

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.001

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220825.1449.004.html\(2022-08-26\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220825.1449.004.html(2022-08-26))

食管癌非手术治疗患者临床特征及同步放化疗预后分析*

舒 兆, 刘彦希, 唐 琪, 张秉强[△]

(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

[摘要] 目的 分析食管癌非手术治疗患者临床特征,对比食管癌患者不同非手术治疗方式的疗效,为无法接受手术治疗的食管癌患者提供精准、高效的诊疗方案。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的确诊并接受非手术治疗的食管癌患者 166 例作为研究对象,按不同治疗方案分为同步放化疗组(103 例)和姑息治疗组(63 例),随访两组患者生存期及生存状态。**结果** 同步放化疗组患者白细胞、血红蛋白水平明显低于姑息治疗组,1、3、5 年生存率均明显高于姑息治疗组,生存时间明显长于姑息治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者血小板、血小板/淋巴细胞比值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。性别、吸烟史、饮酒史、临床分期、淋巴结转移、治疗方式为影响患者预后的主要影响因素,临床分期的影响最大(风险比 = 2.500,95% 可信区间:1.566~3.992, $P < 0.001$)。**结论** 对中晚期无法接受手术治疗的食管癌患者接受同步放化疗治疗的预后明显优于仅行姑息治疗患者。

[关键词] 食管癌;非手术治疗;同步放化疗;临床特征;预后

[中图分类号] R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)23-3961-05

Clinical characteristics and prognosis of concurrent chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer non-surgical treatment*

SHU Zhao, LIU Yanxi, TANG Qi, ZHANG Bingqiang[△]

(Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of the patients with esophageal cancer non-surgical treatment, and to compare the curative effects of different non-surgical treatment methods in the patients with esophageal cancer to provide a accurate and high efficiency diagnosis and treatment schemes for the patients with esophageal cancer unacceptable for surgical treatment. **Methods** A total of 166 patients with definitely diagnosed esophageal cancer and receiving non-surgical treatment in this hospital from January 2012 to December 2021 were selected as the study subjects and divided into the concurrent chemoradiotherapy group ($n=103$) and palliative treatment group ($n=63$) according to different treatment methods. Their survival periods and survival status in the two groups were followed up. **Results** The levels of white blood cells and hemoglobin in the concurrent chemoradiotherapy group were significantly lower than those in the palliative treatment group, the 1, 3, 5 year survival rates in the concurrent chemoradiotherapy group were significantly higher than those in the palliative treatment group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the platelets level and platelet/lymphocyte ratio (PLR) had no statistically significance between the two groups. The gender, smoking history, drinking history, clinical stage, lymph node metastasis and treatment methods were the main risk factors affecting the prognosis. The clinical stage had the greatest impact on the prognosis (hazard ratio = 2.500, 95% confidence interval: 1.566 - 3.992, $P < 0.001$). **Conclusion** The patients with middle and advanced esophageal cancer unacceptable for surgical treatment receive the concurrent chemoradiotherapy, the prognosis is significantly superior to that in the patients with only palliative treatment.

[Key words] esophageal cancer; non-surgical treatment; concurrent chemoradiotherapy; clinical characteristics; prognosis

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81703057)。 作者简介:舒兆(1992-),住院医师,在读硕士研究生,主要从事消化道肿瘤发病机制与临床治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhbinqiang@163.com。

食管癌是上消化道常见恶性肿瘤,较多见于胸中段^[1]。食管癌患者预后极差,5 年生存率仅为 20% 左右^[2]。根据全球癌症研究机构统计,2020 年全球约有 60 万食管癌新发病例和 54 万死亡病例^[3]。食管鳞状细胞癌是食管癌的主要病理类型,主要起源于食管鳞状内皮,由慢性炎症刺激所致的癌前病变进展而来,其发生、发展与烟草、酒精、饮食习惯等多种因素相关^[4-5]。由于解剖结构的特殊性,食管肌肉的伸张会掩盖肿瘤生长引发的吞咽困难,导致疾病常进展至侵入肌层或发生远处转移时才被发现^[6-7]。多数确诊患者已处于中晚期,主要采用非手术治疗为主,包括放化疗及姑息治疗等。本研究收集本院收治的确诊并接受非手术治疗的食管癌患者的临床资料,系统分析了食管癌非手术治疗患者临床特征,对比同步放化疗和姑息治疗的疗效,从而为食管癌非手术治疗方案的选择提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的食管癌患者 166 例作为研究对象,纳入标准:(1)符合 2020 年版《食管癌诊疗指南》相关诊断标准,并通过组织病理学检查确诊;(2)未接受食管癌根治术治疗;(3)无其他严重心、脑血管,以及肝、肾、肺等实质性脏器疾病。排除标准:(1)临床资料不完整或丢失者;(2)治疗中断或失访者。按不同治疗方案分为同步放化疗组(103 例)和姑息治疗组(63 例)。本研究经本院伦理委员会审批(批件号 2022-K163)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集两组患者基本临床信息,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、病理类型、临床分期、有无淋巴结转移、治疗方式,以及实验室检测指标,包括白细胞、血红蛋白、血小板、淋巴细胞,并计算血小板/淋巴细胞比值(PLR)等。

1.2.2 治疗方法

1.2.2.1 化疗方案

第 1 天给予紫杉醇注射液(规格 5 mL:30 mg)

75 mg/m² 或多西他赛注射液(规格 0.5 mL:20 mg) 75 mg/m² 静脉滴注,第 2 天给予奈达铂(规格 100 mg)80 mg/m² 静脉滴注,治疗 21 d 为 1 个周期,间隔 1 周后开始下 1 个周期,共治疗 2 个周期。

1.2.2.2 放疗方案

采用 Varian 公司 21EX 型直线加速器进行适形调强放疗,治疗前进行增强 CT 检查,由放疗医师勾画靶区,在勾画靶区过程中避开疑似胸腔积液、肺不张及血管结构区域。靶区以食管癌病灶上下外扩 3.0 cm 左右,前后外扩 0.5 cm 左右为准。放疗剂量为 56~66 Gy,对应 28~33 次,每周放疗 5 次,间隔 2 d 进行下 1 周放疗,共放疗 30~35 次,6~7 周完成放疗。

1.2.2.3 姑息治疗

未接受放化疗仅行食管支架置入术扩张狭窄食管、营养支持及对症治疗。

1.3 统计学处理

采用 R4.0.2 软件进行数据分析,满足正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示;计数资料以率表示,采用 t 检验、方差分析、 χ^2 检验等,采用双尾检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 R 语言“survival”包进行单因素 COX 模型分析,计算各指标与患者生存的关系,寻找相关危险因素。风险比(RR)代表指标的效应大小, $RR > 1$ 表示与生存时间负相关。采用 R 语言“survminer”包进行 Kaplan-Meier 生存分析,对比两组患者生存情况的差异。采用 R 语言“rms”包绘制患者临床信息相关列线图。根据上半部分标尺对每个临床信息进行评分,各指标评分之和为总分,对照下半部分标尺查询 1、3、5 年生存率。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、病理类型、临床分期、淋巴结转移、血小板、PLR 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。同步放化疗组患者白细胞、血红蛋白明显低于姑息治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	同步放化疗组($n=103$)	姑息治疗组($n=63$)	χ^2/t	P
性别[$n(\%)$]			0.009	0.923
男	84(81.55)	51(80.95)		
女	19(18.45)	12(19.05)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)			0.043	0.835
<60	26(25.24)	15(23.81)		
≥ 60	77(74.76)	48(76.19)		
吸烟史[$n(\%)$]			0.079	0.778
是	66(64.08)	39(61.90)		

续表 1 两组患者一般资料比较

项目	同步放化疗组(n=103)	姑息治疗组(n=63)	χ^2/t	P
否	37(35.92)	24(39.10)		
饮酒史[n(%)]			2.852	0.091
是	66(64.08)	32(50.79)		
否	37(35.92)	31(49.21)		
病理类型[n(%)]			1.000	0.317
鳞癌	96(93.20)	61(96.83)		
非鳞癌	7(6.80)	2(3.17)		
临床分期[n(%)]			2.834	0.092
I~II期	18(17.48)	18(28.57)		
III~IV期	85(82.52)	45(71.43)		
淋巴结转移[n(%)]			1.697	0.193
是	76(73.79)	52(82.54)		
否	27(26.21)	11(17.46)		
检验指标				
白细胞($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	6.66±2.59	7.86±4.03	2.289	0.023
血红蛋白($\bar{x}\pm s, g/L$)	127.56±17.07	121.81±18.14	1.984	0.049
血小板($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	229.28±89.98	230.20±91.13	0.064	0.949
PLR	186.79±110.79	216.70±153.47	1.454	0.148

2.2 临床特征、检验指标预后分析

性别、吸烟史、饮酒史、临床分期、治疗方式、淋巴结转移等为患者预后的主要影响因素。临床分期的影响最大(RR=2.500, 95%可信区间: 1.566~3.992, P<0.001), 见表2。男性患者1、3、5年生存率分别为47.41%、14.07%、5.19%, 女性患者1、3、5年生存率分别为74.19%、22.58%、16.13%。有吸烟史患者1、3、5年生存率分别为44.76%、14.29%、4.76%, 无吸烟史患者1、3、5年生存率分别为65.57%、18.03%、11.48%。有饮酒史患者1、3、5年生存率分别为45.92%、15.31%、6.12%, 无饮酒史患者1、3、5年生存率分别为61.76%、16.18%、8.82%。I、II期患者1、3、5年生存率分别为80.56%、27.77%、13.89%, III、IV期患者1、3、5年生存率分别为44.62%、12.31%、5.38%。无淋巴结转移患者1、3、5年生存率分别为78.95%、28.95%、10.53%, 有淋巴结转移患者1、3、5年生存率分别为44.53%、11.72%、6.25%。

表 2 临床特征单因素 COX 模型分析

临床特征	Z	P	RR	95%可信区间
性别	2.630	0.009	1.894	1.177~3.047
年龄	0.496	0.620	1.005	0.986~1.024
吸烟史	2.852	0.004	1.691	1.179~2.425
饮酒史	2.061	0.039	1.442	1.018~2.043
病理类型	-1.803	0.071	0.534	0.270~1.056
临床分期	3.837	<0.001	2.500	1.566~3.992
淋巴结转移	3.877	<0.001	2.445	1.556~3.841
治疗方式	2.257	0.024	1.497	1.054~2.126

续表 2 临床特征单因素 COX 模型分析

临床特征	Z	P	RR	95%可信区间
白细胞	2.635	0.008	1.058	1.015~1.103
血红蛋白	-1.354	0.176	0.993	0.983~1.003
血小板计数	0.551	0.582	1.001	0.999~1.002
PLR	1.515	0.130	1.001	1.000~1.002

2.3 不同治疗方式预后分析

同步放化疗组患者预后明显优于姑息治疗组患者。见图1。同步放化疗组患者1、3、5年生存率分别为58.25%、22.33%、15.65%, 生存时间1.17(0.917~1.830)年; 姑息治疗组患者1、3、5年生存率分别为42.86%、4.76%、1.59%, 生存时间0.75(0.667~1.170)年。

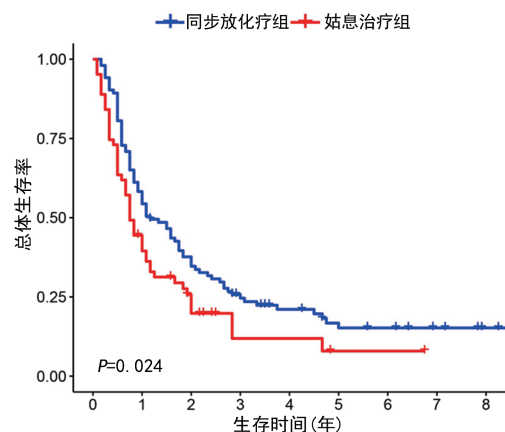


图 1 两组患者生存曲线图

2.4 临床资料相关列线图

通过对患者性别、吸烟史、饮酒史、临床分期、有无淋巴结转移等基础临床信息进行量化评分能有效评估患者 1、3、5 年生存率。临床资料相关列线图见图 2。

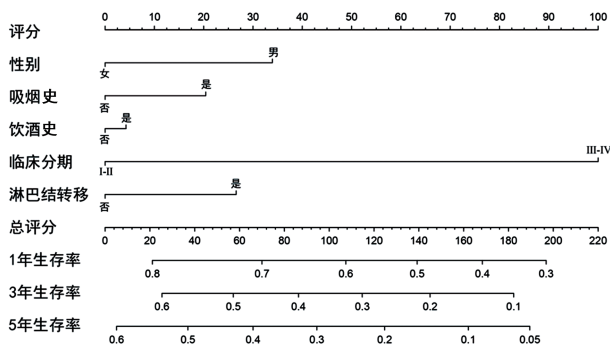


图 2 临床资料相关列线图

3 讨论

食管癌是一个全球性的健康问题,其发病率在过去的 40 年中快速上升^[8]。由于食管的解剖特点,食管癌常在确诊时已进展到晚期阶段^[9],导致大量患者无法接受手术治疗。因此,探讨非手术治疗方式对该类患者预后的影响并分析影响患者预后的主要风险因素具有重要临床意义。本研究收集本院收治的 166 例食管癌非手术治疗患者的临床资料,探讨影响食管癌非手术治疗患者预后的相关风险因素,并绘制食管癌非手术治疗患者临床资料相关列线图。对比接受同步放化疗和姑息治疗食管癌非手术治疗患者预后的差异。结果提示,同步放化疗仍为各种原因不能接受手术治疗晚期食管癌患者的标准治疗方案,与相关研究结果一致^[10-11]。

本研究发现,不同性别食管癌患者预后存在差异,女性患者预后明显优于男性患者。DRANKA-BOJAROWSKA 等^[12]研究表明,男性食管癌发病率是女性的 2~4 倍,可能与男性更常接触烟草、酒精等相关。临床分期对食管癌患者预后的影响最大,常被作为食管癌患者首次治疗方式的决定性因素^[13]。淋巴结转移是最重要的预后因素之一,通常表明结局较差。准确的淋巴结转移评估对早期食管癌患者做出治疗决策十分重要^[14]。此外,越来越多的证据表明,炎症和免疫反应之间的相互作用在恶性肿瘤的发生、增殖、进展、转移中均具有关键作用。炎症生物标志物,如中性粒细胞/淋巴细胞比值、PLR、单核细胞/淋巴细胞比值已被用于评估宿主抗肿瘤免疫应答并预测多种恶性肿瘤(包括食管鳞状细胞癌)患者的预后^[15]。PLR 是评价包括胃癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤等在内的多种恶性肿瘤患者预后的有效指标^[16-18],而本研究结果显示,PLR 对评估食管癌非手术治疗患者的预后并不敏感。

尽管多种治疗方式在不断发展,包括手术、放化疗和同步放化疗,但由于食管癌的高度侵袭性和低生存率,食管癌患者的预后仍然很差。常规疗法对患者

预后的有限改善促使人们寻找治疗食管癌的创新策略,特别是分子靶向治疗^[19]。PD-L1 作为一种人类癌症预测和预后的重要生物标志物已在多种肿瘤中得到全面研究,但 PD-1 的另一种配体——PD-L2 却受到较少的关注,有研究发现,在早期肿瘤中与 PD-L1 比较,PD-L2 表达更加频繁^[20]。有学者发现,干扰素诱导蛋白 6(IFI6)通过调节氧化还原稳态促进食管鳞癌细胞增殖和存活,因此,阻断 IFI6 是一种很有前景的食管鳞癌治疗策略^[21]。烟中的主要成分——尼古丁通过促进肿瘤细胞自我更新,增加实体瘤中肿瘤干细胞的比例,导致化疗耐药和肿瘤复发,在癌症的发生、发展中具有至关重要的作用^[22]。有研究明确了白细胞介素增强子结合因子(ILF2)的沉默可消除尼古丁诱导的食管癌细胞的自我更新和化疗耐药,揭示了 ILF2 在核 mRNA 输出中的新作用,并为治疗尼古丁诱导的食管癌化疗耐药提供了一种新的策略^[23]。

本研究也存在一些局限性,如为单中心研究,纳入的病例数较少,治疗方式相对单一等,尚有待进一步的大样本、多中心研究,从而获得更多治疗方式的横向比较。

参考文献

- [1] TAY S W, LI J W, FOCK K M. Diet and cancer of the esophagus and stomach[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(2):158-163.
- [2] GERGELIS K R, JETHWA K R, TRYGGESTAD E, et al. Proton beam radiotherapy for esophagus cancer: state of the art[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(11):7002-7010.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [4] SACHDEVA U M, SHIMONOSONO M, FLASHNER S, et al. Understanding the cellular origin and progression of esophageal cancer using esophageal organoids[J]. *Cancer Lett*, 2021, 509:39-52.
- [5] JAIN S, DHINGRA S. Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(2):99-109.
- [6] LAO-SIRIEIX P, FITZGERALD R C. Screening for oesophageal cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(5):278-287.
- [7] HUANG F L, YU S J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment[J]. *Asian J Surg*, 2018, 41(3):210-215.

- [8] VAUGHAN T L, FITZGERALD R C. Precision prevention of oesophageal adenocarcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4):243-248.
- [9] THRIFT A P. Global burden and epidemiology of Barrett oesophagus and oesophageal cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(6):432-443.
- [10] BOEKHOFF M R, DEFIZE I L, BORGGREVE A S, et al. CTV-to-PTV margin assessment for esophageal cancer radiotherapy based on an accumulated dose analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 161:16-22.
- [11] SONODA A, YOSHIDA N, SHIRAISHI S, et al. Total lesion glycolysis ratio in positron emission tomography/computed tomography images during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological tumor regression grade and prognosis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(1):167-174.
- [12] DRANKA-BOJAROWSKA D, LWENSKI A. Multiple primary cancers in patients treated for squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Pol Przegl Chir*, 2019, 91(5):51-57.
- [13] BORGGREVE A S, KINGMA B F, DOMRACHEV S A, et al. Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1434(1):192-209.
- [14] WU L, YANG X, CAO W, et al. Multiple level CT radiomics features preoperatively predict lymph node metastasis in esophageal cancer: a multicentre retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2020, 9:1548.
- [15] YAO Y, CAI C, SUN F, et al. A new index AGR-PLR score (APS) for patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical esophagectomy [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:6129-6139.
- [16] WANG H, DING Y, LI N, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in stage IV advanced gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:841.
- [17] HU Q, MAO W, WU T, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with sarcopenia risk in hospitalized renal cell carcinoma patients [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:736640.
- [18] REDDY J P, HEMANDEZ M, GUNTHER J R, et al. Pre-treatment neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are prognostic of progression in early stage classical Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(4):545-549.
- [19] SMYTH E C, LAGERGREN J, FITZGERALD R C, et al. Oesophageal cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17048.
- [20] OKADOME K, BABA Y, NOMOTO D, et al. Prognostic and clinical impact of PD-L2 and PD-L1 expression in a cohort of 437 oesophageal cancers [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(10):1535-1543.
- [21] LIU Z, GU S, LU T, et al. IFI6 depletion inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression through reactive oxygen species accumulation via mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):144.
- [22] NIMMAKAYALA R K, SESHACHARYULU P, LAKSHMANAN I, et al. Cigarette smoke induces stem cell features of pancreatic cancer cells via PAF1 [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3):892-908.
- [23] LI Y, WANG M, YANG M, et al. Nicotine-induced ILF2 facilitates nuclear mRNA export of pluripotency factors to promote stemness and chemoresistance in human esophageal cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13):3525-3538.

(收稿日期:2022-01-18 修回日期:2022-06-08)