

食管癌根治术后放疗与放化疗疗效比较

王玉祥,祝淑钗*,李任,李娟,邱嵘

Clinical Analysis of Prophylactic Postoperative Radiotherapy or Sequence Radiotherapy and Chemotherapy in Esophageal Carcinoma

WANG Yu-xiang, ZHU Shu-chai*, LI Ren, LI Juan, QIU Rong

Department of Radiation Oncology, The Forth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China(* Corresponding Author)

Abstract: Objective To analysis clinical value of prophylactic radiotherapy or sequence radiotherapy and chemotherapy in esophageal carcinoma after surgery. **Methods** 163 esophageal carcinoma cases who had undergone radical resection followed prophylactic radiotherapy. Among them, 125 cases treated with radiotherapy alone (RT group), 38 cases treated with sequence chemotherapy after radiotherapy (RCT group). Radiation treatment was started less than 2 months after operation. The fields encompassed the whole mediastinum in most patients, 44 cases inclosed bilateral supraclavicular areas. A mid-plane dose of 45~60 Gy in 23~30 fractions over 4.5~6 weeks was delivered. **Results** The overall 1, 3, 5-year survival rate and median survival time was 84.05%, 45.75%, 35.89% and 32 months respectively. Stage T, N, TNM, total doses of radiotherapy and chemotherapy effected prognosis of esophageal carcinoma treated with postoperative radiotherapy, $P < 0.05$; but only stage TNM and chemotherapy are independent prognostic factor. 1, 3, 5 year survival rate for stage III patients were 73.91%, 31.97%, 26.23% and was lower than 91.49%, 55.81%, 43.24% in stage I+II ($\chi^2 = 12.22$, $P = 0.001$). The 1, 3, 5 year survival rate was 84.00%, 50.6% and 39.18% for RT group and 84.21%, 29.91% and 24.93% for group RCT ($\chi^2 = 5.02$, $P = 0.025$). **Conclusion** TNM stage and chemotherapy are independent prognostic factor in patients of esophageal carcinoma accepted postoperative radiotherapy, the true reason why chemotherapy decreased survival in these patients need further research.

Key words: Esophageal neoplasms/surgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Prognosis

摘要:目的 回顾性分析食管癌根治术后预防性放疗或放化疗的临床疗效。方法 163例食管癌根治术后2月内预防性放射治疗,其中125例术后单纯放射治疗(单放疗组),38例行术后序贯性放疗和化疗(放化疗组)。全纵隔放疗剂量45~60 Gy,44例行双锁骨上预防性照射,剂量为50 Gy。结果 全组1、3、5年生存率和中位生存期分别为84.05%、45.75%、35.89%和32个月。单因素分析显示肿瘤T分期、N分期、TNM病理分期、放疗总剂量和化疗与食管癌术后放疗的预后生存有关, $P < 0.05$;多因素分析仅TNM分期和化疗是独立的预后因素。I+II期和III期的1、3、5年生存率和中位生存期分别为91.49%、55.81%、43.24%、45个月和73.91%、31.97%、26.23%、23个月($\chi^2 = 12.22$, $P = 0.001$)。术后放化疗组1、3、5年生存率分别为84.21%、29.91%和24.93%,而术后单纯放疗组为84.00%、50.60%和39.18%, $P < 0.05$ 。结论 TNM分期和化疗是影响食管癌术后长期生存的独立预后因素,术后放化疗降低长期生存率的原因有待进一步探讨。

关键词:食管肿瘤/外科学;放射治疗;化学治疗;预后

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2005)03-0171-04

0 引言

食管癌术后预防性放疗或放化疗的临床价值,各家报道不一^[1-3]。我们回顾性分析了1997年1月至2001年12月在我院行预防性术后放疗或放化疗的163例食管癌病人的临床资料,现报告如下:

收稿日期:2004-02-06;修回日期:2004-05-25
基金项目:河北省医学重点学科跟踪项目(320.675)
作者单位:050011石家庄,河北医科大学第四医院放疗科(*通讯作者)

1 资料与方法

1.1 临床资料 163例食管癌病人中男111例,女52例,男:女为2.13:1;中位年龄55岁(范围34~71岁)。病变位置:颈段2例,胸上段20例,胸中段121例,胸下段20例。术后病理:高、中分化鳞状细胞癌148例,低分化鳞状细胞癌14例,小细胞未分化癌1例。按照1997年UICC分期标准:T1期4例、T2期42例、T3期99例、T4期18例,N0 73例、N1 90例,TNM分期:I期1例、IIa期62例、IIb

期 31 例、III 期 69 例。残端阳性 19 例,其中上残阳性 17 例、下残阳性 2 例。所有病人 KPS 评分均在 70 分以上,无放疗禁忌症,按计划完成放射治疗方案,见表 1。

表 1 食管癌术后单纯放疗与放化疗临床资料比较

临床资料	例数	单放疗组	放化疗组	²	P
例数	163	125	38		
年龄(岁)					
< 55	76	60	16		
55	87	65	22	0.407	0.524
性别					
男	111	79	32		
女	52	46	6	5.961	0.015
T 分期					
T1	4	3	1		
T2	42	33	9		
T3	99	75	24		
T4	18	14	4	0.15	0.985
淋巴结阳性个数					
0~1	124	98	26		
2	39	27	12	1.594	0.207
TNM 分期					
+ a	63	49	14		
b+	100	76	24	0.068	0.794
病理					
高中分化	148	113	35		
低分化	15	12	3	0.101	0.75

1.2 手术方式 10 例颈段及胸上段癌行食管内翻拔脱术及颈部淋巴结清扫术,153 例行左胸入路食管癌根治性切除术并胸腹二野淋巴结清扫术,共摘除淋巴结 972 枚(范围 1~23 枚/例,中位数 5.5 枚/例),阳性 173 枚(范围 1~8 枚/例,中位数 1.8 枚/例),阳性率 17.8%。

1.3 放疗方法 绝大多数病人在手术后 2 月内开始放射治疗,采用 4 或 6MV X 线照射食管床,⁶⁰Co 照射双锁骨上淋巴引流区。多采用全纵隔照射野,先单前野垂直照射,中平面剂量 30~40 Gy,再以两侧水平野或两个前斜野照射,使纵隔总剂量达 45~60 Gy;部分残端阳性的病人采用局部小野等中心照射。照射方式为常规分割每次 1.8~2.0 Gy,每日 1 次,每周 5 次;27 例采用后程加速超分割照射,单次剂量 1.5 Gy,每日 2 次,间隔 6h 以上,每周 5 天 10 次。纵隔照射野宽 6~8cm,射野长 15~27cm。44 例接受双锁骨上淋巴引流区预防照射,常规分割,每次 2 Gy,每日 1 次,每周 5 次,总剂量 50 Gy,25 次,5 周完成。

1.4 化疗方案 术后单纯放射治疗(单放疗组)125

例,术后接受序贯性放射治疗和化疗(放化疗组)38 例。化疗方案以 DDP、5-Fu 为基础,除 1 例放化同期应用外,其余 37 例均为序贯性放化疗,化疗周期 1~6 周期,完成 4 周期以上者 10 例,完成 3 周期者 8 例,2 周期者 10 例,有 10 例化疗仅用 1 周期。其他相关资料见表 1。

1.5 统计分析 采用 SPSS10.0 统计软件包,计数资料采用 ²检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,Logrank 进行差异性检验,Cox 模型多因素分析。

2 结果

2.1 生存率 全组 163 例均随访,随访时间为 3~82 个月(中位随访期为 29.5 个月)。存活时间从手术当日开始计算,全组 1、2、3、4、5 年生存率分别为 84.05%、58.84%、45.75%、39.48% 和 35.89%,中位生存期为 32 个月。

2.2 预后因素 单因素分析影响食管癌术后预防性放射治疗长期生存的因素有肿瘤 T 分期、N 分期(术后淋巴结阴性与 1 个阳性淋巴结转移者生存率相似,故合并统计)、TNM 病理分期、化疗及放射治疗总剂量,多因素分析仅 TNM 分期和化疗为独立预后因素,P 值均 < 0.05;具体表现为病期越晚预后越差,术后放化疗组 3、5 年生存率明显低于术后单放疗组,见表 2、3。一般临床资料如性别、年龄(< 55 岁与 55 岁)、食管钡餐造影 X 片病变长度、原发肿瘤位置、残端阳性与否、病理分化程度和肿瘤家族史与预后无关,P 值均 > 0.05。照射方式(常规或后程超分割)、照射野长度、急性期放疗副反应(0~级与 级以上)、双锁骨上预防性照射与否、放疗总疗程时间对生存率也无明显影响,P 值均 > 0.05。

2.3 死亡原因 截至 2003 年 10 月 31 日随访结束,已死亡 104 例,存活 59 例。死亡原因:局部及区域失败占 44.23%(46/104 例);远处转移占 41.25%(43/104 例),其中肺 10 例、肝 7 例、骨 4 例、脑 2 例、广泛转移 20 例;与治疗有关的死亡 8 例(3 例因非癌性胸水未治疗死亡;4 例因术后胸腔胃大部分包括在照射野内,放疗后不能进食衰竭死亡,1 例纵隔转移二程放疗后死于放射性肺炎),心脏病死亡 3 例,原因不明 4 例。

3 讨论

进展期食管癌术前放疗或同步放化疗有望提高长期生存率^[3-5];术后放疗或放化疗能否提高长期生存率,目前意见不一。Bedard 等^[1]报道放化疗可以提高淋巴结阳性食管癌病人术后的长期生存率,术后放化疗组 1、3、5 年生存率和中位生存期分别为

81%、62%、48%和47.5个月,而单一手术组分别为60%、25%、0%和14.1个月($P=0.001$);肿瘤复发率分别为61%和71%($P>0.05$),放化疗没有增加术后并发症。Xiao ZF^[2]报道495例胸段食管癌前瞻性随机分组研究,结果单一手术组和术后放疗组的1、3、5年生存率相近;但III期病人术后放疗组5年生存率(35.1%)明显高于单一手术组(13.1%),而且术后放疗显著降低了胸内失败、吻合口复发和锁骨上淋巴结转移率($P<0.05$)。Tachibana M^[6]最近报道术后同期放化组与术后化疗组生存率相似,但术后放化疗组区域性复发率(43%)明显低于术后单纯化疗组(77%), $P=0.03$ 。

本研究结果显示术后病理分期仍是最主要的独立预后因素,这与以往文献报道结果相似^[1-3,5];即病期越晚预后越差,III期5年生存率(26.23%)明显低于I+II期(43.24%), $P=0.001$ 。T分期越早预后越好,生存率 $T1+2>T3>T4$,术后淋巴结阳性个数0~1个者预后好于淋巴结阳性个数2个者, P 值均 <0.05 ;但COX多因素分析T、N分期未显示独立预后因素,见表2。

本研究术后放化疗组和术后单放组除性别外,其余临床资料无统计学差异,具有可比性,见表1。结果术后放化疗组5年生存率(24.93%)明显低于术后单放组(39.18%), $P<0.05$;而两组局部复发率和远处转移率相近($P>0.05$)。进一步分析发现,术后淋巴结阳性个数0~1个者和III期病人术后放化疗生存率明显低于术后单纯放疗, P 值均 $<$

0.05;而术后淋巴结阳性个数2个者、I+II期病人以及T分期化疗与否生存率无显著性差异, P 值均 >0.05 ,见表3。提示化疗对早期和晚期食管癌术后病人均未显示明显益处,可能的原因:本研究为回顾性分析,放化疗组病例偏少;化疗方案的规范性较差,但放化组中化疗1~2周期者与化疗3周期以上者比较生存率相似($P>0.05$)。

术后放疗总剂量与预后有关,50~52Gy者5年生存率和中位生存期明显高于50Gy以下和52Gy以上者($P=0.008$),将残端阳性病人除外,放疗总剂量仍与预后有关($P=0.043$);但多因素分析未显示独立预后价值。本研究常规放疗与后程加速超分割放疗总疗程时间及照射野大小对预后均无明显影响;8例死于治疗相关并发症者可能与照射野内包括了肺、心脏及胸腔胃等重要器官而发生晚期放射性毒副反应有关。Marrissette C^[7]总结了439例食管癌行R₀根治性切除术及二野淋巴结清扫术病人资料,分析治疗失败的原因,其中局部复发率12.1%、区域性复发率20.5%、远处转移率19.8%。肖泽芬^[3]建议,食管癌术后放疗范围应根据术前CT所示肿瘤可能残存部位为主,并结合手术情况设定。

总之,本组资料显示食管癌术后放疗是安全可行的,仅4.9%(8/163例)的病人死于治疗后严重并发症;病理分期仍是最主要的预后影响因素,术后放疗加化疗生存率反而明显低于术后单纯放疗,尚需要进一步前瞻性随机分组研究。

表2 食管癌术后放射治疗相关预后单因素及多因素分析

项目	例数	生存率(%)					中位生存期(月)	χ^2	P	
		1年	2年	3年	4年	5年			Logrank	COX
T分期										
T1~2	46	93.48	71.74	56.57	50.28	50.28	61			
T3	99	82.83	57.49	43.67	36.94	32.32	31			0.472
T4	18	66.67	33.33	33.33	0	0	17	6.55	0.038	
淋巴结阳性数(个)										
0~1	124	86.29	62.85	49.03	45.64	40.57	36			
2	39	76.92	46.15	35.09	21.39	21.39	24	4.18	0.041	0.391
TNM分期										
I+II	94	91.49	71.23	55.81	49.41	43.24	45			
III	69	73.91	42.03	31.97	26.23	26.23	23	12.22	0.001	0.001
化疗										
无	125	84.00	61.54	50.60	41.79	39.18	37			
有	38	84.21	50.00	29.91	29.91	24.93	24	5.02	0.025	0.021
放疗总剂量(Gy)										
<50	17	88.24	58.82	36.76	19.61	9.80	30			
50~52	65	93.85	70.74	57.71	54.10	46.37	61			
>52	81	75.31	49.38	37.99	33.92	19.79	24	9.60	0.008	0.141

表 3 食管癌术后单纯放疗与放化疗预后相关因素比较

项目	例数	生存率(%)					中位生存期(月)	²	P
		1 年	2 年	3 年	4 年	5 年			
男									
单放疗组	79	79.75	61.97	49.54	39.13	35.59	36		
放化疗组	32	84.38	53.13	28.98	28.98	23.13	27	3.65	0.056
女									
单放疗组	46	89.13	60.87	53.03	48.61	48.61	37		
放化疗组	6	83.33	33.33	33.33	33.33	0	21	0.71	0.399
年龄(岁)									
<55									
单放疗组	60	90.00	66.67	54.61	41.96	41.96	40		
放化疗组	16	75.00	62.50	37.50	25.00	25.00	28	2.02	0.153
55									
单放疗组	65	78.46	56.74	47.21	42.49	37.17	34		
放化疗组	22	86.36	40.91	24.55	24.55	12.27	21	2.86	0.091
T1 + T2 期									
单放疗组	36	91.67	72.22	58.51	48.76	48.76	41	2.86	0.091
放化疗组	10	90.00	70.00	50.00	50.00	50.00	30	0.42	0.517
T3 期									
单放疗组	75	82.67	59.89	49.00	39.52	36.23	36		
放化疗组	24	83.33	50.00	25.97	25.97	19.48	24	3.19	0.074
T4 期									
单放疗组	14	71.43	42.86	42.86	0	0	23		
放化疗组	4	50.00	0	0	0	0	8	2.35	0.125
淋巴结阳性个数 0~1 个									
单放疗组	98	86.73	65.25	53.42	48.73	44.98	45		
放化疗组	26	84.62	53.89	31.89	31.89	25.51	27	4.91	0.021
淋巴结阳性个数 2 个									
单放疗组	27	74.07	48.15	39.72	20.43	20.43	24		
放化疗组	12	83.33	41.67	25.00	25.00	0	23	0.18	0.674
I+II 期									
单放疗组	74	90.54	71.57	56.57	47.88	43.53	45		
放化疗组	20	95.00	70.00	52.87	52.87	42.29	50	0.41	0.524
III 期									
单放疗组	51	74.51	47.06	42.11	33.77	33.77	24		
放化疗组	18	72.22	27.78	5.56	5.56	0	17	5.82	0.016
病理高中分化									
单放疗组	113	84.07	60.99	49.85	40.73	38.01	36		
放化疗组	35	82.86	51.43	32.58	32.58	27.15	27	3.23	0.072
病理低分化									
单放疗组	12	83.33	66.67	58.33	58.33	58.33	45		
放化疗组	3	66.67	33.33	0	0	0	14	2.93	0.087

参考文献:

[1] Bedard EL, Inculet RI, Malthaner RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma[J]. Cancer, 2001, 91(12):2423-2430.

[2] 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(3): 331-336.

[3] 肖泽芬, 食管癌[A]. 见: 殷蔚伯, 谷铣之. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 612-618.

[4] 安丰山, 黄金球, 谢映涛, 等. 食管癌新辅助放疗的前瞻性临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(4): 376-379.

[5] Yeh AM, Mendenhall WM, Morris CG, et al. Factors predictive of survival for esophageal carcinoma treated with preoperative radiotherapy with or without chemotherapy followed by surgery[J]. J Surg Oncol, 2003, 81(1): 14-23.

[6] 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.

[7] Mariette C, Balon JM, Piessen G, et al. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease[J]. Cancer, 2003, 97(7): 1616-1623.

[编辑: 周永红; 校对: 贺文]