

食管鳞状细胞癌患者吸烟史与食管支架置入术预后的关系

秦娟¹, 浦跃朴², 杜伟², 朱海东¹, 尹立红², 滕皋军¹

1. 东南大学医学院附属中大医院放射科介入与血管外科中心, 江苏 南京 210009

2. 东南大学公共卫生学院, 环境医学工程教育部重点实验室, 江苏 南京 210009

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20311

摘要:

[背景] 吸烟增加食管癌的发生风险, 但在后续病情发展、临床治疗及并发症发生等方面的影响, 鲜有研究者关注和报道。

[目的] 探讨吸烟史对食管鳞状细胞癌患者接受食管支架置入术后临床结局的影响。

[方法] 对2012年6月至2016年3月在中国5家综合性医院接受¹²⁵I粒子食管支架置入术的食管鳞状细胞癌患者进行回顾性队列研究。从医院的医疗文件数据库提取患者的数据资料, 并结合电话随访至2016年9月。将纳入研究的患者根据有无吸烟史进行分组。吸烟史定义为患者自本次入院接受治疗前10年内曾经有规律的吸烟, 且吸烟数量累计 ≥ 100 支。纳入本研究的所有吸烟史患者均在本次入院接受治疗时戒烟。主要观察指标为研究对象术后生存时间及并发症发生情况, 并发症的定义和诊断均根据临床诊断标准和方法确定。本研究用稳定型逆概率加权的方法控制回顾性研究中的选择偏倚和潜在混淆因素的影响, 采用卡方检验和Kruskal-Wallis检验对有吸烟史和无吸烟史患者支架置入术后并发症发生情况进行比较; 同时采用多因素Cox比例风险回归模型, 分析有无吸烟史与患者生存结局之间的关联。

[结果] 最终157例患者纳入数据分析, 其中有吸烟史患者91例, 无吸烟史66例。经稳定型逆概率加权后, 两组间人口学特征等基线资料具有可比性。有吸烟史和无吸烟史患者并发症总发生率差异无统计学意义($P=0.132$); 但有吸烟史患者肺炎发生率(15.4%)明显高于无吸烟史患者(3.0%), 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=7.43$, $P=0.006$); 且出血的发生率在有吸烟史患者(17.6%)也明显高于无吸烟史患者(7.6%), 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=8.79$, $P=0.002$)。截至本研究随访终点时间, 患者死亡144例(91.7%), 其中有吸烟史组87例, 无吸烟史组57例($\chi^2=4.30$, $P=0.038$)。有无吸烟史患者的中位生存时间及其95%CI分别为92(68~319)d和183(146~195)d($P=0.022$)。多因素Cox回归模型分析显示患者有吸烟史($HR: 1.56$, 95%CI: 1.03~2.35, $P=0.034$)可能是影响支架置入术后生存时间的独立风险因素。

[结论] 吸烟史可增加食管鳞状细胞癌患者支架置入术后部分并发症的发生率, 是影响支架置入治疗预后的重要风险因素, 因此应在临床中对具有吸烟史的患者倍加关注。

关键词: 吸烟; 食管鳞状细胞癌; 食管支架; 预后; 生存时间

Association between smoking history and prognosis of esophageal stent placement in patients with esophageal squamous cell carcinoma QIN Juan¹, PU Yue-pu², DU Wei², ZHU Hai-dong¹, YIN Li-hong², TENG Gao-jun¹ (1.Center of Interventional Radiology & Vascular Surgery, Department of Radiology, Zhongda Hospital, Medical School, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China; 2.Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering of Ministry of Education, School of Public Health, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract:

[Background] Smoking increases the risk of esophageal cancer, but its impacts on disease progression, treatment effects, and complications in cancer survivors have rarely been reported.

[Objective] This study is conducted to explore the influence of smoking history on the clinical outcomes of patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophageal stent placement.

[Methods] From June 2012 to March 2016, patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent ¹²⁵I seed-loaded esophageal stent placement were recruited from five general hospitals in China, and followed up by telephone to September 2016. The patients were grouped

基金项目

国家重点研发计划-变革性技术关键科学问题重点专项(2018YFA0704100); 江苏省科技厅项目-2019年省级重点研发计划专项资金(社会发展)项目(BE2019750); 国家自然科学基金项目(81671796); 江苏省医学重点人才(ZDRCA2016078)

作者简介

秦娟(1978—), 女, 博士, 讲师;
E-mail: qinjuan200266@163.com

通信作者

滕皋军, E-mail: gjteng@vip.sina.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-06-24

录用日期 2020-08-12

文章编号 2095-9982(2020)10-0981-07

中图分类号 R735.1

文献标志码 A

►引用

秦娟, 浦跃朴, 杜伟, 等. 食管鳞状细胞癌患者吸烟史与食管支架置入术预后的关系[J]. 环境与职业医学, 2020, 37(10): 981-987.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20311

Funding

This study was funded.

Correspondence to

TENG Gao-jun, E-mail: gjteng@vip.sina.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-06-24

Accepted 2020-08-12

►To cite

QIN Juan, PU Yue-pu, DU Wei, et al. Association between smoking history and prognosis of esophageal stent placement in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(10): 981-987.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20311

according to smoking history (defined as they had ever been a regular cigarette smoker in the past 10 years and smoking ≥ 100 cigarettes in one's lifetime). All those with a smoking history included in this study quit smoking at admission. Their post-operational survival time and complications (defined and diagnosed by clinical standards and methods) were recorded. The stabilized inverse probability of treatment weighting (SIPTW) was used to control selection bias and potential confounding factors in the retrospective study. Chi-square test and Kruskal-Wallis test were used to compare the between-group difference in the occurrence of complications. Multivariate Cox regression models were used to evaluate the post-operational survival in relation to smoking history.

[Results] Finally a total of 157 patients were included in this analysis, including 91 patients with a history of smoking and 66 patients without. The baseline characteristics were comparable between the two groups after the SIPTW. Compared with the never smokers, except the incidence of total complications ($P=0.132$), there were significantly higher incidences of pneumonia (15.4% vs. 3.0%, $\chi^2=7.43$, $P=0.006$) and haemorrhage (17.6% vs. 7.6%, $\chi^2=8.79$, $P=0.002$) in the ever smokers. There were 144 (91.7%) patients dead during the follow-up, of which 87 were ever smokers and 57 were never smokers ($\chi^2=4.30$, $P=0.038$). The median (95% CI) survival was 92 (68-319) d for the ever smokers versus 183 (146-195) d for the never smokers ($P=0.022$). The multivariate Cox regression analysis results showed that smoking history was significantly associated with post-operational survival after esophageal stent placement ($HR: 1.56$, 95% CI: 1.03-2.35, $P=0.034$).

[Conclusion] Smoking history can increase the post-operational incidence of complications after stent implantation in patients with esophageal squamous cell carcinoma, and is an important risk factor affecting the prognosis of stent implantation. Therefore, patients with a smoking history warrant close clinical attention during palliative care.

Keywords: smoking; esophageal squamous cell carcinoma; esophageal stent; prognosis; survival time

尽管世界范围内对于食管癌的早期预防、诊断和治疗已取得很大进展,但食管癌患者预后依然不容乐观,5年生存率在15%~20%之间^[1]。晚期食管癌患者,确诊时已无法接受外科手术治疗,常给予各种姑息性治疗方法,如食管支架置入术等,以缓解患者吞咽困难症状,改善患者营养状态,延长生存时间,提高终末期生存质量。¹²⁵I粒子食管支架置入术作为一种安全、有效的姑息性治疗方法,可以缓解吞咽困难症状,延长患者生存时间^[2-3],近几年在中国临床上被广泛应用于终末期食管癌患者。

吸烟增加食管鳞状细胞癌和腺癌的发生风险,已得到全世界公认^[4-5]。根据研究者报道,吸烟者罹患食管腺癌的风险约为从未吸烟者的2倍,而对于食管鳞状细胞癌而言,吸烟则是更强的风险因素,为非吸烟者的9倍^[6-7]。在亚洲东部及中部地区,每年456 000例食管癌事件中食管鳞状细胞癌占90%左右^[8]。

吸烟史与食管癌预后的关联研究意义重大,对癌症幸存者的总体生存率、治疗效果和生活质量有不利影响。食管癌患者的既往吸烟史导致罹患不同病理组织学类型肿瘤风险的差异^[6-7],也可能具有预后意义,但鲜有研究关注其在食管癌晚期后续病情发展、临床治疗结局、并发症发生以及最终疾病转归等方面的影响。

本研究通过分析吸烟史对食管鳞状细胞癌患者¹²⁵I粒子食管支架置入术预后的影响,进一步探索其在食管癌支架置入治疗及终末期临床结局中的作用,以期对并发症预防和临床姑息治疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为多中心回顾性队列研究,纳入研究对象为2012年6月至2016年3月在中国5家综合性医院确诊为食管鳞状细胞癌,并首次接受¹²⁵I粒子支架置入治疗的患者。病例来源的5家医院(科室)包括东南大学附属中大医院介入与血管外科中心、苏州大学附属第一医院介入科、东南大学附属徐州市中心医院消化科、徐州医科大学附属医院介入科、上海交通大学医学院附属同仁医院介入科。本研究得到了所有参与医院临床伦理委员会的批准(批件号:2009ZDLL023.0),所有¹²⁵I粒子食管支架置入治疗均基于患者的临床诊断,并由患者本人或其家属签署知情同意书。

纳入标准:①经病理组织学确诊的食管鳞状细胞癌患者,年龄 ≥ 20 岁;②具有吞咽困难症状,吞咽困难评分为3~4分;③因病变广泛、转移或患者自身的健康状况无法进行手术切除,或切除术后复发;④病变上界不超过第7颈椎水平;⑤患者意识清醒、合作,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0~3分;⑥¹²⁵I粒子支架置入术后未再接受放射治疗或化学药物治疗。

排除标准包括:¹²⁵I粒子食管支架置入后接受放射治疗或者化学药物治疗的患者,以及随访数据不完整的患者。考虑到临床实践中患者对该姑息性治疗方法具有良好的耐受性,年龄在80岁以上或有伴发疾病(如高血压、冠心病和糖尿病)的患者未被排除在外。

1.2 数据收集和变量定义

本研究分别从上述5家医院的医疗文件数据库提取研究对象相关数据资料,主要包括患者吸烟史、支架置入术前人口学基线资料、食管癌肿瘤学特征、患者基础疾病信息,以及支架置入后相关临床结果数据。同时对患者出院后进行电话随访,每月一次,患者死亡则随访终止。本研究随访结束时间为最后一例纳入病例术后6个月,即2016年9月30日。随访收集包括患者支架置入术后至死亡前(或本研究最后一次随访时间节点),其并发症发生等信息。

医疗文件数据库中对于患者吸烟史的陈述,部分信息不完整,如患者戒烟的准确时间等。因此,根据世界卫生组织对吸烟相关概念的界定标准,结合本领域其他研究者的报道,本研究将患者吸烟史定义为:食管鳞状细胞癌患者在本次入院接受 ^{125}I 粒子食管支架置入治疗前10年内,曾有过有规律吸烟的经历,即每天吸卷烟1支以上,或每周吸卷烟超过4次,连续3个月,且吸烟数量累计 ≥ 100 支^[8-10]。因本研究纳入人群为晚期食管癌患者,在本次入院接受姑息性治疗前,多已明确诊断并在前期接受过其他治疗,且在此期间均已配合戒烟,故而纳入本研究时,没有一直吸烟者。患者在研究观察期间内由于任何原因导致的死亡,即患者死亡与否是主要结局变量,其生存时间定义为从 ^{125}I 粒子支架置入日期到患者由于任何原因导致的死亡日期之间的天数。如果患者在最后一次随访时依然存活,观察终点则为最后一次确认的随访时间(2016年9月30日)。根据不良事件通用定义标准(4.02版)的界定和记录,结合临床实践和前期研究报道,支架置入相关并发症定义为 ^{125}I 粒子食管支架置入后至患者死亡前或本研究最后一次随访期间,其并发症发生情况,主要包括是否发生出血、肺炎、瘘管形成、复发性吞咽困难和支架移位。术后出血定义为患者接受 ^{125}I 粒子支架置入术后,出现吐血和/或黑便^[11]。瘘管形成、支架移位和复发性吞咽困难(因组织生长或过度增生、支架迁移或食物阻塞所致)则经内镜检查证实。

数据提取信息及分组界限还包括:(1)患者进行性吞咽困难症状评分。0分为无吞咽困难症状;1分为正常饮食,但应避免某些食物,如生苹果和牛排;2分为半固态饮食;3分为只能进食液体食物;4分为完全吞咽困难,甚至液体都无法摄入^[12]。以治疗前吞咽困难评分为3分或4分进行分组。(2)病变部

位(上段,中段,下段)。(3)TNM(topography, lymph mode, metastasis)分期(II, III, IV)。(4)ECOG评分(<2 , ≥ 2)。(5)血清总蛋白质量浓度(取参考值范围 $66\sim 83\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的下限为分界点,即 $<66\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\geq 66\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)。(6)血清白蛋白质量浓度(取参考值范围 $40\sim 55\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的下限为分界点,即 $<40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, $\geq 40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)。(7)根治性手术史(有,无)。(8)放化疗史(有,无)。(9)血生化指标。包括谷丙转氨酶活性($\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$),谷草转氨酶活性($\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$),尿素氮浓度($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)和肌酐浓度($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

1.3 统计学分析

定量资料描述采用 $\bar{x}\pm s$ 或中位数 M 和四分位间距(interquartile range, IQR)表示,定性资料描述采用数值(百分比)表示。为控制研究中的选择偏倚和潜在混淆因素的影响,使用稳定型逆概率加权法(stabilized inverse-probability-of-treatment weighting, SIPTW)^[13-14],对有吸烟史和无吸烟史患者的基线资料进行调整,包括:患者年龄、性别、肿瘤部位、TNM分期、ECOG评分、合并症、血清总蛋白和白蛋白水平、置入支架尺寸、放化疗史和根治性手术史。

采用卡方检验和Kruskal-Wallis检验对患者并发症发生情况进行组间比较,同时采用Kaplan-Meier法和log-rank检验比较有无吸烟史两组患者的生存时间差异。考虑吸烟史、TNM分期、瘘管形成、ECOG评分、总蛋白、白蛋白、根治性手术史与全因死亡之间的关联,本研究采用单因素和多因素Cox比例风险回归模型,量化风险比(hazard ratio, HR)以及95%可信区间(confidence intervals, CI)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

所有统计分析均通过Stata 14统计分析软件(Stata Corp LP, College Station, TX, USA)进行。

2 结果

2.1 两组患者的基线情况

随访5家医院接受 ^{125}I 粒子食管支架置入术治疗的晚期食管鳞状细胞癌患者共计191例,排除34例,包括因支架置入术后再次接受放射治疗和/或化学药物治疗16例,因患者或其家属在随访中拒绝配合致无法获取完整随访信息,从而未完成随访18例。最终纳入本研究共157例,其中有吸烟史组患者91人,年龄为(69.07 ± 11.26)岁,80.22%为男性;无吸烟史组患者66人,年龄为(70.27 ± 10.14)岁,60.61%为男性;两组患者间年龄差异无统计学意义($P=0.491$),性别差异有统计学意义($P=0.007$),其余人口社会学特征

及临床特征的差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表1)。

表1 纳入研究的157例食管鳞状细胞癌患者基线资料及临床特征

Table 1 Baseline demographics and clinical characteristics of 157 patients with esophageal squamous cell carcinoma included in the study

人口社会学及临床特征	总人数	有吸烟史组 ($n=91$)		无吸烟史组 ($n=66$)		统计量	P
		人数	构成比/%	人数	构成比/%		
年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$)	157	69.07 $\pm$ 11.26		70.27 $\pm$ 10.14		0.69 ^a	0.491
性别						7.30 ^b	0.007
男	113	73	80.2	40	60.6		
女	44	18	19.8	26	39.4		
治疗前吞咽困难评分						2.86 ^b	0.091
3	109	68	74.7	41	62.1		
4	48	23	25.3	25	37.9		
ECOG 评分						0.67 ^b	0.412
<2	36	23	25.3	13	19.7		
≥ 2	121	68	74.7	53	80.3		
病变部位						1.87 ^b	0.392
上段	20	9	9.9	11	16.7		
中段	103	63	69.2	40	60.6		
下段	34	19	20.9	15	22.7		
TNM 分期 [*]						0.44 ^b	0.803
II	62	34	37.4	28	42.4		
III	56	34	37.4	22	33.3		
IV	39	23	25.2	16	24.3		
有根治性手术史	14	9	9.9	5	7.6	0.25 ^b	0.616
有放疗史	82	38	41.8	44	66.7	1.30 ^b	0.253
血清总蛋白质量浓度/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)						0.02 ^b	0.878
≥ 66	82	48	52.7	34	51.5		
<66	75	43	47.3	32	48.5		
血清白蛋白质量浓度/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)						0.11 ^b	0.743
≥ 40	69	41	45.1	28	42.4		
<40	88	50	54.9	38	57.6		
谷丙转氨酶活性/($\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$) ($\bar{x}\pm s$)	157	15.43 $\pm$ 13.69		13.85 $\pm$ 8.32		0.83 ^a	0.410
谷草转氨酶活性/($\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$) ($\bar{x}\pm s$)	157	22.16 $\pm$ 14.47		19.90 $\pm$ 8.14		1.14 ^a	0.258
尿素氮浓度/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) ($\bar{x}\pm s$)	157	5.76 $\pm$ 2.96		5.61 $\pm$ 3.35		0.30 ^a	0.762
肌酐浓度/($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) ($\bar{x}\pm s$)	157	77.27 $\pm$ 26.22		77.36 $\pm$ 68.64		-0.01 ^a	0.991

[注] *: 参考美国癌症联合委员会公布的食管癌分期标准 (2010 版); a: t 检验, b: χ^2 检验。

2.2 两组患者支架置入治疗后并发症发生

157 例食管鳞状细胞癌患者, 支架置入后并发症总发生率为 29.9% (47/157), 其中出血 21 例 (13.4%), 肺炎 16 例 (10.2%), 瘘管形成 12 例 (7.6%), 再狭窄 13 例 (8.3%), 支架移位 10 例 (6.4%)。20 例 (12.7%) 患者发生 2 次并发症, 11 例 (7.0%) 患者发生 3 次及以上并发症。

表2 显示经稳定型逆概率加权后有吸烟史 ($n=91$) 与无吸烟史 ($n=66$) 患者支架置入后并发症的发生情况比较结果。两组间并发症总发生情况差异无统计学意义 ($P=0.132$)。有吸烟史患者出血 16 例, 无吸烟史者为 5 例, 两组差异有统计学意义 ($\chi^2=8.79$, $P=0.002$); 有吸烟史患者发生肺炎 14 例, 无吸烟史者 2 例, 两组差异有统计学意义 ($\chi^2=7.43$, $P=0.006$)。

表2 有吸烟史食管鳞状细胞癌患者支架置入术后并发症发生率比较

Table 2 Comparison of the incidence of complications after stent placement between patients with esophageal squamous cell carcinoma with and without a history of smoking

并发症	有吸烟史组 ($n=91$)		无吸烟史组 ($n=66$)		P
	发生数	发生率/%	发生数	发生率/%	
出血	16	17.6	5	7.6	0.002^a
肺炎	14	15.4	2	3.0	0.006^a
瘘管形成	8	8.8	4	6.1	0.593 ^a
再狭窄	4	4.4	9	13.6	0.059 ^a
支架移位	4	4.4	6	9.1	0.121 ^a
每例患者出现并发症数 [*]					0.132 ^b
0	60	65.9	50	75.7	
1	10	11.0	6	9.1	
2	15	16.5	5	7.6	
≥ 3	6	6.6	5	7.6	

[注] *: 数据结果为稳定型逆概率加权后的并发症例数和发生率; a: χ^2 检验, b: Kruskal-Wallis 检验。

2.3 患者支架置入后生存时间的相关因素

157 例患者生存时间的 M (95% CI) 为 183 (128~246) d。截至本研究随访终点时间, 即 2016 年 9 月 30 日, 患者死亡 144 例 (91.7%), 其中有吸烟史组 91 例患者中死亡 87 例 (95.6%), 无吸烟史组 66 例患者中死亡 57 例 (86.4%) ($\chi^2=4.30$, $P=0.038$); 两组生存时间的 M (95% CI) 分别为 92 (68~319) d 和 183 (146~195) d, 其差异有统计学意义 ($P=0.022$)。存活患者 13 例, 实际随访时间最短为支架置入术后 6 个月。

多因素分析结果显示, 患者吸烟史 (调整 HR : 1.56, 95% CI : 1.03~2.35, $P=0.034$) 和总蛋白质量浓度 (调整 HR : 0.67, 95% CI : 0.45~0.99, $P=0.040$) 是影响支架置入术后生存时间的独立风险因素 (表3)。有吸烟史患者的中位生存时间小于无吸烟史患者, 而总蛋白质量浓度高 ($\geq 66\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 者, 其生存时间的 M (95% CI) 为 191 (173~209) d, 高于总蛋白质量浓度低 ($<66\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 者的生存时间 [125 (68~185) d]。

表3 食管鳞状细胞癌患者¹²⁵I粒子食管支架置入术后生存时间的Cox全因死亡模型分析Table 3 Cox model for all-cause mortality and survival after ¹²⁵I seed-loaded esophageal stent placement in patients with esophageal squamous cell carcinoma

因素	单因素分析 (未调整风险比)					多因素分析 (调整后风险比) [#]				
	估计值	标准误	χ^2	P	HR (95%CI)	估计值	标准误	χ^2	P	HR (95%CI)
有吸烟史 (以“无”为对照)	0.45	0.2	5.19	0.023	1.57 (1.07~2.33)	0.44	0.21	4.48	0.034	1.56 (1.03~2.35)
TNM分期 [*]										
II (对照)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III	-0.04	0.19	0.04	0.847	0.96 (0.66~1.41)	-0.05	0.21	0.06	0.808	0.95 (0.64~1.42)
IV	-0.08	0.22	0.13	0.716	0.92 (0.61~1.41)	-0.15	0.23	0.43	0.512	0.86 (0.54~1.35)
有瘘管形成 (以“无”为对照)	0.30	0.30	1.00	0.317	1.36 (0.75~2.46)	0.41	0.32	1.69	0.194	1.51 (0.81~2.80)
ECOG评分 ≥ 2 (以“ <2 ”为对照)	0.12	0.20	0.35	0.556	1.12 (0.76~1.65)	0.09	0.2	0.21	0.647	1.10 (0.74~1.64)
总蛋白质量浓度 $\geq 66\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (以“ $<66\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ”为对照)	-0.42	0.17	6.20	0.013	0.66 (0.47~0.91)	-0.41	0.2	4.14	0.040	0.67 (0.45~0.99)
白蛋白质量浓度 $\geq 40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (以“ $<40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ”为对照)	-0.27	0.17	2.52	0.112	0.76 (0.54~1.07)	-0.05	0.21	0.06	0.809	0.95 (0.64~1.42)
有根治性手术史 (以“无”为对照)	-0.23	0.3	0.57	0.450	0.80 (0.44~1.44)	-0.09	0.32	0.08	0.781	0.92 (0.49~1.70)

[注]^{*}: 参考美国癌症联合委员会公布的食管癌分期标准 (2010版); [#]: 模型调整因素包括TNM分期、瘘管形成、ECOG评分、总蛋白质量浓度、白蛋白质量浓度和根治性手术史。

3 讨论

吸烟作为已知食管鳞状细胞癌发生的高危因素,其对于后续临床治疗和预后的相关性,在本研究中被进一步探讨。该多中心回顾性数据分析显示,食管鳞状细胞癌患者接受¹²⁵I粒子食管支架置入这一姑息性治疗后,患者既往吸烟史是影响其生存时间的独立风险因素。有吸烟史的患者在食管支架置入治疗后,其肺炎和出血这两种严重并发症的发生情况较无吸烟史的患者明显增高,其原因可能为吸烟与食管支架表面的¹²⁵I粒子局部放射治疗的累加作用,使肿瘤临近肺组织和血管发生炎性反应和损伤所致。而对于接受姑息性治疗的晚期食管癌患者,肺炎和出血亦是导致患者终末期死亡的常见原因。该结果可为食管鳞状细胞癌临床治疗实践提供依据和参考。

¹²⁵I粒子食管支架置入,作为一种新的姑息性治疗方法,将¹²⁵I放射性粒子捆绑于食管覆膜支架表面,集食管支架置入和近距离内照射治疗二者的优点于一体,在支架本身即刻缓解吞咽困难的同时,通过¹²⁵I粒子与肿瘤表面的直接接触发挥近距离内照射治疗作用。前期系列研究已证明,较之于传统食管支架,该新型内照射支架在延长患者生存时间方面显示出明显优势,且未增加支架置入相关并发症的发生风险^[2, 15-16]。近几年该方法在中国临床被广泛应用于晚期食管癌患者。

有研究报道,晚期食管癌患者接受食管支架置入等姑息性治疗后,患者营养状况、ECOG评分、根治性手术史等,与其生存时间有相关性^[3, 17]。本研究发现血液总蛋白水平降低是影响食管鳞状细胞癌患者生存时间的独立风险因素。而患者血清总蛋白和白蛋白水平,是临床上衡量患者营养状况的重要血液学指

标^[18-19]。即本研究结果再次佐证患者营养状况与生存时间的相关性^[20]。这可能与疾病相关的营养不良降低了食管癌患者对治疗的耐受性有关,也是患者终末期死亡的主要原因之一。后续研究,我们将进一步收集完善与患者全身营养状况相关的其他数据和指标,以期为该推论提供更丰富、严谨的佐证。

为调整本研究数据分析组间比较时患者基线资料的差异,控制回顾性研究设计本身固有的选择偏倚和潜在混杂因素的影响,本研究中使用稳定型逆概率加权的方法,对患者人口学资料、食管癌肿瘤学特征、患者基础疾病信息、治疗史等进行严格调整,使本研究特性接近前瞻性临床随机对照研究所具有的严谨性及其参考价值^[21-22]。

食管癌主要病理组织学类型包括鳞状细胞癌和腺癌,其中鳞状细胞癌在世界范围内发病率最高,也是我国食管癌患者的主要病理组织学类型^[23]。有研究证明,除了已知的组织病理学和流行病学特征外,食管鳞状细胞癌和腺癌在其分子结构特征上具有明显的不同,并据此可能影响其临床治疗及预后^[8]。因此,本研究纳入人群均为食管鳞癌患者,该病理组织学类型为亚洲,尤其中国食管癌患者的主要分型,本研究的结果可为临床医生提供更具针对性的参考。

但本研究存在如下局限性:首先,在组间比较分析吸烟史对于支架置入并发症发生的影响时,虽然通过稳定型逆概率加权的方法对于潜在偏倚和混杂因素进行均衡性调整,但由于未能实时收集并发症发生时间,未能调整潜在因素的影响。其次,鉴于回顾性队列研究的数据来源为患者已有的病例资料,其中对于患者吸烟史内容的记录相对粗略,缺少一些必需的

信息,如患者准确的戒烟时长等,故而对于吸烟暴露无法做到更细致的定量和分层。期待在后续前瞻性研究中完善,在使用医疗文件数据库的基础上开展专项调查,以便进行剂量效应分析。最后,由于不同病理组织学类型的食管癌,其分子结构特征明显不同,且对于不同临床治疗方法敏感性及预后有差异,临床上越来越多的研究者也主张将这两种不同类型的食管癌分别进行基础和临床研究^[24],因此本研究仅纳入食管鳞癌患者,但是也带来了样本量较小的影响。虽然本研究同时采用了重复抽样bootstrap方法对比原始样本结果未发现本质不同,结果的解释仍然需要谨慎。考虑本研究适用场景仅限于食管鳞癌患者,将来的研究需要考虑大样本数据以增加统计效能。

本研究提示,吸烟史可增加食管鳞状细胞癌患者支架置入术后并发症发生率,是影响支架置入治疗预后的重要风险因素,因此应在临床上对具有吸烟史的患者倍加关注,并应在早期开展戒烟干预。

参考文献

- [1] PENNATHUR A, GIBSON MK, JOBE BA, et al. Oesophageal carcinoma [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9864): 400-412.
- [2] ZHU HD, GUO JH, MAO AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with ¹²⁵I seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (6): 612-619.
- [3] QIN J, ZHU HD, GUO JH, et al. Factors associated with overall survival and relief of dysphagia in advanced esophageal cancer patients after ¹²⁵I seed-loaded stent placement: a multicenter retrospective analysis [J]. *Dis Esophagus*, 2019, 32 (12): doz012.
- [4] RUSTGI AK, EL-SERAG HB. Esophageal carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (26): 2499-2509.
- [5] SHORT MW, BURGERS KG, FRY VT. Esophageal cancer [J]. *Am Fam Physician*, 2017, 95 (1): 22-28.
- [6] COOK MB, KAMANGAR F, WHITEMAN DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102 (17): 1344-1353.
- [7] TRAMACERE I, LA VECCHIA C, NEGRI E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis [J]. *Epidemiology*, 2011, 22 (3): 344-349.
- [8] PHIPPS AI, SHI Q, NEWCOMB PA, et al. Associations between cigarette smoking status and colon cancer prognosis among participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147 [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (16): 2016-2023.
- [9] ABNET CC, ARNOLD M, WEI WQ. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (2): 360-373.
- [10] CASTRO C, PELETEIRO B, LUNET N. Modifiable factors and esophageal cancer: a systematic review of published meta-analyses [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53 (1): 37-51.
- [11] IWASAKI H, MIZUSHIMA T, SUZUKI Y, et al. Factors that affect stent-related complications in patients with malignant obstruction of the esophagus or gastric Cardia [J]. *Gut Liver*, 2017, 11 (1): 47-54.
- [12] OGILVIE AL, DRONFIELD MW, FERGUSON R, et al. Palliative intubation of oesophagogastric neoplasms at fiberoptic endoscopy [J]. *Gut*, 1982, 23 (12): 1060-1067.
- [13] AUSTIN PC, STUART EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies [J]. *Stat Med*, 2015, 34 (28): 3661-3679.
- [14] XU S, ROSS C, RAEBEL MA, et al. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals [J]. *Value Health*, 2010, 13 (2): 273-277.
- [15] GUO JH, TENG GJ, ZHU GY, et al. Self-expandable esophageal stent loaded with ¹²⁵I seeds: initial experience in patients with advanced esophageal cancer [J]. *Radiology*, 2008, 247 (2): 574-581.
- [16] GUO JH, TENG GJ, ZHU GY, et al. Self-expandable stent loaded with ¹²⁵I seeds: feasibility and safety in a rabbit model [J]. *Eur J Radiol*, 2007, 61 (2): 356-361.
- [17] BERGQUIST H, JOHNSSON Å, HAMMERLID E, et al. Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27 (5): 385-395.
- [18] VAN CUTSEM E, ARENDS J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2005, 9 (Suppl 2): S51-S63.

- [19] DI FIORE F, LECLEIRE S, POP D, et al. Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102 (11) : 2557-2563.
- [20] ZHANG F, SUN P, WANG ZQ, et al. Low preoperative albumin-globulin score predicts favorable survival in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7 (21) : 30550-30560.
- [21] YUAN H, ALI MS, BROUWER ES, et al. Real-world evidence : What it is and what it can tell us according to the international society for pharmacoepidemiology (ISPE) comparative effectiveness research (CER) special interest group (SIG) [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 104 (2) : 239-241.
- [22] SHERMAN RE, ANDERSON SA, DAL PAN GJ, et al. Real-world evidence—What is it and what can it tell us? [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (23) : 2293-2297.
- [23] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2) : 115-132.
- [24] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma [J]. Nature, 2017, 541 (7636) : 169-175.
- (英文编辑：汪源；责任编辑：丁瑾瑜)

· 告知栏 ·

欢迎订阅 2021 年《环境与职业医学》杂志

《环境与职业医学》杂志 (www.jeom.org) 创刊于 1984 年, 系由上海市疾病预防控制中心、中华预防医学会主办, 国内外公开发行的专业性学术期刊 (ISSN 2095-9982, CN 31-1879/R)。目前已入选中国科学引文数据库 (CSCD-C) 源期刊、中文核心期刊 (预防医学、卫生学类核心期刊)、中国科技论文统计源期刊 (中国科技核心期刊)、RCCSE 中国核心学术期刊 (A), 并被多家国际知名数据库如: 乌利希国际期刊指南、英国国际农业与生物科学研究中心、英国全球健康及美国剑桥科学文摘 (自然科学) 等收录。

本刊内容主要介绍国内外劳动卫生与职业病防治工作, 环境危害因素及其治理, 以及有关职业和环境卫生学的学术研究、科研成果及实践经验, 包括职业与环境流行病学、环境检测、毒理学、环境生态学和职业病临床、应急救援、卫生管理、环境污染与治理、职业病防治实践等方面的论著、实验研究、调查研究、综述、短篇报道、病例报告等。可供广大疾病控制、卫生监督、厂矿劳动安全、职业卫生与职业病防治、环境保护、环境科学研究等相关单位专业人员, 医学院校教学和科研等人员参考。

本刊为月刊, 大 16 开, 96 页, 每月 25 日出版, 定价每期 20 元, 全年 240 元 (含包装及平邮邮资, 需挂号或速递者邮资另计)。由邮局及自办结合发行, 邮发代号: 4-568, 邮局可办理 2021 年征订工作。

订刊汇款可通过如下两种方式,

1. 银行汇款

户名: 上海市疾病预防控制中心; 账号: 3166 3803 0016 65382; 开户行: 上海银行白玉支行。

2. 邮局汇款

上海市延安西路 1326 号 (生物大厦) 22 楼《环境与职业医学》杂志编辑部, 邮编: 200052。

读者如需单行本或合订本, 可直接向编辑部联系邮购。

对历年本刊所出的专题专刊 (含会议论文集), 需要者亦可联系邮购。

联系人: 高老师; 电话: 021-61957517; E-mail: zazhi2@scdc.sh.cn