

食管癌术后区域性淋巴结转移三维适形放射治疗的预后分析

高 敏^① 祝淑钗 王玉祥 李 娟 苏景伟

摘要 **目的:**探讨食管癌术后区域性淋巴结转移患者三维适形放射治疗的预后,并分析影响预后的相关因素。**方法:**回顾性分析河北医科大学第四医院放疗科2001年1月至2005年12月收治的食管癌根治术后因区域性淋巴结复发和/或转移而接受根治性三维适形放疗的患者90例,其中79例全程适形放疗处方剂量为50~72Gy/25~36次,11例后程适形放疗的剂量为50~76Gy/25~38次。**结果:**自手术之日起计算的术后1、3、5年生存率分别为85.71%、34.34%、14.92%,自复发和(或)淋巴结转移放疗之日起计算的放疗后1、2、3年生存率分别为43.41%、18.09%、7.81%。单因素分析显示术中测量原发食管病变长度、钡餐造影病变长度、T分期、TNM分期、转移淋巴结个数、淋巴结转移度、术后出现区域性淋巴结转移的时间对术后生存均有显著影响。多因素分析显示双肺V₃₅、放疗后近期疗效和淋巴结缩小率是影响食管癌术后区域性淋巴结转移放疗疗效的独立性预后因素。**结论:**双肺V₃₅越小、放疗后近期疗效越好;淋巴结缩小率越大,食管癌术后区域性淋巴结复发和(或)转移者放疗后的生存率越高。

关键词 食管癌 放射治疗 淋巴结 转移

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2010.10.012

Prognostic Analysis of Three-dimensional Conformal Radiotherapy for Regional Lymph Node Metastasis of Esophageal Carcinoma Patients Treated with Surgery

GAO Min², ZHU Shuchai¹, WANG Yuxiang¹, LI Juan¹, SU Jingwei¹

Correspondence author: ZHU Shuchai, E-mail: sczhu@heinfo.net

¹Department of Radiation Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

²Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital, Ji'nan 250117, China

Abstract **Objective:** To investigate the prognostic factors of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for regional metastatic lymph nodes of esophageal carcinoma patients treated with surgery. **Methods:** A total of 90 patients with pathology-confirmed esophageal carcinoma by resection specimens, who received radical 3D-CRT due to recurrence and/or lymph nodes metastasis were enrolled. The prescription dose of those 79 patients who received whole range 3D-CRT was 50~72Gy/25~36F. The other 11 cases received conventional radiotherapy before 3D-CRT, and the total dose was 50~76Gy/25~38F. **Results:** The 1-, 3-, and 5-year survival rate after resection were 85.71%, 34.34%, and 14.92%, respectively. The 1-, 2-, and 3-year survival rates were 43.41%, 18.09%, and 7.81%, respectively, after treatment by 3D-CRT due to recurrence and/or lymph node metastasis. Primary tumor length, X-ray visualization length, tumor stage, number of metastatic lymph nodes, lymph node metastasis time and lymph node ratio (LNR) were significantly associated with long-term survival after resection. TNM stage, maximum diameter and diminution extent of metastatic lymph nodes, occurring metastasis time, early efficacy of radiotherapy and the presence of irradiation induced pneumonia were significantly associated with survival rate after radiotherapy. **Conclusion:** A direct correlation was seen between lower lung capacity (V₃₅) and earlier presentation of efficacy after radiotherapy. Also, the extent of diminution of metastatic lymph node was directly correlated with increased survival rate after radiotherapy.

Keywords Esophageal carcinoma; Radiotherapy; Lymph node; Metastasis

食管癌是我国高发恶性肿瘤,发病率居恶性肿瘤的第6位。食管癌术后复发和(或)淋巴结转移是治疗失败的主要原因。对于术后局部复发和(或)区域性淋巴结转移者,目前国内多数学者主张以放射治疗为主。笔者收集90例食管癌术后局部复发和

(或)区域淋巴结转移行三维适形放疗者进行分析,探讨影响预后的因素。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集河北医科大学第四医院放疗科2001年1月

至2005年12月收治的经影像学或病理学确诊为食管癌术后区域性淋巴结转移并接受根治性三维适形放疗的患者,符合入组标准者90例。其中男67例、女23例,中位年龄59岁(范围47~76岁),原发肿瘤位于胸上段者5例、胸中段者76例、胸下段者9例。术前有食管钡餐造影者仅44例,术后病理(有记录者83例)鳞状细胞癌76例,腺癌7例。单纯放疗79例,放化疗联合治疗者11例。TNM病理分期(有完整手术记录者70例)Ⅰ期7例,Ⅱ期35例,Ⅲ期25例,Ⅳ期3例。病理分期有淋巴结转移者38例,无淋巴结转移者32例。术后2个月内曾接受瘤床及淋巴引流区预防照射者23例,未行预防照射者67例。90例患者中,单纯纵隔淋巴结转移55例,纵隔和锁骨上淋巴结均有转移7例,纵隔转移和吻合口复发均存在者5例,纵隔、锁骨上和吻合口复发均存在者2例,单纯锁骨上淋巴结转移6例,单纯胃左血管区及腹腔淋巴结转移12例,腹腔和锁骨上均有淋巴结转移者3例。

1.2 治疗方法

靶区勾划:为统一靶区勾划标准,除GTV(肿瘤靶区)为当时由主管医师勾划外,CTV(临床靶区)和PTV(计划靶区)均先重新勾划,再由主任医师审核认同。肿大淋巴结定义为GTV,GTV前后左右各外扩0.6cm,上下外扩1cm为CTV,CTV再均匀外扩0.6cm为PTV。全程适形放疗处方剂量为50~72Gy/25~36次/5~7.5周。前半程传统常规放射治疗的11例先行模拟机下定位,常规放疗均为前后两垂直野对穿,常规分割剂量达30~36Gy/15~18次/3~3.5周。后半程给予三维适形放疗处方剂量为22Gy~36Gy/11~18次/2.5~3.5周,总剂量达52~72Gy/25~38次。均采用常规分割,经肺校正,将11例前程常规放疗者的照射野拟合到后程三维适形(3D-CRT)计划中,以GTV几何中心为归一点计算总处方剂量及靶区剂量分布,三维适形治疗计划能够完整调出分析者63例。

1.3 转移淋巴结的测量方法

淋巴结放疗前、后的直径和体积均通过测量CT扫描图像获取。测量转移淋巴结直径最大的层面上两个垂直径,根据CT层面数计算淋巴结长度,并按照如下公式计算转移淋巴结的体积: $TV=(W \times D \times L \times \pi)/6$,式中TV为淋巴结体积,W为淋巴结的最大直径,D为

淋巴结的垂直径,L为淋巴结长度。如果多个淋巴结融合成团,则按一个淋巴结计算体积。

1.4 淋巴结转移度的计算方法

淋巴结转移度(LNR)=手术切取的转移淋巴结阳性个数/切取的总淋巴结数。

1.5 淋巴结缩小率的计算方法

淋巴结缩小率=(放疗前淋巴结体积-放疗后淋巴结体积)/放疗前淋巴结体积。

1.6 统计学方法

采用SPSS11.0统计软件包建立数据库,用Kaplan-Meier法计算生存率,Log-rank法进行显著性检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存率

随访至2007年12月31日,失访3例,随访率96%,失访病例自失访之日以死亡统计。自手术之日起计算的术后1、3、5年生存率分别为85.71%、34.34%、14.92%。放疗开始之日起计算的因淋巴结转移行放疗后1、2、3年生存率分别为43.41%、18.09%、7.81%。

2.2 预后生存的单因素分析

手术中测量的原发食管病变长度($P=0.004$)、术前钡餐造影显示的病变长度($P=0.044$)、T分期($P=0.047$)、术后病理TNM分期($P=0.007$)、转移淋巴结个数($P=0.011$)、淋巴结转移度($P=0.049$)、术后出现区域性淋巴结转移的时间($P=0.000$)对本组患者的术后生存均具有显著性影响,如表1所示。术后病理T分期($P=0.007$)、N分期($P=0.045$)、TNM分期($P=0.006$)、术后出现区域性淋巴结转移的时间($P=0.002$)、转移淋巴结最大直径($P=0.038$)、放疗后淋巴结缩小率($P=0.043$)和近期疗效($P=0.042$)、靶区处方剂量、放射性肺炎($P=0.002$)、双肺 V_5 、 V_{10} 、 V_{30} 、 V_{35} 对术后出现淋巴结转移再行三维适形放疗后的生存均有显著影响,如表2所示。

2.3 放疗后生存的多因素分析

以Cox模型进行多因素回归分析,其中放疗后近期疗效($P=0.041$)和淋巴结缩小率($P=0.039$)以及双肺 V_{35} ($P=0.045$)为放疗后生存率的独立性影响因素,如表3所示。

表1 食管癌根治术后淋巴结转移者术后生存的单因素分析

Table 1 Prognostic analysis of the survival rate of the esophageal carcinoma patients with lymph node metastasis after resection

临床资料	例数	生存期(月)		生存率(%)			χ^2 值	P值
		平均值	中位	1年	3年	5年		
性别 男	67	44.25	28.60	89.55	39.34	17.86	1.14	0.196
女	23	29.82	20.00	73.91	30.43	11.59		

(续表1)

临床资料		例数	生存期(月)		生存率(%)			χ^2 值	P值
			平均值	中位	1年	3年	5年		
年龄(岁)	≤60	51	45.74	28.60	88.24	39.22	12.28	1.35	0.102
	>60	39	33.71	26.50	82.05	38.79	14.01		
X线病变长度(cm)	≤5	28	38.04	29.10	100	41.91	20.38	4.13	0.044
	>5	16	32.45	18.50	75.00	18.75	9.38		
病变部位	胸上段	5	25.32	28.70	80.00	20.00	0.00	0.18	0.581
	胸中段	76	43.72	26.60	85.53	37.56	19.77		
	胸下段	9	35.94	32.00	77.78	33.33	11.11		
病理类型	鳞癌	76	34.94	26.50	85.71	34.07	14.92	0.40	0.511
	腺癌	7	26.57	23.00	85.71	28.57	0.00		
TNM分期	I + II	42	44.40	32.00	88.10	47.62	26.96	9.81	0.007
	III + IV	28	27.53	19.60	82.14	23.15	6.94		
T分期	T ₁ +T ₂	24	46.18	38.60	87.50	50.00	27.78	4.07	0.047
	T ₃ +T ₄	48	33.35	24.00	83.33	30.14	13.99		
N分期	N ₀	32	41.31	31.30	84.85	39.39	19.70	1.14	0.273
	N ₁	38	34.99	23.00	86.49	34.22	13.61		
术后病理淋巴结转移数(枚)	≤2	26	41.32	24.60	96.43	38.96	19.18	6.46	0.011
	>2	12	20.22	15.80	66.67	12.50	0.00		
淋巴结转移度	≤0.2	18	40.32	24.60	94.74	36.09	19.25	4.02	0.049
	>0.2	20	27.54	20.00	76.19	27.21	8.16		
出现淋巴结转移时间(术后)(年)	≤1	45	18.83	16.30	71.43	6.35	3.170	35.08	0.000
	>1	45	53.13	40.20	97.62	61.90	26.80		
术后预防照射	有	23	43.54	23.00	82.61	30.43	16.30	0.09	0.859
	无	67	34.72	26.60	86.89	34.21	14.30		

表2 食管癌根治术后出现淋巴结转移再行放疗后的预后影响因素

Table 2 Prognostic analysis of the survival rate of the radiotherapy-treated esophageal carcinoma patients with lymph node metastasis after resection

临床资料		例数	生存期(月)		生存率(%)			χ^2 值	P值
			平均值	中位值	1年	2年	3年		
T分期	T ₁ +T ₂	24	25.27	15.60	66.67	41.67	23.81	9.94	0.007
	T ₃ +T ₄	48	12.23	9.40	35.09	12.34	9.25		
N分期	N ₀	32	11.99	9.40	52.91	25.06	8.59	4.01	0.045
	N ₁	38	17.77	14.30	33.33	11.11	3.70		
TNM分期	I + II	42	22.97	14.30	58.69	31.30	20.23	9.99	0.006
	III + IV	28	10.16	7.80	26.25	11.25	5.63		
治疗方法	单纯放疗	79	13.67	9.40	41.33	15.89	0.00	1.23	0.169
	放化联合	11	19.37	12.00	50.00	25.00	12.50		
治疗方式	全程适形	79	11.81	12.00	44.44	11.11	0.00	0.37	0.524
	半程适形	11	15.68	11.00	43.27	18.93	9.11		
出现淋巴结转移时间(术后)(年)	≤1	45	9.84	6.80	28.80	4.88	2.44	10.51	0.002
	>1	45	19.97	13.80	55.60	30.95	14.07		
淋巴结转移部位	锁骨上	6	19.60	10.50	41.67	20.83	16.67	0.02	0.908
	纵隔	69	17.14	11.80	47.03	19.34	11.54		
	腹腔	15	16.83	14.00	53.33	20.00	0.00		
术后预防照射	有	23	18.29	12.90	52.17	24.35	8.63	3.85	0.075
	无	67	15.71	11.00	46.28	3.92	0.00		

(续表2)

临床资料		例数	生存期(月)		生存率(%)			χ^2 值	P值
			平均值	中位值	1年	2年	3年		
转移淋巴结最大直径(cm)	≤6	51	15.22	11.80	47.00	16.35	5.84	4.31	0.038
	>6	39	10.48	7.20	27.78	11.11	0.00		
转移淋巴结缩小率(%)	≤47	24	9.60	6.80	27.39	9.13	1.11	4.14	0.043
	>47	66	19.32	12.00	49.18	19.67	6.13		
近期疗效	CR	18	17.81	12.20	44.67	19.50	5.67	4.17	0.042
	PR	52	13.78	9.50	39.76	9.45	1.11		
	NR	20	8.89	6.20	27.39	4.76	0.00		
放射性肺炎	0级	69	18.75	12.00	48.57	24.67	14.32	10.61	0.002
	1级	16	11.99	12.90	46.43	7.74	0.00		
	2级+3级	5	4.56	2.20	0.00	0.00	0.00		
处方剂量(Gy)	50~55	16	9.01	5.00	21.54	6.67	1.10	4.14	0.039
	55.1~60	41	12.30	11.00	39.47	10.53	0.00		
	60.1~66	24	19.03	13.00	57.27	25.64	10.45		
	66.1~74	9	26.80	28.50	71.43	45.14	16.05		

表3 多因素分析食管癌术后淋巴结转移放疗后的预后生存

Table 3 Multivariate prognostic analysis of survival rate of radiotherapy-treated esophageal carcinoma patients with lymph node metastasis after resection

预后因素	分组	β 值	SE	χ^2	df	P值	OR
肺 V35	≤6%/>6%	0.072	0.036	4.007	1	0.045	1.075
近期疗效	CR+PR/NR	0.633	0.297	4.014	1	0.041	1.032
淋巴结缩小率	≤47%/>47%	0.700	0.340	4.242	1	0.039	2.014

3 讨论

手术为早中期食管癌首选治疗方法,但治疗失败的主要原因是局部复发和(或)转移^[1]。放疗是食管癌术后出现区域性淋巴结复发和(或)转移的主要治疗手段。三维适形放疗(3D-CRT)可使肿瘤组织得到更高的照射剂量,并能保护周围正常组织,提高了治疗比。本组术后1、3、5年生存率分别为85.71%、34.34%、14.92%,淋巴结转移放疗后1、2、3年生存率分别为43.41%、18.09%、7.81%,该结果与金晶等^[2]报告较一致。

食管癌术后出现区域性淋巴结复发和(或)转移的预后影响因素各家报道不尽相同。本研究显示:术中测量的原发食管癌病变长度和钡餐造影病变长度、术后病理T分期、TNM分期、转移淋巴结个数和淋巴结转移度等均是本组患者术后生存的影响因素。但本研究结果显示术后有淋巴结转移者其5年生存率为13.61%,无淋巴结转移者为19.70%,两者差异未见统计学意义。这与张合林等^[3]报道不一致。进一步分析发现可能由于本组患者均为术后出现区域性淋巴结转移而再接受放疗者,很可能这组患者癌瘤的生物学行为与术后未出现淋巴结转移者的生物学行为不一致。手术后分期不同的患者术后出现淋巴结转移进一步分析,结果术后分期为Ⅰ+Ⅱ

期者出现淋巴结转移经放疗后的生存率明显高于Ⅲ+Ⅳ期者,可能与Ⅰ+Ⅱ期者手术根治性切除率高、远处转移率低密切相关。这与以往报道^[4,5]结果一致。

本研究提示食管癌术后转移淋巴结直径与放疗后的预后有关,转移淋巴结直径≤6cm者其生存率明显高于>6cm的患者,且有显著性差异。这与以往文献报道^[6,7]的结果一致。Aiko等^[8]报道42例食管癌伴纵隔淋巴结转移者,放化疗后淋巴结缩小率与预后有关,本组研究发现放疗后淋巴结缩小率>47%者预后明显好于≤47%者,并且是一独立性预后因素。

本组患者放疗后总有效率(CR+PR)为77.7%,其中单纯锁骨上淋巴结转移者的有效率最高达100%,腹部淋巴结转移者的有效率为83.3%,而纵隔淋巴结转移者的有效率最低为80.0%。本研究结果表明放疗后近期疗效较好者生存率明显高于疗效差者,并且为放疗后生存率的独立性影响因素,这与马剑波等^[5]研究结果一致,CR+PR组患者放疗后生存率明显高于SD+PD患者,差异有统计学意义。Nemoto等^[9]研究结果显示,近期疗效越好,预后越好,不仅能使部分患者症状改善,甚至长期生存。

本组资料分析了双肺V₅₋₄₀及双肺受照射平均剂量(Dmean),并分析了这些物理参数对患者预后的影响,结果显示双肺V₅、V₁₀、V₃₀、V₃₅较小者放疗后生存

率较高。进一步的多因素分析表明双肺 V_{35} 是患者放疗后生存的独立预后影响因素。处方剂量的高低是否影响放疗后的生存,目前并无统一意见,本研究结果发现随着处方剂量的增加,患者放疗后生存率较好,为此将对处方剂量与转移淋巴结放疗后缩小率进行了相关性分析,呈正相关关系,说明处方剂量越大,靶区受照剂量越高,使得转移淋巴结坏死越多,从而提高了转移淋巴结缩小程度,改善了生存率。这与张苏等^[10]报道结果一致,显示照射剂量与预后有关,总剂量以60~69Gy者预后最好。

初步认为,对食管癌根治性切除术后出现区域性淋巴结复发和(或)转移者,给予三维适形放射治疗,对放疗后生存有显著性影响的因素为放疗后转移淋巴结缩小程度、近期疗效以及双肺 V_{35} 的大小,这为三维治疗计划评价提供了参考指标。

参考文献

- 1 晋颖,陈勇,刘巍.复发转移性食管癌治疗研究进展[J].中国肿瘤临床,2007,34(18):1072-1075.
- 2 金晶,王绿化,殷蔚伯,等.食管癌根治术后吻合口复发的放射治疗[J].中华放射肿瘤学杂志,2000,9(2):87-89

- 3 张合林,何明,孟宪利,等.1146例胸段食管癌淋巴结转移的相关因素[J].中国肿瘤临床,2007,34(11):652-660.
- 4 王玉祥,祝淑钗,李任,等.食管癌术后区域性复发的放疗[J].中华放射肿瘤学杂志,2005,14(2):86-89.
- 5 马剑波,季斌,施建,等.食管癌术后局部复发转移的放射治疗疗效分析[J].肿瘤防治研究,2005,32(10):656-657.
- 6 王达飞,蒋勤娟,陈胜东,等.食管癌术后锁骨上和纵隔淋巴结转移放疗的疗效评价[J].肿瘤防治研究,2004,31(5):304-305.
- 7 文之斐,刘庆深,蔡舜吼.食管癌术后局部区域复发的放射治疗[J].实用癌症杂志,2006,2(21):173-179.
- 8 Aiko S, Yoshizumi Y, Ishizuka T, et al. Reduction rate of lymph node metastasis as a significant prognostic factor in esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy[J]. Dis Esophagus, 2007, 20(2): 94-101.
- 9 Nemoto K, Ariga H, Kakuto Y, et al. Radiation therapy for locally recurrent esophageal cancer after surgery[J]. Radiother Oncol, 2001, 61(2):165-168.
- 10 张苏,于长华.食管癌术后纵隔淋巴结转移的放射治疗[J].中华放射肿瘤学杂志,2001,10(1):21-23

(2009-08-20收稿)

(2010-01-10修回)

(贾树明校对)

(上接第581页)

患者放疗后的后续治疗做有针对性地指导,另外也可以选择明显侵犯全周的且伴进食困难的病例,放置食管内支架后再放疗,既能改善进食症状,也可以减轻放疗后食管狭窄带来的进食困难。这一治疗措施已被证明是安全有效的^[11]。

在常规放疗剂量的前提下,食管癌肿块占整个食管官腔的周在性与放疗后食管狭窄的发生率显著相关,化疗的参与有可能减少食管狭窄的发生。

参考文献

- 1 Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1213-1236
- 2 殷蔚伯,谷铎之,主编.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2002.619.
- 3 Kataoka M, Itoh H, Kawamura M, et al. Radiation-induced esophageal stricture in patients with non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy[J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1989, 49(10): 1272-1280.
- 4 Cooper JS, Guo MD, 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.
- 5 John M, Flam MS, Mowry PA, et al. Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma. A critical

review of chemoradiation[J]. Cancer, 1989, 63(12): 2397-2403.

- 6 Khurana R, Dimri K, Lal P, et al. Factors influencing the development of ulcers and strictures in carcinoma of the esophagus treated with radiotherapy with or without concurrent chemotherapy[J]. J Cancer Res Ther, 2007, 3(1): 2-7.
- 7 Hishikawa Y, Mitsunobu M, Uematsu K, et al. Histological findings of esophageal injury induced by intracavitary irradiation[J]. Radiat Med, 1985, 3(2): 112-117.
- 8 Morichau-Beauchant M, Touchard G, Battandier D, et al. Chronic radiation-induced esophagitis after treatment of oropharyngeal cancer: a little-known anatomico-clinical entity[J]. Gastroenterol Clin Biol, 1983, 7(11): 843-850.
- 9 Pearson JG. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer[J]. Cancer, 1977, 39(2 Suppl): 882-890.
- 10 Swaroop VS, Desai DC, Mohandas KM, et al. Dilation of esophageal strictures induced by radiation therapy for cancer of the esophagus[J]. Gastrointest Endosc, 1994, 40(3): 311-315.
- 11 Yu YT, Yang G, Liu Y et al. Clinical evaluation of radiotherapy for advanced esophageal cancer after metallic stent placement[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(14): 2145-2146

(2009-10-08收稿)

(2010-03-10修回)

(郑莉校对)