

156 例食管癌术后放疗疗效及预后影响因素分析

徐国平, 顾文栋, 裴红蕾, 韩 阳, 奚 丹, 殷文明, 韦 俊, 黄 瑾
(常州市第一人民医院, 江苏 常州 213003)

摘 要: [目的] 分析食管癌术后三维适形预防性照射的放疗疗效及预后的影响因素。[方法] 回顾性分析 156 例食管癌术后三维适形预防性放疗的生存率、治疗失败部位和预后影响因素。[结果] 156 例患者术后放疗后 1、3、5 年总体生存率分别为 88.5%、57.1% 和 46.0%, 中位生存期为 49.08 个月。单因素分析显示肿瘤大小、淋巴结有无转移、淋巴结转移数、淋巴结转移率、TNM 分期与食管癌术后放疗患者预后有关(P 均 <0.05)。Cox 回归分析结果显示肿瘤横径、病理类型、淋巴结转移数、TNM 分期是食管癌术后放疗后生存的独立影响因素。[结论] 肿瘤横径、淋巴结转移数、TNM 分期是食管癌术后放疗后生存的独立影响因素。术后预防性照射对淋巴结阳性患者有益。
主题词: 食管肿瘤; 淋巴结转移; 三维适形放疗; 预后
中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)10-0792-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B011

Analysis on Effect and Prognostic Factors of Postoperative Radiation Therapy for 156 Cases with Esophageal Cancer

XU Guo-ping, GU Wen-dong, PEI Hong-lei, et al.

(The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the effect and prognostic factors of prophylactic postoperative three-dimensional conformal radiation for esophageal cancer. [Methods] Survival rate, failure sites and prognostic factors of prophylactic postoperative three-dimensional conformal radiation for 156 cases with esophageal cancer were analyzed retrospectively. [Results] The 1-, 3- and 5-year overall survival rates of 156 patients with esophageal cancer after postoperative radiotherapy were 88.5%, 57.1% and 46.0%, respectively, with median survival 49.08 months. Univariate analysis showed that tumor size, lymph node metastasis, number of lymph node metastasis, rate of lymph node metastasis and TNM stage related to prognosis of patients with esophageal cancer ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that tumor diameter, histological type, number of lymph node metastasis and TNM stage were independent prognostic factors for esophageal cancer with prophylactic postoperative radiation. [Conclusion] The independent prognostic factors of esophageal cancer patients with postoperative radiation include tumor diameter, number of lymph node metastasis and TNM stage. Prophylactic postoperative radiation is beneficial for esophageal cancer patients with lymph node metastasis.

Subject words: esophageal neoplasms; lymphatic metastasis; three dimensional conformal radiation therapy (3DCRT); prognosis

食管癌是世界常见恶性肿瘤之一, 我国的食管癌位居国内肿瘤死因第 4 位, 每年死于食管癌的人数为 21.1 万例, 超过全世界食管癌总死亡人数的一半。同时, 由于东西方人种不同以及食管癌发病病因等方面的差异, 我国食管癌的特点与欧洲等低发地

区(食管胸下段、腺癌多发)不同, 以胸中段、鳞癌为多, 其中食管鳞癌的比例高达 90% 以上^[1]。虽然, 近年来食管癌治疗的各个方面均取得一定的进展, 但对食管癌术后是否行放疗或术后同期放化疗、获益人群还存在很大争议。总体来说, 生存率仍未得到显著提高。本文回顾性分析了常州市第一人民医院肿瘤放射治疗科 2006 年 1 月至 2010 年 12 月 156 例食管癌根治术后三维适形辅助照射的疗效及预后影响因素。

基金项目: 江苏省卫生厅面上项目(H201350)

通讯作者: 裴红蕾, 主任医师, 学士; 常州市第一人民医院放疗科, 江苏省常州市局前街 185 号(213003); E-mail: jtw316@sina.com

收稿日期: 2013-08-07; **修回日期:** 2013-09-04

1 资料与方法

1.1 研究对象

2006年1月至2010年12月156例食管癌根治术后放疗的患者,其中男性123例,年龄39~73岁,中位年龄58岁;女性33例,年龄52~73岁,中位年龄61岁。手术路径左侧进胸81例,右侧进胸61例,纵隔镜下切除14例;病灶位于胸上段14例,胸中段107例,胸下段35例;术后病理类型鳞癌153例,神经内分泌癌1例,肉瘤样癌2例,其中脉管癌栓7例,神经纤维累及3例,上切缘阳性8例,下切缘阳性1例;术后病理分期Ⅰ期3例,Ⅱa期70例,Ⅱb期33例,Ⅲ期47例,Ⅳa期3例。

1.2 靶区勾画范围及照射剂量^[2]

手术均行根治性切除并行区域淋巴结清扫术。放疗均采用三维适形放疗技术,靶区勾画如下:

胸上段临床靶区(CTV):上界至环甲膜水平,下界至隆突下2~3cm(包括瘤床、吻合口、食管旁、锁骨上、1区、2区、4区、5区、7区等相应淋巴引流区)。

胸中下段临床靶区(CTV):上界为胸1椎体的上缘包括锁骨头水平气管周围的淋巴结,下界为瘤床下缘3cm(包括瘤床、吻合口、食管旁、1区、2区、4区、5区、7区等相应淋巴引流区)。

计划靶体积(PTV):为CTV外放0.5cm。处方剂量为95%PTV; D_T :50~60Gy/25~30次。如果切缘阳性或纵隔内淋巴结最短径大于0.8cm则局部加量至60Gy。

正常组织剂量:肺平均剂量 ≤ 13 Gy,两肺 $V_{20} \leq 28\%$ 、 $V_{30} \leq 20\%$;脊髓最大剂量 ≤ 45 Gy;心脏 $V_{40} \leq 50\%$;术后胸胃 $V_{40} \leq 40\%$ (不能有高剂量点)。

1.3 统计学处理

用SPSS18.0软件进行统计分析,生存率用Kaplan-Meier法计算,并用Log-Rank进行显著性检验及单因素分析,多因素分析用Cox回归模型。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访

随访截止时间为2012年12月31日,采用门诊、家访、信函、电话、公安信息等多种随访方法,156

例患者中失访4例,随访率97.4%。

2.2 生存率分析

156例食管癌患者术后辅助放疗后1、3、5年总体生存率分别为88.5%、57.1%和46.0%,中位生存期为49.08个月。

2.3 淋巴结和血行转移部位

156例食管癌患者术后辅助放疗后出现淋巴结复发39例,其中照射野内复发12例,野外22例,野内外均有5例;锁骨上区淋巴结11例,纵隔淋巴结10例,腹腔淋巴结10例,多个区域淋巴结转移6例,吻合口2例。

血行转移31例,其中肺13例,肝9例,骨4例,多脏器转移5例。

死亡原因:淋巴结转移24例,脏器转移22例,淋巴结脏器同时转移6例,其他肿瘤2例,内科疾病3例,并发症7例,其他原因3例。

2.4 单因素分析

肿瘤大小(长、短径)、淋巴结有无转移、淋巴结转移数、清扫淋巴结转移率、TNM分期与食管癌患者预后有关(P 均 < 0.05)(Table 1)。

2.5 多因素Cox回归分析

多因素Cox回归分析结果显示,肿瘤横径、病理类型、淋巴结转移数、TNM分期是食管癌术后放疗后生存的独立影响因素(Table 2)。

3 讨论

食管癌术后放疗的目的是消灭亚临床病灶以提高生存率。术后放疗分为两种情况:一种是手术未能将癌组织彻底切除,术后放疗进一步消灭残存的癌组织。另一种情况是根治术后预防性放疗。本组术后预防性放疗1、3、5年总体生存率分别为88.5%、57.1%和46.0%,好于Xiao等^[3]报道的79.3%、50.9%、41.3%,可能与照射技术、照射范围不同有关,后者采用常规照射技术,照射范围包括了双侧锁骨上区、全纵隔及胃左淋巴区,范围较大,因此不良反应较大。单因素分析显示术后N分期和TNM分期越高,食管癌术后放疗患者预后越差,均有统计学意义,这与其他研究结果相似^[4,5]。Cox分析结果显示术后病理分期是食管癌患者术后生存的独立影响因素,可以很好地评估患者的预后。但本组的T分期对预后

Table 1 Risk factors for survival(univariate analysis)

Factors	n	Median survival (months)	Survival rate(%)			χ^2	P
			1-year	3-year	5-year		
Gender							
Male	123	46.65	87.0	56.6	44.3	0.337	0.562
Female	33	—	93.9	59.2	54.2		
Age(years)							
≤ 60	100	55.85	90.0	59.1	47.0	0.684	0.408
> 60	56	43.14	84.7	53.5	45.7		
Tumor location							
Middle intrathoracic	107	49.08	90.7	59.5	45.2	0.092	0.761
Others	49	59.4	83.7	51.9	47.9		
Surgical path							
Left transthoracic	81	65.77	90.1	58.7	52.8	1.027	0.598
Right transthoracic	61	45.70	88.5	57.1	36.5		
Mediastinoscopy resection	14	32.07	78.6	49.0	49.0		
Tumor length(cm)							
≤ 3.2	43	65.77	93.0	69.3	66.5	3.984	0.046
> 3.2	113	43.14	86.7	52.4	39.1		
Tumor diameter(cm)							
≤ 2.5	64	65.77	93.8	66.9	58.2	4.948	0.026
> 2.5	92	36.04	84.8	49.3	38.2		
Macro type							
Ulceration	122	65.77	88.5	58.0	50.4	0.582	0.446
Others	34	45.21	88.2	53.7	30.6		
Cell differentiation							
G_1+G_2	97	55.85	92.8	63.1	49.2	2.300	0.129
G_3+G_4	59	28.95	81.4	47.5	39.5		
T stage							
T_1+T_2	51	—	88.2	59.7	52.2	0.760	0.383
T_3+T_4	105	45.70	88.6	55.9	43.3		
Lymph node metastasis							
No	77	65.77	94.8	66.9	50.8	3.882	0.049
Yes	79	29.37	82.3	47.8	41.1		
Number of lymph node metastasis							
0	77	65.77	94.8	66.9	50.8	7.117	0.028
1~2	60	36.57	88.3	51.7	42.7		
≥ 3	19	20.67	63.2	35.5	35.5		
Number of lymph node dissection							
≤ 8	72	43.14	91.7	54.4	41.3	0.484	0.487
> 8	84	—	85.7	59.8	50.2		
Lymph node metastasis rate							
≤ 0.15	115	65.77	93.0	65.0	50.3	8.456	0.004
> 0.15	41	25.69	75.6	35.6	32.4		
TNM stage							
I + II	106	65.77	94.3	64.4	51.8	9.232	0.002
III + IV a	50	24.67	76.0	42.0	34.1		
Radiation dose(Gy)							
≤ 54	68	45.70	86.8	52.9	45.0	0.125	0.724
> 54	88	49.08	89.8	60.3	46.3		

Note:—:no data(the survival rate of corresponding group patients exceed 50% at follow-up time).

Table 2 Risk factors for survival (multivariate analysis)

Factors	β	SE	Wald	P	RR(95%CI)
Tumor diameter	0.367	0.167	4.824	0.028	1.444(1.036~2.001)
Pathological type	0.941	0.269	12.219	0.000	2.562(1.502~4.304)
Number of lymph node metastasis	0.283	0.107	6.915	0.009	1.327(1.075~1.639)
TNM stage	0.689	0.327	4.431	0.035	1.991(1.048~3.768)

无明显影响,可能与样本构成有关,其中 T₁、T₂ 患者仅有 1/3,而且大多合并有其他复发转移的高危因素如淋巴结阳性、切缘阳性、脉管受侵等,这些都是使预后变差的因素^[4]。其次术后辅助放疗因素可能对结果造成干扰。肿瘤的生长方式有浸润性、外生性、膨胀性等,所以肿瘤的横径大小不一定与浸润深度(T分期)有关。本组资料显示术中测量的肿瘤横径小于 2.5cm 的患者生存率明显要好,而且是独立预后因素之一。由此认为肿瘤横径大小相对于 T 分期能更好地预测食管癌术后辅助放疗患者的预后。关于肿瘤长度对食管癌术后患者预后的影响,文献报道不一致^[6,7]。本组资料结果显示,术中测量的病灶长度小于 3.2cm 的术后放疗患者的生存状况明显好于病灶较长的患者。同时也有报道病灶长度也与淋巴结转移率呈正相关^[8],影响食管癌术后的预后。

食管癌病理类型对预后的影响报道并不多见,因为国内 90%以上是鳞癌,对数据的偏差较大^[9]。本组的 Cox 回归分析结果显示病理类型是独立预后因素之一,但非鳞癌患者仅有 3 例,数据结果偏倚较大。

在常规放疗技术年代可能存在两方面问题,一是靶区准确性^[10],二是靶区低剂量和正常组织剂量无法保证。因此在术后放疗组中仍有 21.5%患者因淋巴结复发而造成治疗失败^[11]。食管癌术后采用三维适形放疗技术,能使纵隔淋巴结引流区的剂量分布更加合理,在正常组织剂量安全前提下可能会进一步降低复发率^[12],但是否会提高生存率需更多资料证实。本组资料显示纵隔淋巴结引流区的照射剂量的高低并不能影响食管癌术后的生存率。治疗失败中淋巴结复发 39 例 (55.7%),血行转移 31 例 (44.3%),因此更应探讨同步放化疗在食管癌术后高危患者中价值。

目前为止大多数食管癌术后辅助放疗的临床研究并没有取得令人满意的结果^[3,13-17],淋巴结转移是食管癌的主要转移方式,淋巴结转移数量和淋巴结

转移度是影响食管癌术后最重要的预后因素^[18]。转移淋巴结数目越多食管癌患者预后越差。因此,2009 年第 7 版食管癌 TNM 分期中,N 分期是参照转移淋巴结数进行分级。在本研究中,我们按照术后淋巴结转移数目,将患者分为 0 枚、1~2 枚、≥3 枚 3 组,其术后生存率差异有统计学意义,且 Cox 多因素分析也显示,淋巴结转移数目是食管癌术后放疗患者的独立预后因素,与张合林等^[8]的报道相似。同样,按照淋巴结转移度分为 ≤0.15 和 >0.15 两组后,两组患者的生存率差异也有统计学意义,即淋巴结转移度越高,患者的生存率越低,与 Bollschweiler 等^[19]报道的结果相似。中国医科院肿瘤医院的肖泽芬等^[11]随机研究发现,与单纯手术相比,术后放疗后总体人群的 5 年生存率没有显著差异,但亚组分析显示,术后放疗对淋巴结阳性患者的 5 年生存率改善有意义。因此,目前认为术后预防照射对于姑息手术患者、Ⅲ期患者和淋巴结转移阳性患者有益,可以提高生存率。

综上所述,影响食管癌术后放疗患者的生存因素较多,主要还是肿瘤直径、转移淋巴结数和术后病理 TNM 分期等。因此,应根据患者术中、术后临床情况和病理资料合理地选择术后辅助治疗,对改善食管癌患者的生存质量和生存时间会有益处。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Yin WB, Yu ZH, Xu GZ, et al. Radiation oncology[M]. 4th ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008.559-560.[殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008.559-560.]
- [3] Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(2):331-336.
- [4] Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15):3311-3317.

- noma[J]. *Am J Surg*, 2005, 189(1):98-109.
- [5] Zhu SC, Song CL, Shen WB, et al. Prognostic analysis of clinicopathological factors in patients after radical resection of esophageal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2012, 34(4):281-286. [祝淑钗, 宋长亮, 沈文斌, 等. 食管癌根治性切除术后患者预后的影响因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(4):281-286.]
- [6] Huang ZG, Fan ZL, Li XM, et al. Cox regression analysis on postoperative prognosis of 971 cases with esophageal carcinoma [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2005, 20(3):263-266. [黄志刚, 范增林, 李学民, 等. 971例食管癌切除术后患者预后的Cox回归分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2005, 20(3):263-266.]
- [7] Xie YT, Wang SQ, Huang JQ, et al. Analysis of prognostic factors in patients with thoracic esophageal squamous carcinoma after radical resection[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2004, 7(6):453-455. [谢映涛, 王树钦, 黄金球, 等. 影响胸段食管鳞癌切除术预后的因素[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2004, 7(6):453-455.]
- [8] Zhang HL, He M, Meng XL, et al. Correlation factors of lymphatic metastasis of thoracic esophageal carcinoma: a report of 1146 cases[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2007, 34(11):650-652, 660. [张合林, 何明, 孟宪利, 等. 1146例胸段食管癌淋巴结转移的相关因素[J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34(11):650-652, 660.]
- [9] Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world[J]. *Ann Surg*, 2001, 234(3):360-369.
- [10] Xiao ZF, Zhang Z, Zhang HZ, et al. Assessment of tumor dose distribution in three dimensional conformal radiotherapy treatment planning system for esophageal cancer [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2004, 13(4):273-277. [肖泽芬, 章众, 张红志, 等. 用三维治疗计划系统评估食管癌常规放射治疗中肿瘤剂量的分布[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004, 13(4):273-277.]
- [11] Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(1):82-90.
- [12] Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(19):4330-4337.
- [13] Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 173(2):123-130.
- [14] Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study[J]. *Surgery*, 1993, 113(2):138-147.
- [15] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(10):725-730.
- [16] Tachibana M, Yoshimura H, Kinugasa S, et al. Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(7):580-587.
- [17] Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study[J]. *World J Surg*, 1995, 19(3):444-449.
- [18] Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(2):365-371.
- [19] Bollschweiler E, Baldus SE, Schroder W, et al. Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors?[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 94(5):355-363.