

# 老年食管鳞癌根治性放化疗 疗效观察及预后分析

吕博<sup>1,2</sup>, 陈赟<sup>1</sup>, 李云海<sup>2</sup>, 朱虹<sup>2</sup>, 赵快乐<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院放疗科, 上海 200240

[摘要] 背景与目的: 随着人口的老齡化,  $\geq 70$ 岁老年食管癌患者越来越多, 然而对这部分患者的研究资料并不多, 本研究评价老年食管鳞癌患者根治性放化疗疗效及相关预后因素。方法: 回顾性分析2009年3月—2011年12月在复旦大学附属肿瘤医院放疗科接受根治性放化疗的年龄 $\geq 70$ 岁的食管鳞癌初治患者治疗疗效及相关预后因素。结果: 共53例符合条件的患者, 中位年龄74岁; 单纯放疗患者29例, 同期化疗患者24例; 1、2、3和5年生存率分别为62%、44%、33%和19%; 2度及以上急性放射性食管炎及放射性肺炎发生率分别为6%和9%, 无一例患者发生4度及以上放射性损伤。COX多因素分析显示, 治疗方式、病变部位以及吸烟史与患者的预后明显相关。结论: 放疗能为老年食管鳞癌患者所耐受, 是一种安全的治疗方式, 同期化疗的参与能够提高患者治疗的疗效。

[关键词] 食管鳞癌; 老年; 预后; 放化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.03.010

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)03-0217-05

**Outcomes and clinical prognostic factors for elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma treated after definitive chemoradiotherapy** LV Bo<sup>1,2</sup>, CHEN Yun<sup>1</sup>, LI Yunhai<sup>2</sup>, ZHU Hong<sup>2</sup>, ZHAO Kuaile<sup>1</sup> (1.Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2.Department of Radiation Oncology, Minhang Branch of Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200240, China)

Correspondence to: ZHAO Kuaile E-mail: kuaile\_z@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** With the increase of aging population, elderly patients (age  $\geq 70$  years) with esophageal squamous cell carcinoma occurred more and more. However, few studies have focused on elderly esophageal squamous cell carcinoma patients. This study aimed to assess the outcomes and prognostic factors for elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma treated after definitive chemoradiotherapy. **Methods:** We retrospectively analyzed 53 patients (age  $\geq 70$  years) with esophageal squamous cell carcinoma and treated with definitive radiotherapy with or without chemotherapy from Fudan University Shanghai Cancer Center from Mar. 2009 to Dec. 2011. **Results:** Median age was 74 years. Twenty-nine patients underwent radiotherapy, 24 patients underwent radiochemotherapy. 1-, 2-, 3-, and 5- year survival was 62%, 44%, 33% and 19% respectively. Grade 2 and above acute radiation-induced esophageal toxicity and radiation pneumonitis occur rate was 6% and 9% respectively. No treatment-related deaths occurred and no patients experienced any grade 4 and above toxicities. Multivariate analysis identified treatment modality, tumor site and smoking history as independent prognostic factors for overall survival. **Conclusion:** Radiotherapy may be an acceptable treatment option for elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma. In appropriately selected patients, concurrent chemotherapy could bring a better overall survival.

[Key words] Esophageal cancer; Elderly patients; Prognostic Factors; Chemoradiotherapy

食管鳞癌是我国十大恶性肿瘤之一, 美国肿瘤放射治疗协作组织(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)8501临床试验奠定了同期放化疗在食管癌非手术治疗患者中的重要地位<sup>[1]</sup>。随着人口的老齡化, 在临床工作中遇到 $\geq 70$ 岁的老年食管癌患者越来越多, 对这部分患者是否采取与其他年龄段患者相同的治疗手段还未得到充足的循证依据。本研究回顾性分析了2009年3月—2011年12月在复旦大学附属肿瘤医院放疗科接受调强适形放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)的老年食管鳞癌初治病例, 评价老年食管鳞癌根治性放化疗疗效及相关预后因素。

## 1 资料和方法

### 1.1 入组条件

胃镜病理证实为食管鳞癌; 年龄 $\geq 70$ 岁; 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~2分; 入组前未接受过任何肿瘤相关治疗; 早期或局部晚期I~IVa期[参照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)6th分期]; 无远处转移; 无既往恶性肿瘤病史; 能进流质饮食; 血常规、肝肾功能及心电图均在放化疗所规定的标准范围内, 所接受放疗的总剂量 $\geq 50$  Gy。

### 1.2 患者基本资料

共有53例老年食管鳞癌患者入组, 中位年龄74岁(70~88岁), 其中, $\leq 74$ 岁患者29例, $> 74$ 岁患者24例; 颈段、上、中及下胸段病变患者分别为4、14、28及7例; I、II、III及IV期患者分别为1、23、13及16例(TNM分期参照AJCC 6th分期)。

### 1.3 照射技术

所有患者均采用IMRT, 6 MV X线直线加速器常规分割照射。大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)包括食管原发灶及转移淋巴结(定义: 气管、食管沟淋巴结短径 $\geq 0.5$  cm, 纵隔淋巴结 $\geq 1$  cm, 浅表淋巴结细胞学证实),

临床肿瘤靶区(clinical target volume, CTV)为GTV+食管原发病灶上、下3 cm的正常食管, 计划肿瘤靶区(planning target volume, PTV)包括PTV1与PTV2, PTV1为CTV外放1 cm, PTV2为GTV外放1 cm。剂量要求: 剂量计算采用不均匀组织的校正, 要求 $\geq 99\%$ 的PTV体积接受 $\geq 95\%$ 的处方剂量, 95%的PTV接受 $\geq 99\%$ 的处方剂量; PTV内 $\geq 120\%$ 处方剂量的连续体积 $< 2$  cm<sup>3</sup>; PTV外 $\geq 110\%$ 处方剂量的连续体积 $< 1$  cm<sup>3</sup>。

### 1.4 疗效评价

评价本组患者的1、2、3及5年生存率以及急性放射性食管炎和急性放射性肺炎的发生率[参照不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.0版本<sup>[2]</sup>]。

### 1.5 预后因素分析

为排除各因素之间对总体生存率的影响而进行多因素分析。参与分析的因素包括性别、年龄、分期、吸烟史、病变部位、食管原发灶GTV的长度(the length of gross tumor volume of primary esophageal cancer, LGTV-P)、分期、治疗方案、放疗总剂量及分次剂量。

### 1.6 随访

全部病例随访至2014年8月, 失访3例, 随访率为94.3%。存活病例的中位随访时间为44.6个月(32.7~63.6个月)。

### 1.7 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件建立完整数据库。生存时间从治疗开始之日算起。采用Kaplan-Meier法及COX回归法对各因素进行单因素及多因素分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 治疗情况

单纯放疗患者25例, 同期放化疗患者28例(其中顺铂+氟尿嘧啶方案同期化疗患者18例, 顺铂+紫杉醇方案同期化疗患者2例, 泰欣生+顺铂+氟尿嘧啶方案同期化疗患者4例, 单

纯泰欣生方案同期靶向治疗患者4例); 中位放疗时间为44 d(36~58 d), 中位放疗剂量为63 Gy(57.6~68.4 Gy); 中位放疗分割剂量为2.0 Gy(1.8~2.25 Gy)。

2.2 急性放射性损伤情况

所有患者均未出现4度及以上放射性损伤, 发生0、1、2和3度急性放射性食管炎患者分别有18、29、5和1例, 发生0、1、2和3度急性放射性肺炎患者分别有29、15、6和3例(表1)。

表1 53例老年食管鳞癌患者急性放射性损伤分级

Tab.1 Acute radiation-induced toxicity for 53 elderly esophageal squamous cell carcinoma patients

Grade	0	1	2	3	4	5
Acute esophagitis	18	29	5	1	0	0
Acute pneumonitis	29	15	6	3	0	0

2.3 生存情况

中位生存时间为20.5个月, 1、2、3和5年生存率分别为62%、44%、33%和19%(图1)。

2.4 预后因素

性别、年龄、分期、吸烟史、病变部位、LGTV-P、治疗方案、放疗总剂量及分次剂量等因素进入总体生存率的单因素及多因素预后分析, 结果显示, 影响总体生存的独立预后因素是治疗方式、病变部位以及吸烟史, 采用

同期放化疗方案的老年患者较单纯放疗的老年患者预后好( $P=0.012$ ,  $HR=0.237$ ,  $95\%CI: 0.076\sim0.733$ ); 病变部位在中、下胸段食管鳞癌的老年患者较颈段及上胸段食管鳞癌的老年患者预后差( $P=0.026$ ,  $HR=1.702$ ,  $95\%CI: 1.066\sim2.719$ ); 吸烟史超过360支/年的老年食管鳞癌患者较其他老年食管鳞癌患者预后好( $P=0.029$ ,  $HR=0.269$ ,  $95\%CI: 0.083\sim0.871$ ); 而性别、年龄、分期、LGTV-P、放疗总剂量及分次剂量分组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表2, 图2)。

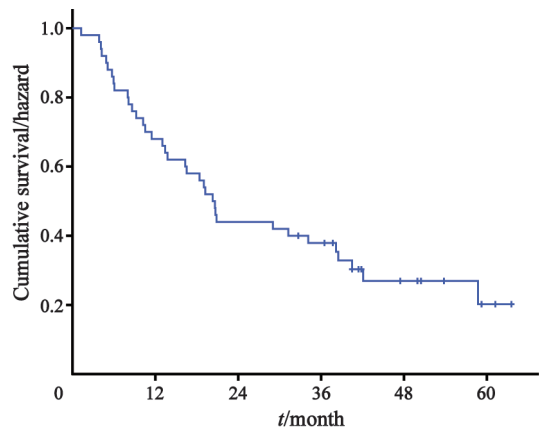


图1 53例老年食管鳞癌根治性放疗患者总生存曲线

Fig.1 Cumulative probability of overall survival for the 53 elderly esophageal squamous cell carcinoma patients treated with definitive radiotherapy

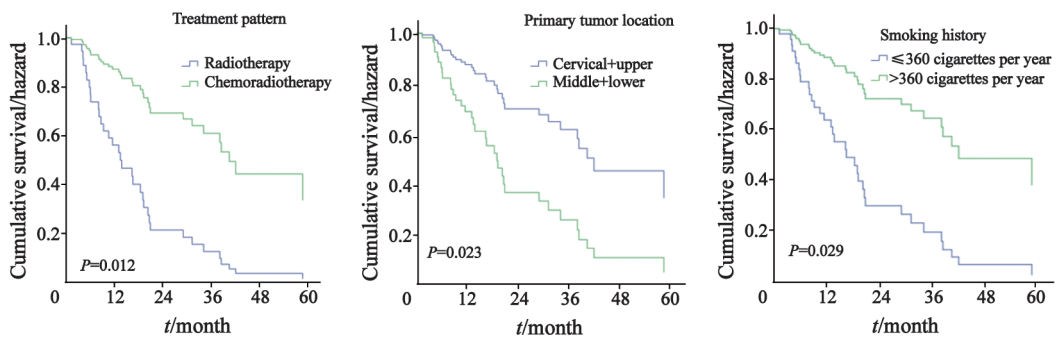


图2 治疗方式、病变部位以及吸烟史影响老年食管鳞癌根治性放化疗患者的预后

Fig.2 Cumulative probability of overall survival for elderly esophageal squamous cell carcinoma patients as a function of time from the start of therapy by treatment pattern, tumor location and smoking history

表 2 影响生存各因素的单因素及多因素分析

Tab. 2 Associations between patient-, tumor-, and therapy-related characteristics and overall survival

Parameter	n(%)	Overall survival			
		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		HR(95%CI)	P value	HR(95%CI)	P value*
Gender					
Male	39(73.6)	1.000		1.000	
Female	14(26.4)	0.642(0.292-1.411)	0.270	0.348(0.107-1.136)	0.080
Age/year					
≤74	29(54.7)	1.000		1.000	
>74	24(45.3)	1.928(0.996-3.734)	0.051	1.256(0.468-3.371)	0.650
Number of cigarettes per year					
≤360	31(64.2)	1.000		1.000	
>360	20(37.7)	1.310(0.664-2.586)	0.436	0.269(0.083-0.871)	0.029
Chemotherapy					
No	25(47.2)	1.000		1.000	
Yes	28(52.8)	0.531(0.274-1.026)	0.060	0.237(0.076-0.733)	0.012
Fraction dose/Gy					
≤2	40(75.5)	1.000		1.000	
>2	13(24.5)	0.166(0.237-1.279)	0.166	0.694(0.242-1.988)	0.496
Stage					
I - II	24(45.3)	1.000		1.000	
III - IV	29(54.7)	1.254(0.647-2.428)	0.502	1.322(0.530-3.295)	0.550
Radiation dose/Gy					
≤61.2	15(28.3)	1.000		1.000	
>61.2	38(71.7)	0.647(0.320-1.308)	0.225	0.490(0.162-1.479)	0.206
LGTV-P/cm					
≤7	39(73.6)	1.000		1.000	
>7	14(26.4)	1.895(0.920-3.904)	0.083	3.049(0.929-10.007)	0.066
Tumor location					
Cervical + upper	18(34.0)	1.000		1.000	
Middle +lower	35(66.0)	2.867(1.296-6.343)	0.009	1.702(1.066-2.719)	0.023

\*: P values were calculated with adjustment for age, sex, smoking status, chemotherapy history, fraction dose, disease stage, radiation dose, LGTV-P, and tumor location.

### 3 讨 论

随着全球人口老龄化以及人类预期寿命的延长,老年恶性肿瘤的治疗成为近年来全球研究的热点。老年人往往都会合并高血压、糖尿病、心脏病以及肺气肿等内科疾病,高龄外加合并症都制约着老年食管癌患者接受外科手术治疗<sup>[3-4]</sup>,而放射治疗则成了此类患者的最佳治疗手段<sup>[5-6]</sup>。本研究通过对53例接受IMRT根治性放化疗的老年食管鳞癌患者进行分析,发现年龄≥70岁的老年患者对根治性放射治疗的耐受性良好,无1例发生较严重的甚至危及生命的急性放射损伤,且≥2度急性放射性食管炎及急性放射性肺炎的发生率也较低(<10%)。而在Wakui等<sup>[7]</sup>的关于22例老年食管癌患者根治性放化疗的研究报道中则有18%的患者死于放化

疗不良反应,这可能跟该研究对80岁以下的患者采用的并非累及野照射而是包括双锁骨上、全纵隔的大野照射有关。Zhao等<sup>[8]</sup>的研究显示,食管癌大野照射并不能提高患者的疗效,因此,本研究采用了累及野照射方法,且正常组织的受量得到严格的控制,严重放射损伤发生率低。

RTOG8501的大样本随机对照研究证明食管癌同期放化疗效果优于单纯放疗<sup>[1]</sup>,但是,该研究中70岁以上老年食管鳞癌患者仅有26%,因此,是否在老年食管鳞癌患者中同期放化疗疗效优于单纯放疗有待进一步的研究。Smith等<sup>[9]</sup>对1992~2002年美国保险监督、流行病学和最终结果数据库中的2 626例年龄≥65岁的老年食管癌患者的治疗情况进行总结分析发现,同期放化疗或术前同期放化疗+手术的治疗效果显著优于单纯手术以及单纯放疗。本

研究在生存分析中的多因素分析显示同期放化疗的疗效在老年食管鳞癌患者中同样优于单纯放疗, 差异有统计学意义, 与Zhang等<sup>[10]</sup>和Semrau等<sup>[11]</sup>的研究结果一致。本研究的老年食管鳞癌患者1、3和5年生存率分别为62%、33%和19%, 优于Lu等<sup>[12]</sup>的报道, 可能与该研究中所有患者均接受的单纯放疗, 且其中接近2/3的患者采用的是二维常规照射, 而本研究中有52.8%的患者接受同期放化疗且所有病例均采用IMRT技术照射有关。同时, 本研究发现,  $\geq 75$ 岁的患者与70~74岁之间的患者总生存差异无统计学意义, 提示我们对食管癌患者来说, 不同年龄组老年患者对食管癌根治性放射治疗的耐受性差别不大, 疗效相仿。

对不能手术的食管鳞癌老年患者, 放射治疗是安全有效的, 且在排除化疗禁忌的前提下, 同期化疗的参与能够提高患者治疗疗效。当然, 本研究只是小样本的回顾性研究, 我们还需要设计前瞻性随机对照研究来更有说服力的支持这一观点。

#### [参 考 文 献]

- [1] COOPER J S, GUO M D, HERSKOVIC A, et al. Chemoradiotherapy 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): 1623-1627.
- [2] VAN METER E M, GARRETT-MAYER E, BANDYOPADHYAY D. Dose-finding clinical trial design for ordinal toxicity grades using the continuation ratio model: an extension of the continual reassessment method [J]. Clinical trials, 2012, 9(3): 303-313.
- [3] STEYERBERG E W, NEVILLE B, WEEKS J C, et al. Referral

- patterns, treatment choices, and outcomes in locoregional esophageal cancer: a population-based analysis of elderly patients [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(17): 2389-2396.
- [4] LAW S, WONG K H, KWOK K F, et al. Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer [J]. Ann Surg, 2004, 240(5): 791-800.
- [5] TOUGERON D, HAMIDOU H, SCOTTE 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.
- [6] KOSUGI S, SASAMOTO R, KANDA T, et al. Retrospective review of surgery and definitive chemoradiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus aged 75 years or older [J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(6): 360-366.
- [7] WAKUI R, YAMASHITA H, OKUMA K, et al. Esophageal cancer: definitive chemoradiotherapy for elderly patients [J]. Dis Esophagus, 2010, 23(7): 572-579.
- [8] ZHAO K L, MA J B, LIU G, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(2): 446-451.
- [9] SMITH G L, SMITH B D, BUCHHOLZ T A, et al. Patterns of care and locoregional treatment outcomes in older esophageal cancer patients: The SEER-Medicare Cohort [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74(2): 482-489.
- [10] ZHANG P, XI M, ZHAO L, et al. Is there a benefit in receiving concurrent chemoradiotherapy for elderly patients with inoperable thoracic esophageal squamous cell carcinoma? [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105270.
- [11] SEMRAU R, HERZOG S L, VALLBOHMER D, et al. Radiotherapy in elderly patients with inoperable esophageal cancer. Is there a benefit? [J]. Strahlenther Onkol, 2012, 188(3): 226-232.
- [12] LU X, WU H, WANG J, et al. Factors affecting long-term survival in elderly patients undergoing radiotherapy for esophageal carcinoma [J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(4): 571-574.

(收稿日期: 2014-12-02 修回日期: 2015-01-14)