

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.014

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220823.1618.004.html(2022-08-23)

性别对行根治性放化疗食管鳞状细胞癌患者预后的影响*

唐罗勇¹,黄珍珍¹,胡望远¹,张炎¹,杨洋^{2△}

(1.温州医科大学附属金华医院放疗科,浙江金华 321015;2.浙江省肿瘤医院胸部放疗科,杭州 310005)

[摘要] 目的 分析性别对行根治性放化疗食管鳞状细胞癌(ESCC)患者预后的影响。方法 选取 2013 年 1 月至 2018 年 6 月浙江省肿瘤医院收治的接受根治性放化疗的 ESCC 患者 405 例作为研究对象。利用倾向评分匹配法平衡男、女性患者的基线特征,采用 Kaplan-Meier 比较男、女性患者无进展生存期(PFS)和总体生存期(OS),采用 Cox 回归模型寻找预后影响因素。结果 405 例患者中男 311 例,女 94 例。女性患者中位 PFS(16.0 个月)、OS(26.6 个月)均优于男性(分别为 11.0、18.2 个月),倾向评分匹配后女性患者中位 PFS(16.0 个月)、OS(25.8 个月)仍优于男性(分别为 12.0、20.0 个月),差异均有统计学意义($P<0.05$)。性别是 PFS、OS 的独立预后因素(危害比=0.571、0.579,95%可信区间:0.421~0.774、0.428~0.783, $P<0.05$)。结论 在接受根治性放化疗的 ESCC 患者中女性患者生存率优于男性,性别是一个独立的预后影响因素。

[关键词] 性别;食管鳞状细胞癌;根治性放化疗;预后;倾向评分匹配**[中图分类号]** R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)23-4027-05

Impact of gender on prognosis of patients with esophageal squamous cell cancer treated by radical chemoradiotherapy*

TANG Luoyong¹,HUANG Zhenzhen¹,HU Wangyuan¹,ZHANG Yan¹,YANG Yang^{2△}

(1. Department of Radiotherapy, Affiliated Jinhua Hospital of Wenzhou Medical University, Jinhua, Zhejiang 321015, China; 2. Department of Thoracic Radiotherapy, Zhejiang Provincial Tumor Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310005, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the impact of gender on the prognosis of the patients with esophageal squamous cell cancer (ESCC) treated by radical chemoradiotherapy(DCRT). **Methods** A total of 405 cases of ESCC receiving radical chemoradiotherapy in Zhejiang Provincial Tumor Hospital from January 2013 to June 2018 were selected as the study subjects. The propensity score-matching analysis was used to balance the base line characteristics of male and female patients. The progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were compared between male and female patients by Kaplan-Meier method. The Cox regression model was employed to seek the influencing factors of prognosis. **Results** Among 405 cases of ESCC, there were 311 males and 94 females. In the female patients, the median PFS (16.0 months) and OS (26.6 months) were significantly superior to 11.0 months and 18.2 months in male patients, and the differences were statistically significant($P<0.05$). The gender was an independent prognostic factor for PFS and OS ($HR=0.571, 0.579, 95\%CI: 0.421-0.774, 0.428-0.783, P<0.05$). **Conclusion** In the patients with ESCC receiving radical chemoradiotherapy, the survival rate in the female patients is superior to the male patients, and the gender is an independent factor affecting the prognosis.

[Key words] gender; esophageal squamous cell carcinoma; radical chemoradiotherapy; prognosis; propensity score-matched

食管癌是我国五大恶性肿瘤之一,据 2014 年全国恶性肿瘤中分别为第 6、4 位^[1]。男、女性食管癌发病率存在显著差异,男性发病率是女性的 3~5 倍^[2-3],

* 基金项目:浙江省金华市科技局重点项目(2021-3-122)。 作者简介:唐罗勇(1991-),主治医师,硕士,主要从事肿瘤放疗的研究。

△ 通信作者, E-mail: yangyang@zjcc.org.cn。

两性的生活方式不同可能造成了这种差异,如男性更容易抽烟、喝酒,同时有研究表明,可能与性激素的差异具有一定关系^[4]。

目前,关于性别对食管癌预后的影响尚存在争议。部分回顾性研究已探讨了性别对食管癌患者预后的影响,但未能显示出性别与预后的相关性^[5];也有研究表明,性别对食管癌具有预后评估价值,并揭示了不同性别在预后上的差异^[2,6-8]。此外,有研究发现,性别在食管鳞状细胞癌(ESCC)中是一个独立的预后影响因素,而在食管腺癌中则不是^[7,9],表明性别对预后的影响与组织病理类型有关。然而,既往有关性别对预后评估价值的研究由于肿瘤分期、组织病理类型、肿瘤位置、治疗方式、治疗强度等预后相关混杂因素的调整不足而受到限制。对接受手术治疗的食管癌患者,一项回顾性队列研究表明,性别是食管癌手术患者的独立预后因素^[10]。然而,对接受根治性放化疗的 ESCC 患者,性别对其预后影响的研究仍然缺乏。本研究为回顾性队列研究,利用倾向评分匹配法对预后因素进行了调整,以探讨性别对接受根治性放化疗的 ESCC 患者预后评估的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月至 2018 年 6 月浙江省肿瘤医院收治的接受根治性放化疗的 ESCC 患者 405 例作为研究对象。纳入标准:(1)经病理检查证实为 ESCC;(2)接受根治性放化疗。排除标准:(1)腺癌或其他病理类型者;(2)远处转移性疾病患者;(3)接受姑息放疗或辅助放疗者;(4)功能状态评分者(PS)大于或等于 2 分者;(5)未能完成治疗者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

405 例患者均接受调强放疗,根据 CT、食管钡剂造影、内镜检查或正电子发射断层扫描显像确定原发肿瘤(GTV)和转移淋巴结(GTVnd)。临床靶区

(CTV)包括肿瘤 CTV(CTVt)和淋巴结 CTV(CTVnd)。CTVt 为 GTV 向周围外扩 0.5~1.0 cm 和向近段和远端外扩 2.5~3.0 cm;CTVnd 为 GTVnd 外扩 0.5~0.8 cm。在制订放疗计划时 CTV 外扩 0.5 cm 为计划靶区,给予处方剂量,接受了至少 50 Gy 的处方剂量。

1.2.2 观察指标

比较不同性别患者一般资料、无进展生存期(PFS)、总体生存期(OS)等。

1.2.3 随访

405 例患者随访时间为 58.0(37.8~91.3)个月,其中男性为 59.5(37.8~91.3)个月,女性为 59.2(40.0~84.8)个月。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,满足正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料以例数或百分比表示,采用 t 检验、 χ^2 检验等。采用 Kaplan-Meier 法构建存活曲线,通过 Log-rank 检验比较不同性别患者的差异。预后影响因素的多因素分析采用 Cox 回归模型。按 1:1 比例进行倾向评分匹配分析,包括年龄、肿瘤位置、T 分期、N 分期、TNM 分期(AJCC 第 6 版)、治疗方式(根治性放疗或根治性放化疗)和放疗剂量。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

405 例患者中男 311 例,女 94 例。男、女性患者年龄、肿瘤位置、T 分期、治疗方式分布不均衡,基线特征经倾向评分匹配后男、女性患者各 92 例纳入队列研究中。男、女性患者年龄、肿瘤位置、T 分期等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 男、女性患者一般资料比较

项目	原始数据				匹配数据			
	男($n=311$)	女($n=94$)	χ^2/t	P	男($n=92$)	女($n=92$)	χ^2/t	P
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$,岁]	67(41~88)	70(48~89)	11.078	0.001	70(49~85)	70.5(48~82)	0.022	0.883
肿瘤位置[$n(\%)$]			10.620	0.038			13.539	0.075
颈段	23(7.4)	9(9.5)			10(8.7)	8(10.9)		
上端	99(31.8)	40(42.5)			28(30.4)	40(43.5)		
中端	117(37.6)	35(37.2)			32(34.8)	34(37.0)		
下端	72(23.2)	10(10.6)			22(23.9)	10(10.9)		
T 分期[$n(\%)$]			9.748	0.021			3.955	0.266
T1	9(7.4)	7(7.4)			2(2.2)	6(6.5)		

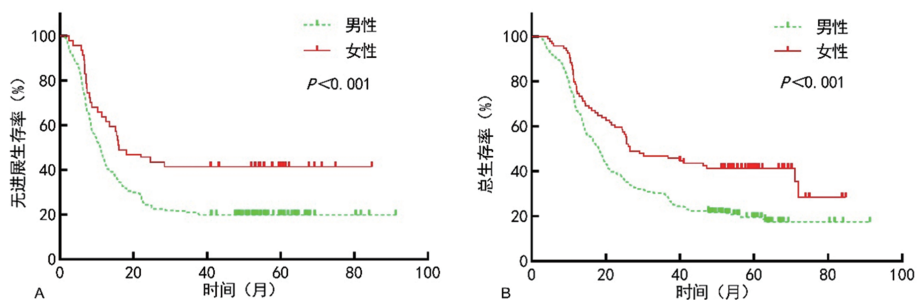
续表 1 男、女性患者一般资料比较

项目	原始数据				匹配数据			
	男(n=311)	女(n=94)	χ^2/t	P	男(n=92)	女(n=92)	χ^2/t	P
T2	58(18.6)	14(14.9)			20(21.7)	14(15.2)		
T3	217(69.8)	71(75.5)			66(71.7)	70(76.1)		
T4	27(8.7)	2(2.1)			4(4.3)	2(2.2)		
N分期[n(%)]			1.598	0.206			1.434	0.231
N0	43(13.8)	18(19.1)			12(13.0)	18(19.6)		
N1	268(86.2)	76(80.9)			80(87.0)	74(80.4)		
TNM分期[n(%)]			4.661	0.198			0.740	0.864
I	7(2.3)	2(2.1)			2(2.2)	2(2.2)		
II	73(23.5)	29(30.9)			28(30.4)	28(30.4)		
III	164(52.7)	51(54.3)			46(50.0)	50(54.3)		
VI	67(21.5)	12(12.8)			16(17.4)	12(13.0)		
治疗方式[n(%)]			6.484	0.011			0.783	0.376
放疗	107(34.4)	46(48.9)			50(54.3)	44(47.8)		
同步放化疗	204(65.6)	48(51.1)			42(45.7)	48(52.2)		
放疗剂量[M(P ₂₅ ,P ₇₅),Gy]	55(50~66)	56(50~60)	0.011	0.918	54(50~61)	56(50~60)	0.196	0.658

2.2 生存分析

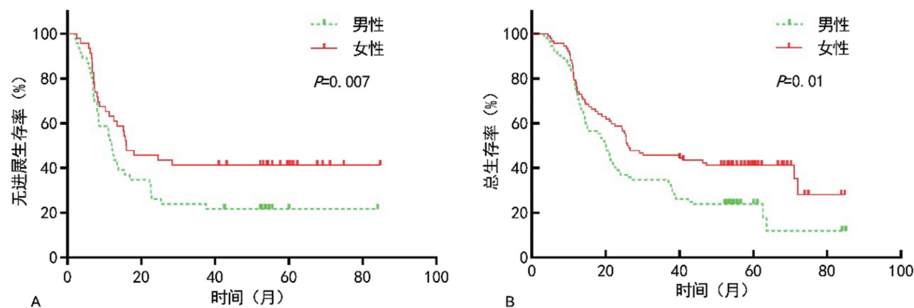
女性患者中位 PFS(16.0 个月)、OS(26.6 个月)均长于男性(分别为 11.0、18.2 个月),差异均有统计学意义 [$P < 0.001$, 危害比(HR) = 0.559、0.575, 95%CI: 0.417~0.749、0.430~0.767]; 女性患者 3、5 年 PFS 率分别为 41.5%、17.0%, 男性分别为

20.9%、7.4%; 女性 3、5 年 OS 率分别为 46.8%、18.1%, 男性分别为 29.9%、8.0%。见图 1。倾向评分匹配后女性中位 PFS(16.0 个月)、OS(25.8 个月)仍优于男性(分别为 12.0、20.0 个月),差异均有统计学意义 ($P = 0.007$ 、0.010, HR = 0.615、0.631, 95%CI: 0.432~0.877、0.444~0.897)。见图 2。



A: PFS; B: OS。

图 1 原始数据男、女性患者 PFS、OS 比较



A: PFS; B: OS。

图 2 匹配数据男、女性患者 PFS、OS 比较

2.3 预后分析

性别、TNM 分期是 PFS 及 OS 的独立预后因素。

年龄、肿瘤位置、放疗剂量等与预后无关。见表 2。

表 2 预后分析

变量	PFS				OS			
	HR	95%CI	χ^2	P	HR	95%CI	χ^2	P
性别	0.571	0.421~0.774	13.041	0.001	0.579	0.428~0.783	12.586	0.001
年龄	1.006	0.992~1.020	0.686	0.408	1.007	0.993~1.021	0.980	0.322
肿瘤位置	0.948	0.827~1.086	0.598	0.439	0.927	0.809~1.062	1.198	0.274
T 分期	1.140	0.911~1.426	1.302	0.254	1.136	0.908~1.421	1.25	0.264
N 分期	1.053	0.705~1.572	0.063	0.802	1.060	0.710~1.583	0.081	0.776
TNM 分期	1.292	1.043~1.601	5.476	0.019	1.315	1.061~1.630	6.235	0.013
放疗剂量	0.812	0.653~1.037	3.059	0.077	0.835	0.682~1.045	3.250	0.062
治疗方式	0.973	0.754~1.255	0.044	0.833	0.978	0.759~1.260	0.029	0.864

3 讨 论

ESCC 和食管腺癌是食管癌的两个主要组织亚型,在地理分布、人口学特征、危险因素和发病机制方面存在差异^[11]。在我国 ESCC 是主要亚型,因其预后不佳,给我国人民造成巨大的健康负担^[3]。对拒绝手术或不能切除的 ESCC 患者根治性放化疗是标准的治疗方法^[12]。然而,大多数接受根治性放化疗的患者最终复发并死于这种疾病^[13-14]。因此,确定哪些患者最有可能从根治性放化疗中受益,将有助于研究 ESCC 放射敏感性的生物学机制。

据统计,在我国所有的恶性肿瘤中女性患者存活率比男性高^[1],一些研究也评估了性别对食管癌患者预后的影响。一项基于监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库的研究结果表明,女性在 ESCC 中具有更好的存活率^[15]。来自瑞典的另一项研究表明,在 ESCC 中女性的全因死亡率较男性低^[7]。然而这两项研究均未报道有关治疗方式的详细临床信息。有研究发现,对 ESCC 术后患者而言,女性存活率比男性高^[8]。然而,目前尚缺乏性别对接受根治性放化疗的 ESCC 患者预后影响的研究。本研究结果显示,接受根治性放化疗的女性 ESCC 患者 PFS、OS 均优于男性,多因素分析表明性别是一个独立的预后影响因素。通过倾向评分匹配平衡了年龄、肿瘤位置、T 分期、治疗方式等因素后,女性患者仍保持了较好的 PFS 和 OS。表明接受根治性放化疗的女性 ESCC 患者预后优于男性。

但性别在 ESCC 中的预后意义应谨慎解释。有研究表明,在中国和美国的高加索患者中性别非独立预后影响因素^[16]。然而,该研究没有提供可能影响分析的变量和治疗方式的具体信息。因此,性别对 ESCC 患者预后的影响在不同民族和接受不同治疗的患

者不能一概而论。本研究对浙江省肿瘤医院接受根治性放化疗的 ESCC 患者进行了分析,为性别对 ESCC 预后的影响提供了新的证据。

造成这种差异的原因可能是女性 ESCC 患者对放疗相对敏感,但目前还没有得到充分的证明。一项针对新辅助放化疗后接受手术治疗的食管癌患者的回顾性研究或许可解释接受根治性放化疗的女性和男性患者不同预后,接受新辅助放化疗后女性患者病理完全缓解率高于男性(分别为 58%、47%),此外,男性复发的风险增加了 80%^[6]。以往的研究表明,雄激素可促进人食管鳞状癌细胞生长,雄激素受体激活可能促进 ESCC 的进展^[17]。雄激素水平与 ESCC 放疗患者预后的关系尚有待于进一步研究,需通过体内、外实验探讨雄激素影响 ESCC 放疗敏感性的机制。

本研究的优点在于样本量相对较大,同时直接评估了性别对接受根治性放化疗的 ESCC 患者预后的影响,并确定性别是 ESCC 放射敏感性的一个指标。本研究也有局限性,一方面无法获得有关生活方式因素、社会经济状况、放疗目标和其他预后风险的信息;另一方面回顾性和非随机设计限制了研究结果的外推强度。

综上所述,本研究发现在接受根治性放化疗的 ESCC 患者中,性别是一个独立的预后影响因素,女性患者预后优于男性,但尚需进一步探讨性别对 ESCC 患者预后影响的生物学机制。

参考文献

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer

- statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7):783-791.
- [2] 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.
- [3] THRIFT A P. Global burden and epidemiology of Barrett oesophagus and oesophageal cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(6):432-443.
- [4] SHAH M A, KENNEDY E B, CATENACCI D V, et al. Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23):2677-2694.
- [5] NAGARAJAN A, NUREJA B Y, RAVICHANDAR R, et al. Definitive chemoradiation in locally advanced inoperable esophageal cancer patients: retrospective analysis of different chemotherapy regimens in a tertiary cancer centre [J]. *J Clin Transl Res*, 2021, 7(6):733-738.
- [6] RPWSE P G, JAROSZEWSKI D E, THOMAS M, et al. Sex disparities after induction chemoradiotherapy and esophagogastrectomy for esophageal cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(4):1147-1152.
- [7] KAUPPILA J H, WAHLIN K, LAGERGREN P, et al. Sex differences in the prognosis after surgery for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(6):1284-1291.
- [8] VAN WORKUM F, SLAMAN A E, VAN BERGHE HENEGOUWEN M I, et al. Propensity score-matched analysis comparing minimally invasive ivor lewis versus minimally invasive mckeown esophagectomy [J]. *Ann Surg*, 2020, 271(1):128-133.
- [9] KAUPPILA J H, MATTSSON F, BRUSSELAERS N, et al. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(5):e021495.
- [10] SU X D, ZHANG X, XIE H J, et al. Younger women have a better prognosis among patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(5):872-879.
- [11] HARADA K, ROGERS J E, IWATSUKI M, et al. Recent advances in treating oesophageal cancer [J]. *F1000Res*, 2020, 9:1189.
- [12] TRIANTAFYLLOU T, WIJNHOFEN B P L. Current status of esophageal cancer treatment [J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(3):271-286.
- [13] EZE C, SCHMIDT-HEGEMANN N S, SAWICKI L M, et al. Revisiting the role of dose escalation in esophageal cancer in the era of modern radiation delivery [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(4):1624-1627.
- [14] TAN L, XIAO Z, ZHANG H, et al. Survival comparison of three-dimensional radiotherapy alone with concurrent chemoradiotherapy for non-surgical esophageal carcinoma [J]. *Cancer Radiother*, 2020, 24(1):21-27.
- [15] LAGERGRWN J, BOTTAI M, SANTONI G. Patient age and survival after surgery for esophageal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(1):159-166.
- [16] ZHANG J, GARFIELD D, JIANG Y, et al. Does sex affect survival of patients with squamous cell esophageal cancer? [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(6):815-816.
- [17] DONG H, XU J, LI W, et al. Reciprocal androgen receptor/interleukin-6 crosstalk drives esophageal carcinoma progression and contributes to patient prognosis [J]. *J Pathol*, 2017, 241(4):448-462.