$) according to the treatment effects. The statistical methods were employed to analyze the factors affecting the sensitivity of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy for treating ESCC. **Results** The univariate analysis results showed that the lesion depth detected by CT after treatment had statistical difference between the sensitivity group and resistance group ($P < 0.001$). The lesion depth also had statistical difference before and after treatment ($P = 0.002$). The endoscopic evaluation showed that the proportion of the patients with pathological remission in the sensitivity group was higher than that in the resistance group with statistical difference ($P < 0.001$). The multivariate analysis results showed that degree of pathological remission ($P = 0.042, 95\%CI: 1.096 - 161.519$) and pathological lymph node metastasis ($P = 0.025, 95\%CI: 0.003 - 0.670$) evaluated by endoscopy were the independent influencing factors of the sensitivity to neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy. Meanwhile, the patients with tumor infiltration depth difference ≥ 0.750 cm measured by CT were more sensitive to the immunotherapy combined with chemotherapy ($AUC = 0.750$, sensitivity 41.4%, specificity 55.0%, $P = 0.002, 95\%CI: 0.618 - 0.882$). **Conclusion** Preoperative chest CT calculation of lesion depth and endoscopic assessment of pathological remission degree could predict the sensitivity of ESCC patients to neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy, which provides reference for formulating the treatment regimen, however, it is necessary to enlarge the sample size and further study the various influencing factors.

[Key words] esophageal cancer; neoadjuvant immunotherapy; sensitivity; tumor regression; pathological remission

食管癌是一种全球高发的恶性肿瘤,由于早期症状不明显,患者通常在就诊时已处于晚期,错失了进行微创手术的时机^[1-2]。尽管手术为核心、辅助放疗的综合治疗被广泛采用,但该方法对食管癌的治愈率并不理想^[3],其病死率居世界前列^[4]。新辅助治疗的目标是对可切除肿瘤的患者进行术前辅助治疗,期望在手术前实现肿瘤范围缩小及肿瘤分级,从而达到完全切除肿瘤、改善预后^[5-6]。近年来,以程序性死亡受体 1(PD-1)为代表的免疫治疗在食管鳞癌治疗中取得显著疗效^[7-8],然而,部分患者在接受新辅助免疫联合化疗时出现不同程度的肿瘤退缩或进展^[9],不同患者对新辅助免疫联合化疗的治疗敏感度存在显著差异,这为临床治疗决策带来一定难题。本文旨在分析影响新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性的相关因素,为确定食管癌免疫治疗的最佳适应证提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析了本院胸外科在 2020 年 1 月至 2023 年 7 月收治的 51 例进行新辅助免疫联合化疗治疗的食管鳞癌患者的资料。纳入标准包括接受术前新辅助免疫联合化疗治疗、经术前评估可切除病灶的食管鳞癌患者,符合美国癌症联合协会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)(第 8 版)TNM 分期的相关条件,无既往放疗、靶向治疗或激素治疗历史,且术前评估未发现重要器官存在严重器质性病变。所有患者均通过病理活检确诊为食管鳞癌并符合纳入标准。治疗方案为基于白蛋白紫杉醇和铂类的方案,并进行同步或巩固免疫治疗。根据 Becker 肿瘤退缩分级(TGR),1 级、2 级和 3 级的患者分别被归类为完全缓解(CR)组、部分缓解(PR)组和无明显缓解(NR)组。治疗后,CR 组 18 例患者、PR 组 11 例患者、NR 组 22 例患者。研究将 51 例患者分为新辅助免疫治疗联合化疗治疗敏感组(29 例,即 CR 和 PR 患者)和耐药组(22 例,即 NR 患者)。

1.2 方法

研究纳入的局部可切除食管鳞癌患者经过术前评估,病理分期包括 I ~ III B 期。所有患者接受新辅助信迪利单抗^[1-2]或卡瑞利珠单抗^[3-4]的免疫治疗联合白蛋白紫杉醇和铂类化疗,进行术前胸部 CT 和电子胃镜病理活检以评估治疗效果。手术方式包括开胸或腔镜下病灶切除,覆盖不同入路和淋巴结清扫方式。术后病理报告明确 TNM 分期和 Becker 肿瘤退缩分级。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 和 GraphPad Prism8.0 软件进行临床病理数据统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,

组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定检测指标的最佳截断值,并分析其与治疗敏感性的相关性。采用 logistic 回归分析确定新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性的相关影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征与食管鳞癌新辅助免疫联合化疗的单因素分析

敏感组和耐药组治疗后 CT 病灶深度比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。治疗前后病灶深度差比较,差异有统计学意义($P = 0.002$)。根据病灶病理浸润程度,敏感组 T1、T2 期患者占比较高,与耐药组比较差异有统计学意义($P = 0.001$)。敏感组有淋巴结转移患者占比较低,与耐药组比较,差异无统计学意义($P = 0.060$)。敏感组内镜评估病理缓解患者占比较高,与耐药组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

2.2 治疗后 CT 测算病灶深度及新辅助免疫联合化疗治疗前后 CT 测算病灶深度差的 ROC 曲线分析

新辅助免疫联合化疗治疗后,采用治疗前后病灶深度差及治疗后 CT 测算病灶深度,同时采用 ROC 曲线评估各指标对于治疗敏感性的诊断价值。ROC 曲线分析结果显示,治疗前后病灶深度差评估治疗敏感性的最佳截断值为 0.750 cm, AUC 为 0.750,灵敏度为 41.4%,特异度为 55.0%, $P = 0.002$,见图 1A。同时,治疗后 CT 测算病灶深度评估治疗敏感性的最佳截断值为 1.050 cm, AUC 为 0.796,灵敏度为 90.9%,特异度为 55.2%, $P < 0.001$,见图 1B。这表明残留病灶深度 ≤ 1.050 cm 的患者对新辅助免疫联合化疗治疗更敏感,而治疗前后病灶深度差 ≥ 0.750 cm 的患者也更为敏感。

2.3 临床病理特征对食管鳞癌新辅助免疫联合化疗治疗影响的多因素分析

本研究纳入了在单因素分析中 $P < 0.200$ 的因素进行多因素回归分析,包括年龄、治疗后 CT 测算残留病灶深度、治疗前后病灶深度差、病灶病理浸润程度、病理淋巴结转移、淋巴结异常情况、内镜评估病理缓解情况等。结果显示,病理淋巴结转移(95% CI: 0.003 ~ 0.670, $P = 0.025$)和内镜评估病理缓解情况(95% CI: 1.096 ~ 161.519, $P = 0.042$)是新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性的独立影响因素。结果显示,在内镜评估存在病理缓解的患者中,相较于不存在病理缓解的患者,具有更低的疾病发展风险($OR = 0.074$, 95% CI: 0.015 ~ 0.369)。提示内镜评估病理缓解情况和病理淋巴结转移在预测患者对新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性时具有关键

作用,为个性化治疗提供了关键的参考依据。见表 2。

表 1 患者临床病理学特征影响新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性的单因素分析

项目	敏感组(n=29)	耐药组(n=22)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.48±8.38	61.77±7.86	0.114
治疗前 CT 测算病灶深度[M(Q ₁ ,Q ₃),cm]	1.800(1.250,2.350)	1.750(1.400,2.250)	0.951
治疗后 CT 测算病灶深度[M(Q ₁ ,Q ₃),cm]	1.000(0.800,1.250)	1.550(1.175,2.025)	<0.001
治疗前后病灶深度差[M(Q ₁ ,Q ₃),cm]	0.500(0.250,1.150)	0.200(0.050,0.425)	0.002
病灶部位(n)			0.343
上中段	7	8	
下段	22	14	
病灶病理浸润程度(n)			
T1 期	16	4	0.001
T2 期	11	6	
T3 期	2	12	
病理淋巴结转移(n)			0.060
有	4	8	
无	25	14	
淋巴结异常情况(n)			0.115
有	12	14	
无	17	8	
内镜评估病理缓解(n)			<0.001
无	2	11	
有	27	11	

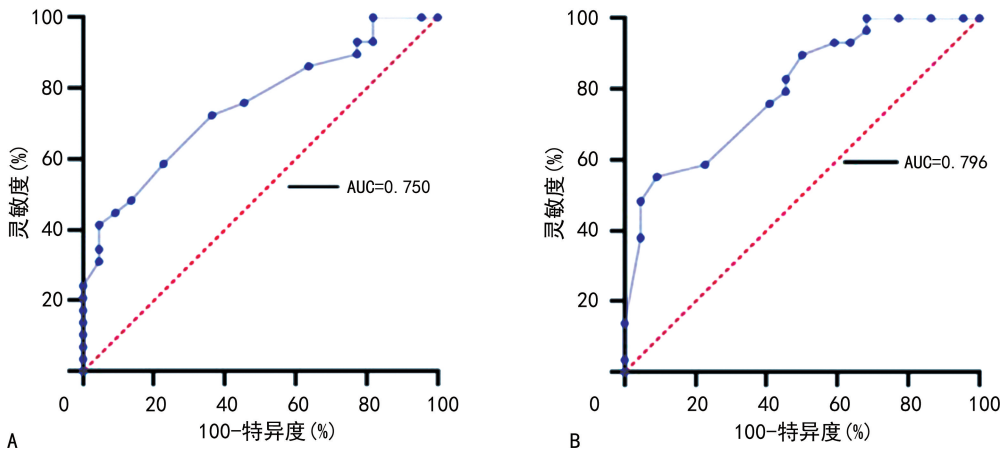


图 1 A:新辅助免疫联合化疗治疗前后病灶深度差评估治疗敏感性的 ROC 曲线;B:新辅助免疫联合化疗治疗后 CT 测算病灶深度评估治疗敏感性的 ROC 曲线。

图 1 新辅助免疫联合化疗治疗前后病灶深度差及治疗后 CT 测算病灶深度评估治疗敏感性的 ROC 曲线

表 2 患者临床病理学特征影响新辅助免疫联合化疗治疗食管鳞癌敏感性的多因素分析

项目	B	SE	Wald	P	95%CI
年龄	-0.026	0.068	1.143	0.706	0.854~1.113
治疗后 CT 测算病灶深度(cm)	-1.815	1.423	1.627	0.202	0.010~2.649
治疗前后病灶深度差(cm)	2.752	1.434	3.684	0.055	0.943~260.625
病灶病理浸润程度	-0.763	0.751	1.032	0.310	0.107~2.032
病理淋巴结转移	-3.116	1.386	5.056	0.025	0.003~0.670
淋巴结异常	-1.246	1.275	0.955	0.328	0.024~3.500
内镜评估病理缓解	2.588	1.274	4.129	0.042	1.096~161.519

3 讨 论

食管鳞状细胞癌占食管癌 90%^[10],其高发病率

及治疗效果不佳使其成为全球第 6 位致死癌症^[11]。传统的术前新辅助放化疗的病理完全缓解率仅为

30%~40%^[12],新辅助免疫联合化疗明显提升了总体生存率和病理缓解率^[13-14]。然而,新辅助免疫治疗联合化疗中存在肿瘤退缩差异,本研究旨在分析新辅助免疫联合化疗的敏感性及相关影响因素。

胸部 CT 在初步诊断食管癌中是关键的辅助工具,通过造影剂显影,可提高食管结构对比度^[15],通过胸部 CT 监测病灶变化可以有效预测食管鳞癌患者治疗疗效^[16]。本研究通过新辅助免疫联合化疗前后的 CT 测算,发现治疗后 CT 测算病灶深度($P < 0.001$)和治疗前后病灶深度差($P = 0.002$)对于治疗敏感性有影响。ROC 曲线验证了这两个指标对治疗敏感性具有一定程度的诊断价值,AUC 分别为 0.796 和 0.750。多因素分析未发现两个指标的统计学意义($P = 0.202$ 和 $P = 0.055$),可能由于研究样本量较小,需通过扩大样本量解决。通过 ROC 曲线分析发现,治疗前后病灶深度差 ≥ 0.750 cm 对新辅助免疫联合化疗的敏感性有更好的预测价值,为临床提供重要参考。

电子胃镜作为一种用于评估消化道系统疾病的内窥镜装置,为临床医师提供了详细、直观的观察食管病变的途径,包括食管黏膜状态、病变形态及范围。在必要时,电子胃镜可以在内窥镜的辅助下进行组织标本的取材,为病理学活检提供明确的诊断^[17-19]。本研究结果显示,敏感组内镜评估病理缓解占 93.1% (27/29),而治疗耐药组仅占 50.0% (11/22),差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析证实内镜评估病理缓解是治疗的保护因素,病理缓解风险较低($OR = 0.074, 95\%CI: 0.015 \sim 0.369$)。

本研究根据最新的食管鳞癌 TNM 分期将肿瘤浸润深度分为不同类型。通过评估病灶浸润程度可以有助于预测食管鳞癌治疗疗效^[20]。在敏感组中,以黏膜层浸润(T1 期)最多,占 55.2% (16/29),其次是肌层型(T2 期),占 37.9% (11/29)。而耐药组以 T3 期最多,占 54.5% (12/22)。单因素分析显示,病灶病理浸润对于评估治疗敏感性有一定影响($P = 0.001$),但多因素分析结果差异无统计学意义($95\%CI: 0.107 \sim 2.032, P = 0.310$)。可能原因为样本量较小导致结果不一致,强调未来需要扩大样本量验证这些变量对治疗敏感性的确切影响。食管鳞癌常伴有淋巴结转移,特别是 T1b 以上分期中纵隔淋巴结的转移率高达 30% 以上^[21]。纵隔淋巴结位于食管黏膜下层,使 T1b 食管肿瘤更易受到癌细胞浸润。食管鳞癌淋巴结转移通过复杂淋巴通路,不仅限于局部,还可引发远处淋巴结的转移灶^[22]。淋巴通路交叉复杂,淋巴结间通过多条淋巴管连接,形成多样性和广泛性的淋巴结转移。淋巴结转移与患者预后密切相关^[23-25]。本研究结果显示,病理淋巴结转移评估治疗敏感性的单因素分析无统计学意义($P = 0.060$),但多因素分析表明病理淋巴结转移是食管鳞癌新辅助免疫联合化疗敏感性的独立影响因素。无病理性淋巴结转移的

患者表现出更有效的治疗疗效,肿瘤降级现象显著,深入评估原发病灶及淋巴结的状态有助于预测患者对新辅助免疫联合化疗治疗的敏感性^[26]。未来研究需深入探讨原发病变浸润及病理淋巴结转移机制,以更好理解该过程并寻找更有效治疗策略,对个体化治疗方案有重要指导价值。

本研究明确了术前新辅助免疫联合化疗治疗对食管鳞癌的治疗效果预测具有一定指导意义,尤其在胸部 CT 和胃镜病理活检方面表现可行。然而,样本量相对较少,患者资料来源差异较大,可能存在信息偏倚,影响研究可靠性。未来研究需扩大样本量,进行更完整、系统的前瞻性研究以验证结论。进一步深入了解临床病理相关变量对治疗敏感性的具体影响机制,有助于揭示治疗效果的内在原因,为个体化治疗方案提供可靠依据。科学严谨的研究设计和充分的数据采集是确保研究结果准确性的关键。未来通过结合多项相关检查结果(如胸部 CT、电子内镜、超声内镜)有望更好地预测食管鳞癌新辅助免疫联合化疗治疗的敏感性,将更好地理解食管鳞癌治疗的复杂性,为临床实践提供更精准的指导。

参考文献

- [1] ISHIHARA R, ARIMA M, IIZUKA T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer[J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(4): 452-493.
- [2] WEN T, WANG W, CHEN X. Recent advances in esophageal squamous cell precancerous conditions: a review[J]. *Medicine*, 2022, 101(50): e32192.
- [3] KELLY R J. Emerging multimodality approaches to treat localized esophageal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(8): 1009-1014.
- [4] OKEREKE I C, WESTRA J, TYLER D, et al. Disparities in esophageal cancer care based on race: a national cancer database analysis[J]. *Dis Esophagus*, 2022, 35(6): doab083.
- [5] HUANG F L, YU S J. Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment[J]. *Asian J Surg*, 2018, 41(3): 210-215.
- [6] KOJIMA T, SHAH M A, 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.
- [7] WANG Z, SHAO C, WANG Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in surgically resectable esophageal cancer: a sys-

- tematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2022, 104:106767.
- [8] WATERS J K, REZNIK S I. Update on management of squamous cell esophageal cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(3):375-385.
- [9] SCHNEIDER P M, BALDUS S E, METZGER R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(5):684-692.
- [10] LENG X F, DAIKO H, HAN Y T, et al. Optimal preoperative neoadjuvant therapy for resectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1482(1):213-224.
- [11] ZHU H, MA X, YE T, et al. Esophageal cancer in China: practice and research in the new era [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(9):1741-1751.
- [12] LI Q, LIU T, DING Z. Neoadjuvant immunotherapy for resectable esophageal cancer: a review [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1051841.
- [13] SHAH M A, KENNEDY E B, ALARCON-ROZAS A E, et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7):1470-1491.
- [14] TEIXEIRA FARINHA H, DIGKLIA A, SCHIZAS D, et al. Immunotherapy for esophageal cancer: state-of-the art in 2021 [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3):554.
- [15] ENCINAS DE LA IGLESIA J, CORRAL DE LA CALLE M A, FERNÁNDEZ PÉREZ G C, et al. Esophageal cancer: anatomic particularities, staging, and imaging techniques [J]. *Radiologia*, 2016, 58(5):352-365.
- [16] CHANG W L, WANG W L, CHUNG T J, et al. Response evaluation with endoscopic ultrasound and computed tomography in esophageal squamous cell carcinoma treated by definitive chemoradiotherapy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(3):463-469.
- [17] DOMPER ARNAL M J, FERRÁNDEZ ARENAS Á, LANAS ARBELOA Á. Esophageal cancer: risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(26):7933-7943.
- [18] BOHLE W, KASPER M, ZOLLER W G. Prognostic relevance of serial endoscopic ultrasound after chemoradiation in esophageal cancer [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(10):1-8.
- [19] BOHLE W, KASPER M, ZOLLER W G. Different accuracy of endosonographic tumor staging after neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in esophageal cancer [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(7):2922-2928.
- [20] TANIYAMA Y, MURAKAMI K, YOSHIDA N, et al. Evaluating the effect of Neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer using the RECIST system with shorter-axis measurements: a retrospective multicenter study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1008.
- [21] PRENZEL K L, BOLLSCHWEILER E, SCHRÖDER W, et al. Prognostic relevance of skip metastases in esophageal cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(5):1662-1667.
- [22] BETANCOURT-CUELLAR S L, BENVENISTE M F K, PALACIO D P, et al. Esophageal cancer: tumor-node-metastasis staging [J]. *Radiol Clin North Am*, 2021, 59(2):219-229.
- [23] LI X Y, HUANG L S, YU S H, et al. Thoracic para-aortic lymph node recurrence in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matching analysis [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(36):13313-13320.
- [24] YUAN S, WEI C, WANG M, et al. Prognostic impact of examined lymph-node count for patients with esophageal cancer: development and validation prediction model [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):476.
- [25] CHANG W L, LIN F C, YEN C J, et al. Tumor length assessed by miniprobe endosonography can predict the survival of the advanced esophageal squamous cell carcinoma with stricture receiving concurrent chemoradiation [J]. *Dis Esophagus*, 2011, 24(8):590-595.
- [26] MIYATA H, TANAKA K, MAKINO T, et al. The impact of pathological tumor regression and nodal status on survival and systemic disease in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(8):2409-2417.