

· 论 著 ·

食管鳞状细胞癌不同治疗模式的疗效分析

唐羽¹, 刘锦源², 周悦², 丁梦琪¹, 骆金华²

1. 南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学第一附属医院胸外科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨不同治疗模式对食管鳞状细胞癌患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2015 年 12 月 367 例治疗的食管癌患者的临床资料,通过采取门诊和电话随访,共随访 347 例,统计患者生存时间,收集性别、年龄、治疗模式、病变部位、分化程度、病变长度、脉管癌栓、神经侵犯、TNM 分期等预后影响因素,通过 Cox 回归分析法和 Kaplan-Meier 法分析食管癌患者生存率变化的影响因素。**结果** 单因素分析显示,单纯手术、手术 + 化疗、手术 + 放疗、手术 + 放疗 + 化疗治疗的 3 年生存率分别是 51.9%、73.9%、74.5%、61.6%,单纯手术组 3 年生存率显著低于术后综合治疗组($P < 0.05$)。治疗模式和 TNM 分期是影响食管癌患者 3 年生存率的主要因素($P < 0.05$);Cox 回归多因素分析显示,治疗模式和 TNM 分期是影响食管癌患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** 食管癌术后患者建议行综合治疗,治疗模式和 TNM 分期是影响食管癌患者生存的独立影响因素。

关键词: 食管癌; 鳞状细胞癌; 手术治疗; 放射治疗; 化学治疗; 预后因素

中图分类号: R 735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)06-0743-04

Therapeutic effect of different treatment modes for esophageal squamous cell carcinoma

TANG Yu*, LIU Jin-yuan, ZHOU Yue, DING Meng-qi, LUO Jin-hua

* The First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: LUO Jin-hua, E-mail: ljhua1966@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the effects of different treatment modes on the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** A retrospective analysis was made on 367 ESCC patients treated from January 2010 to December 2015. The survival time of 347 patients was counted through outpatients and telephone follow-up. The prognostic factors such as gender, age, treatment mode, lesion location, differentiation degree, lesion length, vascular tumor thrombus, nerve invasion, TNM stage were collected, and the influencing factors of survival rate changes were analyzed by Cox regression analysis and Kaplan-Meier method. **Results** Univariate analysis showed that the 3-year survival rates were 51.9%, 73.9%, 74.5%, 61.6% in surgery alone group, surgery plus chemotherapy group, surgery plus radiotherapy group, surgery plus radiotherapy and chemotherapy group, respectively. The 3-year survival rate of simple surgery group was significantly lower than those of comprehensive treatment groups ($P < 0.05$). Cox regression multivariate analysis showed that treatment mode and TNM staging were the independent influencing factors of prognosis in patients with esophageal cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** Comprehensive treatment is recommended for patients with esophageal cancer, and treatment mode and TNM staging are the independent influencing factors of patient's survival.

Key words: Esophageal carcinoma; Squamous cell carcinoma; Surgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Prognosis factor

Fund program: Jiangsu Provincial Health Planning Commission Program (H201303); Nanjing Science and Technology Bureau Program (201611005)

食管癌是全球相关癌症死亡率第六位,是最严重的恶性消化道系肿瘤^[1-2]。每年有超过 48 万例新病例和 40 万例死亡,其中约一半发生在中国^[3]。食管癌起病隐匿,早期症状常较不明显,大部分患者就诊

时多为中晚期,失去手术机会,生存率较低,对于此类患者以放化疗为主的综合治疗更显重要^[4]。国内食管癌患者 95% 的病理类型为鳞状细胞癌。虽然综合治疗的理念和技术有了很大发展,但是食管鳞癌患者

从综合治疗的获益情况以及如何选择综合治疗模式目前仍不明确^[5]。在本研究中,笔者回顾性分析 347 例食管鳞癌患者,研究影响食管癌预后的因素,探讨治疗模式对于食管鳞癌患者预后的影响^[6]。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2010 年 1 月至 2015 年 12 月在本院接受治疗的 367 例食管癌患者。通过电话和门诊随访患者,共随访 347 例,其中男性 267 例,女性 80 例;年龄 22 ~ 80 (59.2 ± 5.0) 岁,随访率 94.6%。纳入标准:既往未接受过新辅助治疗的初治患者;行根治性手术切除,手术切缘阴性;术后病理及免疫组化确诊为食管鳞状细胞癌;既往无其他恶性肿瘤病史。排除标准:由于合并其他严重心肺疾患或者内科疾病不能手术者;有其他恶性肿瘤转移至食管处的患者。将随访的患者以性别、年龄、治疗方式、病变部位、分化程度、病变长度、脉管癌栓、神经侵犯、TNM 分期等影响因素进行分析,并观察其病理特征,研究影响预后的因素。肿瘤分期采用 AJCC/UICC 第八版 TNM 分期。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术方式 中下段食管癌采用右胸入路两切口 Ivor-Lewis 术式和左胸后外侧切口,上段食管癌采用右胸入路三切口 Mckeown 术式。

1.2.2 放疗方式 每一位患者以仰卧位的位置固定在机床上,模拟定位机通过专用的螺旋 CT 扫描仪(西门子 4),对整个颈部及胸部进行 3mm 厚度的摄片。所有的影像学图片以同样的方式被传输及记录在计划系统当中。CTV 包括瘤床区域以及瘤床上下 3 cm 以内的淋巴引流区,PTV 则是在 CTV 的基础上,统一扩大了 0.3 cm,同时,危及器官也被包含其中。所有的放疗都是由调强放疗来完成,放疗计划则是在 Monaco 系统上制定。PTV 的放疗总剂量为 50 Gy,每次 2 Gy,每周放疗 5 次。

1.2.3 化疗方式 患者接受 2 周期以顺铂为基础的化疗方案,包括 5-氟尿嘧啶或多西他赛。5-氟尿嘧啶(500 mg/m²)第 1 天和第 5 天使用,顺铂(75 mg/m²)第 1 天使用,连续 4 周。或者是多西他赛(75 mg/m²)和顺铂(75 mg/m²)第 1 天使用,连续 4 周。所有治疗相关的毒性反应由国家癌症研究所通用不良事件评价标准(NCI-CTCAE, version 3.0)进行评估。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 对数据进行处理分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。生存分析采用 Kaplan-Meier 法;多因素分析采用 Cox 回归分析;生存率的比较采用 Log-rank 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 347 例食管鳞癌患者相关影响生存率单因素 本研究共入组 347 例食管鳞癌患者,从表 1 可以看出,其中单纯手术治疗的患者生存率最低,3 年生存率为 51.9%,接受手术 + 放疗治疗方式的患者 3 年生存率最高,为 74.5%,接受不同治疗方式的食管鳞癌患者生存率有统计学差异($P < 0.05$)。肿瘤分期(TNM 分期)的不同会影响患者的生存率,分期越晚的患者 3 年生存率越低($P < 0.01$);而性别、年龄、病变部位、分化程度、病变长度等因素与食管鳞癌患者预后无关($P > 0.05$)。

2.2 食管癌患者不同治疗方式的生存分析 食管癌患者不同治疗方式的生存分析显示,单纯手术治疗 5 年生存率最低,手术加放疗治疗组 5 年生存率最高。见图 1。

2.3 预后影响因素多因素 Cox 回归分析 采用多因素 Cox 风险比例模型综合分析 347 例患者治疗方式、

表 1 347 例食管癌患者相关影响生存率单因素分析

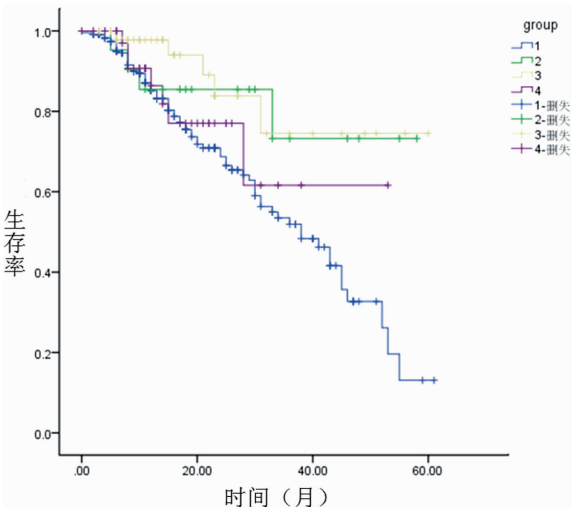
变量	例数	3 年生存率	χ^2/Z 值	P 值
性别				
男	267	0.540	1.554	0.213
女	80	0.700		
年龄				
<60 岁	122	0.596	0.257	0.612
≥60 岁	225	0.562		
治疗方式				
单纯手术治疗	234	0.519	11.128	0.011
手术 + 化疗	21	0.732		
手术 + 放疗	54	0.745		
手术 + 化疗 + 放疗	38	0.616		
病变部位				
上段	20	0.371	0.876	0.645
中段	156	0.624		
下段	171	0.548		
分化程度				
低分化	38	0.574	1.465	0.481
中分化	276	0.562		
高分化	33	0.625		
病变长度				
<5 cm	328	0.571	0.033	0.855
≥5 cm	19	0.589		
脉管癌栓				
无	296	0.603	3.36	0.067
有	51	0.371		
神经侵犯				
无	303	0.600	3.69	0.055
有	44	0.350		
TNM 分期				
I	74	0.952	35.076	0.000
II	122	0.678		
III	134	0.356		
IV	17	0.292		

性别、病变部位、分化程度、病变长度、脉管癌栓、神经侵犯、年龄、TNM 分期对患者 3 年生存率的影响,结果显示:治疗方式、TNM 分期均是影响食管癌预后的独立因素($P < 0.05$, $P < 0.01$),其中单纯手术治疗、TNM 分期Ⅳ期是食管癌预后的危险因素($P < 0.05$),而治疗方式选择手术 + 化疗、TNM 分期Ⅰ期是食管癌预后的保护因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 不同治疗方式食管癌患者生存率多因素分析
变化特征 矫正后的不同治疗方式下的生存曲线分析显示,单纯手术治疗组 5 年生存率低于手术 + 化疗 +

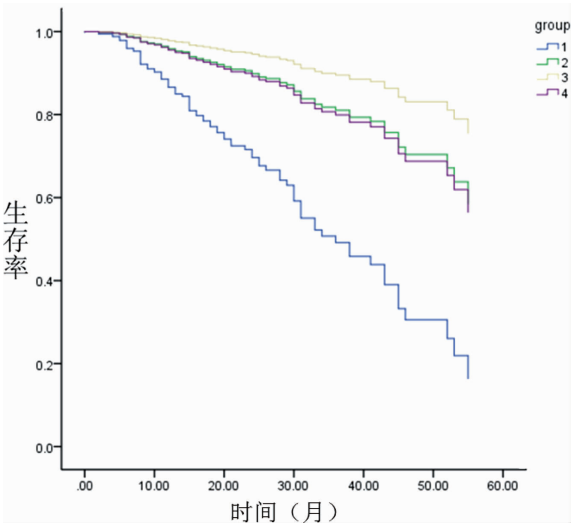
表 2 347 例食管癌患者相关影响预后多因素分析						
变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	HR	95% CI
治疗方式						
单纯手术治疗					1	
手术 + 化疗	-1.217	0.529	5.296	0.021	0.296	0.105 ~ 0.835
手术 + 放疗	-1.858	0.489	14.448	0.000	0.156	0.060 ~ 0.407
手术 + 化疗 + 放疗	-1.152	0.416	7.662	0.006	0.316	0.140 ~ 0.714
性别						
男					1	
女	-0.592	0.328	3.256	0.071	0.553	0.291 ~ 1.052
病变部位						
上段					1	
中段	-1.081	0.501	4.657	0.031	0.339	0.127 ~ 0.906
下段	-0.935	0.509	3.378	0.066	0.392	0.145 ~ 1.064
分化程度						
低分化					1	
中分化	0.081	0.352	0.053	0.817	1.085	0.544 ~ 2.165
高分化	0.644	0.455	2.007	0.157	1.905	0.781 ~ 4.645
病变长度						
< 5 cm					1	
≥ 5 cm	0.044	0.489	0.008	0.927	1.045	0.401 ~ 2.725
脉管癌栓						
无					1	
有	0.288	0.308	0.875	0.350	1.333	0.730 ~ 2.437
神经侵犯						
无					1	
有	0.405	0.324	1.563	0.211	1.499	0.795 ~ 2.827
年龄						
< 60 岁					1	
≥ 60 岁	0.04	0.242	0.028	0.867	1.041	0.647 ~ 1.675
TNM 分期						
Ⅰ					1	
Ⅱ	0.703	0.436	2.605	0.106	2.020	0.860 ~ 4.743
Ⅲ	1.784	0.4	19.921	0.000	5.954	2.720 ~ 13.034
Ⅳ	2.291	0.512	20.004	0.000	9.882	3.622 ~ 26.965

放疗,手术 + 化疗 + 放疗治疗组 5 年生存率低于手术 + 化疗,手术 + 化疗治疗组 5 年生存率低于手术 + 放疗。见图 2。



注:1. 单纯手术治疗;2. 手术 + 化疗;3. 手术 + 放疗;4. 手术 + 放疗 + 化疗。

图 1 食管癌患者不同治疗方式的生存曲线



注:1. 单纯手术治疗;2. 手术 + 化疗;3. 手术 + 放疗;4. 手术 + 放疗 + 化疗。

图 2 矫正后的不同治疗方式下的生存曲线

3 讨论

食管癌早期的治疗方式主要是根治性食管癌切除术,但是很多被诊断患有食管癌患者为局部进展期或者伴有区域性淋巴结转移,因此常常需要辅以术后的放射治疗和化学治疗。如何综合性采用手术、放疗和化疗进行组合以提高食管癌患者生存率,是目前胸外科临床研究的关注焦点。

食管癌预后的影响因素很多,临床分期、病变部位、病变长度等被认为均是影响食管癌疗效的重要因素^[7]。本研究回顾性分析了 347 例食管鳞癌患者,结果显示治疗方式不同明显影响食管鳞癌患者的总体

生存率,其中手术+放疗生存率最高,单纯手术治疗的 3 年生存率是 0.519,手术+化疗的 3 年生存率是 0.739,手术+放疗的 3 年生存率是 0.745,手术+放疗+化疗 3 年生存率是 0.616;TNM 分期对生存率同样有影响,随着分期越来越高生存率越来越低,I 期患者的三年生存率是 IV 期的 3 倍左右;另外,病变长度和神经侵犯的 P 值接近于 0.05,可能是影响生存率的因素,在此次实验无意义可能是由于样本量少;病变长度 $<5\text{ cm}$ 和 $\geq 5\text{ cm}$ 生存率差异不大;而对于神经侵犯,无神经侵犯的生存率是有神经侵犯的 2 倍左右,对患者预后十分重要,对于食管癌与神经侵犯之间的关系,多篇文章报道神经侵犯影响食管癌患者预后^[8],对于治疗方式对患者有无神经侵犯同样也有影响^[9-10],文章报道食管癌鳞状细胞癌患者不伴有神经侵犯治疗方式最佳为根治性手术和化疗^[11-12],那么对于有神经侵犯的食管癌患者选择最佳手术方式是笔者接下来研究的重点。

多因素分析 347 例患者各个影响预后的因素发现,治疗方式的不同风险系数不同,其中单纯手术治疗风险最高^[13],是手术+放疗风险系数的 5 倍左右,可以为临床手术方式选择提供依据;随着 TNM 分期的越高,风险系数也越高,IV 期的风险系数是 I 期的 10 倍左右,提示临床分期越高,预后越差;另外,性别和病变部位的 P 值接近于 0.05,具有临床意义,男性的风险系数是女性的 2 倍,提示女性可能是食管癌的保护因素,病变部位上段食管癌风险系数是下段以及中段食管癌的 3 倍左右,提示临床上段食管癌预后差。

在此次病例随访结果统计发现,手术+放疗是生存率最高,风险系数最低的方式,为临床治疗手段的选择提供一定依据。食管癌患者放化疗过程中常发生较严重的不良反应,营养不良是食管癌患者并发症发生率和病死率增高的主要原因之一^[14-15]。营养不良与进食情况有关,饮食中蛋白质摄入量一定程度上可以影响血浆白蛋白浓度,有报道治疗前进食情况与预后有关^[16]。随着诊疗手段的不断进步,食管癌的治疗手段也不断增多,是否手术,采用何种方式手术,是众多医疗人员关心问题^[1]。在此次研究中提供一定依据,但本次实验不足之处,生存率统计时间过短,样本量过少,同时在此次病例中主要手术方式没有统计,是否进行全面淋巴结清扫未统计。

综上所述,治疗模式和 TMN 分期是影响食管鳞状细胞癌患者生存的独立影响因素。食管鳞状细胞癌行食管癌根治术后病理 TMN 分期较晚的患者,建议行放化疗等综合治疗。

参考文献

- [1] Sohma M, Kuwano H. Current status and future prospects for esophageal cancer treatment [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 23 (1): 1-11.
- [2] Ma MQ, Zhang HD, Tang P, et al. Association of Kruppel-like factor 4 expression with the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma patients [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (10): 6679-6685.
- [3] Guo YC, Bao YH, Ma M, et al. Clinical significance of the correlation between PLCE1 and PRKCA in esophageal inflammation and esophageal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (20): 33285-33299.
- [4] Shapiro J, ten Kate FJ, van Hagen P, et al. Residual esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy frequently involves the mucosa and submucosa [J]. *Ann Surg*, 2013, 258 (5): 678-689.
- [5] Sun XB, Zhao DL, Liu Y, et al. The long-term spatial-temporal trends and burden of esophageal cancer in one high-risk area: A population-registered study in Feicheng, China [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0173211.
- [6] Zhang SS, Lei YY, Cai XL, et al. Preoperative serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable esophageal cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (18): 25461-25469.
- [7] Park JW, Kim JH, Choi EK, et al. Prognosis of esophageal cancer patients with pathologic complete response after preoperative concurrent chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81 (3): 691-697.
- [8] Chen JW, Xie JD, Ling YH, et al. The prognostic effect of perineural invasion in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 313.
- [9] Sheng LM, Ji YL, DuXH. Perineural invasion correlates with postoperative distant metastasis and poor overall survival in patients with pT1-3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 3153-3157.
- [10] Xu GH, Feng F, Liu Z, et al. Prognosis and progression of ESCC patients with perineural invasion [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43828.
- [11] Ning ZH, Zhao W, Li XD, et al. The status of perineural invasion predicts the outcomes of postoperative radiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (6): 6881-6890.
- [12] Gao AQ, Wang LL, Li J, et al. Prognostic value of perineural invasion in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: A meta-analysis [J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 7340180.
- [13] Kang XZ, Chen KN, Li YC, et al. Personalized targeted therapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (25): 7648-7658.
- [14] 王玉祥, 祝淑钗, 李娟, 等. 209 例食管癌三维适形放疗疗效分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19 (2): 101-104.
- [15] 邵秋月, 谢淑萍, 沈佳琴, 等. 食管癌放疗联合化疗患者营养状况相关性因素分析 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15 (9): 1589-1591.
- [16] 李娟, 祝淑钗, 王玉祥, 等. 375 例食管癌三维适形放疗长期疗效分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21 (4): 334-338.