

老年食管癌放射治疗疗效及预后影响因素分析

汪红艳, 孔令玲, 王凡, 童铸廷

摘要 目的 分析老年食管癌的临床特点及不同治疗方法的疗效,结合生存及不良反应分析来评价不同治疗方法的优劣,从中探讨适合老年食管癌患者的治疗方案。方法 回顾性分析接受单纯放射治疗或放化联合治疗的初治 ≥ 70 岁老年食管鳞癌患者共143例,放疗剂量50~66 Gy(中位剂量60 Gy),1.8~2.0 Gy/次,5~6次/周。Kaplan-Meier法计算总生存(OS)和无进展生存(PFS),Logrank法检验差异并作单因素预后分析,Cox回归模型作多因素预后分析。结果 随访率为93%,全组中位OS为18个月,中位PFS为13个月。老年组照射剂量 $DT \geq 60$ Gy较 < 60 Gy有着更好的总生存,5年OS 15% vs 0%($P=0.001$)。中位PFS为23个月 vs 14个月。多因素分析,肿瘤分期、放疗剂量、有无并发症、吸烟与否是老年食管癌的预后影响因素。结论 老年食管癌同步放化疗组的OS和PFS较单纯放疗组有提高,然是否化疗非老年食管癌独立预后因素。老年食管癌接受照射剂量 ≥ 60 Gy总生存及无进展生存更优于 < 60 Gy组。

关键词 食管癌;放射疗法;老年;预后

中图分类号 R 737.9

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)08-1188-05

食管癌是较常见恶性肿瘤,近十余年,食管癌的发生率和死亡率在50岁及以下人群中有所下降趋势,而在70岁以上人群中有所上升。然而,因其脏器功能减退、合并疾病增多等因素,很多临床研究将 ≥ 70 岁的老年食管癌患者排除在外。老年食管癌的治疗缺乏循证医学的支持,该研究以老年食管癌作为研究对象,观察不同放疗方案的疗效和副反应,旨在对临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2008年1月~2014年12月安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科收治的 ≥ 70

岁老年食管鳞癌患者共143例,进行放疗或放化疗联合治疗。年龄70~92岁,中位年龄76岁,其中男97例,女46例;29例位于胸上段(因颈段食管癌病例数较少,与胸上段合并分组),73例位于胸中段,41例位于胸下段;食管钡餐造影提示肿瘤长度 < 5.0 cm者79例, ≥ 5.0 cm者64例;根据中国食管癌的临床分期标准对患者进行分期^[1],近期疗效评估参考万钧等^[2]提出的近期疗效评价标准进行评估。临床分期I期+II期94例,III期49例。接受单纯放疗(RT)者94例,接受同步放化疗(CRT)者49例;采用全程普放68例,全程精放22例,前程普放+后程精放加量53例。处方剂量:计划靶区(PTV)50~66 Gy,中位剂量60 Gy,常规分割,单次1.8~2.0 Gy,每周5~6次(表1)。

1.2 治疗方法及放疗计划 普放根据胸部增强CT、食管钡剂造影结合胃镜检查,设计肿瘤的放疗照射野,包括原发灶和转移淋巴结。在食管纵轴方向,在病灶的上下方各放3~4 cm;在食管前后和左右方向,在病灶外再外放1~2 cm,以包括亚临床病灶。精确放疗大体靶区(GTV)包括肿瘤原发灶和区域淋巴结转移灶,阳性淋巴结为颈胸部增强CT扫描示淋巴结短径 ≥ 1 cm,包膜外侵或中心坏死;临床靶区(CTV)为GTV头脚方向外扩2~3 cm,PTV为CTV周围整体外扩0.8~1.0 cm。胸上段食管癌淋巴结引流区勾画双锁骨上和食管周围淋巴结及2区、4区、7区淋巴结;胸中段淋巴结需勾画食管周围淋巴结和2区、4区、7区淋巴结;胸下段需勾画4区、7区及胃左淋巴结。病期偏早、一般情况较好的患者接受CRT或RT,方案为:顺铂 20 mg/ m^2 第1~3天+氟尿嘧啶 500 mg/ m^2 第1~3天,每4周为1个疗程,根据患者身体状况可执行2~4个疗程;或者紫杉醇 175 mg/ m^2 第1天+顺铂 20 mg/ m^2 第1~3天;个别年龄较大患者接受口服替吉奥单药化疗。放疗剂量:DT 50~66 Gy,25~35次,5~7周。危及器官剂量限制参照RTOG50号文件标准。

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行分析。运用 χ^2 检验比较不同分组的食管癌临床资料特点、放疗副反应的发生率及近期疗效区别。运用Kap-

2016-05-30 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81201743);安徽省高校自然科学基金项目(编号:KJ2016A341);安徽医科大学第一附属医院国家自然科学基金青年基金培养计划项目(编号:2013KJ05)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科,合肥 230022

作者简介:汪红艳,女,硕士,讲师,主治医师,责任作者,E-mail: wh-hy5000@163.com

lan-Meier 法计算总生存(overall survival, OS)和无进展生存(progress free survival, PFS)。运用时序法(Logrank 法)进行预后的单因素分析。应用 Cox 回归模型分别对单因素有显著差异的因素进一步作多因素分析。

2 结果

2.1 按是否同步放化疗分析临床资料分布与比较
肿瘤位置、肿瘤长度、分期及近期疗效差异无统计学意义,性别、放疗剂量及是否有合并症差异有统计学意义,其中接受 RT 的有合并症和接受 <60 Gy 剂量照射的比例较高,见表 1。

表 1 老年组 143 例食管癌患者一般临床资料分组与比较(n)

项目	CRT	RT	χ^2 值	P 值
性别				
男	39	58	4.724	0.030
女	10	36		
肿瘤位置				
上	12	17	0.898	0.638
中	23	50		
下	14	27		
肿瘤长度(cm)				
<5	29	50	0.468	0.494
≥5	20	44		
分期				
I 期 + II 期	36	58	1.980	0.159
III 期	13	36		
剂量(Gy)				
<60	11	58	19.876	<0.001
≥60	38	36		
放疗方法				
普放	19	49	13.280	0.001
普放 + 精放	15	38		
精放	15	7		
合并症				
有	18	77	29.484	<0.001
无	31	17		
近期疗效				
完全缓解	23	26	5.995	0.050
部分缓解	23	55		
稳定	3	13		

2.2 疗效分析 截至 2015 年 9 月 30 日,失访 10 例,随访率 93%。患者生存的单因素分析见表 2。老年组 1 年、3 年、5 年 OS 分别为 68%、27%、8%。全组完全缓解 49 例,部分缓解 78 例,稳定 16 例。全组中位生存期为 18 个月,中位 PFS 13 个月。老年组照射剂量 DT ≥ 60 Gy 较 < 60 Gy 有着更好的 OS,5 年 OS 15% vs 0% (P < 0.001),见图 1。5 年 PFS 类似结论,中位生存时间 23 个月 vs 14 个月。

CRT 组中位生存时间 27 个月,RT 组 15 个月,差异有统计学意义(P < 0.05),见图 2。

表 2 老年组 143 例食管癌患者生存的单因素分析结果(n)

项目	n	OS(%)			PFS (个月)	χ^2 值	P 值
		1 年	3 年	5 年			
性别							
男	97	68	16	6	19	0.005	0.942
女	46	89	18	18	19		
肿瘤位置							
上	29	76	17	0	22	1.175	0.556
中	73	66	14	11	17		
下	41	68	21	0	20		
肿瘤长度(cm)							
<5	79	73	14	3	21	0.653	0.419
≥5	64	62	20	16	17		
分期							
I 期 + II 期	94	75	24	11	22	12.798	0.000
III 期	49	55	2	0	15		
剂量(Gy)							
<60	69	51	0	3	14	25.255	0.000
≥60	74	85	30	16	23		
是否化疗							
CRT	49	90	32	11	27	27.252	0.000
RT	94	57	8	0	15		
放疗方法							
普放	68	60	9	9	15	7.332	0.026
普放 + 精放	53	72	23	9	21		
精放	22	86	28	0	26		
合并症							
有	95	57	4	0	15	39.397	0.000
无	48	95	41	23	32		
近期疗效							
完全缓解	48	79	30	14	25	10.154	0.006
部分缓解	78	67	10	10	18		
稳定	16	44	8	0	13		
吸烟							
是	63	62	2	0	16	9.543	0.002
否	80	74	27	15	24		

2.3 生存的多因素分析 对全组患者分析年龄、分期、放疗剂量、放疗方法、是否同步化疗、有无合并症、近期疗效对总生存的影响,结果显示影响预后的因素为肿瘤分期、放疗剂量、有无合并症、吸烟与否(表 3)。

2.4 失败模式分析 至随访结束,局部复发 63 例,远处转移 37 例。区域性复发和远处转移仍是食管癌治疗后的主要失败模式,6 例患者在治疗后 6 个月内死亡(1 例死于气管食管瘘,1 例死于放射性肺炎,其他死因不详)。长期存活的患者在随访中,2 例发生气管食管瘘,10 例发生食管狭窄,肺纤维化 4 例,心血管毒性 5 例,6 例远期毒性未分级。

表3 老年组143例患者生存多因素分析

因素	协变量系数	标准误	Wald 卡方值	自由度	P 值	相对危险度	相对危险度 95% 置信区间
分期	-0.410	0.210	3.800	1	0.049	0.664	0.461 ~ 1.033
剂量分组	-0.728	0.215	11.466	1	0.001	0.483	0.315 ~ 0.729
化疗	-0.327	0.261	1.562	1	0.211	0.721	0.426 ~ 1.181
吸烟	0.508	0.203	6.258	1	0.012	1.662	1.149 ~ 2.504
放疗方法	0.023	0.151	0.023	1	0.878	1.023	0.757 ~ 1.353
合并症	0.858	0.295	8.468	1	0.004	2.358	1.244 ~ 3.786
近期疗效	0.091	0.159	0.325	1	0.568	1.095	0.826 ~ 1.520

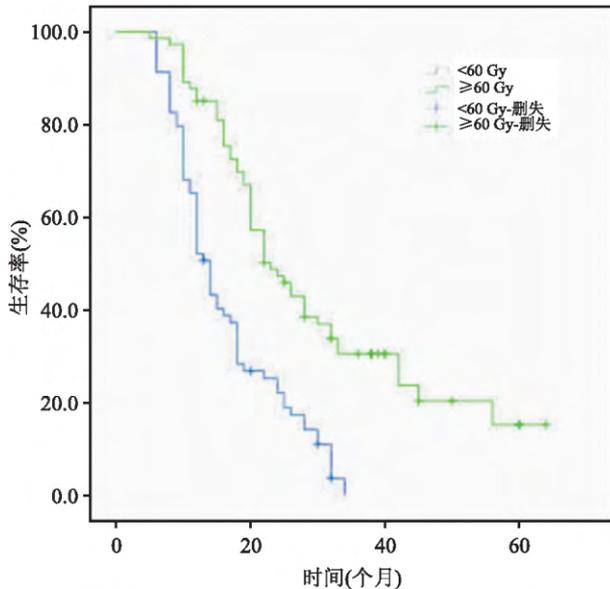


图1 老年组不同照射剂量的生存比较

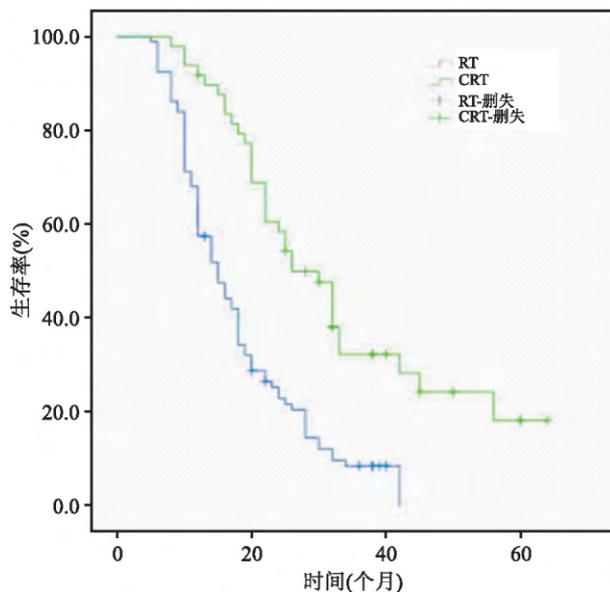


图2 老年组是否同步化疗的生存比较

于整体反应较低、起病隐匿,诊断时常为中晚期。老年食管癌具有老年和食管癌的双重特征,治疗上要选择安全有效、毒副反应低、能使大部分老年患者受益的个体化方案治疗。

本研究中仅 26.6% 的老年组患者接受了 CRT,与 Wolf et al^[3] 的报道相似。治疗强度及剂量根据患者的毒性反应及耐受状况及时的调整。作为食管癌同期放化疗的经典试验,RTOG85-01 试验无疑起着里程碑式的作用。研究^[4]表明,CRT 组的局部控制率和远处转移率优于 RT 组,奠定了同步放化疗作为食管癌标准治疗的基础。

本研究进一步对化疗因素进行亚组分析,结果显示 CRT 组 1、3、5 年 OS 及 PFS 高于 RT 组。本研究的结论与 Takeuchi et al^[5] 的报道相似,研究比较了 33 例年龄 >71 岁和 145 例年龄 ≤70 岁局部晚期食管癌患者的同步放化疗治疗结果,其中位生存时间,本研究结果与之相似。Tougeron et al^[6] 报道了 109 例 >70 岁患者(中位年龄 74.4 岁)接受放化疗(顺铂联合氟尿嘧啶或者顺铂联合伊立替康)治疗,中位生存期 15.2 个月而并不增加明显的不良事件,因此推荐放化疗用于合并症不多的老年食管癌患者。然而,国内河北四院 2003 ~ 2008 年收治的中晚期食管癌按年龄分组的回顾性分析^[7],无论年轻组及老年组,化疗的加入均未使生存情况得到明显改善。

放疗剂量是放射治疗中的核心问题,那么老年组放疗剂量如何选择,本研究将老年组患者按照放疗剂量大小分为 <60 Gy 组和 ≥60 Gy 组,结果显示放疗剂量 ≥60 Gy 组 PFS 和 OS 均优于 <60 Gy 组。赵快乐等^[8]应用三维适形技术对 I、II 期食管癌患者行放疗剂量递增试验,从 70 Gy 递增至 76 Gy,结果显示 70 Gy 以上再增加剂量效率未明显增加生存,却带来严重放射性损伤甚至死亡。由此可见对于食管癌的放疗,不应追求过高剂量,防止严重放射损伤出现。Suh et al^[9] 比较了 II ~ III 期食管癌同步放化疗时不同剂量的疗效。认为高剂量(>60 Gy,

3 讨论

随着世界范围内人口老龄化的趋势,除肺癌以外,食管癌亦日趋成为老年疾病。在老年患者中,由

中位剂量 63 Gy (60 ~ 81 Gy) 与标准剂量 (< 60 Gy, 中位剂量 54 Gy, 45.0 ~ 59.4 Gy) 相比, 给予 60 Gy 及更高的剂量能增加局控率和 PFS, 治疗相关毒性并没有增加。本文研究结果与之相似。对于老年食管癌患者放疗不应追求过高剂量, 要根据患者身体状况、合并症及预期寿命综合考虑。

影响预后的因素很多, 各家医院或研究机构报道不尽相同。赵快乐等^[10]对 201 例食管癌患者的生存进行多因素分析, 得出近期疗效、病变部位、有无淋巴结转移、T 分期是后期加速超分割放射治疗食管鳞癌的独立预后因素。本文按照单因素分析结果对全组患者进行多因素预后分析, 只有肿瘤长度和肿瘤分期是独立预后因素。祝淑钗等^[11]对 500 例中晚期食管癌单纯放疗的患者进行多因素分析, 认为性别是独立预后因素, 该研究显示女性患者的 5 年生存率 (25.8%) 明显高于男性 (17.9%); 除了性别、肿瘤长度及部位以外, 其他预后影响因素淋巴结转移、总剂量和近期疗效等与本文结果相似。

综上所述, ≥ 70 岁的老年食管癌患者, 放射治疗疗效确切, 中位生存期达 18 个月, 5 年 OS 为 8%, 同步放化疗有更好的生存, 治疗毒性可耐受, 但需严密监测血象和机体营养状况。因老年患者对疼痛的反应降低, 治疗过程中每 2 周复查 1 次食道片, 小心溃疡或穿孔。要求患者不要进食粗糙、硬、不容易嚼碎的食物, 尽可能以流质、半流质和软食为主。必要时需给予肠内或肠外营养支持治疗, 协助患者安全度过治疗期。老年食管癌患者是一个特殊的群体, 除了关注“食管癌”, 还要关注“老年”这个定语, 每一个体在治疗前需进行认真评估, 选择最合理的治

疗方案, 凸显个体化治疗的重要。

参考文献

- [1] 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[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(3): 179-80.
- [2] 万钧, 刘明, 韩春等. 食管癌放疗剂量研究的十年结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1996, 5(3): 200-1.
- [3] Wolf M, Zehentmayr F, Niyazi M et al. Long-term outcome of mitomycin C- and 5-FU-based primary radiochemotherapy for esophageal cancer[J]. *Strahlenther Onkol* 2001, 186(7): 374-81.
- [4] Cooper J S, Guo M D, Herskovic A, et al. Chemoradiation of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group* [J]. *JAMA*, 1999, 281(17): 1623-7.
- [5] Takeuchi S, Ohtsu A, Doi T et al. A retrospective study of definitive chemoradiotherapy for elderly patients with esophageal cancer. [J]. *Am J Clin Oncol* 2007, 30(6): 607-11.
- [6] Tougeron D, Hamidou H, Scotté M, et al. Esophageal cancer in the elderly: an analysis of the factors associated with treatment decisions and outcomes [J]. *BMC Cancer* 2010, 10: 510-20.
- [7] 张安度, 韩春, 兰堃田等. 食管鳞癌 3DCRT 患者年龄与预后分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(5): 392-5.
- [8] 赵快乐, 施学辉, 蒋国梁. 提高食管癌的放射治疗剂量是否有益? 食管癌三维适形放疗临床 I/II 期剂量递增试验 [J]. 中国癌症杂志, 2008, 5(18): 354-8.
- [9] Suh Y G, Lee J, Koom W S et al. High-dose versus standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy in stages II - III esophageal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol* 2014, 44(6): 534-40.
- [10] 赵快乐, 汪洋, 施学辉. 食管癌后期加速超分割放射治疗的临床分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2001, 10(1): 14-6.
- [11] 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, 4(14): 253-8.

Analysis on the factors influencing the clinical outcomes and prognosis of radiotherapy for elderly patients with esophageal carcinoma

Wang Hongyan, Kong Lingling, Wang Fan et al

(Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective With the analysis on the clinical characteristics of esophageal carcinoma of the elderly patients and outcomes of different therapies, the advantages and disadvantages of different therapies were evaluated considering survival and adverse effects of the therapies. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 143 cases of elderly patients (aged ≥ 70 years old) with esophageal carcinoma who had received radiotherapy alone or initial treatment of combined chemoradiotherapy. The dose of radiotherapy was 50 ~ 66 Gy (median dose, 60 Gy), 1.8 ~ 2.0 Gy per fraction, 5 ~ 6 fractions per week. The Kaplan-Meier method was applied to calculate overall survival (OS) and progress free survival (PFS) rates and univariate prognostic analysis was performed using the

结直肠癌组织中 Id-1 表达、临床意义及预后分析

武雪亮¹, 王立坤², 薛军¹, 杨东东³, 屈明¹, 郭飞¹, 杨瑞敏², 刘博⁴, 李青⁵

摘要 目的 研究结直肠癌组织中 DNA 结合分化抑制蛋白 1 (Id-1) 蛋白表达情况及与结直肠癌患者预后的相关性。方法 收集手术切除的结直肠癌和正常黏膜组织各 50 例, 应用免疫组化 SP 法检测结直肠癌及正常黏膜组织中 Id-1 的表达, 分析其与临床各病理因素的相关性; 结合随访资料, 应用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验分析 Id-1 的表达与结直肠癌患者生存的相关性; 并建立 Cox 回归模型评估 Id-1 及各临床病理因素与患者预后的相关性。结果 结直肠癌组织中 Id-1 表达阳性率为 72.00% (36/50) 明显高于正常黏膜组织的 24.00% (12/50) ($\chi^2 = 23.431, P = 0.000$); Id-1 的表达与肿瘤浆膜浸润 ($\chi^2 = 4.521, P = 0.034$)、肿瘤 TNM 分期 ($\chi^2 = 7.044, P = 0.008$)、淋巴结转移 ($\chi^2 = 15.253, P = 0.000$)、肝转移 ($\chi^2 = 8.333, P = 0.003$)、脉管浸润 ($\chi^2 = 4.079, P = 0.043$) 明显相关; 死亡患者 Id-1 的表达程度为 85.19%, 明显高于生存患者的 56.52% ($\chi^2 = 5.062, P = 0.025$); Id-1 表达水平与结直肠癌患者预后明显相关 ($RR = 1.193, P =$

0.002)。结论 Id-1 在结直肠癌组织中呈高表达, 与结直肠癌的发生、侵袭有较高的相关性, 且与患者生存期显著相关, 是影响结直肠癌患者预后的独立危险因素。

关键词 Id-1; 结直肠肿瘤; 免疫组化; 临床意义; 预后分析
中图分类号 R 735.37

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2016)08 - 1192 - 04

DNA 结合分化抑制蛋白 1 (inhibitors of DNA binding-1, Id-1) 是近年来研究较热的一种致癌基因, 动物实验^[1-2] 表明其可促进细胞增殖, 诱导肿瘤血管生成, 促进肿瘤生长侵袭, 加速肿瘤生长并转移。目前已证实 Id-1 在乳腺癌、宫颈癌、食管癌等多种恶性肿瘤中呈高表达状态^[3-5], 但在结直肠方面研究较少。该实验通过对 Id-1 行免疫组织化学染色分析检测, 旨在探讨 Id-1 在结直肠癌中的表达情况及与相关临床病理因素间关系, 初步探讨其致癌机制, 并分析 Id-1 作为结直肠癌预后的独立影响因子的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2008 年 5 月 1 日 ~ 2010 年 12 月 31 日于河北北方学院附属第一医院血管腺体外科手术切除的 50 例原发性结直肠癌组织, 50 例癌旁正常组织 (距肿瘤边缘 > 10 cm), 且术前未行新辅助放疗等针对性治疗, 癌组织取自癌灶中心处。其中男 32 例, 女 18 例; 年龄 44 ~ 62 (50 ± 4.8)

2016 - 04 - 19 接收

基金项目: 河北省卫计委医学科学研究重点课题计划 (编号: 20150058); 张家口市科学技术研究与发展指令计划 (编号: 1311055D)

作者单位: 河北北方学院附属第一医院¹ 血管腺体外科、² 超声医学科、³ 胃肠外科、⁴ 病理科、⁵ 河北北方学院第一临床医学院临床医学系 张家口 075000

作者简介: 武雪亮, 男, 主治医师, 硕士;

杨东东, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: ydd8048869@163.com

薛军, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: yfyxuejun@163.com

Logrank test. The Cox regression model was applied to analyze the multivariate prognosis. **Results** The follow-up rate was 93%. The median OS was 18 months and the median PFS was 13 months. The elderly group receiving radiotherapy dose DT ≥ 60 Gy had better OS than those receiving radiotherapy dose DT < 60 Gy. The five-year OS was 15% to 0 (P = 0.001). The Median PFS was 23 months to 14 months. The multivariate analysis was made to find out whether neoplasm staging, radiotherapy dose, the occurrence of complications and smoking was identified as factors influencing the clinical outcomes and prognosis of elderly patients with esophageal carcinoma. **Conclusion** The OS of the CRT group has increased compared with that of the RT group and chemotherapy is not the independent prognostic factor. Elderly patients receiving radiotherapy dose DT ≥ 60 Gy have better OS than those receiving radiotherapy dose DT < 60 Gy.

Key words esophageal carcinoma; radiotherapy; elderly; prognosis