

食管癌合并肺结核临床治疗效果分析

龚志文^{1,2}, 谢亮², 梁鸿章², 安尼瓦尔·买买提², 程华^{1,2*}

1. 中山大学附属第五医院 胸外科, 广东 珠海 519000

2. 中山大学附属喀什地区第一人民医院 胸外科, 新疆 喀什 844000

【摘要】目的 分析和探讨食管癌合并肺结核患者临床特点和治疗策略。**方法** 收集并回顾性分析中山大学附属喀什地区第一人民医院胸外科2020年9月到2021年8月收治诊断为食管癌并进行食管癌根治术患者的病历资料, 观察指标包括患者的基本信息、结核相关实验室检查[红细胞沉降率、结核菌素纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)试验、痰涂片、菌培养、T细胞斑点检测(T cell enzyme-linked immunospot assay for tuberculosis, T-SPOT)]、中转开胸、胸膜粘连、术中出血、术后第1天胸管引流量、术后并发症(肺炎、吻合口瘘、乳糜胸)、术后病理、住院天数等临床资料, 对收集的资料进行统计分析。**结果** 按上述条件共检索到病例74例, 其中单纯性食管癌患者为55例(74.3%, A组), 食管癌合并非活动性肺结核患者13例(17.6%, B组), 食管癌合并活动性肺结核6例(8.1%, C组)。C组患者术前均接受了2周的强化期抗结核治疗。所有患者均进行食管癌根治手术。A组和C组之间胸腔粘连情况差异有统计学意义($P<0.05$), B组和C组痰涂片阳性率差异有统计学意义($P<0.05$), 其余观察指标在A组和C组、B组和C组之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。另外C组中有2例患者出现肝功能不全, 考虑为抗结核药物的不良反应, 经护肝治疗后肝功能恢复正常。**结论** 食管癌合并活动性肺结核患者术前给予两周指南推荐的强化期抗结核方案是安全可行的。

【关键词】 食管癌; 肺结核; 手术

Analysis of the effect of clinical treatment on esophageal cancer complicated with pulmonary tuberculosis

Gong Zhiwen^{1,2}, Xie Liang², Liang Hongzhang², Aniwair·Maimaiti², Cheng Hua^{1,2*}

1. Department of Thoracic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, Guangdong, China;

2. Department of Thoracic Surgery, the Affiliated Kashi Hospital, Sun Yat-sen University, Kashi 844000, Xinjiang, China

【Abstract】 Objective To analyze and explore the clinical characteristics and treatment strategies of patients with esophageal cancer and pulmonary tuberculosis. **Methods** The clinical data of patients undergoing radical esophageal cancer surgery were retrospectively analyzed from September 2020 to August 2021 in the Department of Thoracic Surgery, the Affiliated Kashi Hospital of Sun Yat-sen University. The observation indicators include basic information and detection indicators [erythrocyte sedimentation rate, PPD (purified protein derivative, PPD) experiment, sputum smear, bacterial culture, T-spot (T cell enzyme-linked immunospot assay for tuberculosis, T-SPOT)], intraoperative pleural adhesions, intraoperative bleeding, chest drainage on the first day after surgery, postoperative complications (pneumonia, anastomotic fistula, chyle fistula), postoperative pathology, and hospitalization days. **Results** According to the above conditions, a total of 74 cases were retrieved, of which 55 were patients with simple esophageal cancer (74.3%, group A), 13 cases of esophageal cancer with inactive tuberculosis (17.6%, group B), and 6 cases of esophageal cancer with active tuberculosis (8.1%, group C). All patients in group C received 2 weeks of intensive anti-tuberculosis treatment before surgery. All patients underwent radical surgery for esophageal cancer. There was a statistically significant difference in thoracic adhesions between group A and group C ($P<0.05$), the positive rate of sputum smears between group B and group C was statistically significant ($P<0.05$). Other observation indexes which were in groups A & C and groups B & C were not statistically significant differences ($P>0.05$). In addition, two patients in group C had liver insufficiency, which was considered as an adverse reaction of anti-tuberculosis treat-

* 通信作者: 程华, E-mail: chengh3@mail.sysu.edu.cn

ment, which was relieved after liver protection treatment. **Conclusion** In patients with esophageal cancer combined with active tuberculosis, it is safe and feasible to have the anti-tuberculosis treatment recommended in the guidelines before surgery.

【Key words】 Esophageal cancer; Tuberculosis; Surgery

我国食管癌发病率在各癌种中排第3位,死亡率排第4位,在西北部等地区发病率更高^[1]。中国肺结核高发,是全球30个结核病高负担国家之一,虽然近年发病率有所下降,但新疆和西藏地区仍是我国肺结核发病最严重的地区,2019年新疆维吾尔自治区报告发病率为169.05/10万,远高于全国的55.55/10万平均水平^[2]。在中国西部地区,食管癌合并肺结核并非少见,二者互相影响,但目前相关的文献报道很少。本文综合分析本科室近1年来食管癌合并肺结核患者的临床资料,探讨食管癌合并肺结核患者的临床特点以及术前抗结核治疗的可行性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 中山大学附属喀什地区第一人民医院胸外科自2020年9月至2021年8月收治食管癌并行根治手术患者74例,肺结核的诊断和治疗依据中华医学会肺结核诊断和治疗指南与世界卫生组织指南以及美国胸科协会/美国疾病控制与预防中心(Communicable Disease Center, CDC)指南^[3-5]。每1例食管癌合并活动性肺结核患者均进行多学科团队讨论,术前均接受2周强化期的抗结核治疗,并与同期单纯食管癌患者和合并非活动性肺结核食管癌患者的临床资料进行对比分析。

1.2 一般资料 通过本院电子病例系统收集患者的基本信息、结核相关实验室检查指标[红细胞沉降率、结核菌素纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)试验、痰涂片、菌培养、T细胞斑点检测(T cell enzyme-linked immunospot assay for tuberculosis, T-SPOT)]、中转开胸、术中胸膜粘连情况、术中出血、术后第1天胸管引流量、术后并发症^[6](肺炎、吻合口瘘、乳糜胸)、术后病理、住院天数等资料。

1.3 统计学处理 应用SPSS 21.0统计软件进行数据统计分析,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;符合正态分布及方差齐的计量资

料用 t 检验进行比较,否则用Wilcoxon检验;计数资料采用 χ^2 检验或者Fisher确切概率法进行比较。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2020年9月至2021年8月共收治符合条件食管癌患者74例。其中单纯食管癌患者为55例(74.3%, A组),食管癌合并非活动性肺结核13例(17.6%, B组),食管癌合并活动性肺结核患者6例(8.1%, C组)。三组患者均表现为中老年男性多发,男性分别为43例(78.2%), 11例(84.6%), 4例(66.7%),三组患者性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。结核相关实验室检查方面:A组患者未行结核方面实验室检查,C组患者有3例(50%)患者结核菌痰涂片(+),差异有统计学意义($P < 0.05$),在红细胞沉降率、PPD试验、菌培养、T-SPOT阳性率方面差异无统计学意义,对于诊断为活动性肺结核均按指南推荐强化期治疗方案(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇,1次/d)进行抗结核治疗2周,痰涂片转阴以及肺部结核感染症状缓解再进行手术治疗;所有纳入的研究对象均接受手术治疗,B组和C组直接手术治疗17例,新辅助化疗后手术2例,接受新辅助化疗患者均未出现结核感染症状加重和复发征象;手术方式均为胸腔镜联合食管癌根治术,A组中转开胸11例(20%),B和C组分别有2例(15.4%)和1例(16.7%)患者中转开胸,差异无统计学意义;B和C组术中胸腔粘连发生率更高,分别为8例(61.5%)和4例(66.7%),A组和C组患者在胸腔粘连情况差异有统计学意义($P < 0.05$);在术后第1天胸管引流量及术后并发症(肺炎、吻合口瘘、乳糜胸)方面差异均无统计学意义,无围手术期死亡;术后病理除食管胃结合部表现为腺癌外,其余均表现为鳞癌,在病理类型、病理分期和住院天数方面差异均无统计学意义。另外本研究观察到C组有2例患者出现肝功能不全,表现为转氨酶和胆红素升高,考虑为抗结核药物的不良反应,经过护肝治疗后缓解。详细统计资料见表1。

表1 食管癌合并肺结核患者临床资料

项目	A组	B组	C组
性别[例(%)]			
男	43(78.2)	11(84.6)	4(66.7)
女	12(21.8)	2(15.4)	2(33.3)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.9 \pm 9.4	65.1 \pm 7.9	69.0 \pm 10.9
实验室检查(例)			
痰涂片(+)	-	0	3 ^b
PPD试验(+)	-	4	3
培养(+)	-	0	2
T-SPOT(+)	-	5	4
红细胞沉降率(mm/h) ^{①②}	16[6.3,27.0]	6[5.0,30.0]	28.6 \pm 15.4
术中出血(ml) ^{①②}	200[100,300]	270.0 \pm 173.8	238.3 \pm 73.1
中转开胸(例)	11	2	1
胸腔粘连(例)			
无-轻度	45	5	2 ^a
中-重度	10	8	4
术后第1天引流量(ml) ^{①②}	300[250,430]	322.3 \pm 154.8	208.3 \pm 159.0
术后肺炎(例)	7	2	1
吻合口瘘(例)	4	1	1
乳糜胸(例)	2	0	0
病理类型(例)			
腺癌	5	2	1
鳞癌	50	11	5
分期(例)			
I~II	26	5	1
III	25	7	4
IVa	4	1	1
住院天数(d) ^{①②}	12[10,14]	13.8 \pm 3.7	13.3 \pm 4.2

注:A组为单纯食管癌患者,B组为食管癌合并非活动性肺结核患者,C组为食管癌合并活动性肺结核患者。与A组比较,^a $P<0.05$;与B组比较,^b $P<0.05$;①符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;②非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

3 讨论

肺结核是全球高流行传染性疾病之一,给世界经济和医疗资源带来巨大的消耗和负担。世界卫生组织发布的2020年全球结核病报告指出,东南亚地区占全球新发结核病例数的44%,发病率前八的国家新发结核病例数占全球的2/3,中国排在第3位(8.4%)^[7]。我国新疆维吾尔自治区属结核高发地区,据统计2015—2018年发病率排全国各省第一,2019年发病率排全国各省第二^[2]。同时也是食管癌高发地区,与当地饮食习惯、卫生条件和经济发展状况相关。结核病的早期发现、早期诊断、规范治疗以及有效管理是控制结核病的基础和关键。本研究发现在食管癌合并活动性肺结核患者中术前抗结核治疗是相对安全可行的。

结核和肿瘤之间的关系非常复杂,有局部之间的关联,也有全身系统之间的关联。例如在肺癌患者中,肺结核所导致的炎症和纤维化能促进肺癌的发生,其中肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor alpha, TNF- α)在结核分枝杆菌感染中起到至关重要的作用,TNF- α 可以通过诱导编码核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)依赖性抗凋亡分子的基因来增强肿瘤细胞生存能力;肺结核组织修复过程成纤维细胞募集,导致纤维瘢痕和最终广泛的肺纤维化,形成瘢痕组织炎症过程可能会带来致癌风险;癌症是已知的促进感染性肺结核的危险因素,同时也会促进结核再激活,像癌症导致的营养不良、癌症局部和全身影响导致的免疫力下降以及化疗和放疗对免疫系统的抑制作用或在重新激活结核菌中起作用。消化道癌症(包括口腔癌、鼻咽癌、食管癌和肺癌)和血液相关恶性

肿瘤(例如非霍奇金淋巴瘤和白血病)是肺结核发生的重要的危险因素^[8]。目前关于食管癌合并肺结核的相关报道非常少见,但是经过我们的观察发现在南疆地区这样的病例并不在少数,这需要我们加深对食管癌合并活动性肺结核的认识并探究此类情况下的诊治规范。

在食管癌合并活动性肺结核患者诊治过程中,由于肺部结核感染等因素,导致肺储备功能下降,同时肺泡塌陷和肺不张等易感性增加,合并食管癌导致吞咽困难引起营养不良、血清白蛋白水平和免疫功能下降,均易导致术后重症肺炎的发生,术前肺活量和弥散量功能检查以及对肺储备进行仔细评估和肺功能锻炼显得尤为重要。同时食管肿瘤原因导致的进食困难及消耗增加,营养不良也时常发生,营养不良会导致呼吸肌功能下降,由于行食管置换,膈肌指数和肺活量将在1周内显著降低,因此通过适当的营养维持呼吸肌的肌力对肺部护理和预防术后并发症至关重要,术前静脉营养支持可以降低此类情况的发生。对于合并活动性肺结核的肿瘤患者,按强化期抗结核方案用药2周后痰中活的结核杆菌迅速清除,因此在抗结核治疗2~3周后进行食管癌根治手术通常是安全的^[9],大大降低了传染性和肺部感染症状,同时我们的研究表明术前抗结核治疗并未出现太多的不良事件。

关于食管癌合并活动性结核病文献报道较少,目前还没有标准的治疗规范。本研究旨在观察术前抗结核治疗有效性和安全性。食管癌合并肺结核患者由于肿瘤病情限制,术前难以进行长时间的抗结核治疗,一般经过2周的抗结核治疗后手术是安全的,术后可继续按指南推荐的抗结核治疗方案以巩固疗效。对于术后需要化疗的患者,来自日本的一项聚焦于恶性肿瘤和活动性肺结核患者的研究表明同时进行化疗和抗结核治疗是有效和安全的^[10],并且患者的不良反应发生率并没有显著增加^[11]。抗结核药物,如异烟肼和利福平,会导致白细胞和血小板下降,并损害肝功能,这也是化疗的常见不良反应^[12-14],抗结核过程中需要密切观关注并且早期干预。综上,食管癌合并活动性结核病患者术前给与2周强化抗结核治疗是安全可行的,术后可沿用指南推荐的方案继续完成抗结核治疗的整个疗程,抗结核期间也可同时接受抗癌化疗。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 王前, 李涛, 杜昕, 等. 2015-2019年全国肺结核报告发病情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(2):107-112.
- [3] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中国实用乡村医生杂志, (2013)第20(2)卷, 7-11.
- [4] NAHID P, DORMAN S E, ALIPANAH N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug -Susceptible Tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(7): e147-e195.
- [5] LEWINSOHN D M, LEONARD M K, LOBUE P A, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(2): e1-e33.
- [6] FERNANDEZ F G, FALCOZ P E, KOZOWER B D, et al. The Society of Thoracic Surgeons and The European Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Databases: Joint Standardization of Variable Definitions and Terminology [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(1): 368-376.
- [7] CHAKAYA J, KHAN M, NTOUMI F, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts[J]. Int J Infect Dis, 2021, (7).
- [8] CHEON J, KIM C, PARK E J, et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(9): 4950-4959.
- [9] HO JCM, LEUNG CC. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 122: 83-87.
- [10] LIMA G C, SILVA E V, MAGALH?ES P DE O, et al. Efficacy and safety of a four -drug fixed -dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta -analysis [J]. Braz J Microbiol, 2017, 48(2): 198-207.
- [11] YE MF, SU S, HUANG ZH, et al. Efficacy and safety of concurrent anti -tuberculosis treatment and chemotherapy in lung cancer patients with co-existent tuberculosis [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(18): 1143.
- [12] PONTALI E, CENTIS R, D'AMBROSIO L, et al. Recent evidence on delamanid use for rifampicin-resistant tuberculosis [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 3): S457-S460.
- [13] EDDY J, KHAN T, SCHEMBRI F. Medical management of drug -sensitive active thoracic tuberculosis: the work -up, radiographic findings and treatment [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 28): S3378-S3391.
- [14] HIRASHIMA T, TAMURA Y, HAN Y, et al. Efficacy and safety of concurrent anti -Cancer and anti -tuberculosis chemotherapy in Cancer patients with active Mycobacterium tuberculosis: a retrospective study [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 975.