

# 乳酸脱氢酶对接受卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者预后的价值

刘婧婧 朱正春 仲飞

**[摘要]** 目的 探索乳酸脱氢酶(LDH)对接受卡瑞利珠单抗治疗的晚期食管鳞癌患者预后的价值。方法 回顾性分析2020年7月至2021年12月安徽医科大学附属阜阳医院收治的38例晚期食管鳞癌患者临床资料。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析LDH预测晚期食管鳞癌患者的无进展生存期(PFS)最佳临界值,并根据此临界值将患者分为低LDH组(LDH $\leq$ 272.5 U/L)和高LDH组(LDH $>$ 272.5 U/L)。比较两组患者一般资料[包括年龄、性别、美国东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG评分)、治疗方案、治疗史、不良反应]。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,通过log-rank检验进行组间比较。采用多因素Cox回归模型分析患者预后的影响因素。结果 两组患者年龄、性别、ECOG评分、治疗方案、治疗史、不良反应等比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。低LDH组PFS高于高LDH组(log-rank  $\chi^2 = 4.452, P = 0.035$ )。多因素Cox回归分析显示,高LDH[HR = 4.708(95% CI: 1.603 ~ 13.829),  $P = 0.005$ ]和年龄 $\geq 65$ 岁[HR = 5.078(95% CI: 1.086 ~ 23.744),  $P = 0.039$ ]是接受卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者预后的危险因素。结论 对于接受卡瑞利珠单抗治疗的晚期食管鳞癌患者,高LDH是预后的危险因素之一,有助于获益人群的筛选。

**[关键词]** 食管鳞癌;卡瑞利珠单抗;乳酸脱氢酶;预后

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.09.021

2020年世界卫生组织发布的研究<sup>[1]</sup>数据显示,全球新发食管癌病例数约为60.4万,因食管癌死亡人数约为54.4万。在我国,食管癌的发病率位于恶性肿瘤第6位,死亡率位于恶性肿瘤第4位<sup>[2]</sup>。我国食管癌以鳞癌为主,约占总体发病率的95%以上<sup>[3]</sup>。晚期食管癌患者的传统治疗主要依赖于化疗、放疗和分子靶向治疗等,但整体疗效有限,耐受性较差<sup>[4]</sup>。免疫治疗通过抑制肿瘤细胞的免疫逃逸,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答从而达到治疗肿瘤的目的,为恶性肿瘤患者带来新的希望<sup>[5]</sup>。2019年5月29日卡瑞利珠单抗治疗霍奇金淋巴瘤获得国家药品监督管理局批准,目前已获批用于治疗晚期食管癌<sup>[6-7]</sup>。但在临床上,仅有少数患者从卡瑞利珠单抗治疗中获益,缺乏可靠的外周血标志物以筛选卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌的最佳人群。大量研究<sup>[8-12]</sup>证明,高LDH和各种恶性肿瘤的不良预后有关。本研究旨在探讨卡瑞利珠单抗治疗的晚期食管鳞癌患者预后与外周血LDH之间的关系,为临床上预测卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者预后提供依据。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 回顾性分析2020年7月至2021年12月期间安徽医科大学附属阜阳医院收治接受卡瑞

利珠单抗治疗的38例晚期食管鳞癌患者的临床资料。纳入标准:组织病理学和影像学检查确诊为晚期食管鳞癌<sup>[13]</sup>,肿瘤分期为IV期;临床及随访资料完整;接受卡瑞利珠单抗治疗;年龄 $> 18$ 岁;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分<sup>[14]</sup>0~2分;可按《实体瘤免疫疗效评价标准(immune-related response evaluation criteria of solid tumor, iRECIST)<sup>[15]</sup>进行疗效评估;随访资料完整。排除标准:临床及随访资料不完整;合并严重基础疾病;合并多种肿瘤。共纳入患者,其中男20例,女18例,中位年龄55岁。

1.2 方法 所有患者均接受卡瑞利珠单抗200 mg 静滴治疗,3周为一个疗程,直至疾病进展或发生不可耐受的不良反应。按照《实体瘤免疫疗效评价标准(iRECIST)》进行疗效评价。收集晚期食管鳞癌患者一般资料(包括年龄、性别、ECOG评分、治疗方案、治疗史、不良反应等)、LDH、预后情况。

通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定LDH预测患者PFS的最佳临界值。根据临界值将患者分为低LDH组和高LDH组。

1.3 随访 随访方式为查阅门诊及住院病例,结合电话随访。随访截止至2022年3月,中位随访时间3.7

个月(0.8~12个月)。随访主要终点为疾病进展,PFS为截止时间或进展时间减去首次卡瑞利珠单抗治疗时间。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0进行统计分析。计数资料用构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher检验。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,通过log-rank检验进行组间比较。采用多因素Cox回归模型进行患者预后的影响因素分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 LDH预测患者PFS的最佳临界值 根据38例接受卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者预后情况,以LDH值为检验变量,以患者生存状况为状态变量(0=未疾病进展或死亡,1=疾病进展或死亡)绘制ROC曲线,结果显示,LDH预测患者PFS的最佳临界值为272.5 U/L,曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.775,灵敏度为84.6%,特异度为76.0%。见图1。

2.2 两组一般资料比较值 根据最佳临界值将患者分为低LDH组(LDH $\leq$ 272.5 U/L)和高LDH组(LDH $>$ 272.5 U/L)。低LDH组共21例患者,高LDH组共17例患者。两组患者年龄、性别、ECOG评分、治疗方案、治疗史、不良反应等因素相比均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表1。

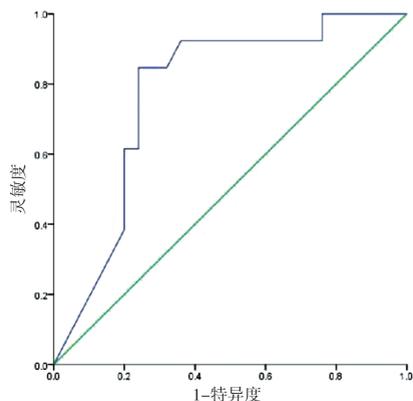


图1 LDH对接受卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者PFS的ROC曲线

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

指标	低LDH组(n=21)	高LDH组(n=17)	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.001	0.973
男性	11(52.4)	9(52.9)		
女性	10(47.6)	8(47.1)		
年龄			3.273	0.070
<65岁	10(47.6)	13(76.5)		
$\geq$ 65岁	11(52.4)	4(23.5)		
ECOG评分			0.037	0.847
0分	8(38.1)	7(41.2)		
1~2分	13(61.9)	10(58.8)		
治疗方案			0.310	0.578
联合化疗	13(61.9)	9(52.9)		
联合抗肿瘤血管生成药	8(38.1)	8(47.1)		
治疗史			0.067	0.796
一线	9(42.9)	8(47.1)		
二线及后线	12(57.1)	9(52.9)		
不良反应			0.838	0.360
无	13(61.9)	8(47.1)		
有	8(38.1)	9(52.9)		

2.3 两组PFS比较 低LDH组中位PFS为5.5个月,高LDH组中位PFS为3.0个月。低LDH组患者

PFS高于高LDH组患者,差异有统计学意义(log-rank  $\chi^2 = 4.452, P = 0.035$ )。见图2。

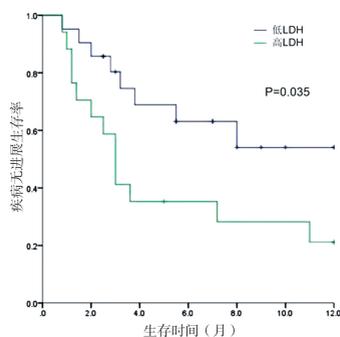


图2 低LDH组和高LDH组患者的PFS

2.4 多因素 Cox 回归模型结果 以患者的生存状况为因变量(0 = 未疾病进展或死亡,1 = 疾病进展或死亡),一般资料(包括年龄、性别、ECOG 评分、治疗方案、治疗史、不良反应等)和 LDH 为自变量(赋值情况见表 2),通过向前逐步回归法进行接受卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者预后的多因素 Cox 回归分析,结果表明,LDH 和年龄是卡瑞利珠单抗治疗晚期食管鳞癌患者 PFS 的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表2 自变量赋值表

项目	赋值
性别	男 = 0, 女 = 1
年龄	<65 岁 = 0, ≥65 岁 = 1
ECOG 评分	0 分 = 0, 1-2 分 = 1
治疗方案	卡瑞利珠单抗联合化疗 = 0, 卡瑞利珠单抗联合抗肿瘤血管生成药 = 1
治疗史	卡瑞利珠单抗治疗为一线治疗 = 0, 卡瑞利珠单抗治疗为二线及后线治疗 = 1
不良反应	无不良反应 = 0, 有不良反应 = 1
LDH	低 LDH = 0, 高 LDH = 1

表3 多因素 Cox 回归模型结果

项目	回归系数	标准误	HR(95% CI)值	Wald $\chi^2$ 值	P 值
性别					
男性			1		
女性	-0.985	0.617	0.374(0.112 ~ 1.251)	2.550	0.110
年龄					
<65 岁			1		
≥65 岁	1.625	0.787	5.078(1.086 ~ 23.744)	4.263	0.039
ECOG 评分					
0 分			1		
1~2 分	0.458	0.478	1.581(0.620 ~ 4.032)	0.918	0.338
治疗方案					
联合化疗			1		
联合抗肿瘤血管生成药	0.406	0.796	1.501(0.315 ~ 7.145)	0.261	0.610
治疗史					
一线			1		
二线及后线	0.930	0.864	2.533(0.466 ~ 13.787)	1.157	0.282
不良反应					
无			1		
有	-0.054	0.537	0.948(0.330 ~ 2.717)	0.010	0.920
LDH					
低 LDH			1		
高 LDH	1.549	0.550	4.708(1.603 ~ 13.829)	7.943	0.005

### 3 讨论

卡瑞利珠单抗是我国晚期食管癌 PD-1 抑制剂之一,但仅有少数患者从中受益,目前晚期食管鳞癌卡瑞利珠单抗治疗预后情况缺乏有效预测标志物。外周

血中 LDH 性质稳定,检测方便,标本易获得,具有作为预后标志物的潜力。癌细胞的能量代谢改变是肿瘤细胞的特点之一,癌细胞即使在有氧情况下也更加倾向于糖酵解来获取能量,此效应被称为有氧糖酵解,即“Warburg 效应”<sup>[16]</sup>。LDH 是癌细胞“Warburg 效应”

关键酶之一,产生的乳酸除了提供能量,还能提供肿瘤的酸性环境,促进肿瘤转移、血管生成和免疫逃逸<sup>[17-18]</sup>。LDH的代谢产物乳酸可减少自然杀伤细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,增加Treg细胞浸润,上调肿瘤细胞PD-L1的表达,通过HIF-1 $\alpha$ 诱导肿瘤相关巨噬细胞的M2样极化,促进免疫抑制性肿瘤微环境<sup>[19-20]</sup>。LDH与免疫检查点抑制剂治疗恶性黑色素瘤、肺癌患者的不良预后相关<sup>[9-12]</sup>。Taniguchi等<sup>[11]</sup>回顾性分析了接受纳武单抗治疗的201例非小细胞肺癌患者,发现治疗前高LDH(LDH>240 U/L)的患者PFS(1.5月比3.7月, $P=0.002$ )更差。但目前评估LDH与卡瑞利珠单抗治疗食管癌患者预后相关性的研究较少。

本研究发现,相较低LDH患者,高LDH患者的中位PFS(3.0月比5.5月, $P=0.035$ )更差,提示LDH是晚期食管鳞癌患者卡瑞利珠单抗治疗的预后危险因素。Wang等<sup>[21]</sup>回顾性分析了接受卡瑞利珠单抗治疗的43例晚期食管鳞癌,结果显示相较正常LDH的患者,LDH升高的患者PFS和总生存期均更差。相较Wang等研究,本研究的中位PFS更长,可能因为Wang等研究中患者在接受卡瑞利珠单抗治疗前均经历过一线及一线以上姑息性化疗,且患者年龄较大(中位年龄超60岁),而本研究中近半患者既往未行任何抗肿瘤治疗,且患者年龄较小,中位年龄仅为55岁。

综上所述,LDH可作为晚期食管鳞癌卡瑞利珠单抗治疗预后的预测标志物,临床上可通过检测治疗前LDH对晚期食管鳞癌卡瑞利珠单抗治疗的预后进行初步判断,有助于获益人群的筛选。本研究作为回顾性研究具有一些局限,如病例数少、随访时间短等,研究结果可能存在一定偏差,还需更多大规模回顾性研究及前瞻性研究进一步研究证实。

#### 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] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022,135(5):584-590.

[3] LI X, XU C, QIU H, et al. A single-arm, multicenter, phase II clinical study of tislelizumab plus albumin-bound paclitaxel/cisplatin as neoadjuvant therapy for borderline resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Transl Med, 2022,10(5):263.

[4] HELMY K Y, PATEL S A, NAHAS G R, et al. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise [J]. Ther Deliv, 2013,4(10):1307-1320.

[5] SIMSEK M, TEKIN S B, BILICI M. Immunological agents used in cancer treatment [J]. Eurasian J Med, 2019,51(1):90-94.

[6] 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展 [J]. 癌症进展, 2020,18(9):865-869,890.

[7] MENG X, WU T, HONG Y, et al. Camrelizumab plus apatinib as second-line treatment for advanced oesophageal squamous cell carcinoma (CAP 02): a single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022,7(3):245-253.

[8] DEME D, TELEKES A. A laktátdehidrogenáz (LDH) prognosztikai jelentősége az onkológiában [Prognostic importance of lactate dehydrogenase (LDH) in oncology] [J]. Orv Hetil, 2017,158(50):1977-1988.

[9] FUJISAWA Y, YOSHINO K, OTSUKA A, et al. Baseline neutrophil to lymphocyte ratio combined with serum lactate dehydrogenase level associated with outcome of nivolumab immunotherapy in a Japanese advanced melanoma population [J]. Br J Dermatol, 2018,179(1):213-215.

[10] DANESHMANDI S, WEGIEL B, SETH P. Blockade of lactate dehydrogenase - A (LDH - A) improves efficacy of anti-programmed cell death - 1 (PD - 1) therapy in Melanoma [J]. Cancers (Basel), 2019,11(4):450.

[11] TANIGUCHI Y, TAMIYA A, ISA S I, et al. Predictive factors for poor progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer treated with Nivolumab [J]. Anticancer Res, 2017,37(10):5857-5862.

[12] OYA Y, YOSHIDA T, KURODA H, et al. Predictive clinical parameters for the response of nivolumab in pretreated advanced non-small-cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2017,8(61):103117-103128.

[13] SHORT M W, BURGERS K G, FRY V T. Esophageal Cancer [J]. Am Fam Physician, 2017,95(1):22-28.

[14] GRAY R, MANOLA J, SAXMAN S, et al. Phase II clinical trial design: methods in translational research from the Genitourinary Committee at the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. Clin Cancer Res, 2006,12(7 Pt 1):1966-1969.

[15] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [published correction appears in Lancet Oncol. 2019 May;20(5):e242] [J]. Lancet Oncol, 2017,18(3):e143-e152.

[16] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and

# 腹股沟疝合并精索脂肪瘤诊治分析

罗志钢 汤厚阔 张思东 范育林

**[摘要]** 目的 总结腹股沟疝合并精索脂肪瘤的诊断及手术治疗经验,为提高临床对该病的诊治水平提供参考。方法 回顾分析2016年1月至2021年7月合肥市第三人民医院收住院的116例接受开放性腹股沟疝修补术的腹股沟疝患者临床资料,分析术中发现的24例腹股沟疝合并精索脂肪瘤的诊断及手术技巧。**结果** 本组腹股沟疝合并精索脂肪瘤的发生率为20.7%(24/116),24例腹股沟疝合并精索脂肪瘤患者均在开放性疝修补术中分离至内环口以上水平后切除,术后无复发。24例患者腹股沟疝Nyhuss分型,21例为Ⅱ型、Ⅲ型,占87.5%。精索脂肪瘤病理分型:血管脂肪瘤1例,纤维脂肪瘤6例,脂肪瘤17例。**结论** 腹股沟疝合并精索脂肪瘤有较高的发生率,通常在术中确诊,应予术中游离至内环口以上水平切除。

**[关键词]** 腹股沟疝;精索脂肪瘤;诊治

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.09.022

精索脂肪瘤是指精索结构中的脂肪瘤或脂肪垂<sup>[1]</sup>。也有文献称之为精索脂肪异常<sup>[2]</sup>、精索脂肪瘤<sup>[3]</sup>、精索脂肪肉瘤<sup>[4-5]</sup>。精索脂肪瘤通常在腹股沟疝手术中发现,且在手术中一旦发现,应尽可能切除,否则易造成疝的复发<sup>[6]</sup>。目前,临床对此疾病的研究主要在概念和发病机制的讨论中,而对于手术处理方法报道较少,现有的专家共识和指南也没有统一规范。为此,本文对在开放腹股沟疝修补术中发现的24例腹股沟疝合并精索脂肪瘤患者的临床资料进行回顾分析,探讨精索脂肪瘤的解剖特点及手术技巧,旨在临床提高对该病的认识及手术治疗效果提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2016年1月至2021年7月合肥市第三人民医院收治的116例行开放腹股沟疝修补

手术中发现的24例合并精索脂肪瘤的患者为研究对象。24例患者中,年龄23~84岁;腹股沟疝病程1~16个月,平均(8.90±2.89)个月;腹股沟斜疝21例,裤裆疝1例,复发疝1例,直疝1例;左侧疝8例,右侧疝16例。病例纳入标准:所有患者均符合成人腹股沟疝诊疗指南(2018年版)<sup>[7]</sup>中腹股沟疝的诊断标准,脂肪瘤符合《外科学》<sup>[8]</sup>关于脂肪瘤描述。患者均为男性,且接受了开放性腹股沟无张力疝修补手术。排除标准:与精索无关的腹股沟区皮下脂肪瘤和孤立存在于精索的真性脂肪瘤和脂肪肉瘤。

**1.2 手术方法** 采用腰硬联合麻醉或气管内全麻,腹壁前入路,切开腹外斜腱膜,从内环口至耻骨结节游离精索,测量精索直径,显露内环口及腹股沟管后壁,测量内环口直径。打开精索内筋膜,寻找疝囊和/或精索脂肪瘤。精索脂肪瘤位于精索内筋膜内侧,呈狭长瘤

作者单位:230023 安徽合肥 合肥市第三人民医院普外科

central contributor to cancer progression[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019,95(7):912-919.

[17] URATA K, KAJIHARA I, MIYAUCHI H, et al. The Warburg effect and tumour immune microenvironment in extramammary Paget's disease: overexpression of lactate dehydrogenase a correlates with immune resistance[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020,34(8):1715-1721.

[18] PEREIRA - NUNES A, AFONSO J, GRANJA S, et al. Lactate and lactate transporters as key players in the maintenance of the warburg effect[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1219:51-74.

[19] SCOTT K E, CLEVELAND J L. Lactate wreaks havoc on

tumor - infiltrating T and NK cells[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(5):649-650.

[20] SETH P, CSIZMADIA E, HEDBLÖM A, et al. Deletion of lactate dehydrogenase - A in myeloid cells triggers antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2017,77(13):3632-3643.

[21] WANG X, ZHANG B, CHEN X, et al. Lactate dehydrogenase and baseline markers associated with clinical outcomes of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients treated with camrelizumab (SHR - 1210), a novel anti - PD - 1 antibody[J]. *Thorac Cancer*, 2019,10(6):1395-1401.

(2022-04-20 收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)