

327 例临床 T₄ 期食管癌放疗患者的疗效及预后因素分析

吴盛喜, 罗何三, 许鸿鹄, 李忆璇, 黄河澄, 林连兴

(汕头市中心医院, 广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 分析临床 T₄ 期食管癌患者放疗的疗效及预后影响因素, 探讨指导该患者人群治疗的最佳方式。[方法] 回顾性分析接受放疗和同期放化疗的 T₄ 期食管癌患者 327 例, 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 分析远期疗效, 并采用单因素和 COX 多因素分析影响患者预后的因素。[结果] 全组中位随访时间 12.43 个月, 全组 1、2、3 和 5 年生存率分别为 51.6%、22.0%、14.9% 和 10.3%。单因素分析显示是否行辅助化疗($P=0.004$)及 N 分期($P=0.026$)与患者预后相关; COX 多因素分析显示, 是否行辅助化疗($P=0.006$)及 N 分期($P=0.029$)是影响患者的独立预后因素。[结论] 在临床 T₄ 期食管癌中, 同期放化疗并不影响患者预后, 是否行辅助化疗及 N 分期可为局部晚期 T₄ 期食管癌预后判断提供依据, 指导临床实践。

关键词: 食管肿瘤; T₄ 期; 辅助化疗; 放疗; 预后

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)12-01064-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.12.B004

Response and Prognostic Factors in 327 Cases with Stage T₄ Esophageal Cancer Based on Non-surgical Clinical Staging After Radiotherapy

WU Sheng-xi, LUO He-san, XU Hong-yao, et al.

(Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China)

Abstract: [Objective] To investigate the response and prognostic factors in patients with stage T₄ esophageal cancer according to non-surgical clinical staging after radiotherapy, and to explore the most optimal treatment for these patients. [Methods] A total of 327 patients who had stage T₄ esophageal cancer according to non-surgical clinical staging and received radiotherapy and adjuvant chemoradiotherapy were retrospectively analyzed. The survival rate was calculated using the Kaplan-Meier method. The Cox regression model was used for invariant analysis and multivariate analysis. [Results] The median follow up time was 12.43 months. The 1-, 2-, 3-, and 5-year survival rate was 51.6%, 22.0%, 14.9%, and 10.3%, respectively. In univariate analysis, the use of adjuvant chemotherapy ($P=0.004$) and N-staging ($P=0.029$) was related with the prognosis of the patients having stage T₄ esophageal cancer. The COX regression model showed that adjuvant chemotherapy ($P=0.006$) and N-staging ($P=0.026$) were independent prognostic factors that affected the survival rate. [Conclusion] In patients who had stage T₄ esophageal cancer based on non-surgical clinical staging, concurrent chemoradiotherapy did not improve the survival rate. Adjuvant chemotherapy and N-staging could provide evidence for prognosis evaluation and clinical practice.

Subject words: esophageal cancer; stage T₄; chemoradiotherapy; adjuvant chemotherapy; prognosis

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤之一, 2012 年世界范围内新发病例 455 800 例, 死亡病例 400 200 例, 严重威胁人们的健康^[1]。食管癌在我国的分布遍及十余个省市, 潮汕地区是食管癌高发区。在潮汕地区, 食管癌发病率占恶性肿瘤发病的 52.02%, 居各

种恶性肿瘤发病率首位^[2]。目前, 手术治疗结合术前、术后放化疗是食管癌主要的综合治疗方法, 然而, 由于食管及周围解剖结构复杂, 很多患者确诊时已属 T₄ 局部晚期, 无根治性手术治疗机会, 大多数已失去手术治疗机会, 对于局部 T₄ 的食管癌患者, 目前 NCCN 指南推荐的治疗方式是以放疗或放化疗为主的综合治疗^[3]。但是, 由于指南中推荐用非手术治疗患者, 因此本研究采用了国内近年来提出的

基金项目: 广东省科技计划项目 (2016ZC0250)

通讯作者: 罗何三, 主治医师, 博士; 汕头市中心医院肿瘤放疗科, 广东省汕头市外马路 114 号 (515031); E-mail: luohesan@163.com

收稿日期: 2017-07-19; **修回日期:** 2017-08-30

非手术临床分期标准对非手术治疗患者进行重新分期,筛选出非手术临床分期 T₄ 的食管癌患者作为研究对象,研究这一特殊的局部晚期食管癌人群预后相关因素,以期对局部晚期 T₄ 患者的治疗提供更多的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 1 月至 2015 年 12 月我院初治的 327 例经病理确诊并完成三维适形放疗(3D-CRT)的食管鳞癌患者,其中男性 259 例,女性 68 例,中位年龄 63 岁(40~88 岁),详细资料见 Table 1。所有患者的影像学资料由两位影像学专业人员进行,意见分歧讨论决定,根据 2009 年《非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)》^[4]分为 T₄ 期,并根据草案中淋巴结转移诊断标准对患者进行 N 分期,具体标准如下:淋巴结肿大认为是癌转移的标准,一般标准为淋巴结短径 ≥ 10 mm,食管旁、气管食管沟、心包角淋巴结长径 >5 mm,腹腔淋巴结长径 ≥ 5 mm;其中,食管点片病灶 >7 cm 者 217 例,CT 食管肿瘤最大直径 >4 cm 者 247 例;21 例无淋巴结转移,306 例有淋巴结转移;病变位于颈段 15 例,胸上段 50 例,胸中段 204 例,胸下段 58 例,病灶跨段者以肿瘤中心部位界定。所有患者治疗前无合并出血、穿孔,既往无肿瘤病史或影响放化疗的疾病。

1.2 放疗方法

全组患者均采用三维适形放疗,靶区勾画参照 ICRU 62 号报告,GTV 和 GTVnd 为 CT 显示的肿瘤及淋巴结,参考食管钡餐及胃镜结果。CTV 在 GTV 的基础上前后左右方向各外扩 0.5~0.8 cm,上下方向各外扩 2~3 cm。PTV 则在 CTV 的基础上外扩 0.5 cm。原则上 CTV 只包括原发灶累及淋巴结区域,而不做淋巴结引流区预防照射。靶区外阳性淋巴结单独勾画 GTVnd,CTV 勾画该区域淋巴结引流区,上下各外扩 1.5~2 cm,CTV 再外扩 0.5 cm 为 PTV。计划评估指标为 PTV 包括在 95%等剂量曲线内,肺部照射剂量尽量低,处方剂量根据肺部受照射剂量保证 V20 $\leq 30\%$ 。采用常规分割放疗。全组放疗剂量 50~78 Gy/25~39 F,中位剂量 64 Gy;其中 ≤ 64 Gy 的 186 例, >64 Gy 的 141 例。

1.3 化疗方法

全组病例中共有 229 例患者于放疗期间或放疗后使用了化疗,其中同期化疗 200 例[其中单药化疗药物包括多西他赛、顺铂、奈达铂,以及口服替加氟及其衍生物(包括优福定、希罗达和替吉奥),双药方案为顺铂+氟尿嘧啶方案]。辅助化疗 113 例,方案为铂类(P)联合氟尿嘧啶(F)或多西他赛(T)。铂类及多西他赛单药为每周小剂量 20 mg/m²,或每隔 4 周 75~80 mg/m²,优福定每次 324 mg,3 次/d,希罗达每次 1000 mg,2 次/d,替吉奥每次 40 mg,2 次/d。联合方案为铂类及多西他赛 75~80 mg/m²,氟尿嘧啶 500 mg/m²,5 d。

1.4 观察指标和随访

随访自治疗开始之日起截止至 2017 年 3 月 31 日。观察并记录所有患者的治疗完成情况,1、2、3、5 年的生存率,死亡原因。放疗结束后 6 个月内原病变部位出现病灶者为局部未控,6 个月后局部出现病灶者为肿瘤复发^[5]。放疗毒性反应采用放射肿瘤治疗协作组(RTOG)制定的急慢性放射损伤分级标准,主要观察放射性食管炎和放射性肺炎发生情况^[6]。

1.5 统计学处理

数据采用 IBM SPSS 22.0 软件进行分析,应用 Kaplan-Meier 法计算生存率和局控率,应用 Log-Rank 法进行单因素预后分析,采用 COX 回归模型进行多因素预后分析(Enter 筛选法)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 全组患者随访和治疗完成情况

全组中位随访时间为 12.43 个月(2~98 个月),失访 0 例,随访率 100%。全组 1、2、3、5 年生存率分别为 51.6%、22.0%、14.9%和 10.3%。至随访截止日,全部患者中死亡 279 例,其中死于疾病进展 224 例(复发或未控 156 例,转移 68 例),死于大出血 12 例,死于气管纵隔瘘 35 例,其他原因死亡 8 例(肺部感染并心衰 6 例,窒息 2 例)。

2.2 预后因素单因素分析

单因素分析显示,T₄ 期食管癌患者是否行辅助化疗以及 N 分期与患者预后关系密切,而性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤长度、放疗剂量、是否同期化疗以及纵隔淋巴结个数等均未与预后存在密切关系。

(P 均 >0.05)。见 Table 1。

2.3 预后因素多因素分析

为进一步明确影响 T₄ 期食管癌患者预后的因素,进一步行 COX 多因素分析 ($P<0.1$ 者均纳入多因素分析,既往研究显示性别是食管癌患者预后的影响因素,因此本研究在多因素分析时亦纳入性别分析),结果显示,对于临床诊断 T₄ 期的食管癌,性别、是否辅助化疗及 N 分期是影响患者预后的独立因素 ($P<0.05$)。见 Table 2。

2.4 辅助化疗对患者远期生存的影响

对于 T₄ 期食管癌患者,是否接受放疗后的辅助化疗可能是影响预后的重要因素,进一步对两组患者生存情况进行比较,结果显示两组患者生存率存在差异 ($P=0.004$)。见 Figure 1。

3 讨论

局部晚期食管癌治疗以综合治疗为主,目前指南中对于 T₄ 期食管癌患者,放化疗或者序贯放化疗是主要推荐的治疗手段,甚至部分患者只推荐了化疗。然而, AJCC2010 版分期只适用于手术治疗患者,对于非手术治疗患者,目前分期仍比较混乱,共识度较高的主要有 2009 年中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组 2009 年制定的《非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)》,本文首次采用该分期重新评估既往治疗患者的分期情况,回顾性分析影响临床 T₄ 食管癌患者的预后因素,结果显示,全组 1、2、3、5 年生存率分别为 51.6%、22.0%、14.9% 和 10.3%,而既往报道的其他分期系统 T₄ 期食管癌患者 1、3 和 5 年生存率分别为 37.5%~65.6%、10%~44.8% 和 0~38.4%,与本研究报道基本一致,因此,草案采用的临床分期标准对 T₄ 期食管癌的评价合适的。

对于 T₄ 期食管癌患者,目前相关治疗指南推

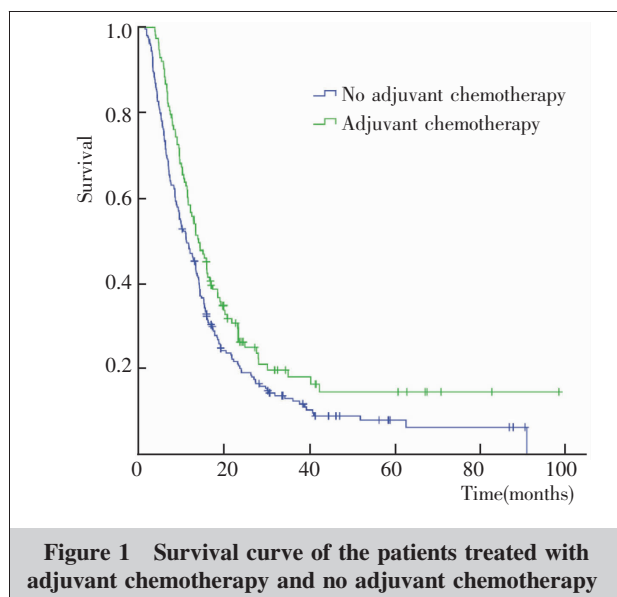
Table 1 Univariate analysis of prognostic factors on patients with esophageal carcinoma at T₄ stage

Clinical factors	n	Survival (%)				χ^2	P
		1 year	2 year	3 year	5 year		
Gender						1.677	0.195
Male	259	49.8	19.6	13.9	9.0		
Female	68	58.8	28.9	18.8	10.9		
Age						0.276	0.599
<65y	177	49.6	20.7	15.6	11.6		
≥65y	150	49.3	21.7	12.3	8.8		
Location						0.036	0.850
Cervical/upper thoracic	65	52.3	17.9	15.9	12.7		
Middle/low thoracic	262	51.1	22.9	14.7	8.9		
Diameter on CT(cm)						2.527	0.112
≤4	80	60.0	19.1	12.3	10.2		
>4	247	49.0	22.8	15.6	10.2		
Length (cm)						0.435	0.509
≤7	110	50.0	17.8	10.0	8.0		
>7	217	52.5	24.0	17.2	11.6		
N stage						7.299	0.026
N ₀	21	61.9	42.9	21.4	16.1		
N ₁	127	55.1	29.4	21.4	16.1		
N ₂	179	48.0	13.9	8.5	5.3		
Positive lymph node						6.615	0.085
0	22	59.1	40.9	20.5	15.3		
1	86	53.5	30.9	20.3	13.7		
2	50	58.0	22.2	22.2	13.3		
≥3	169	47.3	14.1	9.2	6.9		
Radiotherapy dose(Gy)						1.888	0.169
>64	141	52.5	21.4	13.6	8.9		
≤64	186	49.9	21.1	14.1	10.1		
Chemoradiotherapy						1.852	0.174
Yes	200	53.5	23.4	14.7	12.8		
No	127	48.0	19.0	13.7	6.7		
Adjuvant chemotherapy						8.491	0.004
Yes	113	58.4	26.3	18.1	14.7		
No	214	48.1	19.7	13.2	8.0		

Table 2 Multivariate analysis of prognostic factors on patients with esophageal carcinoma at T₄ stage

Clinical factors	β	SE	χ^2	P	OR(95% CI)
N stage	0.472	0.216	4.765	0.029	1.603(1.049~2.449)
Chemoradiotherapy	-0.096	0.128	0.561	0.454	0.909(0.707~1.167)
Adjuvant chemotherapy	-0.376	0.137	7.528	0.006	0.687(0.525~0.898)
Gender	-0.310	0.152	4.163	0.041	0.733(0.544~0.988)
Positive lymph node	-0.069	0.129	0.288	0.592	0.933(0.724~1.202)

荐治疗以放化疗综合治疗为主,但是指南中分期基本是采用食管病灶厚度作为 T 分期标准,这样的 T₄ 期患者是否可从同步放化疗中获益?在既往前瞻性临床研究中, T₄ 期食管癌患者纳入较少,缺乏大规



模临床数据,大多数据来自回顾性研究报道。Itoh 等^[7]报道了小样本回顾性分析结果,T₄期食管癌患者同期放化疗与单纯放疗比较,生存率无明显差异。国内陈尔成等^[8]对比了同期放化疗与单纯放疗对不可手术食管癌的疗效,亚组分析显示,同期放化疗对比单纯放疗可提高T₃期患者生存率,但T₄期患者并未从同期放化疗中获益。王玉祥等^[9]报道了130例T₄期食管癌预后分析的结果,同样发现同期放化疗对比单纯放疗并不能提高食管癌患者生存。但是,上述研究采用的T分期各不相同,所述结果存在偏倚。陈尔成等T₄食管癌由于肿瘤外侵明显,预后差,可纳入临床IV期,另外由于肿瘤负荷大,对放疗剂量均匀分布造成了很大影响,这可能是同期放化疗未能获益的原因。本研究采用新的非手术临床分期标准,充分考虑的食管癌肿瘤长度和直径、外侵等因素的影响,结果显示,放化疗联合与单纯放疗的疗效基本相似,多因素分析亦显示同期放化疗并不是影响患者预后的因素,这可能也与本研究中患者大多数同期化疗方案强度不大,大多为单药有关。

虽然同期放化疗未能使T₄期食管癌患者生存得到改善,但是本研究发现,放疗后行辅助化疗者相对比放疗后未行辅助化疗者,具有更长的远期生存,多因素分析显示辅助化疗是影响T₄期食管癌患者预后的独立因素,这提示对于T₄期食管癌患者来说,全身辅助化疗更加重要,同时也说明,对于肿瘤负荷较大的T₄期食管癌可能存在更大的转移潜在可能。这一点在既往研究报道中并未提及。由于本研

究采用的T分期标准考虑了食管癌病灶长度、直径以及外侵因素,T₄期患者肿瘤负荷大,更容易在短时间内出现淋巴结或远处转移,可能更加符合其实际局部晚期的病理表现,这也支持Tabira等^[10]的观点,对于T₄期食管癌,应该将其纳入临床IV期来对待,应该更加重视这类患者的全身化疗。

在既往研究报道中,大多数认为食管癌淋巴结转移是影响患者预后的独立因素^[9,11,12]。我们前期研究也发现食管癌纵隔淋巴结转移个数和N分期是影响患者预后的独立因素^[13],而在本研究中,我们通过单因素分析显示N分期和纵隔淋巴结转移个数可能影响患者预后,进一步多因素分析显示N分期是T₄期患者独立预后影响因素($P=0.029$),但并未发现纵隔淋巴结转移个数是影响患者预后的因素($P=0.592$),这与陈尔成等^[14]的研究基本一致。主要可能原因:①本研究采用的是非手术临床分期,以CT影像作为判断淋巴结是否转移的依据,在一定程度上对淋巴结阳性数目的诊断存在选择偏倚和假阳性、假阴性,可能影响到后续的预后分析;②本研究入组的全部为T₄期的患者,出现淋巴结转移的可能性更高,因此淋巴结阳性患者占比更大,这在一定程度上导致了N分期与纵隔淋巴结转移数目可能存在交叉效应,因此并未能显示出淋巴结个数对预后的预测价值;③既往国内外研究报道的文献大多数入组的患者为临床分期T₁₋₃N₀₋₁M₀,这部分患者肿瘤负荷较小,N分期对预后的影响可能小一些,而本研究特定了T₄期的食管癌人群,主要的预后更加取决于N分期,因此本研究中,N分期对预后的预测意义可能更大一些。

总之,T₄期食管癌局部较为晚期,是食管癌的特殊群体,淋巴结个数、放化疗后的辅助化疗等均可影响其预后,我们研究发现患者性别、辅助化疗和N分期是影响T₄期食管癌患者的独立预后因素,对于临床分期T₄期的食管癌患者,放疗是其重要的局部治疗手段,但其放疗后的辅助化疗似乎更加重要,在临床治疗中应该引起重视;对于这一特殊的患者人群,进一步的大规模前瞻性临床研究很有必要。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

- [2] Su M, Liu M, Tian DP, et al. Temporal trends of esophageal cancer during 1995–2004 in Nanao Island, an extremely high-risk area in China [J]. *Eur J Epidemiol*, 2007, 22(1): 43–48.
- [3] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(2): 194–227.
- [4] Chinese non-operation treatment of clinical staging of esophageal cancer expert group. The standard of non non-operation treatment of clinical staging of esophageal cancer (protocol) [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2010, 19(3): 179. 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管癌的临床分期标准 (草案) [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(3): 179.
- [5] Wang J. Retreatment for recurrence after radiotherapy of esophageal cancer [M]. Second edition. Beijing: Atomic Energy Press, 2006. [万钧. 食管癌放疗后复发的再治疗 [M]. 第 2 版. 北京: 原子能出版社, 2006.]
- [6] Huynh-Le MP, Zhang Z, Tran PT, et al. Low interrater reliability in grading of rectal bleeding using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria and Radiation Therapy Oncology Group Toxicity scales: a survey of radiation oncologists [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5): 1076–1082.
- [7] Itoh Y, Fuwa N, Matsumoto A, et al. Outcomes of radiotherapy for inoperable locally advanced (T4) esophageal cancer-retrospective analysis [J]. *Radiat Med*, 2001, 19(5): 231–235.
- [8] Chen EC, Liu MZ, Hu YH, et al. A case-control study on unresectable esophageal carcinoma patients with radiochemotherapy or radiotherapy [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2007, 16(6): 416–419. [陈尔成, 刘孟忠, 胡永红, 等. 同期放化疗与单纯放疗不能手术食管癌的病例对照研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16(6): 416–419.]
- [9] Wang YX, Zhu SC, Qiu R, et al. Prognosis of T4 esophageal carcinoma with three-dimensional conformal radiotherapy [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2011, 38(6): 690–694. [王玉祥, 祝淑钗, 嵯邱, 等. 三维适形放疗治疗 T4 期食管癌预后分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(6): 690–694.]
- [10] Tabira Y, Yasunaga M, Nakano KY, et al. All pathological T4 esophageal carcinomas should be categorized as stage IV [J]. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49(45): 694–698.
- [11] Zhu SC, Li R, Wang YX, et al. Prognostic factors of locally advanced esophageal carcinoma treated by radiotherapy alone [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2005, 14(4): 253–258. [祝淑钗, 李任, 王玉祥, 等. 500 例中晚期食管癌单纯放疗的多因素分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2005, 14(4): 253–258.]
- [12] Pan DL, Li JC, Yang Y, et al. Analysis of prognostic factors in 210 patients with advanced esophageal carcinoma after chemoradiotherapy [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2015, 20(2): 140–144. [潘丁龙, 李建成, 杨燕, 等. 210 例中晚期食管癌放化疗的预后因素分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(2): 140–144.]
- [13] Xu HY, Li YX, Wu SX, et al. A computed tomography-based study of the non-surgical N staging system for esophageal carcinoma [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2016, 25(10): 1066–1069. [许鸿鹄, 李忆璇, 吴盛喜, 等. 基于 CT 的食管癌非手术 N 分期研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(10): 1066–1069.]
- [14] Chen EC, Liu MZ, Hu YH, et al. Multivariate prognostic analysis for patients with unresectable esophageal carcinoma after concurrent chemoradiotherapy [J]. *Cancer*, 2005, 24(6): 731–734. [陈尔成, 刘孟忠, 胡永红, 等. 不能手术切除行同期放化疗的食管癌患者预后的多因素分析 [J]. *癌症*, 2005, 24(6): 731–734.]