

术后辅助化疗对胸段食管鳞状细胞癌根治术后患者生存的影响

朱金峰,李炳旭,郑志勇,杨鹏宇,刘菁,纪媛媛,王晓敏
(安阳市肿瘤医院,河南 安阳 455000)

摘要: [目的] 探讨术后辅助化疗对胸段食管鳞状细胞癌根治术后患者生存的影响。[方法] 纳入 2014 年 1 月至 2021 年 12 月在安阳市肿瘤医院接受根治性食管切除手术的胸段食管鳞状细胞癌患者 395 例,其中 192 例行单纯手术,203 例术后行辅助化疗。采用 Kaplan-Meier 法计算总生存(overall survival,OS)及无病生存(disease-free survival,DFS),组间生存比较采用 Log-rank 法。并对Ⅲ期及以上、淋巴结阳性患者的生存情况进行分析。[结果] 单纯手术组和术后辅助化疗组的 5 年 OS 率分别为 57.5%和 60.1% ($P=0.113$),5 年 DFS 率分别为 39.9%和 47.6% ($P=0.004$)。亚组分析显示:在淋巴结阳性患者中,术后辅助化疗显著提高了患者的 OS ($P=0.038$)和 DFS ($P<0.001$);在Ⅲ期及以上患者中,术后辅助化疗也显著提高了患者的 OS ($P=0.016$)和 DFS ($P<0.001$)。多因素分析显示,术后辅助化疗是患者的独立预后有利因素(OS: HR=1.878, 95%CI: 1.283~2.750, $P=0.001$; DFS: HR=1.986, 95%CI: 1.472~2.680, $P<0.001$)。[结论] 术后辅助化疗可以显著提高胸段食管鳞状细胞癌根治术后患者的 DFS,且可以显著提高淋巴结阳性和Ⅲ期及以上患者的 DFS 和 OS。

关键词: 食管鳞状细胞癌;术后辅助化疗;总生存率;无病生存率

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)10-0847-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.10.B008

Effect of Postoperative Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients with Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Radical Surgery

ZHU Jinfeng, LI Bingxu, ZHENG Zhiyong, YANG Pengyu, LIU Jing, JI Yuanyuan, WANG Xiaomin

(Anyang Cancer Hospital, Anyang 455000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of postoperative adjuvant chemotherapy on the survival of patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after radical surgery. [Methods] A total of 395 patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma who underwent radical esophagectomy at Anyang Cancer Hospital from January 2014 to December 2021 were enrolled, including 192 patients receiving surgery alone and 203 cases receiving adjuvant chemotherapy after surgery. The overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were calculated with Kaplan-Meier method, and compared between the two groups with Log-rank method. The OS and DFS of patients with stage III or above and positive lymph nodes were analyzed. [Results] The 5-year DFS rates of surgery+chemotherapy group was longer than that of surgery alone group (47.6% vs 39.9%, $P=0.004$), while there was no significant difference in 5-year OS rates (60.1% vs 57.5%, $P=0.113$). Subgroup analysis showed that postoperative adjuvant chemotherapy significantly improved OS ($P=0.038$) and DFS ($P<0.001$) in lymph nodes positive patients, and OS ($P=0.016$) and DFS ($P<0.001$) in patients with stage III and above. Multivariate logistic regression analysis showed that postoperative adjuvant chemotherapy was an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma patients (OS: HR=1.878, 95%CI: 1.283~2.750, $P=0.001$; DFS: HR=1.986, 95%CI: 1.472~2.680, $P<0.001$). [Conclusion] Postoperative adjuvant chemotherapy can significantly improve the DFS of patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after radical surgery, and can significantly improve the DFS and OS of patients with lymph nodes positive and stage III and above.

Subject words: esophageal squamous cell carcinoma; perioperative chemotherapy; overall survival; disease-free survival

据世界卫生组织的调查显示,2020 年我国食管

癌发病率和死亡率分别居所有肿瘤的第 6 位及第 4 位^[1]。在我国约 90%食管癌的病理类型是鳞状细胞癌^[2]。目前临床治疗上仍然是以外科手术作为食管癌治疗的首选方法,但 70%左右的患者发现时已

基金项目: 河南科技攻关计划联合共建项目(LHCJ20200813, LHCJ2023-0864);安阳市攻关计划(2022C01SF054, 2022C01SF026)

通信作者: 王晓敏, E-mail: shine828@163.com

收稿日期: 2023-11-26; **修回日期:** 2024-06-16

是中晚期^[3],单纯手术患者 5 年生存率在 30%左右^[4]。需要进行术后辅助治疗的患者约占 44%^[5],需要寻找更加精确的治疗模式来提高食管癌患者的生存时间。为此,本研究回顾性分析 395 例经食管癌根治术患者的临床资料,探讨胸段食管鳞状细胞癌术后辅助化疗的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对 2014 年 1 月至 2021 年 12 月期间在安阳市肿瘤医院进行根治性切除术的食管癌患者临床资料进行回顾性分析。本研究经安阳市肿瘤医院伦理委员会审批通过(批件号:2021KY22H01)。

纳入标准:①经胃镜活检病理确诊为食管鳞状细胞癌;②在安阳市肿瘤医院行食管鳞癌根治性切除术及两野淋巴结清扫术;③年龄在 18~80 岁之间;④按照第 8 版 UICC/AJCC 食管癌 TNM 分期,术后分期 I~IV A 期患者。排除标准:①有两种或两种以上恶性肿瘤;②颈段食管癌;③术后辅助化疗介入时间大于 6 个月;④术后 3 个月内死亡患者。2 561 例食管癌根治手术患者经过筛选最终纳入 395 例患者,其中单纯手术组 192 例,术后辅助化疗组 203 例(Table 1)。

1.2 化 疗

术后辅助化疗方案为顺铂 70 mg/m² 静脉滴注,d₁+紫杉醇 125 mg/m² 静脉滴注,d₁,顺铂 75 mg/m² 静脉滴注,d₁+氟尿嘧啶 750 mg/m² 静脉滴注,d₁₋₄。化疗共 2 个周期,21 d 为 1 个周期。所有患者均完成 2 个周期的辅助化疗,其中 12 例,第 2 个周期化疗剂量降低。

1.3 手 术

手术由胸外科团队进行,手术方式根据肿瘤的位置和患者情况习惯决定,大多数的患者行胸腹腔镜切除术,当患者行胸腹腔镜手术切除困难时行(左或右)开胸手术。

1.4 观察指标及随访

随访采用门诊复查、电子病历系统、电话及随访系统记录。每例患者出院开始随访,前 2 年每 3 个月随访 1 次,2 年后每 6 个月随访 1 次,5 年后每年随访 1 次,随访截至 2021 年 12 月。其中失访 11 例,生

存时间计算截止至末次随访日期。

1.5 统计学处理

统计分析采用 SPSS 25.0 (美国芝加哥 SPSS 公司)。总生存(overall survival,OS)及无病生存(disease-free survival,DFS)采用 Kaplan-Meier 法计算,组间生存曲线比较采用 Log-rank 法。使用 Cox 回归法进行单因素及多因素分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者生存情况

全组患者的中位随访时间为 47.76 个月[95%可信区间(confidence interval,CI): 45.03~50.49]。术后辅助化疗组的中位随访时间是 47.51 个月(95%

Table 1 The clinicopathological characteristics of esophageal squamous cell carcinoma patients in two groups

Index	N	S group (n=192)	PC group (n=203)	χ^2	P
Age (years old)					
≤60	292	151	141	4.321	0.038
>60	103	41	62		
Sex					
Male	209	136	153	1.034	0.309
Female	186	56	50		
Location					
Upper	43	22	21	2.513	0.285
Middle	193	86	107		
Lower	159	84	75		
Tumor length(cm)					
≤6	216	114	102	3.318	0.069
>6	179	78	101		
pStage					
I	145	80	65	9.268	0.026
II	93	46	47		
III	142	56	86		
IV A	15	10	5		
pN number					
≤17	95	27	68	20.404	<0.001
>17	300	165	135		
N status					
N+	143	65	78	0.892	0.345
N-	252	127	125		
MIE received					
No	78	23	55	14.224	<0.001
Yes	317	169	148		

Notes:S:surgery alone;PC:postoperative chemotherapy;MIE:minimally invasive esophagectomy.

CI:44.12~50.91), 单纯手术组的中位随访时间是 47.87 个月(95%CI:43.68~52.05)。

单纯手术组和术后辅助化疗组的 1、3、5 年 OS 率分别为 92.7% vs 99.5%、71.1% vs 76.8%、57.5% vs 60.1% ($\chi^2=2.509, P=0.113$) (Figure 1)。两组的 1、3、5 年 DFS 率分别为 74.0% vs 90.6%、47.4% vs 59.7%、39.9% vs 47.6% ($\chi^2=8.160, P=0.004$) (Figure 2)。

2.2 亚组分析

在Ⅲ期及以上患者中, 单纯手术组和术后辅助化疗组的中位生存时间为 34.76 个月 (95%CI: 26.94~42.58)和 49.51 个月(95%CI:41.98~57.03)。单纯手术组和术后辅助化疗组的 1、3、5 年 OS 率分别为 86.4% vs 98.9%、48.2% vs 67.8%、29.2% vs 36.2% ($\chi^2=5.843, P=0.016$) (Figure 3A)。单纯手术组和

术后辅助化疗组的 1、3、5 年 DFS 率分别为 60.6% vs 87.9%、19.7% vs 42.5%、7.80% vs 26.0% ($\chi^2=19.585, P<0.001$) (Figure 3B)。

在淋巴结阳性患者中, 单纯手术组和术后辅助化疗组的中位生存时间分别为 36.09 个月 (95%CI: 31.03~41.16)和 48.22 个月(95%CI: 34.91~61.53), 单纯手术组和术后辅助化疗组的 1、3、5 年 OS 率分别为 86.2% vs 98.7%、50.7% vs 65.3%、27.0% vs 32.7% ($\chi^2=4.323, P=0.038$) (Figure 4A)。单纯手术组和术后辅助化疗组的 1、3、5 年 DFS 率分别为 63.1% vs 85.9%、18.5% vs 38.8%、8.50% vs 21.0% ($\chi^2=14.962, P<0.001$) (Figure 4B)。

2.3 预后影响因素分析

2.3.1 OS 影响因素分析

使用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析, 结果显示: 年龄 ($\chi^2=7.918, P=0.006$)、手术方式 ($\chi^2=6.229, P=0.013$)、临床分期 ($\chi^2=56.102, P<0.001$)、术后淋巴结

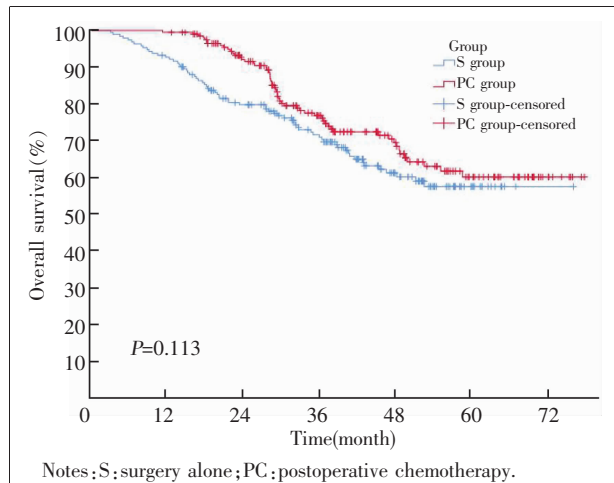


Figure 1 The overall survival curves of esophageal squamous cell carcinoma patients in two groups

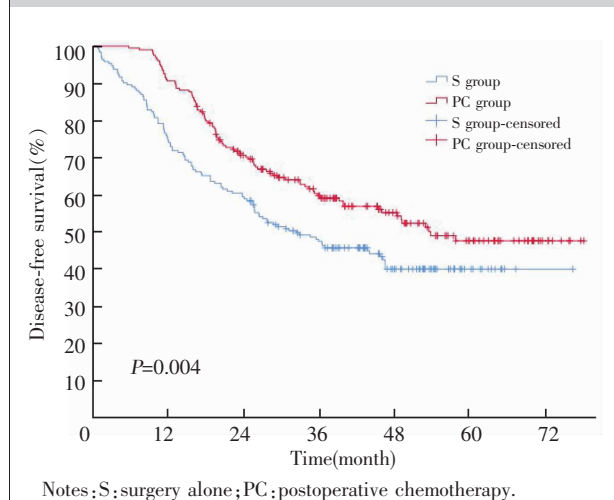


Figure 2 The disease-free survival curves of esophageal squamous cell carcinoma patients in two groups

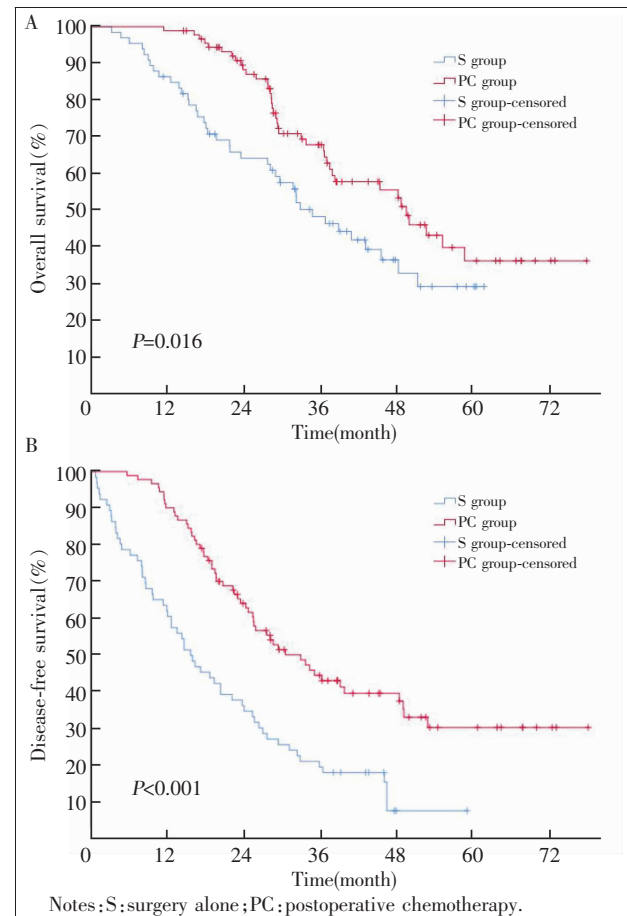
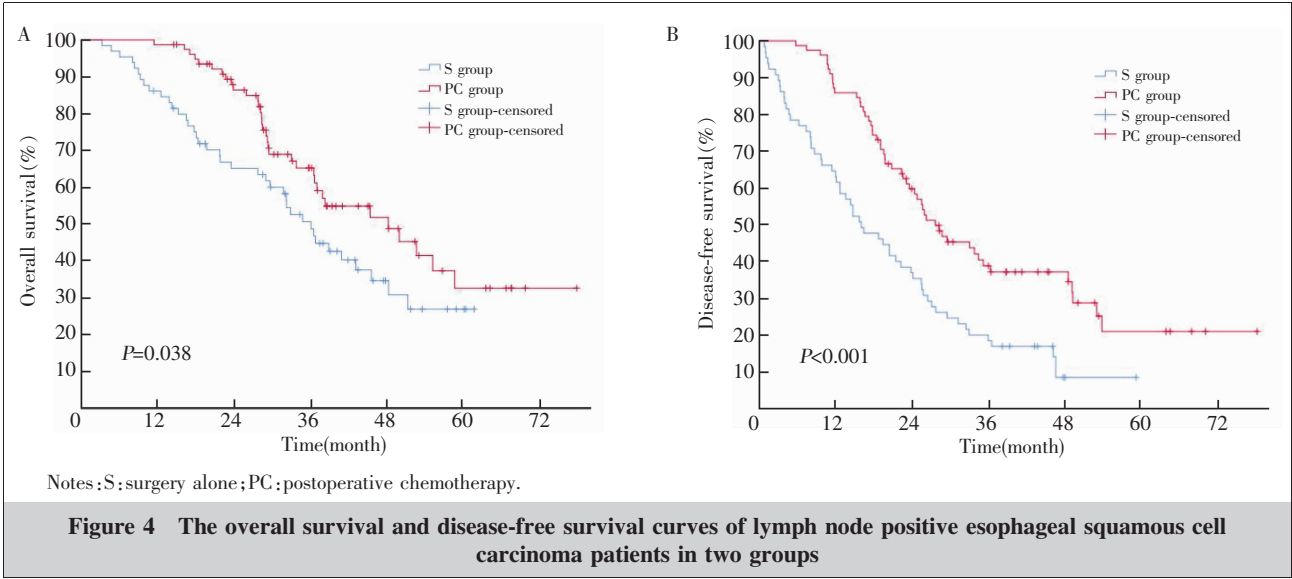


Figure 3 The overall survival and disease-free survival curves of pStage III and IV esophageal squamous cell carcinoma patients in two groups



状况($\chi^2=49.991, P<0.001$)对患者 OS 有显著影响。多因素分析显示, 术后辅助化疗 (HR=1.878, 95%CI: 1.283~2.750, $P=0.001$)、手术方式 (HR=2.275, 95%CI: 1.481~3.497, $P<0.001$)、临床分期 (HR=1.884, $P=0.001$)、淋巴结状况 (HR=0.267, 95%CI: 0.186~0.384, $P<0.001$)是影响患者 OS 的独立预后因素 (Table 2)。

2.3.2 DFS 的影响因素分析

使用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析, 结果显示, 辅助化疗 ($\chi^2=8.160, P=0.004$)、淋巴结状况 ($\chi^2=61.688, P<0.001$)、临床分期 ($\chi^2=65.379, P<0.001$)对患者 DFS 有显著影响。多因素分析显示, 术后辅助化疗 (HR=1.986, 95%CI: 1.472~2.680, $P<0.001$)、临床分期 (HR=0.339, 95%CI: 0.139~0.826, $P=0.023$)、淋巴结状况 (HR=0.515, 95%CI: 0.265~0.998, $P=0.049$)是影响患者 DFS 的独立预后因素 (Table 3)。

3 讨 论

本研究结果显示, 术后化疗仅能提高患者的无病生存率, 但难以提高患者的总生存率。亚组显示, III 期及以上临床分期、淋巴结阳性患者可从术后辅助化疗中获益, 不仅提高了这部分患者的无病生存率, 还能提高总生存率。

从 20 世纪开始, 就有学者开始研究食管癌术后辅助化疗能否使患者获益。1997 年 Ando 等^[6]纳入 205 例患者的随机对照研究显示: 无论淋巴结状态如何, 术后化疗都不能使患者生存获益。这与本研究

Table 2 Univariate and multivariate Cox analysis of overall survival

Index	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	χ^2	P	HR (95%CI)	P
Age (years old)				
≤60	7.918	0.006		
>60				
Sex				
Male	2.724	0.099		
Female				
Location				
Upper	0.632	0.729		
Middle				
Lower				
Tumor length (cm)				
≤6	0.614	0.433		
>6				
pStage				
I	56.102	<0.001	1.884 (1.290~2.751)	0.001
II				
III				
IV A				
pN number				
≤17	0.003	0.954		
>17				
N status				
N+	49.991	<0.001	0.267 (0.186~0.384)	<0.001
N-				
MIE received				
No	6.229	0.013	2.275 (1.481~3.497)	<0.001
Yes				
Group				
S	2.509	0.113	1.878 (1.283~2.750)	0.001
PC				

Notes: MIE: minimally invasive esophagectomy; S: surgery alone; PC: postoperative chemotherapy; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

Table 3 Univariate and multivariate Cox analysis of disease-free survival				
Index	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	χ^2	P	HR(95%CI)	P
Age(years old)				
≤60	2.312	0.128		
>60				
Sex				
Male	2.243	0.134		
Female				
Location				
Upper	1.564	0.457		
Middle				
Lower				
Tumor length(cm)				
≤6	1.084	0.298		
>6				
pStage				
I	65.379	<0.001	0.339(0.139~0.826)	0.023
II				
III				
IV A				
pN number				
≤17	0.021	0.885		
>17				
N status				
N+	61.688	<0.001	0.515(0.265~0.998)	0.049
N-				
MIE received				
No	0.021	0.885		
Yes				
Group				
S	8.160	0.004	1.986(1.472~2.680)	<0.001
PC				

Notes: MIE: minimally invasive esophagectomy; S: surgery alone; PC: postoperative chemotherapy; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

结果矛盾,可能是化疗方案不同所致,本研究主要使用紫杉醇联合顺铂,而 Ando 等使用顺铂联合长春地辛,这种化疗方案目前在食管鳞状细胞癌中已经很少使用,且 Ando 的研究中仅有 88% 的患者完成了 2 个周期化疗,本研究所有患者均完成 2 个周期化疗。2003 年日本 JCOG9204 研究^[7],使用顺铂联合氟尿嘧啶,93% 的患者完成 2 个周期化疗,得出了与本研究相似的结果,即对于淋巴结阳性的患者术后化疗可以显著提高 5 年 DFS 率(52.0% vs 38.0%, $P=0.041$),但术后化疗对于 5 年总生存率并无显著提高。本研究所有患者均完成了 2 个周期的辅助化疗,化疗方案为指南推荐的一线治疗方案,提示术后完

成化疗周期数及化疗方案可能是导致研究结果不一致的原因。随着研究的深入,有部分回顾性研究得到了与本研究相似的结果。2016 年 Qin 等^[8]纳入了 434 例淋巴结阳性的食管鳞状细胞癌患者,倾向匹配后结果显示:辅助化疗组的中位 DFS 明显高于单纯手术组(23.63 个月 vs 16.7 个月, $P=0.006$);但中位 OS 没有达到统计学意义(38.57 个月 vs 25.27 个月, $P=0.05$)。该研究也是采用紫杉醇类药物联合顺铂,与本文结果一致。Feng 等^[9]的研究匹配分析后显示,对于淋巴结阳性患者术后化疗可以显著提高患者的 OS(5 年 OS:46.8% vs 62.7%, $P=0.001$)及 DFS(5 年 DFS:36.2% vs 53.9%, $P<0.001$),结果与本文亚组分析相同,但该研究未提及化疗周期数。

2017 年 Zhang 等^[10]纳入了 123 例食管鳞状细胞癌患者,结果显示:术后化疗组和单纯手术组的 3 年 DFS 分别为 56.3% 和 34.6%($P=0.006$),3 年 OS 分别为 55.0% 和 37.5%($P=0.013$);多因素分析显示,术后化疗是 OS 改善的显著预测因素($P=0.005$)。2021 年 Zhu 等^[11]研究表明:倾向匹配分析后手术组与术后化疗组的 5 年 OS 分别为 48.7% 和 56.2%($P=0.025$),但该研究未分析患者的 DFS 状况。Zhang 等^[10]的研究为 II 期临床试验,纳入病例数较少,该研究患者接受了 2~4 个周期化疗。Zhu 等^[11]的研究结果显示:化疗大于 3 个周期患者能取得更高的生存率($P=0.017$),且该研究化疗周期中位数为 5,但本研究纳入人群均进行了 2 个周期的术后辅助化疗,这可能就是导致结论不一致的原因。2020 年 Wang 等^[12]的研究纳入了 582 例 T₃N₀M₀ 的食管鳞状细胞癌患者,采用倾向匹配分析后结果表明:术后辅助化疗与单纯手术相比显著提升了患者的 5 年 OS 率(70.8% vs 52.8%, $P<0.001$)及 5 年 DFS 率(66.5% vs 50.2%, $P<0.001$),该研究纳入都是 II 期患者,并且得到了阳性结果,大多数患者进行 2~4 个周期化疗,进一步验证了术后化疗在 II 期患者中的作用。本文结果未显示 II 期患者能从术后化疗中获益,可能因为纳入 II 期病例数较少相关。

虽然术后化疗在部分患者如淋巴结阳性、II 期及以上分期患者中取得了阳性的研究结果,但是对于术后化疗的方案选择及化疗周期数仍没有统一答案,随着多模式肿瘤治疗的发展,需要更加精细区分患者,进行更加个性化治疗。

本研究也有一些不足。首先,本研究是回顾性研究,两组基线特征不均衡;其次,患者信息统计相对不完善,许多患者未能提供详细的转移或者复发资料;最后,本研究为一个单中心研究,结论还需要大型多中心研究进一步证实。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] YANG Z, ZENG H, XIA R, et al. Annual cost of illness of stomach and esophageal cancer patients in urban and rural areas in China: a multi-center study[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(4): 439–448.
- [3] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范 (2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(4): 158–192. National Health Commission. Guidelines for diagnosis and treatment of esophageal cancer (2018 edition)[J]. Chinese Journal of Digestion and Medical Imageology (Electronic Edition), 2019, 9(4): 158–192.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 食管癌诊疗指南 (2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(10): 1247–1268. Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of esophageal cancer (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2022, 21(10): 1247–1268.
- [5] 毛友生, 高树庚, 王群, 等. 中国食管癌临床流行特征及外科治疗概况大数据分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(3): 228–233. MAO Y S, GAO S G, WANG Q, et al. Epidemiological characteristic and current status of surgical treatment for esophageal cancer by analysis of national registry database [J]. Chinese Journal of Oncology, 2020, 42(3): 228–233.
- [6] ANDO N, IIZUKA 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]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114(2): 205–209.
- [7] ANDO N, IIZUKA T, IDE H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan clinical oncology group study-JCOG9204 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24): 4592–4596.
- [8] QIN R Q, WEN Y S, WANG W P, et al. The role of post-operative adjuvant chemotherapy for lymph node-positive esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. Med Oncol, 2016, 33(4): 31.
- [9] FENG S K, LIU X B, XING W Q, et al. Adjuvant chemotherapy for node-positive esophageal squamous cell carcinoma improves survival[J]. Ann Thorac Surg, 2022, 114(4): 1205–1213.
- [10] ZHANG L, LI W, LYU X, et al. Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(2): 149–155.
- [11] ZHU K, REN P, YANG Y, et al. Role of chemotherapy after curative esophagectomy in squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a propensity score-matched analysis[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(12): 1800–1809.
- [12] WANG Q, PENG L, LI T, et al. Postoperative chemotherapy for thoracic pathological T₃N₀M₀ esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(5): 1488–1495.