

局部晚期食管癌同步放化疗疗效及预后的影响因素

翟红艳¹, 李建华², 张娜¹

(临汾市人民医院, 1. 肿瘤科; 2. 心胸外科, 山西 临汾 041000)

【摘要】目的: 探讨局部晚期食管癌同步放化疗疗效及预后的影响因素。**方法:** 选取120例行同步放化疗的局部晚期食管癌患者为研究对象, 依据近期疗效分为缓解组($n=87$)和未缓解组($n=33$)。评价同步放化疗的近期疗效和远期预后; Logistic回归分析影响近期疗效的因素; Kaplan-Meier生存分析和COX回归分析影响远期预后的因素。**结果:** 完全缓解23例(19.17%), 部分缓解64例(53.33%), 客观缓解率为72.50%。Logistic回归分析显示, 未缓解组患者T4期、淋巴结转移、高分化的比例高于缓解组($P<0.05$), 且T4期($OR:3.337, 95\% CI:1.308\sim 8.515$)、淋巴结转移($OR:4.216, 95\% CI:1.457\sim 12.199$)、高分化($OR:5.772, 95\% CI:2.162\sim 15.409$)是同步放化疗未达到缓解的危险因素($P<0.05$)。随访5.8~60.0个月, 中位随访期为37.4个月, 随访期死亡73例(60.83%), 存活47例(39.17%)。Kaplan-Meier生存分析显示, 不同T分期、淋巴结转移情况、分化程度的累积生存率比较, T3期(44.23%)>T4期(17.96%), 无淋巴结转移(58.76%)>有淋巴结转移(16.99%), 高分化(51.37%)>中分化(22.06%)>低分化(5.68%), 差异均有统计学意义($P<0.05$)。COX回归分析显示, T4期($HR:2.219, 95\% CI:1.142\sim 4.312$)、淋巴结转移($HR:2.809, 95\% CI:1.246\sim 6.337$)、低分化($HR:3.360, 95\% CI:1.458\sim 7.744$)是局部晚期食管癌患者预后差的危险因素($P<0.05$)。**结论:** 同步放化疗是治疗局部晚期食管癌的有效方法, T分期、淋巴结转移情况和分化程度是影响同步放化疗疗效的影响因素, 而T4期、淋巴结转移、低分化更容易导致较差的预后。

【关键词】 食管癌; 局部晚期; 同步放化疗; 疗效; 预后; 影响因素

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A

Factors influencing the efficacy and prognosis of concurrent radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer

ZHAI Hong-yan¹, LI Jian-hua², ZHANG Na¹

(1. Department of Oncology; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, Linfen People's Hospital, Linfen 041000, Shanxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and prognosis of concurrent radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer, and analyze the influencing factors. **Methods:** A total of 120 patients with locally advanced esophageal cancer who underwent concurrent radiochemotherapy were selected. The short-term efficacy and long-term prognosis of concurrent radiochemotherapy were evaluated. Logistic regression analysis was used to explore factors influencing short-term efficacy. Kaplan-Meier survival analysis and COX regression analysis were used to explore factors influencing long-term prognosis. **Results:** There was complete remission in 23 cases (19.17%), partial remission in 64 cases (53.33%). The objective remission rate was 72.50%. Logistic regression analysis showed that proportions of T4 stage, lymph node metastasis and well differentiation in the non-remission group were higher than those in the remission group ($P<0.05$). T4 stage ($OR:3.337, 95\% CI:1.308\sim 8.515$), lymph node metastasis ($OR:4.216, 95\% CI:1.457\sim 12.199$) and well differentiation ($OR:5.772, 95\% CI:2.162\sim 15.409$) were risk factors for no remission after concurrent radiochemotherapy ($P<0.05$). The patients were followed up for 5.8~60.0 months, with a median follow-up period of 37.4 months, 73 patients (60.83%) died and 47 patients (39.17%) survived. Kaplan-Meier survival analysis showed that T3 stage (44.23%) was higher than T4 stage (17.96%), and without lymph node metastasis (58.76%) was higher than lymph node metastasis (16.99%). The cumulative survival rate of patients with high differentiation (51.37%), moderate differentiation (22.06%), and poor differentiation (5.68%) decreased in order ($P<0.05$). COX regression analysis showed that T4 stage ($HR:2.219, 95\% CI:1.142\sim 4.312$), lymph node metastasis ($HR:2.809, 95\% CI:1.246\sim 6.337$), and poor differentiation ($HR:3.360, 95\% CI:1.458\sim 7.744$) were risk factors for poor prognosis in patients with locally advanced esophageal cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** Concurrent radiochemotherapy is an effective method for treating locally advanced esophageal cancer. T staging, lymph node metastasis status and differentiation degree are influencing factors on the efficacy of concurrent radiochemotherapy. T4 stage, lymph node metastasis and poor differentiation are more likely to lead to poor prognosis.

[Key words] Esophageal cancer; Locally advanced; Concurrent radiochemotherapy; Efficacy; Prognosis; Influencing factor

食管癌是食管上皮来源的恶性肿瘤,多见于中老年男性,发病率和死亡率居所有恶性肿瘤的第 6 位和第 4 位^[1]。食管癌病因较为复杂,多项研究^[2-3]表明,吸烟、饮酒、过烫饮食、腌制饮食、微量元素缺乏、遗传因素等与食管癌发病密切相关。由于食管癌早期症状不明显,仅表现为轻度吞咽困难,随着病变进展,部分患者确诊时已处于局部晚期^[4]。对于局部晚期食管癌,无法行根治性手术,临床主张采取同步放化疗,可缩小肿瘤病灶,延长患者生存时间,提高 5 年存活率^[5]。多个文献^[6-7]表明,影响食管癌近期疗效以及远期预后的因素包括患者个体因素、病理因素、治疗因素等多个方面。目前国内研究^[8]主要集中在分析食管癌预后的影响因素,但较少有研究针对行同步放化疗的局部晚期食管癌患者。本研究旨在探讨局部晚期食管癌同步放化疗疗效及预后的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月至 2024 年 1 月临汾市人民医院收治的 120 例行同步放化疗的局部晚期食管癌患者为研究对象,其中男性 84 例,女性 36 例;年龄 (64.15 ± 4.89) 岁;肿瘤部位:食管上段 20 例,食管中段 64 例,食管下段 36 例;T 分期:T3 期 62 例,T4 期 58 例;淋巴转移:有淋巴结转移 87 例,无淋巴结转移 33 例;分化程度:低分化 53 例,中分化 45 例,高分化 22 例。依据近期疗效分为缓解组 ($n = 87$) 和未缓解组 ($n = 33$)。本研究经医院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合食管癌的诊断标准^[9];(2)食管癌临床分期为 T3-4N_xM0 期,即肿瘤细胞穿透食管外膜或周围组织,可伴随区域淋巴结转移,但无远处转移;(3)病理检查为鳞癌;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)自愿接受同步放化疗治疗;(6)体力状态 ECOG 评分 ≤ 2 分;(7)首次治疗,无食管癌手术史。排除标准:(1)食管癌穿孔;(2)合并严重心、肺、肝、肾功能不全;(3)感染、免疫系统疾病;(4)放疗、化疗禁忌证;(5)合并其他恶性肿瘤;(6)精神病史;(7)痴呆。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者均接受同步放化疗治疗。化疗方案:第 1 天给予注射用紫杉醇(白蛋白结合型,石药集团)260 mg/m²;第 2 天给予顺铂注射液(南京制药厂)100 mg/m²,21 d 为 1 个周期,共 4 个周期。维持化疗方案:第 1 天注射用紫杉醇(白蛋白结合型)260 mg/m²,21 d 为 1 个周期,共 4 个周期。化疗后免疫维持方案:注射用卡瑞利珠单抗

(苏州盛迪亚医药公司)200 mg/次,1 次/2 周,直至疾病进展。放疗方案:同步放疗技术均采用调强放射治疗,设备为 Elekta Synergy 直线加速器(英国 Elekta Limited 公司)。根据 CT 扫描图像勾画食管癌靶区,X 射线照射强度为 6 MV,DT 60 ~ 65 Gy,2 Gy/次,1 次/d,5 d/周,共 6 周。

1.2.2 资料收集 包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、肿瘤部位、T 分期、淋巴结转移情况、分化程度、ECOG 评分。放化疗期间密切观察不良反应,每 2 周复查血常规、肝肾功能等。不良反应包括放射性皮炎、肌肉关节痛、恶心呕吐、骨髓抑制、皮肤瘙痒、感觉神经毒性、腹泻、口腔黏膜炎、肝功能异常等。

1.2.3 疗效评价 参考 RECIST 1.1^[10]:(1)完全缓解:病灶全部消失;(2)部分缓解:病灶缩小 ≥ 30%;(3)稳定:病灶缩小 < 30% 或增加 < 20%;上述均需病情无恶化维持 > 4 周。(4)进展:肿瘤病灶增加 ≥ 20%。客观缓解率 = (完全缓解 + 部分缓解)例数/总例数 × 100%。在近期疗效评价中,缓解组包括完全缓解和部分缓解;未缓解组包括稳定和进展。

1.2.4 随访 随访患者远期预后,观察患者生存时间、生存状态、是否发生远处转移。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,计算患者的累积生存率。近期疗效随访时间:患者治疗结束后随访 4 周(28 d)。远期预后随访时间:患者治疗结束后进行为期 5 年的长期随访。第 1 年随访每 3 个月 1 次,第 2 ~ 3 年每 6 个月随访 1 次,第 4 ~ 5 年每年随访 1 次。

1.3 观察指标

(1)同步放化疗的近期疗效及不良反应发生情况;(2)影响局部晚期食管癌患者同步放化疗近期疗效的单因素;(3)影响局部晚期食管癌患者同步放化疗近期疗效的多因素;(4)局部晚期食管癌患者同步放化疗的远期预后;(5)影响局部晚期食管癌患者同步放化疗远期预后的单因素;(6)影响局部晚期食管癌患者同步放化疗远期预后的多因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 28.0 软件对数据进行处理与分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;远期预后采用 Kaplan-Meier 生存分析,影响远期预后的多因素用 COX 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 同步放化疗的近期疗效及不良反应

120 例患者同步放化疗结束后,完全缓解 23 例

(19.17%),部分缓解64例(53.33%),客观缓解率为72.50%。疾病稳定27例(22.50%),疾病进展6例(5.00%)。放化疗期间,患者出现不良反应包括:放射性皮炎98例(81.67%),肌肉关节痛47例(39.17%),恶心呕吐28例(23.33%),骨髓抑制26例(21.67%),皮肤瘙痒25例(20.83%),感觉神经毒性21例(17.50%),腹泻19例(15.83%),口腔黏膜炎10例(8.33%),肝功能异常4例(3.33%)。

2.2 影响局部晚期食管癌患者同步放化疗近期疗效的单因素分析

未缓解组患者T4期、有淋巴结转移、高分化的比例高于缓解组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。缓解组与未缓解组患者性别、年龄、体质量指数、吸烟史、肿瘤部位、ECOG评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 影响局部晚期食管癌患者同步放化疗近期疗效的单因素分析[n(%)]

因素	缓解组(n=87)	未缓解组(n=33)	χ^2 值	P值
性别			1.674	0.196
男	58(66.67)	26(78.79)		
女	29(33.33)	7(21.21)		
年龄(岁)			0.188	0.665
<60	30(34.48)	10(30.30)		
≥60	57(65.52)	23(69.70)		
体质量指数(kg/m ²)			0.487	0.485
<24	66(75.86)	27(81.82)		
≥24	21(24.14)	6(18.18)		
是吸烟史	54(62.07)	19(57.58)	0.203	0.653
肿瘤部位			0.719	0.698
食管上段	16(18.39)	4(12.12)		
食管中段	45(51.72)	19(57.58)		
食管下段	26(29.89)	10(30.30)		
T分期			8.319	0.004
T3	52(59.77)	10(30.30)		
T4	35(40.23)	23(69.70)		
淋巴结转移	57(65.52)	30(90.91)	7.737	0.005
分化程度			28.553	<0.001
低分化	50(57.47)	3(9.09)		
中分化	29(33.33)	16(48.48)		
高分化	8(9.20)	14(42.42)		
ECOG评分(分)			0.871	0.351
1	34(39.08)	16(48.48)		
2	53(60.92)	17(51.52)		

2.3 影响局部晚期食管癌患者同步放化疗近期疗效的多因素分析

以局部晚期食管癌患者近期疗效为因变量,T分期、淋巴结转移、分化程度为自变量赋值(T分期:T4期=1,T3期=0;淋巴结转移:是=1,否=0;分

化程度:低分化=1,中分化=2,高分化=3;疗效:未缓解=1,缓解=0),多因素logistic回归分析显示,T4期、淋巴结转移、高分化是影响局部晚期食管癌患者同步放化疗近期疗效的危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 影响局部晚期食管癌患者同步放化疗近期疗效的多因素分析

因素	β 值	SE值	Wald值	OR值	95%CI	P值
T4期	1.205	0.478	6.355	3.337	1.308~8.515	0.012
淋巴结转移	1.439	0.542	7.049	4.216	1.457~12.199	0.008
高分化	1.753	0.501	12.243	5.772	2.162~15.409	0.001

2.4 局部晚期食管癌患者同步放化疗的远期预后

随访5.8~60.0个月,中位随访期为37.4个月。随访期间,120例局部晚期食管癌患者死亡73例(60.83%),存活47例(39.17%);发生远处转移87例(72.50%),未发生远处转移33例(27.50%)。

2.5 影响局部晚期食管癌患者同步放化疗远期预后的单因素分析

根据局部晚期食管癌患者的性别、年龄、体质量指数、吸烟史、肿瘤部位、T分期、淋巴结转移、分化程度、ECOG评分的不同情况进行分组,单因素Kaplan-Meier生存分析显示,不同性别、年龄、体质量指数、吸烟史、肿瘤部位、ECOG评分患者的Kaplan-Meier生存分析累积生存率和中位生存时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同T分期的累积生存率比较,T3期(44.23%)>T4期(17.96%)(Log rank 2 = 8.756, $P = 0.003$);不同淋巴结转移情况的累积生存率比较,无淋巴结转移(58.76%)>有淋巴结转移(16.99%)(Log rank 2 = 16.740, $P < 0.001$);不同分化程度的累积生存率比较,高分化(51.37%)>中分化(22.06%)>低分化(5.68%)(Log rank 2 = 16.528, $P < 0.001$),见图1、图2及图3。

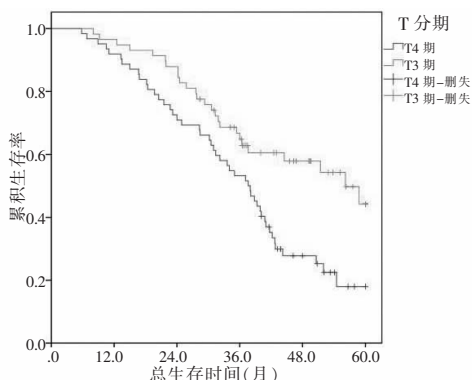


图1 不同T分期患者的生存曲线

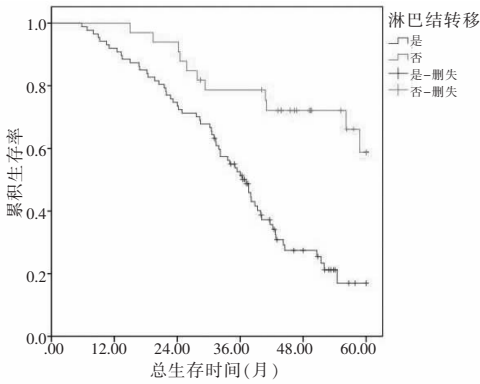


图 2 是否淋巴结转移患者的生存曲线

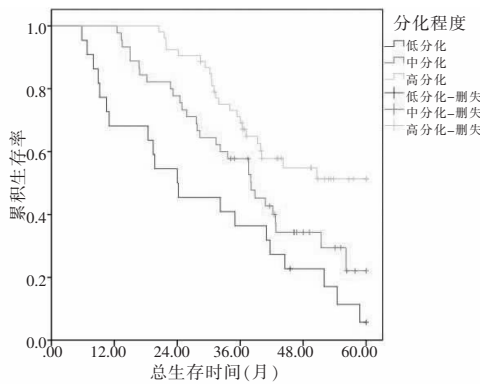


图 3 不同分化程度患者的生存曲线

2.6 影响局部晚期食管癌患者同步放化疗远期预后的多因素分析

以局部晚期食管癌患者生存状态和总生存时间为因变量, T 分期、淋巴结转移、分化程度为自变量赋值(T 分期:T4 期 = 1, T3 期 = 0; 淋巴结转移:是 = 1, 否 = 0; 分化程度:低分化 = 1, 中分化 = 2, 高分化 = 3; 生存状态:死亡 = 1, 存活 = 0; 生存时间:原始值), COX 回归分析显示, T4 期、淋巴结转移、低分化是影响局部晚期食管癌患者同步放化疗远期预后的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响局部晚期食管癌患者同步放化疗远期预后的多因素分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	HR 值	95% CI	P 值
T4 期	0.797	0.339	5.527	2.219	1.142 - 4.312	0.019
淋巴结转移	1.033	0.415	6.196	2.809	1.246 - 6.337	0.013
低分化	1.212	0.426	8.094	3.360	1.458 - 7.744	0.005

3 讨论

研究^[11-12]证实, 相比单纯放疗, 同步放化疗治疗局部晚期食管癌具有更好的效果, 是因为食管癌肿瘤细胞对放疗较为敏感, 放疗有效率较高, 且同步的化疗药物具有放射增敏作用, 可以提高食管癌肿瘤细胞对放疗的敏感性, 从而消灭更多的肿瘤细胞,

减少肿瘤负荷, 控制病变进展, 延缓远处转移^[13]。本研究对局部晚期食管癌患者实施同步放化疗治疗的客观缓解率为 72.50%, 与国内研究^[14]报道相符。单因素分析显示, 未缓解组患者 T4 期、淋巴结转移、高分化的比例高于缓解组 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, T4 期 ($OR = 3.337$)、淋巴结转移 ($OR = 4.216$)、高分化 ($OR = 5.772$) 是同步放化疗未达到缓解的危险因素 ($P < 0.05$)。食管癌低分化缓解率较高, 是因为食管癌低分化对放疗敏感。低分化肿瘤细胞与正常细胞的生物学和形态学差异较大, 射线对肿瘤细胞 DNA 结构破坏较大, 严重干扰细胞周期, DNA 损伤积累大, 从而抑制肿瘤细胞生长, 促进肿瘤细胞凋亡。

进一步分析影响预后的影响因素, 结果发现预后与 T 分期、淋巴结转移情况、分化程度有关, T3 期、无淋巴结转移患者的累积生存率高于 T4 期 ($P < 0.05$), 有淋巴结转移、分化程度越高患者的累积生存率也越高 ($P < 0.05$)。COX 回归分析显示, T4 期 ($HR = 2.219$)、淋巴结转移 ($HR = 2.809$)、低分化 ($HR = 3.360$) 是局部晚期食管癌患者预后差的危险因素 ($P < 0.05$)。沈文斌等^[15-16]研究也表示 T 分期与食管癌预后有关, T 分期越高食管癌预后越差。T 分期越高说明食管癌肿瘤细胞对食管组织的浸润越深, 病灶越大, 放化疗消灭肿瘤细胞的能力逐渐降低^[17], 故 T4 期食管癌患者的疗效和预后相对 T3 期更差。多项研究^[18-19]表示, 淋巴结转移是食管癌预后不良的危险因素, 伴随淋巴结转移说明食管癌肿瘤细胞通过淋巴管发生转移, 这意味着患者病情加重, 故有淋巴结转移患者的疗效和预后更差。肿瘤分化程度代表肿瘤细胞与正常细胞的生物学和形态学的相似性, 低分化的肿瘤细胞恶性程度更高, 侵袭性更高, 故低分化食管癌患者的预后相对中高分化患者更差。

综上, 同步放化疗是治疗局部晚期食管癌的有效方法, T4 期、淋巴结转移、低分化更容易导致较差的疗效和预后。

参考文献

[1] Zhu H, Ma X, Ye T, et al. Esophageal cancer in China: Practice and research in the new era [J]. International Journal of Cancer, 2023, 152 (9): 1741 - 1751.
[2] Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors [J]. Clinical Journal of Gastroenterology, 2020, 13 (6): 1010 - 1021.

(下转第 942 页)