

营养风险对老年早期食管癌患者放疗的预后的影响

徐秀娟, 杨帆, 蒋淑年, 刘冰, 李德凡

(连云港市第二人民医院, 江苏 连云港 222000)

摘要: [目的] 探讨营养风险及身体质量指数(BMI)与老年早期食管癌放疗患者预后的关系。[方法] 收集 2011 年 7 月至 2014 年 12 月于连云港市第二人民医院接受根治性放疗的 41 例 ≥ 70 岁、I/II 期食管鳞癌患者临床资料。应用营养风险筛查工具 2002(NRS-2002)行营养风险评估, 营养风险定义为 NRS-2002 评分 ≥ 3 分。分析 NRS-2002 评分与食管癌患者临床资料的关系, Kaplan-Meier 法计算生存率并 Log-rank 检验差异, Cox 比例风险模型进行多因素分析。[结果] 27 例患者(65.85%)放疗前存在营养风险。营养风险患者营养支持治疗前后血清白蛋白水平有统计学差异($P=0.0127$)。NRS-2002 评分与血清白蛋白水平及 BMI 有关($P<0.05$)。单因素分析显示肿瘤长度 $\geq 6\text{cm}$ 、BMI $< 18.5\text{kg/m}^2$ 、NRS-2002 评分 ≥ 3 分是食管癌放疗患者预后不良因素($P<0.05$)。多因素生存分析显示 NRS-2002 评分及 BMI 是食管癌放疗患者总生存时间的独立预后因素($P<0.05$)。[结论] 营养风险及消瘦可作为预测老年早期食管癌放疗患者的预后不良指标。

关键词: 食管癌; 营养风险; 身体质量指数; 放疗; 预后

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)09-0866-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B004

Prognostic Significance of Nutritional Risk Before Radiotherapy in Elderly Patients with Early Stage Esophageal Cancer

XU Xiu-juan, YANG Fan, JIANG Shu-nian, LIU Bing, LI De-fan

(The Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222023, China)

Abstract: [Objective] To analyze the association of nutritional risk and body mass index(BMI) with the prognosis of elderly patients with early stage esophageal cancer undergoing radiotherapy. [Methods] The medical records of 41 patients aged ≥ 70 with stage I/II, NO esophageal cancer treated in our hospital between July 2011 and December 2014 were enrolled. Nutritional risk was defined as a NRS score ≥ 3 according to nutritional risk screening-2002 (NRS-2002). Survival curves were generated by Kaplan-Meier method and compared by Log-rank test. The multivariate analysis was performed with the Cox proportional hazard model to identify the prognostic factors. [Results] Among 41 patients there were 27 cases(65.9%) with malnutrition risk before radiotherapy. The serum albumin level in patients with malnutrition risk was increased after nutritional support($P=0.0127$). NRS-2002 score was correlated with serum albumin level and BMI of patients. Univariate analysis showed that length of tumor $\geq 6\text{cm}$, BMI $< 18.5\text{kg/m}^2$ and NRS-2002 score ≥ 3 were associated with poorer overall survival(OS). Multivariate analysis showed that BMI and NRS-2002 score were independent predicting factors for OS. [Conclusion] NRS-2002 score and BMI can be used as potential prognostic indicators for elderly patients with early stage esophageal cancer.

Subject words: esophageal cancer; nutritional risk; body mass index radiotherapy; prognosis

老年早期食管癌行根治性放疗可取得较好疗效,但是仍有少部分患者放疗耐受性差、生存时间短^[1,2]。目前研究证实,营养不良及消瘦的肿瘤患者放疗反应重,正常组织修复慢,临床结局往往较差^[3-5]。

通讯作者: 李德凡, 主任, 副主任医师, 学士; 连云港市第二人民医院放疗科, 江苏省连云港市海州区幸福路 161 号(222000); E-mail: defanli1969@163.com

收稿日期: 2017-12-06; **修回日期:** 2018-07-19

关于老年早期食管癌患者的营养状况及其对放疗的预后影响值得进一步探讨。本研究收集 ≥ 70 岁, I/II 期淋巴结阴性食管鳞癌患者的临床资料, 应用营养风险筛查工具 2002 (nutritional risk screening-2002, NRS-2002) 行营养风险评估, 同时分析身体质量指数(body mass index, BMI)与老年早期食管癌患者的临床资料及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011年7月至2014年12月于连云港市第二人民医院接受根治性放疗食管鳞癌患者41例,均经病理证实并具有完整随访资料。纳入标准:①年龄 ≥ 70 岁,肿瘤分期I/II期,淋巴结阴性,病理证实为鳞癌;②病史、放疗计划及辅助检查完整者;③原发食管癌尚未接受治疗者;④随访时间至少超过24个月或于24个月内死亡。排除标准:①病史不全,未完成放疗计划者;②有远处转移;③非肿瘤原因死亡者。其中男性32例,女性9例,平均年龄75.93(70~87)岁。

1.2 治疗方法

放疗:均采用CT定位并制定三维适形放疗计划,6MV-X线进行照射。食管病变及转移淋巴结剂量60~66Gy,中位处方剂量60Gy,淋巴结引流区处方剂量50Gy,2Gy/次,5次/周。

化疗:41例患者中无同步放化疗,仅2例放疗后行化疗2个周期,采用以铂类药物为基础的化疗方案。

1.3 放疗前营养风险评估

采用营养风险筛查工具NRS-2002进行放疗前营养状况评估,主要包括以下内容:①营养状况指标(0~3分);②疾病状态(0~3分);③年龄是否 ≥ 70 岁(0~1分)。总评分为7分, ≥ 3 分提示有营养风险, <3 分为营养正常。所有病例均于放疗前完成营养评估,营养评估均由同一位医师完成。

身体质量指数根据WHO标准^[6]定义BMI值18.5~23.9kg/m²为正常, <18.5 kg/m²为消瘦。

1.4 营养支持治疗

营养风险即NRS评分 ≥ 3 分的患者,行肠内营养或肠外营养。肠内营养包括鼻饲或口服营养素;肠外营养包括葡萄糖、氨基酸及脂肪乳组合、人血白蛋白等静脉输注。

1.5 随访方法

患者出院后通过定期门诊复查或由专门随访人员通过电话进行随访。随访截止日期至2017年1月。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行计算。组间计量资料比较采用两样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2

检验。总生存时间(overall survival, OS)为放疗开始之日至死亡的时间。Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank进行检验,Cox比例风险模型进行预后因素的多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌患者放疗前营养风险的发生率

41例食管癌患者放疗前NRS-2002评分显示,有营养风险者27例(65.85%),其中NRS-2002评分 ≥ 5 分患者6例。

2.2 营养风险患者营养支持治疗前后营养指标比较

27例有营养风险患者行营养支持治疗,患者血清白蛋白水平在营养支持治疗前后差异有统计学意义($P=0.0127$),而血红蛋白水平及BMI在营养支持治疗前后无统计学差异($P>0.05$)(Table 1)。

Table 1 Pre-and post-nutritional therapy nutrition index of the patients with nutritional risk

Index	N	Serum albumin level(g/L)	Hemoglobin level (g/L)	BMI (kg/m ²)
Pre-therapy	27	37.40 $\pm$ 4.70	133.6 $\pm$ 15.79	20.64 $\pm$ 2.93
Post-therapy	27	38.44 $\pm$ 3.52	130.8 $\pm$ 11.66	20.78 $\pm$ 2.83
t		2.677	1.441	1.503
P		0.0127	0.1615	0.1449

2.3 NRS-2002评分与食管癌患者临床资料的关系

NRS-2002评分 <3 分与NRS-2002评分 ≥ 3 分两组患者在血清白蛋白水平及BMI的差异具有统计学意义($P<0.05$),在性别、年龄、肿瘤部位、临床分期、肿瘤长度、肿瘤体积及血红蛋白水平方面的差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 2)。

2.4 预后因素分析

患者总生存时间与肿瘤长度、BMI、NRS-2002评分密切相关($P<0.01$),而与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤分期、肿瘤体积、血红蛋白及白蛋白水平无明显相关性($P>0.05$)(Table 3)。

有营养风险食管癌患者放疗后1、2年生存率分别为77.78%和48.15%,显著性低于营养正常患者(1、2年生存率分别为100.00%和92.86%, $P<0.0001$);NRS-2002评分 ≥ 5 分患者6例,放疗后1、2年生存率分别为50.00%和16.67%,中位生存时间为12.5个月,低于NRS-2002评分 <5 分患者(1、2年生存率分别为91.43%和71.43%,中位生存时间为

Table 2 Clinical characteristics of patients in NRS-2002 score<3 and NRS-2002 score≥3 [n(%)]

Characteristic	NRS-2002 score		Statistics	P
	<3(n=14)	≥3(n=27)		
Gender			$\chi^2=1.575$	0.2095
Male	7	25		
Female	7	2		
Age(years old)	76.71±1.26	75.52±0.83	$t=0.808$	0.4240
Tumor location			$\chi^2=5.079$	0.1661
Cervix	1	0		
Upper	4	3		
Middle	7	21		
Lower	2	3		
Clinical stage			$\chi^2=2.266$	0.1323
I	6	3		
II	8	24		
Length of tumor(cm)	4.67±0.67	5.66±0.37	$t=1.390$	0.1725
Tumor volume(cm ³)	31.70±4.70	37.80±4.05	$t=0.927$	0.3596
Hemoglobin level (g/L)	137.90±3.10	133.60±3.03	$t=0.883$	0.3825
Serum albumin level(g/L)	40.81±0.94	37.40±0.90	$t=2.381$	0.0222
BMI (kg/m ²)	23.54±0.59	20.64±0.56	$t=3.236$	0.0025

个月, 低于 BMI ≥ 18.5 kg/m² (1、2 年生存率分别为 91.67% 和 69.44%, 中位生存时间为 33 个月) ($P=0.0003$) (Figure 2)。

将性别、肿瘤长度、肿瘤体积、血红蛋白水平、血清白蛋白水平、BMI 及 NRS-2002 评分纳入 Cox 风险比例模型, 多因素分析显示 BMI 及 NRS 评分是总生存时间的独立预后因素 ($P<0.01$) (Table 4)。

3 讨论

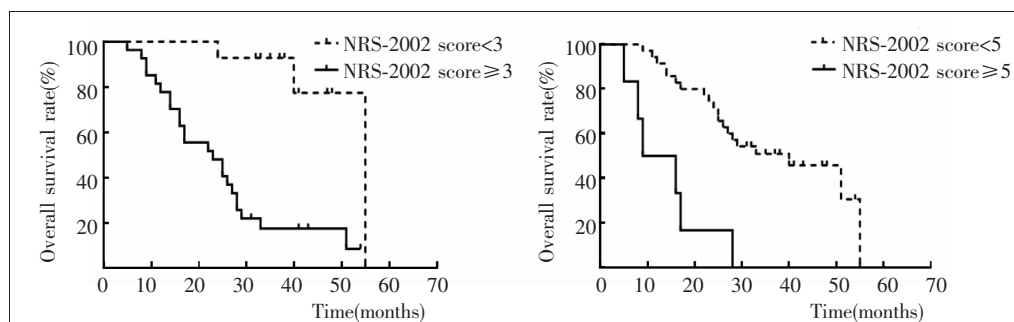
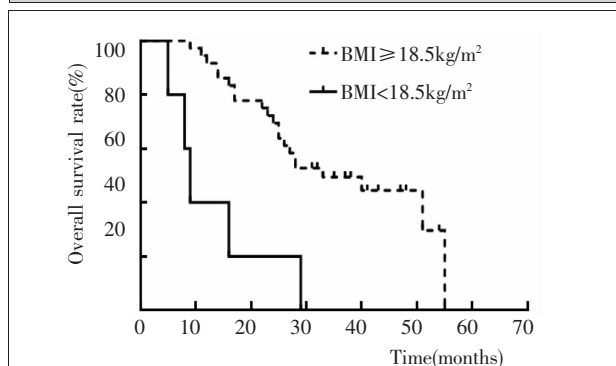
老年食管癌的治疗手段主要包括手术、放(化)疗、对症治疗等。临床分期、淋巴结转移、肿瘤浸润深度等可作为食管癌指导治疗及判断预后的重要手段^[8]。老年患者重要器官功能有不同程度下降, 且伴有代谢异常, 大多存在营养风险^[7]。

早在 1980 年, 营养因素就作为预后指标应用于肿瘤患者临床诊治中, 发现营养不良的肿瘤患者预期生存时间明显短于营养状况良好者^[8]。目前多项研究也已证实, 食管癌患者就诊时存在营养风险, 并可预测手

术、放化疗并发症, 与预后有一定相关性^[4,9,10]。

营养风险筛查工具 NRS-2002 是根据 128 个随机对照研究所提出的营养风险评估方法, 不仅包括患者的营养状态(营养摄入、血清白蛋白、BMI 等)及疾病的严重程度, 还将年龄纳入评估标准, 是欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)首选的营养风险筛查工具^[11]。食管癌患者营养不良通常表现为体重下降及低蛋白血症^[10,12]。本研究发现存在营养风险的患者血清白蛋白及 BMI 水平更低, 可见 NRS-2002 评分与目前临床常用营养状况评估指标有一定相关性。

我们对放疗前有营养风险的食管癌患者行营养支持治疗, 并在放疗结束时再次行营养指标评估, 发现治疗后血清白蛋白较前有升高 ($P<0.05$), 这与陈

**Figure 1 Analysis of overall survival rate between groups with different NRS score****Figure 2 Analysis of overall survival rate among groups with different BMI**

40 个月, $P<0.0001$) (Figure 1)。

BMI < 18.5 kg/m² 患者 5 例 (12.20%), 放疗后 1、2 年生存率仅为 40.00% 和 20.00%, 中位生存时间为 9

Table 3 Univariate analysis of prognostic factors of overall survival in patients

Characteristic	N	Overall survival rate(%)		χ^2	P
		1-year	2-year		
Gender				3.367	0.0665
Male	32	81.25	56.25		
Female	9	100.00	88.89		
Age(years old)				0.029	0.8654
≤ 75	21	85.71	61.91		
> 75	20	81.82	56.82		
Tumor location				4.949	0.1755
Cervix	1	100.00	100.00		
Upper	7	85.71	71.43		
Middle	28	85.43	81.16		
Lower	5	100.00	60.00		
Clinical stage				1.995	0.1578
I	9	88.89	88.89		
II	32	84.38	56.25		
Length of tumor(cm)				5.267	0.0217
< 6	24	91.67	70.83		
≥ 6	17	76.47	52.94		
Tumor volume(cm^3)				3.061	0.0802
≤ 30	18	94.44	72.22		
> 30	23	78.26	56.52		
Hemoglobin level(g/L)				2.753	0.0971
< 130	15	84.62	61.54		
≥ 130	26	85.71	64.29		
Serum albumin level(g/L)				3.142	0.0763
< 35	8	44.44	33.33		
≥ 35	33	96.15	84.28		
BMI(kg/m^2)				13.13	0.0003
< 18.5	5	40.00	20.00		
≥ 18.5	36	91.67	69.44		
NRS-2002 score				16.30	< 0.0001
< 3	14	100.00	92.86		
≥ 3	27	77.78	48.15		
NRS-2002 score				15.32	< 0.0001
< 5	35	91.43	71.43		
≥ 5	6	50.00	16.67		

Table 4 Multivariate analysis of prognostic factors by Cox for overall survival

Variable	B	SE	Exp(B)	95%CI	P
Gender	0.251	0.680	1.286	0.339~4.875	0.712
Length of tumor(cm)	-0.555	0.740	0.574	0.135~2.447	0.453
Tumor volume(cm^3)	-0.393	0.679	0.675	0.179~2.553	0.563
Hemoglobin level(g/L)	-0.097	0.495	0.038	0.344~2.394	0.845
Serum albumin level(g/L)	-0.340	0.561	0.367	0.237~2.139	0.545
BMI(kg/m^2)	2.832	0.791	16.982	3.601~80.086	0.000
NRS-2002 score	-2.349	8.486	0.095	0.020~0.464	0.004

彩文等^[9]研究一致。放疗过程中多存在骨髓抑制及食管放疗反应,会出现贫血及体重下降情况,营养支持治疗可改善患者放疗中营养状态。

本研究中,放疗前 NRS-2002 评分 ≥ 3 分,即有营养风险患者 27 例(65.85%),该比例处于国内现有报道水平(28%~67.5%)范围内^[13,14]。进一步分析发现,有营养风险食管癌患者放疗后 1、2 年生存率明显低于营养正常患者($P < 0.0001$),证实了营养风险筛查在老年早期食管癌放疗预后评估中的价值,与前研究结论一致。由此说明,老年患者器官功能下降、代谢异常,加上食管癌多有进食困难、营养摄入不足,营养风险发生率高,即使肿瘤处于早期病变,也会导致不良临床结局,需引起临床医师重视。

本组 NRS-2002 评分 ≥ 5 分患者 6 例,即使通过营养支持或输注白蛋白等支持治疗完成放疗计划者,预后仍较差,中位生存期仅 12.5 个月,明显短于 NRS-2002 评分 < 5 分者(中位生存期 40 个月, $P < 0.0001$)。考虑主要原因为这部分患者营养状况极差,放疗反应恢复迟,导致营养摄入障碍,严重影响了患者的生存情况。

BMI 是目前衡量人体胖瘦的一个标准,也是常用的营养评估指标。本研究单因素分析显示,BMI $< 18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 患者生存时间短、预后差,2 年生存率仅 20.00%,中位生存时间也仅有 9 个月,与以往研究一致^[15]。

有研究显示血清白蛋白水平是肿瘤患者预后因素,认为血清白蛋白 $< 35\text{g}/\text{L}$ 的患者预后差^[16]。本研究结果也显示低蛋白血症患者生存时

间短于血清白蛋白 $\geq 35\text{g/L}$ 患者,但差异无统计学意义($P=0.0763$),考虑与样本量不足有关。

祝淑钗等^[17]对早期食管癌回顾性分析,发现生存时间与年龄、性别、病变部位、肿瘤长度、肿瘤体积及临床分期均无明显相关性。本研究单因素分析显示肿瘤长度与生存时间有关,考虑与肿瘤长度临界值取值不同有关。多因素分析显示 NRS-2002 评分及 BMI 值是老年早期食管鳞癌患者独立预后因素。

综上所述,老年食管癌患者初诊时有较高的营养风险发生率,即使肿瘤分期早,有营养风险患者仍预后不良,尤其营养风险评分高及消瘦患者更差,故可考虑对 NRS-2002 评分 ≥ 5 分及 BMI $<18.5\text{kg/m}^2$ 食管癌患者进行姑息小野放疗或最佳营养支持治疗,有待增加样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] Yang X, Liang J. Radiotherapy progress in elderly patients with unresectable esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2018, 27 (3): 316–322. [杨旭, 梁军. 不可手术老年食管癌的放疗进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(3): 316–322.]
- [2] Ji Y, Qiu G, Sheng L, et al. A phase I dose escalation study of S-1 with concurrent radiotherapy in elderly patients with esophageal cancer[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(3): 451–458.
- [3] Kono T, Sakamoto K, Shinden S, et al. Pre-therapeutic nutritional assessment for predicting severe adverse events in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy[J]. Clin Nutr, 2017, 36(6): 1681–1685.
- [4] Cox S, Powell C, Carter B, et al. Role of nutritional status and intervention in oesophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy: outcomes from SCOPE1 [J]. Br J Cancer, 2016, 115(2): 172–177.
- [5] Moon H, Roh JL, Lee SW, et al. Prognostic value of nutritional and hematologic markers in head and neck squamous cell carcinoma treated by chemoradiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2016, 118(2): 330–334.
- [6] WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies[J]. Lancet, 2004, 363(9403): 157–163.
- [7] Cereda E, Pedrolli C, Klersy C, et al. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: a systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA? [J]. Clin Nutr, 2016, 35(6): 1282–1290.
- [8] Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group [J]. Am J Med, 1980, 69(4): 491–497.
- [9] Chen CW, Cai HF, Chang L, et al. Effect of nutritional risk screening on clinical outcome of esophageal cancer patients [J]. The Practical Journal of Cancer, 2017, 32(1): 102–105. [陈彩文, 蔡宏飞, 常亮, 等. 术前营养风险筛查对老年食管癌患者临床结局的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(1): 102–105.]
- [10] Steenhagen E, van Vulpen JK, van Hillegersberg R, et al. Nutrition in peri-operative esophageal cancer management[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(7): 663–672.
- [11] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003, 22 (3): 321–336.
- [12] Quyen TC, Angkatavanich J, Thuan TV, et al. Nutrition assessment and its relationship with performance and Glasgow prognostic scores in Vietnamese patients with esophageal cancer [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2017, 26(1): 49–58.
- [13] Mao ZY, Chen HB, Zeng TH, et al. Nutritional risk of 317 cases of preoperative esophageal cancer patients[J]. Modern Oncology, 2016, 24(23): 3743–3745. [毛志音, 陈惠斌, 曾田荷, 等. 317 例食管癌患者术前营养风险分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(23): 3743–3745.]
- [14] Huang CH, Wu J, Xiao HB, et al. Influence factors of energy metabolism and nutritional risk screening in patients with newly diagnosed esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Nutrition, 2010, 18(1): 5–8. [黄翠花, 吴江, 肖海波. 初诊食管癌患者能量代谢的影响因素和营养风险筛查[J]. 中华临床营养杂志, 2010, 18(1): 5–8.]
- [15] Wu N, Zhu Y, Kadel D, et al. The prognostic influence of body mass index, resting energy expenditure and fasting blood glucose on postoperative patients with esophageal cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 142.
- [16] Jiang Z, Li Y, Han G, et al. Association of serum albumin level with clinicopathologic features and prognosis in colon cancer [J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2016, 19(1): 80–83.
- [17] Zhu SC, Dong H, Liu ZK, et al. A comparative study of different irradiation ranges in radical radiotherapy for early-stage esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2015, 24(6): 615–618. [祝淑钗, 董辉, 刘志坤, 等. 早期食管癌根治性放射治疗不同照射范围的比较研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(6): 615–618.]