

术后辅助化疗对食管鳞状细胞癌患者生存率的影响

刘静 王永康 刘莹 张林 陈景寒 郑薇

【摘要】 目的 探讨食管鳞状细胞癌(鳞癌)根治性切除术辅助性化疗对患者生存率的影响。方法 收集1987~1992年间行肿瘤根治性切除术的97例原发性食管鳞癌患者的临床病理及随访资料,进行回顾性队列研究,分析食管鳞癌患者临床病理学特征和术后辅助化疗与术后生存期的关系。统计学方法包括Kaplan-Meier法、Log-rank时序检验和Cox多元回归模型进行统计分析。结果 97例患者中单纯手术组与术后辅助化疗组的临床病理学特征差异无统计学意义,影响食管鳞癌患者术后生存时间的主要因素有:肿瘤大小、分化程度、浸润深度、生长方式、间质炎性反应、有无淋巴结转移、nm23表达、EGFR表达及术后化疗。早期患者中,单纯手术组术后生存率高于术后辅助化疗组,而相对晚期患者术后生存时间两组差异未见显著性。结论 食管鳞癌患者手术后的治疗方案应根据肿瘤的生物学特征和临床分期慎重选择,尤其应重视早期患者治疗方案及其疗效的研究。

【关键词】 食管鳞状细胞癌;术后化疗;生存分析

The effect of postoperative chemotherapy after esophagectomy on the survival rate to patients with original squamous cell carcinoma of esophagus LIU Jing*, WANG Yong-kang, LIU Ying, ZHANG Lin, CHEN Jing-han, ZHENG Wei. *School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China

【Abstract】 Objective To study the prognostic factors affecting the survival rate after extended radical esophagectomy with three-field lymph node dissection for squamous cell carcinoma and the effect of postoperative chemotherapy. **Methods** Out of 126 patients with original squamous cell carcinoma of esophagus who accepted extended radical esophagectomy with three-field lymph node dissection from 1987-1992 in a hospital, 97 of them were included in this study. Data on the clinical/pathological characters and post surgery survival records of the subjects were collected. Survival analysis methods included Kaplan-Meier, Log-rank test and Cox multivariable model and the effects of postoperative chemotherapy were analyzed for patients in early and late stages. **Results** There was no significant difference in clinical and pathological character between those patients only undergone surgery and patients accepting postoperative chemotherapy. The size of tumor, grade of differentiation of the tumor cells, infiltration deepness, with or without lymph node metastasis, expression of nm23 and EGFR and treatment after surgery etc. were correlated with the survival rate. For patients in early tumor stage, postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-FU after surgery seemed to be a risk factor. For patients in late stage, postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-FU after surgery did not seem to improve survival rate. **Conclusion** It is imperative to study on the effect of adjuvant postoperative chemotherapy to patients, especially those at early stage with squamous cell carcinoma of esophagus. Doctors must be scrupulous when making decisions.

【Key words】 Esophagus, squamous cell carcinoma; Postoperative chemotherapy; Survival analysis

食管鳞状细胞癌(鳞癌)具有较强的侵袭和转移能力,早期临床症状较为隐匿,患者确诊时大多数肿瘤已发展为中晚期,近年来尽管肿瘤的切除率和手术死亡率下降,由于肿瘤微转移导致的术后肿瘤转移性复发仍是食管癌患者术后死亡的主要原因^[1]。

提高肿瘤切除的彻底性和术后辅助化疗已成为目前控制和消灭残余肿瘤和微小转移灶的重要措施^[2]。然而,目前对食管癌术后辅助化疗方案的选择以及术后化疗是否能有效地延长生存期仍存在争议。本研究拟通过回顾性队列研究,探讨癌症患者手术后生存期的影响因素,并分析术后化疗对患者生存期的影响,为临床选择患者手术后辅助化疗方案提供参考。

作者单位 250012 济南,山东大学公共卫生学院(刘静);山东省立医院病理科(王永康、刘莹);胸外科(张林、陈景寒);山东省医学科学院(郑薇)

对象与方法

1. 病例选取 根据病案记录, 收集山东省立医院 1987 年 5 月至 1992 年 4 月间经根治性食管癌手术切除的患者 126 例, 删除术后治疗方案不明确以及缺乏完整随访记录资料的病例, 共 97 例纳入本研究。其中男性 75 例, 女性 22 例, 平均年龄为 53.7 岁 (30~76 岁)。所有患者术前均未接受放疗或化疗, 患者均行食管癌根治性切除术, 且根据肿瘤部位和临床分期, 加做颈、胸、腹区域淋巴结切除, 食管切缘距肿瘤 > 5 cm, 经病理组织学检查无残留存在。术后随访时间为术后 1 个月、6 个月、1 年, 1 年以上每年定期随访 1 次, 随访资料主要通过病案记录、信访和电话采访获得, 最后一次随访截至 1998 年 5 月。97 例研究对象中 46 例患者术后未进行任何特殊治疗, 51 例手术后 3~4 周内接受化疗, 个别患者同时辅以放疗。化疗的主要方案为顺铂 (每天 40 mg/m²) 静脉滴注 2~5 天, 配合水化止吐 5-氟尿嘧啶 (5-FU) (每天 1000 mg/m²) 静脉滴注 5 天为一疗程, 每隔 4 周重复一疗程, 共计 2~6 个疗程。

2. 研究内容 根据病案记录, 用统一的调查表记录患者手术时的一般情况、临床病理特征、分子生物学特征及随访结果, 具体包括以下变量: 性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度、生长方式、浸润深度、是否累及周围血管、是否有肿瘤间质炎性反应、有无淋巴结转移、TNM 分期、nm23、EGFR、c-erbB-2、Cath-D、p53 五种基因表达情况以及手术后是否进行化疗或放疗。根据随访记录和本研究的定期随访结果, 记录患者生存情况, 包括死亡时间、死亡原因。患者术后生存时间范围在 7~108 个月, 中位生存时间为 35 个月。

3. 生存分析 应用 SAS for Windows 6.12 软件进行统计分析。①单因素分析 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并用 Log-rank 时序检验进行单因素分析, 研究各因素与患者术后生存时间的关系。②分层分析 选择对食管鳞癌患者术后生存期有影响的几个主要因素, 根据各因素将患者进行分层, 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并用 Log-rank 时序检验比较各层患者术后化疗者与未进行化疗者生存时间的差异。③多因素分析 利用 Cox 比例风险回归模型探讨食管鳞癌患者术后生存时间的影响因素, 并通过分层建立回归模型了解术后化疗对不同患者生存时间的影响。

结 果

97 例患者中完全数据 80 例, 占 82.7%, 截尾原因有死于其他原因、失访、随访结束时仍然存活。按手术后是否进行辅助化疗将患者分为单纯手术组和手术后辅助化疗组, 经统计学检验, 两组患者的性别、年龄、临床病理学各项指标及五种基因表达差异均无显著性, 证明两组患者具有可比性, 生存率的差异可以反映术后化疗的影响。

1. 单因素分析 本研究所选各因素对患者术后生存时间的影响见表 1。其中肿瘤分化程度、生长方式、浸润深度、有无间质炎性反应、有无淋巴结转移、TNM 分期、nm23 基因表达、EGFR 基因表达、术后有无化疗与生存时间有关。

表 1 各因素对食管鳞癌患者术后生存期影响的 Log-rank 时序检验结果

变量	例数	中位生存时间 (月)	χ^2 值	P 值
X5(肿瘤大小, cm)				
≤5	63	41.00	1.5986	0.2061
>5	34	29.00		
X5(分化程度)				
高	70	49.00	7.1270	0.0076
低	27	29.00		
X6(生长方式)				
浸润型	63	29.00	17.7859	0.0001
膨胀型	34	67.00		
X7(浸润深度)				
≤肌层	43	61.00	5.7174	0.0168
外膜	54	32.00		
X8(血管累及)				
无	67	35.00	0.1295	0.7189
有	30	33.00		
X9(间质炎性反应)				
无	72	30.00	25.9214	0.0001
有	25	84.00		
X10(淋巴结转移)				
无	41	67.00	13.4782	0.0002
有	56	29.00		
X11(TNM 分期)				
I、II a	41	67.00	26.6220	0.0001
II b、III	42	32.00		
IV	14	28.00		
X12(nm23)				
-	56	30.00	14.5156	0.0001
+	41	72.00		
X13(EGFR)				
-	37	65.00	10.6640	0.0011
+	60	30.00		
X14(c-erbB-2)				
-	69	48.00	1.1861	0.2761
+	28	33.00		
X15(Cath-D)				
-	42	49.00	3.4551	0.0631
+	55	32.00		
X16(p53)				
-	38	48.00	1.8259	0.1766
+	59	33.00		
X17(术后化疗)				
无	46	61.00	5.9054	0.0151
有	51	33.00		

2. 分层分析 :按临床病理学特征和基因表达的各因素分别将研究对象分层 ,计算各层术后未化疗组和化疗组的生存率 ,并对两组进行比较 ,以观察术后化疗对不同程度的肿瘤患者的作用是否有所不同。由表 2 结果可见 ,各因素中提示肿瘤处于早期的层 ,即肿瘤体积较小(≤ 5 cm)、分化程度较高、周围有间质炎性反应、无淋巴结转移、nm23 表达阳性、c-erbB-2、EGFR 表达均为阴性者术后化疗组生存率较未进行化疗者低 ,且差异有统计学意义(EGFR 除外)而各因素中提示肿瘤处于晚期的层 ,术后化疗组与未化疗组的生存率均未发现统计学差异($P > 0.05$)。

3. 多因素分析 :

(1)按照有无间质炎性反应将患者分组 ,对两组分别进行多因素 Cox 回归分析 ,结果见表 3 和表 4。由此可见 ,对有间质炎性反应的肿瘤患者 ,术后

生存率的影响因素有分化程度、生长方式、血管累及和术后化疗 ,其中术后化疗是一危险因素 ,相对危险度(RR)为 4.089 ;而对无间质炎性反应的肿瘤患者 ,术后化疗对术后生存时间的作用无统计学意义。也提示早期肿瘤患者进行手术后化疗不仅不能提高生存率 ,反而会降低患者生存率 ,缩短生存时间。

(2)按 nm23 表达情况分层 ,对两组分别进行多因素 Cox 回归分析 ,结果见表 5 和表 6。结果显示 ,对 nm23 表达阳性的肿瘤患者 ,术后生存率的影响因素有肿瘤浸润深度、间质炎性反应、EGFR 表达情况和术后化疗 ,其中术后化疗是一危险因素 , RR 为 3.184 ;而对 nm23 表达阴性的肿瘤患者 ,术后化疗对术后生存时间的作用无统计学意义。同样提示早期肿瘤患者进行手术后化疗不仅不能提高生存率 ,反而会降低患者生存率 ,缩短生存时间。

表 2 按各因素分层分析的术后化疗对原发性食管鳞癌患者生存率的影响

分层因素	术后化疗	例数	生存率(%)					中位生存期 (月)	Log-rank 检验		
			1 年	2 年	3 年	4 年	5 年		χ^2 值	P 值	
肿瘤大小(cm)	≤ 5	无	28	100.00	92.86	70.13	62.34	58.18	72.0	8.9216	0.0028
		有	35	97.14	73.59	42.03	31.53	21.02	33.0		
	> 5	无	18	82.96	64.20	42.80	34.24	34.24	32.0		
		有	16	93.75	75.00	37.50	37.50	30.00	29.0		
分化程度	高	无	33	90.91	81.60	65.28	65.28	65.28	72.0	6.4289	0.0112
		有	37	94.59	78.38	44.84	39.24	30.58	33.0		
	低	无	13	100.00	83.33	41.67	0.00	0.00	32.0		
		有	14	100.00	61.54	28.85	14.42	14.42	29.0		
间质反应	有	无	13	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	84.0	4.5303	0.0333
		有	12	100.00	91.67	75.00	75.00	58.33	69.5		
	无	无	33	90.81	74.69	41.49	29.71	29.71	30.0		
		有	39	94.80	68.47	29.20	19.46	15.57	29.0		
淋巴结转移	阴性	无	21	95.24	85.71	76.19	66.67	66.67	72.0	4.2204	0.0399
		有	20	95.00	80.00	65.00	55.00	40.00	49.0		
	阳性	无	25	88.00	68.00	32.00	20.00	20.00	28.0		
		有	31	93.55	67.74	19.35	12.90	9.68	28.0		
nm23	阳性	无	21	100.00	95.24	80.95	80.95	75.89	84.0	7.5483	0.0060
		有	20	95.00	73.89	52.78	52.78	40.21	49.0		
	阴性	无	25	92.00	70.43	37.92	20.32	20.32	29.0		
		有	31	96.77	74.19	32.59	21.72	14.48	32.0		
c-erbB-2	阴性	无	31	100.00	86.31	68.48	61.24	57.41	64.0	7.2381	0.0071
		有	38	97.37	67.62	44.65	38.27	28.06	33.0		
	阳性	无	15	80.00	73.33	41.25	30.94	30.94	28.0		
		有	13	92.31	92.31	30.77	23.08	15.38	33.0		
EGFR	阴性	无	21	95.24	90.48	75.40	70.37	64.51	84.0	3.4069	0.0649
		有	16	93.33	93.33	60.00	52.50	52.50	63.0		
	阳性	无	25	91.83	74.50	45.51	35.40	35.40	30.0		
		有	35	97.14	65.71	32.00	25.60	15.36	30.0		

讨 论

由于早期发现困难、淋巴结转移频繁、手术后复发率高等原因,食管癌被认为是恶性程度最高的肿瘤之一。对绝大多数局限性食管癌患者,手术切除是治疗的首选,然而,即使施根治性食管癌切除术,术后 5 年生存率也仅在 15% ~ 39%^[3]。因此,对食管癌患者的辅助化疗或放疗及其疗效成为研究的热点,但是对食管癌辅助治疗的方案和疗效至今尚无统一的标准和确定的结论^[4]。

日本 Ando 等^[5]进行的一项较大规模的多中心前瞻性研究结果表明,淋巴结转移阴性的食管鳞癌患者,单纯手术组和手术后化疗组的 5 年生存率分别为 72.4% 和 60.3%; 淋巴结转移阳性的患者,单纯手术组和手术后化疗组的 5 年生存率分别为 35.5% 和 43.7%,但两组生存率经统计学检验差异均无显著性。Teniere 等^[6]研究了手术后放疗对食管癌患者预后的影响,结果也表明无论有无淋巴结转移,手术后放疗对提高生存率均无作用。日本食管肿瘤研究组(JEOG)进行的随机对照试验结果发现,手术后化疗也没有提高生存率的作用。以上研究中的化疗方案均采用顺铂(70 mg/m²)和长春花碱酰胺(VDS, 3 mg/m²)。

JEOG 得出结论,手术后用该方案进行辅助化疗与单纯手术的治疗方案相比,食管鳞癌患者的生存率并无显著提高^[7]。目前日本对食管癌患者标准的化疗方案为顺铂和 5-FU 结合应用^[8]。JEOG 研究发现有 36% 的患者应用该方案后肿瘤体积缩小 50% 以上^[9],因此也正在开展关于该方案作为手术后辅助化疗的前瞻性随机对照试验。Bhansali 等^[10]研究了食管鳞癌根治性手术切除伴三区域淋巴结清除术后辅助治疗(包括化疗和放疗)对控制复发的作用,其中 18 例患者应用的化疗方案为顺铂(70 mg/m²)和 VDS(3 mg/m²)使用两个疗程,27 例患者的化疗方案为顺铂(70 mg/m²)两个疗程和 5-FU(700 mg/m²)使用 5 天,结果未发现术后辅助治

疗(包括化疗和放疗)对控制复发和提高生存率有效。

本研究单因素分析结果表明影响术后生存率的因素有分化程度、生长方式、间质炎性反应、淋巴结转移、TNM 分期、nm23 表达、EGFR 表达和术后是否化疗,与以往大量文献报道一致。但本研究 97 例患者中,单纯手术组与手术后加辅助化疗组的术后 1 ~ 5 年生存率分别为 93.43%、82.08%、59.92%、52.31%、49.56% 和 96.04%、74.03%、40.64%、33.87%、24.46%,单纯手术组高于手术加辅助化疗组(Log-rank $\chi^2 = 5.9054, P = 0.0151$)。

为进一步了解手术后辅助化疗对生存率影响的相关因素,本研究进行了分层分析和多因素 Cox 回归分析。经分层分析,本研究发现相对晚期的食管鳞癌患者,如肿瘤体积较大、低分化、淋巴结转移阳性、无间质炎性反应、nm23 基因表达水平低、EGFR 表达阳性等,单纯手术组与术后加辅助化疗组的生存率未发现统计学差异,与上述文献研究结果相似。但对于早期肿瘤患者,如肿瘤大小(< 5 cm)、高分化程度、存在间质炎性反应、无淋巴结转移、nm23 高表达和 EGFR 表达阴性等,术后辅助化疗反而使患者

表 3 对无间质炎性反应的食管鳞癌患者进行的多因素 Cox 风险模型

变量	β	s_e	χ^2 值	P 值	RR 值(95% CI)
X ₁ (肿瘤大小)	0.3321	0.1918	2.9980	0.0834	1.39(0.957 ~ 2.030)
X ₂ (生长方式)	-1.1790	0.3517	11.2405	0.0008	0.308(0.154 ~ 0.613)
X ₁₃ (EGFR)	1.2585	0.3238	15.1047	0.0001	3.52(1.866 ~ 6.640)

表 4 对有间质炎性反应的食管鳞癌患者进行的多因素 Cox 风险模型

变量	β	s_e	χ^2 值	P 值	RR 值(95% CI)
X ₁ (分化程度)	1.3148	0.5558	5.5959	0.0180	3.71(1.253 ~ 11.111)
X ₂ (生长方式)	-1.2058	0.5025	5.7572	0.0164	0.299(0.112 ~ 0.802)
X ₈ (血管累及)	0.9612	0.4963	3.4081	0.0649	2.50(0.945 ~ 6.612)
X ₁₇ (术后化疗)	1.4083	0.5653	6.2070	0.0127	4.08(1.350 ~ 12.382)

表 5 对 nm23 表达阴性的食管鳞癌患者进行的多因素 Cox 回归模型

变量	β	s_e	χ^2 值	P 值	RR 值(95% CI)
X ₂ (生长方式)	-1.4275	0.4170	11.7181	0.0006	0.240(0.106 ~ 0.543)
X ₁₃ (EGFR)	0.5743	0.3260	3.1027	0.0782	1.77(0.937 ~ 3.364)

表 6 对 nm23 表达阳性的食管鳞癌患者进行的多因素 Cox 风险模型

变量	β	s_e	χ^2 值	P 值	RR 值(95% CI)
X ₇ (浸润深度)	-0.9171	0.4543	4.0747	0.0435	0.400(0.164 ~ 0.974)
X ₉ (间质炎性反应)	-1.9228	0.4582	17.6105	0.0010	0.14(0.060 ~ 0.359)
X ₁₃ (EGFR)	1.0912	0.4494	5.8976	0.0152	2.97(1.234 ~ 7.185)
X ₁₇ (术后化疗)	1.1581	0.4696	6.0821	0.0137	3.18(1.268 ~ 7.993)

生存率降低、生存时间缩短。对根据有无间质炎性反应和 nm23 表达的情况分组进行的多因素 Cox 回归分析结果也表明,对存在间质炎性反应的和 nm23 表达阳性的患者,术后化疗均为一危险因素,RR 值分别为 4.08(95% CI :1.350 ~ 12.382)和 3.184(95% CI :1.268 ~ 7.993)。

目前临床医生往往过于信赖术后化疗的临床作用,而过多地倾向于使用术后化疗。随着医疗诊断技术的发展和人们健康意识的提高,越来越多的癌症患者得以早期发现、早期诊断。这就要求医学科研人员 and 临床医生重视和开展早期患者的治疗方案及其疗效的研究,必要时应及时转变治疗观念,根据患者病情制定相应的治疗方案,尽可能地提高癌症患者的生存质量,延长患者的生存时间。

参 考 文 献

- 1 Lzbicki JR, Hosch SB, Pichlmeien U, et al. Prognostic value of immunohistochemically identifiable tumor cell in lymph nodes of patients with completely resected esophageal cancer. N Engl J Med, 1997, 337: 1188-1194.
- 2 Wang S, Chi KH, Hu MH, et al. Management for patients with advanced T4 epidermoid carcinoma of the esophagus. J Surg Oncol, 1996, 62: 22-

- 29.
- 3 Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for respectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library, 2003(3).
- 4 Nishihira T, Nakano T, Mori S. Adjuvant therapies for cancer of the thoracic esophagus. World J Surg, 1994, 18: 388-398.
- 5 Ando N, Jizuka T, Kakegawa T, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology Group Study. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114: 205-209.
- 6 Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. Surg Gynecol Obstet, 1991, 173: 123.
- 7 Japanese Esophageal Oncology Group. Study 8806, the phase III trial of adjuvant chemotherapy for esophageal cancer. In: Report of a study on the multidisciplinary treatment for solid cancer, 3rd ed. Tokyo, JCOG Statistical Center, 1993, 133-143.
- 8 Ajani JA, Ryan B, Rich T, et al. Prolonged chemotherapy for localized squamous carcinoma of the esophagus. Eur J Cancer, 1992, 28A: 880.
- 9 Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al. Phase II evaluation of cisplatin and 5-FU in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japan Esophageal Oncology Group Trial. Jpn J Clin Oncol, 1992, 22: 172-176.
- 10 Bhansali MS, Fujita H, Kakegawa T, et al. Pattern of recurrence after extended radical esophagectomy with three-field lymph node dissection for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus. World J Surg, 1997, 21: 275-281.

(收稿日期: 2003-06-23)
(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

一例轻型成人麻疹疫情处理后的几点思考

李怀银

2003 年 3 月 4 日,我们接到一例疑似麻疹病例报告,遂前往处理。患者男性 40 岁,铁路职工,10 天前曾去太谷平遥旅游,返回后约 1 周出现发热、全身不适等症状,皮疹出疹顺序为耳后-发际-前额-面部-颈部-躯干-四肢,但手掌、脚心未见丘疹,无卡他症状,结膜充血,颊黏膜周围无柯氏斑。患者无免疫史,一同外出人群中未见此类症状者。

采患者血送山西省疾病预防控制中心检测 IgM 麻疹抗体阳性,确诊为麻疹病例。经对患者、密切接触者隔离观察治疗及应急接种,疫情得到有效控制。从本次疫情处理情况来看,以下几点问题值得思考:目前,随着计划免疫工作的开展,麻疹发病年龄后移,多为 20~50 岁之间;症状轻型化,体征不典型,这就要求各级卫生行政部门强化基层医务人员的培训,对轻型麻疹病例要具备鉴别能力,及早诊断,以利于及时控制疫情。

低龄麻疹病例(<8 月龄)和大龄麻疹病例之间存在着一定的关联性。大龄麻疹病例爆发性流行的地区,必然导致婴幼儿在基础免疫接种麻疹疫苗之前发生麻疹。这就要求疾病预防控制人员做好人群麻疹免疫水平的监测,适时提出针对各种人群的麻疹疫苗的接种。流动人口的免疫空白是传染病疫情爆发和扩散的重要因素,这一点今后有待以立法形式规范外来民工或流动人口管理,以保证疾病控制不出现空白点。轻型麻疹患者不经临床检验,很难予以确诊。为此对于经济欠发达地区或不具备实验室确诊能力的地方,今后必须统一临床诊断病例的标准。目前在麻疹症状轻型化的情况下,对易感人群的控制应放在提高人群免疫力方面,特别是在发现早期阶段对易感人群进行应急接种是切断其在人群中传播的重要措施。

(收稿日期: 2003-11-19)
(本文编辑: 张林东)