

食管癌治疗及预后相关基因研究

杨玉琪¹, 张泽高², 赵辉^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院放疗中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

摘要

食管癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一。食管癌的发病率和死亡率都很高。我国是食管癌最多的新发病例国家。食管癌预后较差, 对人民健康的危害严重。虽然近年来在食管癌研究和治疗领域取得了一定进展, 总的5年生存率仍较低。我国食管癌发病率呈明显的地区差异, 我国新疆地区发病率高于全国。中国人群食管癌的病理类型以鳞状上皮细胞癌为主。本文回顾食管癌近年的研究进展, 对食管癌放疗预后相关基因进行汇总, 为食管癌研究领域的预防和控制工作提供研究参考。

关键词

食管癌, 放射治疗, 研究进展

Study on Genes Related to Treatment and Prognosis of Esophageal Cancer

Yuqi Yang¹, Zegao Zhang², Hui Zhao^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Radiotherapy Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 20th, 2024

Abstract

Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors in the digestive tract. Its morbidity and mortality rates are high. China has the largest number of newly reported cases of esophageal cancer in the world. This disease has a poor prognosis and does serious harm to human health. Despite the availability of various treatment modalities, the overall 5-year survival rate remains low. In China, the incidence of EC has notable difference in regions. The incidence in the

*通讯作者。

文章引用: 杨玉琪, 张泽高, 赵辉. 食管癌治疗及预后相关基因研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 808-812.

DOI: 10.12677/acm.2024.143774

Xinjiang Uygur Autonomous region is higher than the average of China. Esophageal squamous cell carcinoma remains the most popular esophageal cancer in China. Furthermore, this article presents a review of the research progress in recent years regarding relevant gene for treating esophageal cancer. This paper offers a helpful reference for developing a prevention and control strategy of esophageal cancer.

Keywords

Esophageal Cancer, Radiotherapy, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是一种常见的消化道肿瘤, 根据世界卫生组织国际癌症研究机构 2020 最新癌症负担数据, 全球有 60 万例新发病例, 死亡病例约 54 万例, 仅 2020 年, 全球估计有 60.41 万例新发食管癌病例和 54.41 万例死亡, 相应的年龄标准化发病率和死亡率分别为 6.3/10 万和 5.6/10 万。大多数病例为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC) (85% [512,500 例]), 14% (85,700 例)为腺癌(adenocarcinoma, AC)。预计 2040 年将有 957,000 例新病例(141,300 例 AC 病例和 806,000 例 SCC 病例)和 880,000 例食管癌死亡[1]。

2. 我国食管癌发病现状

我国是食管癌的高发国家, 在我国恶性肿瘤食管癌的发病率和死亡率分别为第 6 位和第 4 位, 新发病例约 32 万例, 占全球新发病例的 53%, 而死亡病例更高达 30 万例, 占全球的 56%, 新发病例和死亡病例均世界第一[2]。据学者研究我国新疆地区 EC 的发病率高于全国平均水平[3], 病例多集中在缺乏水资源、地表裸露的北疆农村地区, 民族分布特点是哈萨克族最高, 调整死亡率为 68.88/10 万, 其次是蒙古、维吾尔族等。食管癌早期症状隐匿, 常不能引起重视, 发现时往往是中晚期, 即使手术干预后预后一般也较差, 会出现进行加重的吞咽困难, 甚至连水、唾液也不能咽下、极度消瘦等情况, 严重影响生活质量[4]。

3. 食管癌治疗手段的研究

食管癌的主要病理分型有鳞状细胞癌[5]和腺癌[6], 此外还包括小细胞癌、基底癌、移行癌以及非特异性癌等多种病理类型。目前食管癌治疗手段有多种, 治疗方式取得较大进展。主要的治疗方式包括外科手术、同步放化疗、新辅助治疗、光动力疗法等。对于早期食管癌, 外科手术治疗可以达到治愈的效果, 但由于食管癌早期症状不显著, 在我国 70%的食管癌患者就诊时已属中晚期[7] [8]。对于中晚期食管癌, 只依靠外科治疗往往是不够的。对于局部晚期 EC, 术后有近一半的患者出现局部复发和远处转移。因此要配合其他放化疗等提高患者的生存率及生活质量。临床实践中, 我国食管癌病理 95%以上均为鳞状细胞癌, 对放疗相对敏感[7]。放射治疗主要通过电离辐射对肿瘤病灶精确打击, 在食管癌的治疗上起到了关键作用[9]。化疗可对肿瘤微转移灶起到系统性治疗。同步放化疗可通过空间协同和相互增敏作用, 提高手术切除率、降低淋巴结转移率、使部分丧失手术机会的患者降期获得手术机会。樊林宏等研究表

明对于失去手术机会的中晚期食管癌, 放疗加化疗较单纯放疗能提高患者的中位生存期, 放化疗组为 17.6 个月, 单放组为 10.2 个月[10]。另外有学者研究光动力疗法在缓解吞咽困难、提高患者生活治疗、延长生存期限方面有一定意义[11]。

放射治疗是中晚期食管癌的综合治疗的关键组成部分, 对于改善患者预后有明显疗效。但仍有食管癌细胞对放疗不敏感从而效果不佳的问题。因此, 影响食管癌放疗预后相关基因方面的研究仍有待探索。

4. 食管癌预后的相关基因

目前有师智勇研究发现 TNF 基因微卫星多态性与食管癌术后肺部感染及患者预后密切相关[12]。另一项研究表明血清 Bcl-2、CYFRA21-1 过表达与晚期 EC 放化疗患者短期预后不良存在一定关系[13]。孟凡伟等报道基于铜死亡相关基因的 6 基因预后风险模型可以较好地预测食管癌的预后[14]。付伟等研究发现 PTH LH、CLEC7 A、GCG、TRPV3、RXFP4、PF4、SSTR5 与食管癌的淋巴结转移和肿瘤免疫细胞浸润有关[15], 确定了最相关的 3 个基因(GCG、TRPV3、SSTR5), SSTR5 是独立的预后因素。目前在 40%~50% 的食管癌中已经发现了 p53 的突变, p53 基因在细胞周期、凋亡和表观遗传改变的过程中发挥着重要作用[16]。越来越多的研究表明, 血清抗 p53 抗体可用作早期恶性肿瘤或预后不良的标志物。

基于大样本的全基因组测序数据显示, 食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的 NRF2 突变和扩增使得自噬通路异常激活, 增强了癌细胞的抗氧化活性, 减少细胞应激和抑制细胞凋亡, 促进癌细胞对化疗药物抵抗: NOTCH1, SOX2, TP63 和 ZNF750 等特异性转录因子扩增突变导致鳞状细胞分化程序失调; ESCC 还表现为细胞周期调节因子 TP53、CDKN2A 突变及 CCND1、CDK6 扩增的细胞周期失调, EGFR、FGFR1 和 KRAS 的扩增、PIK3CA 的激活突变等受体酪氨酸激酶信号通路的异常改变, 以及 PTEN 缺失或功能丧失突变、Wnt 信号的激活及 β -连环蛋白基因组损伤、核输出过程(XPO1 突变)和同源重组途径(BRCA1 和 BRCA2 突变)的改变[17]。其中 TGF- β 1、生长分化因子 15 (GDF15)对细胞增殖、转分化、侵袭、迁移等存在影响。有多项研究表明放疗可促进 TGF- β 1 的产生, 而 TGF- β 1 在促上皮细胞-间充质细胞转换和肿瘤干细胞化方面具有双重作用[18]。TGF- β RII 高表达通常说明 ESCC 患者预后较差[19]。通过 ANXA10 的 Akt 和 Erk1/体外 2 途径的磷酸化促进了 ESCC 细胞系的细胞生长[20]。

5. 放疗抵抗的因素

放疗抵抗机制仍有待探索[21], 一方面可能与肿瘤的组织来源、大小、血供、某些基因的表达、肿瘤细胞发生转分化等因素有关。另一方面, 在放疗过程中一系列放射生物学反应导致肿瘤发生变化, 从而出现对放疗抵抗[22]。获得性放疗抵抗, 是晚期食管癌局部复发和远处转移的重要原因。目前研究表明, 获得性放疗抵抗与微环境缺氧、DNA 损伤修复、癌基因或抑癌基因突变或信号通路的改变有密切关系。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是促成癌细胞转移的主要因素[23]。

5.1. 肿瘤干细胞

肿瘤干细胞在白血病中于 1994 年首次发现, 一群具有无限增殖能力, 并且在某种情况下能分化成整个肿瘤的肿瘤细胞, 研究人员认为 CSCs 是癌症治疗的非常重要的目标[24]。目前 CSCs 已经被作为肿瘤诊断、预后和治疗的重要标志。这些细胞有自我更新能力和分化潜能, 可以导致多种肿瘤恶性生物学行为, 例如复发、转移、多重耐药性、放疗抵抗等。CSCs 的生物学行为是由几个多能转录因子调控的, 例如 OCT4、Sox2, Nanog, KLF4, MYC。此外, 很多细胞内的信号通路, 例如 Wnt 信号通路、Notch 信号通路、PI3K/Akt/mTOR 信号通路、TGF/SMAD 信号通路、PPAR 信号通路, 和一些细胞外的因素, 例如血管微环境、缺氧、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关的成纤维细胞、肿瘤相关的间充质干细胞、细胞外基

质, 均已经证实是 CSCs 重要的调节因素。在放射治疗的过程中, 能迅速杀死放射敏感的细胞, 但是残存的肿瘤干细胞反而会增殖, 在外界的不断作用下, 迅速增殖从而促进了肿瘤的复发和转移。

5.2. 上皮间质转化

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是一种细胞程序, 使已极化的上皮细胞经过多种生物化学的改变使其呈现一种间质的表型。EMT 参与胚胎形成, 伤口愈合, 组织再生, 器官纤维化[25][26]。而且已经证实 EMT 程序的激活和上皮性癌细胞获得恶性亚型的机制密切相关。有研究表明癌细胞获得了间充质的表型, 并在定位于原发肿瘤的侵袭性前沿表达间充质标记物。它与肿瘤细胞的侵袭和转移, 化疗耐药和肿瘤干细胞的关系密切。同时, 在肿瘤形成的过程中, EMT 使癌细胞增加肿瘤启动和转移的潜能。此外, 越来越多的证据表明, 在某些条件下, EMT 计划的激活与癌症干细胞(CSC)的存在密切相关。EMT 在肿瘤放疗抵抗过程中也起着重要的作用, 发生 EMT 的肿瘤细胞可获得抗凋亡能力, 从而导致肿瘤放疗耐受[27]。

此外, 放疗抵抗还与 DNA 的损伤与修复、细胞自噬[28]、细胞周期阻滞、细胞凋亡、肿瘤微环境[29]的改变等密切相关。

6. 结语

食管癌预后差、5 年生存率较低, 大量现有资料已经证实, 以手术为基础的综合治疗是局部晚期食管癌患者的最佳选择。在这篇综述中, 着重于研究新的食管癌治疗方案以改善患者预后, 论述影响食管癌预后的相关因素和放疗抵抗机制的研究进展。因此, 选择合适的基因位点, 探究放疗抵抗的增敏, 避免严重的并发症和不良反应仍然是食管癌领域未来工作的重要研究方向。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(项目编号: 2022D01C641)。

参考文献

- [1] Morgan, E., Soerjomataram, I., Rumgay, H., *et al.* (2022) The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates from GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*, **163**, 649-658.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] 张月明. 新疆食管癌的分布[J]. 新疆医学院学报, 1988(2): 139-145.
- [4] Sun, L.P., Yan, L.B., Liu, Z.Z., *et al.* (2020) Dietary Factors and Risk of Mortality among Patients with Esophageal Cancer: A Systematic Review. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06767-8>
- [5] Waters, J.K. and Reznik, S.I. (2022) Update on Management of Squamous Cell Esophageal Cancer. *Current Oncology Reports*, **24**, 375-385. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01153-4>
- [6] Uhlenhopp, D.J., Then, E.O., Sunkara, T., *et al.* (2020) Epidemiology of Esophageal Cancer: Update in Global Trends, Etiology and Risk Factors. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **13**, 1010-1021. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>
- [7] 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.
- [8] Mariette, C., Piessen, G. and Triboulet, J.P. (2007) Therapeutic Strategies in Oesophageal Carcinoma: Role of Surgery and Other Modalities. *The Lancet Oncology*, **8**, 545-553. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70172-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70172-9)
- [9] 龙恩, 游冬玲, 徐鹏, 等. 食管癌放疗相关敏感基因研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(1): 73-80.
- [10] 樊林宏, 黄俊星, 许万松, 等. 中晚期食管癌治疗疗效观察[J]. 吉林医学院学报(自然科学版), 1998(2): 51-52.

- [11] 郭婧怡, 侯波. 光动力疗法治疗晚期食管癌的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(11): 1491-1494.
- [12] 师智勇, 张振世, 刘圣武. 食管癌术后肺部感染血浆 TNF 基因微卫星多态性及其与预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(12): 1990-1993.
- [13] 张萌, 张向东, 夏永欣, 等. 血清 B 淋巴细胞瘤-2 基因、细胞角蛋白 19 的可溶性片段 21-1 表达与晚期食管癌放化疗患者预后的相关性[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(23): 2883-2887+2891.
- [14] 孟凡伟, 宗丹, 葛宜枝, 等. 基于转录组数据食管癌铜死亡相关基因筛选及预后模型的构建[J]. 肿瘤学杂志, 2023, 29(7): 592-605.
- [15] 付伟, 程国彬, 丁瑶, 等. 与食管癌淋巴结转移、肿瘤免疫细胞浸润有关预后的基因分析[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(11): 1311-1316.
- [16] Soussi, T., Legros, Y., Lubin, R., *et al.* (1994) Multifactorial Analysis of p53 Alteration in Human Cancer: A Review. *International Journal of Cancer*, **57**, 1-9. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910570102>
- [17] Lin, D.C., Wang, M.R. and Koeffler, H.P. (2018) Genomic and Epigenomic Aberrations in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Implications for Patients. *Gastroenterology*, **154**, 374-389. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.066>
- [18] 张泽高. 放疗诱导的食管癌细胞基因表达变化对细胞功能及上皮间充质转化的影响[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [19] Okamoto, M., Koma, Y.I., Kodama, T., *et al.* (2020) Growth Differentiation Factor 15 Promotes Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma via TGF- β Type II Receptor Activation. *Pathobiology*, **87**, 100-113. <https://doi.org/10.1159/000504394>
- [20] Kodaira, H., Koma, Y.I., Hosono, M., *et al.* (2019) ANXA10 Induction by Interaction with Tumor-Associated Macrophages Promotes the Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Pathology International*, **69**, 135-147. <https://doi.org/10.1111/pin.12771>
- [21] Zhang, H., Si, J., Yue, J., *et al.* (2021) The Mechanisms and Reversal Strategies of Tumor Radioresistance in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 1275-1286. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03493-3>
- [22] 陶鹏才. SPRY1-rs300574 位点突变对宫颈癌放疗患者近期疗效和预后的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.
- [23] Babaei, G., Aziz, S.G. and Jaghi, N.Z.Z. (2021) EMT, Cancer Stem Cells and Autophagy; the Three Main Axes of Metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article ID: 110909. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110909>
- [24] Yang, L., Shi, P., Zhao, G., *et al.* (2020) Targeting Cancer Stem Cell Pathways for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5>
- [25] Dongre, A. and Weinberg, R.A. (2019) New Insights into the Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition and Implications for Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 69-84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
- [26] Dalla Pozza, E., Forciniti, S., Palmieri, M., *et al.* (2018) Secreted Molecules Inducing Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **78**, 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.06.027>
- [27] 刘伟玲. VAV2 通过促进 DNA 损伤修复介导放疗抵抗[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国医学科学院, 2021.
- [28] Xia, D., Zhang, X.R., Ma, Y.L., *et al.* (2020) Nrf2 Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) Resistance to Radiotherapy through the CaMKII α -Associated Activation of Autophagy. *Cell & Bioscience*, **10**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00456-6>
- [29] Yi, L., Huang, P., Zou, X., *et al.* (2020) Integrative Stemness Characteristics Associated with Prognosis and the Immune Microenvironment in Esophageal Cancer. *Pharmacological Research*, **161**, Article ID: 105144. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105144>