

Ⅲ期胸段食管鳞癌根治术后辅助治疗价值

王玉祥 杨琼 邱嵘 李静 齐战 何明 乔学英

050011 石家庄,河北医科大学第四医院放疗科(王玉祥、杨琼、邱嵘、李静、乔学英),胸外科(齐战、何明);056001 河北省邯郸中心医院放疗科(杨琼)

通信作者:王玉祥,Email:wyxhbw69@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.01.005

【摘要】 目的 回顾性分析Ⅲ期胸段食管鳞癌根治术后辅助治疗的价值。**方法** 收集 2008—2011 年间收治的胸段食管鳞癌根治术后Ⅲ期者 395 例,其中 97 例单纯手术、212 例术后辅助化疗、86 例术后放疗。应用 Kaplan-Meier 法计算生存率,组间比较行 Logrank 法检验和单因素分析。**结果** 所有病例均随访满 3 年,125 例随访满 5 年。全组单纯手术、术后辅助化疗和术后放疗者 5 年 OS 分别为 17.1%、29.2% 和 36.4% ($P=0.000$);术后辅助化疗或放疗均能提高男性、胸中上段癌、术中重度粘连、中高分化鳞癌、Ⅲ_a 和 Ⅲ_b 期者 OS ($P=0.000\sim 0.049$);无论年龄 ≤ 60 岁/ >60 岁、食管病变长度 <6 cm/ ≥ 6 cm、两野或三野手术、清扫淋巴结 <10 个/ ≥ 10 个者,术后放疗均能提高 OS ($P=0.001\sim 0.047$);术后辅助化疗提高年龄 ≤ 60 岁、病变长度 <6 cm 和清扫淋巴结 <10 个者 OS ($P=0.002\sim 0.049$)。单纯手术、术后辅助化疗和术后放疗者 5 年 PFS 分别为 19.0%、28.8% 和 36.4%,术后放疗高于单纯手术 ($P=0.012$),尤其男性、年龄 ≤ 60 岁、胸中上段癌、病变长度 ≥ 6 cm、清扫淋巴结 <10 和 ≥ 10 个、术中重度粘连、中高分化鳞癌、Ⅲ_a 和 Ⅲ_b 期者 ($P=0.001\sim 0.042$),而术后化疗比单纯手术不提高 PFS ($P=0.119$)。**结论** Ⅲ期胸段食管鳞癌根治术后辅助化疗和术后放疗均能提高 OS,尤其男性、胸中上段癌、术中重度粘连、中高分化鳞癌、Ⅲ_a 和 Ⅲ_b 期者;术后放疗也能提高 PFS,而术后化疗不提高 PFS。

【关键词】 食管肿瘤/外科学; 食管肿瘤/放射疗法; 食管肿瘤/化学疗法; 预后

基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20150759)

Value of postoperative adjuvant therapy for patients of stage III thoracic esophageal squamous cell carcinoma after radical resection Wang Yuxiang, Yang Qiong, Qiu Rong, Li Jing, Qi Zhan, He Ming, Qiao Xueying

Department of Radiation Oncology (Wang YX, Yang Q, Qiu R, Li J, Qiao XY), Department of Thoracic Surgery (Qi Z, He M), Fourth Hospital of Hebe Medical University, Shijiazhuang 050011, China; Department of Radiation Oncology, Handan Central Hospital, Handan 056001, China (Yang Q) Correspond author: Wang Yuxiang, Email:wyxhbs69@163.com.

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the value of postoperative adjuvant therapy in the treatment of stage III thoracic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** From 2008 to 2011, a total of 395 patients with stage III thoracic ESCC undergoing radical resection were enrolled as subjects. In those patients, 97 received surgery alone (S), 212 postoperative adjuvant chemotherapy (POCT), and 86 postoperative radiotherapy (PORT). Comparison of categorical data was made by chi-square test. The survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method. The log-rank test was used for between-group comparison and univariate analysis. **Results** All patients were followed up for at least 3 years. 125 cases were followed up for at least 5 years. The 5-year overall survival (OS) rates in patients treated with S, POCT and PORT were 17.1%, 29.2% and 36.4%, respectively ($P=0.000$). POCT and PORT could mainly increased OS in patients of males, upper-and middle-segment, severe adhesion at surgery, well-or middle-differentiation, stage III_a and III_b ($P=0.000\sim 0.049$); whenever ages, tumor lesion, two-/three field esophagectomy, and the number of removal lymph nodes. PORT could improved OS also ($P=0.001\sim 0.047$). POCT could also improve OS in patients of ages ≤ 60 , tumor lesion <6 cm and removal lymph nodes <10 ($P=0.002\sim 0.049$). The 5-year progression-free survival (PFS) were 19.0% with S, 28.8% with POCT, 36.4% with PORT, respectively ($P=0.012$). PORT could improve PFS ($P=0.012$); especially for patients of males, ages ≤ 60 , upper-and middle segment ESCC, tumor lesion ≥ 6 cm, severe adhesion at surgery, removal lymph node <10 and ≥ 10 ,

well or middle differentiation, stage III_a and III_b ($P=0.001-0.042$). But POCT could not increased PFS ($P=0.119$). **Conclusions** In the treatment of patients with stage III thoracic ESCC undergoing radical resection, both POCT and PORT can improve the OS rate, particularly in patients with stage III_a or III_b middle and upper thoracic ESCC, severe adhesion formation during surgery. and moderately or well differentiated squamous cell carcinoma. The DFS rate is improved in patients treated with PORT, but not in those treated with POCT.

【Key words】 Esophageal neoplasms/surgery; Esophageal neoplasms/radiotherapy; Esophageal neoplasms/chemotherapy; Prognosis

Fund program: The Focus of Medical Science Research Topics of Hebei Province (20150759)

我国食管癌发病率和死亡率很高,90%以上为食管鳞癌,且主要发生于胸段食管。III期食管癌术后疗效不佳^[1-6],目前术后辅助治疗仍有争议^[7]。本研究拟收集单中心III期胸段食管鳞癌根治术后(R₀切除)资料,回顾性分析术后辅助性放疗或化疗的作用以及可能获益的人群。

材料与方 法

1.病例资料:收集 2008—2011 年在河北医科大学第四医院行食管癌根治术(R₀切除)、术后病理为III期(T₃N₁₋₃或 T₄N₀₋₃,AJCC 2009)、术后生存 3 个月以上、未行术前放疗和/或化疗的胸段食管鳞癌患者 395 例。其中男女性比为 3.2 : 1,年龄 33~83 岁(中位数 60 岁)。食管肿瘤 1.5~16.0 cm(中位数 6 cm)。余详见表 1。

2.术后辅助治疗:395 例患者中 97 例单纯手术,212 例术后化疗、86 例术后放疗(其中 30 例术后序贯放化疗)。术后化疗主要为含铂两药联合方案(氟尿嘧啶+顺铂、紫杉醇+顺铂等),周期 1~7 个(中位数 4 个),其中完成 1、2、3、4 和>4 个周期者分别为 48、35、31、62 和 59 例,有 8 例记录不详。术后放疗多数采用 3DCRT 技术,靶区范围胸上段癌为上纵隔、锁骨上区及下颈淋巴引流区,胸中段癌为纵隔±锁骨上区、胸下段癌为部分和全纵隔及胃左淋巴引流区,处方剂量 50~54 Gy 分 25~28 次。

3.随访:以电话随访为主,结合书信随访和病例资料查阅;术后复发诊断主要依据 CT 扫描,随访截止 2014 年 9 月 30 日。

4.统计分析:采用 SPSS 19.0 软件对计数资料行 χ^2 检验,应用 Kaplan-Meier 法计算 OS、DFS, Logrank 法检验和单因素分析, Cox 模型多因素预后分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.临床资料:术后辅助治疗与否临床及病理资料比较,性别、病变部位、食管肿瘤长度、术中粘连程度、病理分化程度、T、N、TNM 分期比较差异无统计

表 1 395 例 III 期胸段食管鳞癌术后辅助治疗与 否临床资料

项目	例数	术后辅助治疗			P 值
		无	化疗	放疗	
性别					
男	302	76	163	63	0.703
女	93	21	49	23	
年龄					
≤60 岁	216	41	121	54	0.012
>60 岁	179	56	91	32	
病变部位					
胸上段	33	8	15	10	0.243
胸中段	273	62	148	63	
胸下段	89	23	49	13	
肿瘤长度					
<6cm	186	54	96	36	0.130
≥6cm	209	43	116	50	
手术方式					
两野	375	94	204	77	0.034
三野	20	3	8	9	
术中粘连程度					
无	78	17	50	11	0.254
轻度	137	35	72	30	
重度	180	45	90	45	
清扫淋巴结数					
<10 个	208	64	99	45	0.007
≥10 个	187	33	112	41	
病理分化程度					
中高分化	318	82	166	70	0.427
低分化	77	15	46	16	
T 分期					
T ₃ 期	354	85	190	79	0.645
T ₄ 期	41	12	22	7	
N 分期					
N ₀ 期	17	4	9	7	0.278
N ₁ 期	243	63	125	51	
N ₂ 期	116	21	71	24	
N ₄ 期	19	5	7	7	
TNM 分期					
III _a 期	244	66	124	54	0.237
III _b 期	106	18	66	22	
III _c 期	45	13	22	10	

学意义($P>0.05$);仅性别、手术方式(两野或三野)

和术中清扫淋巴结数比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后辅助治疗组年龄轻、三野手术者和术中清扫淋巴结数多; 提示 3 组临床资料较均衡, 具有一定可比性(表 1)。

2. 术后辅助治疗与生存率: 所有病例均随访满 3 年, 125 例随访满 5 年。全组 1、3、5 年 OS 和中位生存期分别为 72.5%、34.4%、26.5% 和 23 个月。单纯手术组 1、3、5 年 OS 和中位生存期分别为 64.9%、23.3%、17.1% 和 18(13.2~22.8) 个月, 术后辅助化疗分别为 77.4%、37.2%、29.2% 和 23(20.0~26.1) 个月, 术后辅助放疗分别为 84.9%、47.7%、36.4% 和 36(22.0~50.0) 个月 ($P=0.000$); 进一步比较术后辅助化疗和术后放疗均能提高 OS ($P=0.005, 0.000$), 而术后放疗与化疗 OS 相比差异无统计学意义 ($P=0.130$)。另外, 56 例术后放疗者和 30 例术后序贯放化疗者 OS 也相似 ($P=0.528$)。

临床和病理因素亚组比较, 男性、年龄 ≤ 60 岁、胸上段和胸中段癌、食管病变长度 < 6 cm/ ≥ 6 cm、两野或三野手术、术中重度粘连、清扫淋巴结 < 10 个、中高分化鳞癌、Ⅲ_a 和 Ⅲ_b 期者, 术后辅助治疗能显著提高 OS ($P=0.000 \sim 0.021$); 而女性、年龄 > 60 岁、胸下段癌、术中无或者轻度粘连、低分化鳞癌和 Ⅲ_c 期者, 术后辅助治疗与否 OS 差异无统计学意

义 ($P=0.102 \sim 0.727$), 见表 2。两两比较提示, 术后放疗或化疗均能提高男性、胸中上段癌、术中重度粘连、中高分化鳞癌、Ⅲ_a 和 Ⅲ_b 期者 OS ($P=0.000 \sim 0.049$); 无论年龄 ≤ 60 岁/ > 60 岁、食管病变长度 < 6 cm/ ≥ 6 cm、两野或三野手术、清扫淋巴结 < 10 个/ ≥ 10 个者, 术后放疗均能提高 OS ($P=0.001 \sim 0.047$); 而术后化疗仅能提高年龄 ≤ 60 岁、食管病变长度 < 6 cm、两野或三野手术、清扫淋巴结 < 10 个者 OS ($P=0.002 \sim 0.049$)。将性别、年龄、病变部位、肿瘤长度、手术方式、术中清扫淋巴结数、术中粘连程度、术后病理分化程度、TNM 分期、术后辅助治疗(无/化疗/放化疗)者 10 个因素纳入 Cox 多因素回归风险模型, 结果显示肿瘤长度、手术方式、TNM 分期和术后辅助治疗为影响术后 OS 的因素(见表 3)。与单纯手术相比, 术后辅助化疗和术后放疗者 HR 值(95% CI, P 值)分别为 0.645(0.480~0.866, 0.004) 和 0.506(0.350~0.732, 0.000)。

3. 术后辅助治疗与 PFS: 全组 1、3、5 年 PFS 和中位生存期分别为 58.8%、32.8%、28.2% 和 16 个月。单纯手术 1、3、5 年 PFS 和生存期分别为 51.7%、23.5%、19.0% 和 13(9.3~16.7) 个月, 术后化疗分别为 57.2%、32.6%、28.8% 和 16(12.0~18.0) 个月, 术后放疗分别为 70.4%、43.1%、36.4% 和 26(15.6~36.4) 个月 ($P=0.012$); 进一步比较, 术后放

表 2 395 例Ⅲ期胸段食管鳞癌术后辅助治疗与否对预后的单因素分析

项目	例数	治疗方法	例数	中位生存期 (月)	P 值	中位无进展生存期 (月)	P 值
性别							
男	302	单纯手术	76	14(8.9~19.1)	0.000	12(8.6~15.4)	0.006
		术后辅助化疗	163	23(19.5~26.5)		17(13.1~20.9)	
		术后放疗	63	48(22.9~49.1)		27(15.3~38.7)	
女	93	单纯手术	21	30(17.0~43.0)	0.479	23(11.5~34.5)	0.356
		术后辅助化疗	49	24(21.4~26.4)		13(9.1~16.9)	
		术后放疗	23	31(3.3~58.7)		25(1.0~63.8)	
年龄							
≤ 60 岁	216	单纯手术	41	14(11.9~16.1)	0.001	12(7.2~16.8)	0.034
		术后辅助化疗	121	24(19.6~28.4)		17(13.7~20.3)	
		术后放疗	54	36(20.2~51.8)		26(13.2~38.8)	
> 60 岁	179	单纯手术	56	22(17.4~26.6)	0.155	16(9.2~22.8)	0.156
		术后辅助化疗	91	22(19.1~24.9)		14(9.8~18.2)	
		术后放疗	32	30(14.0~46.0)		24(1.0~52.4)	
病变部位							
胸上段	33	单纯手术	8	12(3.7~20.3)	0.007	6(1.4~10.6)	0.104
		术后辅助化疗	15	51(1.1~102.9)		44(1.0~89.8)	
		术后放疗	10	-		-	
胸中段	273	单纯手术	62	18(12.9~23.1)	0.002	13(8.6~17.4)	0.026
		术后辅助化疗	148	22(20.3~23.7)		14(11.1~16.9)	

		术后放疗	63	31(23.2~38.8)		23(13.0~33.0)	
胸下段	89	单纯手术	23	23(11.1~34.9)	0.727	16(4.2~27.8)	0.834
		术后辅助化疗	49	36(12.3~59.7)		23(4.7~41.3)	
		术后放疗	13	39(13.7~64.3)		36(-)	
病变长度							
<6cm	186	单纯手术	54	19(11.8~26.2)	0.003	13(7.0~19.0)	0.138
		术后辅助化疗	96	28(11.3~44.7)		23(8.3~37.7)	
		术后放疗	36	35(3.6~60.0)		21(8.3~33.7)	
≥6cm	209	单纯手术	43	17(10.6~22.4)	0.021	14(8.3~19.7)	0.009
		术后辅助化疗	116	21(18.9~23.1)		13(19.0~17.0)	
		术后放疗	50	36(22.6~49.7)		30(6.6~53.4)	
手术方式							
两野	375	单纯手术	94	18(13.2~22.8)	0.007	13(9.3~16.7)	0.069
		术后辅助化疗	204	23(20.9~25.1)		15(11.8~18.2)	
		术后放疗	77	35(26.4~43.6)		25(16.8~33.2)	
三野	20	单纯手术	3	4(2.4~5.6)	0.001	4(0~8.8)	0.017
		术后辅助化疗	8	-		-	
		术后放疗	9	-		-	
		术中粘连程度					
无	78	单纯手术	17	20(10.6~29.4)	0.268	18(1.0~43.6)	0.345
		术后辅助化疗	50	24(18.2~29.8)		18(15.1~20.9)	
		术后放疗	11	65(0~131.9)		-	
轻度	137	单纯手术	35	20(11.3~28.7)	0.176	12(7.9~16.1)	0.152
		术后辅助化疗	72	23(11.8~34.2)		15(2.4~27.6)	
		术后放疗	30	36(15.0~57.0)		25(8.9~41.1)	
重度	180	单纯手术	45	16(11.3~20.7)	0.002	12(5.2~18.9)	0.046
		术后辅助化疗	90	22(18.6~25.4)		12(7.4~16.6)	
		术后放疗	45	31(21.1~40.9)		23(6.9~39.1)	
清扫淋巴结数							
<10 个	208	单纯手术	64	18(11.9~24.1)	0.006	16(9.6~22.4)	0.037
		术后辅助化疗	99	21(16.5~25.5)		14(9.3~18.7)	
		术后放疗	45	46(18.5~73.5)		27(3.4~50.6)	
≥10 个	187	单纯手术	33	16(8.1~23.9)	0.103	12(8.4~15.6)	0.156
		术后辅助化疗	112	24(20.7~27.3)		17(12.9~21.1)	
		术后放疗	41	35(25.6~44.4)		21(6.6~35.5)	
病理分化程度							
中高分化	318	单纯手术	82	17(12.9~21.1)	0.001	13(8.9~17.1)	0.047
		术后辅助化疗	166	24(20.7~27.3)		16(12.6~19.4)	
		术后放疗	70	36(22.4~49.6)		26(14.1~37.9)	
低分化	77	单纯手术	15	21(13.4~28.6)	0.721	12(4.7~19.3)	0.227
		术后辅助化疗	46	20(15.6~24.4)		14(7.5~20.5)	
		术后放疗	16	20(1.0~55.3)		28(5.2~50.8)	
TNM 分期							
Ⅲ _a 期	244	单纯手术	66	22(15.8~28.2)	0.020	18(11.5~24.5)	0.069
		术后辅助化疗	124	28(16.1~39.9)		19(6.9~31.1)	
		术后放疗	54	51(34.1~67.9)		43(17.6~68.4)	
Ⅲ _b 期	106	单纯手术	18	11(6.8~15.2)	0.000	4(1.2~6.8)	0.009
		术后辅助化疗	66	21(19.6~22.4)		14(9.7~18.3)	
		术后放疗	22	35(26.7~43.3)		26(14.1~37.9)	
Ⅲ _c 期	45	单纯手术	13	14(9.9~18.7)	0.599	12(4.3~19.7)	0.975
		术后辅助化疗	22	15(4.7~25.3)		9(3.2~14.8)	
		术后放疗	10	17(11.8~22.2)		6(1.0~16.5)	

表 3 395 例Ⅲ期胸段食管鳞癌术后
Cox 多因素预后分析

项目	β 值	S_x 值	P 值	HR 值(95% CI)
治疗方法				
单纯手术				1
术后辅助化疗	-0.440	0.150	0.004	0.645(0.480~0.866)
术后放疗	-0.680	0.188	0.000	0.506(0.350~0.732)
肿瘤位置				
胸下段				1
胸上段	0.334	0.278	0.231	1.396(0.809~2.409)
胸中段	0.345	0.160	0.031	1.412(1.033~1.931)
手术方式				
两野				1
三野	0.777	0.362	0.032	2.174(1.070~4.419)
TNM 分期				
Ⅲ _a 期				1
Ⅲ _b 期	0.510	0.142	0.000	1.666(1.260~2.202)
Ⅲ _c 期	0.800	0.185	0.000	2.226(1.548~3.201)

疗与单纯手术比较能显著提高 PFS ($P=0.002$), 术后放疗与化疗相比 PFS 有提高趋势($P=0.052$), 而单纯手术与术后化疗相比 PFS 差异无显著统计学意义($P=0.119$)。术后放疗与术后序贯放化疗者 PFS 差异无统计学意义($P=0.961$)。

按照临床和病理因素亚组分析, 男性、年龄 ≤ 60 岁、胸中段癌、食管病变长度 ≥ 6 cm、三野手术、术中重度粘连、清扫淋巴结 <10 个、中高分化鳞癌、Ⅲ_b期者, 术后辅助治疗与否 PFS 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。两两比较提示, 男性、年龄 ≤ 60 岁、胸中上段癌、食管病变长度 ≥ 6 cm、两野或三野手术、术中重度粘连、清扫淋巴结 <10 和 ≥ 10 枚、中高分化鳞癌、Ⅲ_a和Ⅲ_b者, 术后放疗能提高 PFS ($P=0.001\sim 0.042$); 对年龄 >60 岁、术中轻度粘连和低分化鳞癌者, 术后放疗也有提高 PFS 的趋势($P=0.053\sim 0.060$)。而术后辅助化疗仅能提高男性和Ⅲ_b期者 PFS ($P=0.024, 0.028$); 年龄 ≤ 60 岁、食管病变长度 <6 cm、胸中段癌者, 术后化疗有提高 PFS 的趋势($P=0.060, 0.062, 0.083$)。

讨 论

多数文献报道, Ⅲ期食管癌术后辅助放疗能提高 OS。Xiao 等^[4]报道一项前瞻性研究, Ⅲ期食管癌术后辅助放疗使 5 年 OS 从 13% 提高至 35%, 术后放疗不仅提高 OS, 而且降低放疗部位淋巴结转移率和吻合口的复发率; Chen 等^[8]回顾性分析 945 例胸段食管鳞癌三野根治术后, 术后辅助放疗使 5 年 OS 从 29.6% 增加至 38.0%、并使颈部和纵隔复发率降低

50% 以上, 术后放疗主要提高转移淋巴结 ≥ 3 个者 OS; Chen 等^[9]和 Yu 等^[6]也报道食管鳞癌术后放疗能提高 OS 和 LRFS 率。Zhang 等^[5]报道Ⅲ期食管鳞癌单纯手术与术后 IMRT 者 5 年 OS 和 DFS 分别为 24.0% 和 19.6%、38.0% 和 32.7% ($P<0.01$); Schreiber 等^[3]报道术后放疗使Ⅲ期食管鳞癌术后 3 年 OS 从 21.7% 提高至 33.4%; 3 年 DFS 从 29.6% 增加至 44.7%; Xu 等^[10]报道Ⅲ期食管鳞癌术后辅助放疗使 3 年 OS 从 33.7% 增加至 44.9%。本研究结果提示Ⅲ期胸段食管鳞癌根治术后, 辅助放疗使 5 年 OS 从 17.1% 增加至 36.5%, 5 年 PFS 从 19.0% 提高至 36.4%, 术后辅助放疗和化疗均能提高 OS 并是独立影响因素。也有研究报道术后放疗不提高 OS, 如 Lyu 等^[11]报道Ⅱ_b—Ⅲ_c期胸段食管鳞癌术后, 辅助放疗与否 OS 和 DFS 相似; Pasquer 等^[12]采用倾向评分配比分析比较 178 例术后辅助治疗(94 例化疗、84 例放化疗)和 378 例单纯手术者 3 年 OS (40.9% : 35.8%, $P=0.560$) 和 DFS (33.9% : 28.5%, $P=0.190$) 相似, 术后辅助治疗仅降低区域复发率(14.4% : 30.9%, $P=0.010$)。Chen 等^[13]报道Ⅰ—Ⅲ期食管鳞癌术后辅助治疗不能高 OS 和 PFS。

本研究进一步分析术后辅助放疗可能获益的人群, 结果显示男性、胸中上段癌、术中重度粘连、中高分化鳞癌、Ⅲ_a和Ⅲ_b期者, 术后放疗能显著提高 OS 及 PFS; 无论年龄、手术方式、食管病变长度和清扫淋巴结数目, 术后放疗均能提高 OS; 术后放疗还能提高年龄 ≤ 60 岁、食管病变长度 ≥ 6 cm 和清扫淋巴结 <10 和 ≥ 10 个者 PFS。术后放疗仅提高男性 OS 和 PFS, 可能与男性体质和耐受性好等因素有关; 术后放疗主要提高胸中上段食管鳞癌者 OS 和 PFS, 但不提高胸下段癌者, 可能与胸段食管癌术后淋巴结转移的不同特点^[14]以及我院多采用左胸入路经典两野手术方式有关; 另外, 术中重度粘连亚临床病灶残留可能性大, 术后放疗能发挥作用; 中高分化鳞癌、Ⅲ_a和Ⅲ_b期者, 术后放疗获益也能提高, 而低分化鳞癌和Ⅲ_c期者, 肿瘤进展快、生存期短, 术后放疗的作用有限, 也可能与病例数少、回顾性研究等因素有关。

食管鳞癌术后辅助化疗的价值争议很大。Ando 等^[15]一项随机研究显示局部晚期食管鳞癌单纯手术与术后 2 周期“顺铂+长春新碱”方案化疗的 5 年 OS 为 44.9% 和 48.1% ($P=0.26$), 淋巴结阳性者术后化疗也不提高 OS (35.5% : 43.7%, $P=$

0.15)。另一项随机研究显示食管鳞癌术后 2 周期 FP 化疗仅提高 5 年 DFS (45% : 55%, $P=0.037$), 但不增加 OS (52% : 61%, $P>0.05$)^[16]; Lee 等^[17]也报道食管鳞癌术后淋巴结阳性者, 术后化疗使 3 年 DFS 从 35.6% 提高至 47.6% ($P=0.049$) 但 OS 无获益。Xu 等^[10]报道 III 期食管鳞癌术后化疗不提高 OS。Heroroo 等^[18]报道 2 周期“顺铂+长春新碱”方案化疗仅能提高食管鳞癌术后转移淋巴结 ≥ 8 个者 OS; Qin 等^[19]报道食管鳞癌术后淋巴结阳性者, 采用“紫杉类联合方案”化疗增加 5 年 DFS (34.0% : 20.2%, $P=0.006$); 亚组分析 N_1 期肿瘤长度 <4.5 cm 者, 术后化疗能提高 DFS, OS 有增加趋势 (38.6% : 25.3 个月, $P=0.05$); Zhang 等^[20]报道术后化疗仅能提高有颈部或腹腔淋巴结转移食管癌患者术后 OS; Zhang 等^[21]一项 Meta 分析报道胸段食管鳞癌术后化疗仅提高 III-IV 期者 3 年 OS ($RR=0.43$, $P<0.01$) 和术后淋巴结阳性者 5 年 DFS ($RR=0.79$, $P=0.04$)。Lyu 等^[11]报道 II_b-III_c 期胸段食管鳞癌术后紫杉类联合方案 (中位数 5 周期) 化疗后, 5 年 OS 从 32.4% 提高至 54.8% ($P<0.05$), 3 年 DFS 从 39.7% 增加至 54.1% ($P<0.05$); 术后化疗主要提高 N_{2-3} 期 OS, 对 N_1 期无影响。Duan 等^[22]报道 I-III 期食管鳞癌术后化疗与单纯手术 5 年 OS 分别为 50.5% 和 36.1% ($P=0.013$)。本研究结果显示 III 期胸段食管鳞癌根治术后辅助化疗显著提高 OS, 与上述结果相似; 亚组分析提示男性、年龄 ≤ 60 岁、食管病变长度 <6 cm、胸中上段癌、术中重度粘连、清扫淋巴结 <10 个、中高分化鳞癌、III_a 和 III_b 期者术后辅助化疗 OS 获益; 但术后化疗不提高 PFS。

本研究存在不足之处。首先, 病例资料不完全均衡, 单纯手术者多体质弱、经济状况不佳或患者拒绝术后辅助治疗, 术后非肿瘤原因死亡高于术后辅助治疗者; 其次, 术后化疗方案不统一、化疗周期数偏少、剂量强度偏低, 放疗病例数偏少、仅少部分患者完成序贯放化疗, 存在放疗靶区设计不够合理、术后辅助放疗或化疗不良反应记录不详细、未进行相关分析; 另外, 本组手术方式主要为左胸入路经胸腹两野手术, 上纵隔淋巴结清扫不充分、颈部和腹膜后淋巴结常规不清扫而影响 N 分期的准确性。总之, III 期胸段食管鳞癌根治术后辅助放疗或化疗均能提高 OS, 术后放疗还能提高 PFS, 尤其对男性、胸中上段癌、术中重度粘连、中高分化鳞癌、III_a 和 III_b 期者, 这可能是术后辅助治疗能获益的人群; 而术后化疗则不能提高 PFS; 其结果有待进一步前瞻性研

究证实。

参 考 文 献

- [1] 张合林, 刘瑞林, 石彦涛, 等. 胸段食管癌切除术患者的预后分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(7): 51-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2009.07.015.
Zhang HL, Liu RL, Shi YT, et al. Analysis of the survival in Patients after surgical resection of thoracic esophageal cancer [J]. Chin J Oncol, 2009, 31(7): 51-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2009.07.015.
- [2] 张冬坤, 苏晓冬, 龙浩, 等. 胸段食管鳞状细胞癌外科治疗与预后分析 [J]. 中华外科学杂志, 2008, 46(17): 1333-1336. DOI: 10.3321/j.issn.0529-5815.2008.17.014
Zhang DK, Su XD, Long H, et al. Surgical treatment and prognosis in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus [J]. Chin J Surg, 2008, 46(17): 1333-1336. DOI: 10.3321/j.issn.0529-5815.2008.17.014
- [3] Schreiber D, Rineer J, Vongtama D, et al. Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2): 244-250. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181c5e34f.
- [4] 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(2): 331-336.
- [5] Zhang W, Liu X, Xiao Z, et al. Postoperative intensity-modulated radiotherapy improved survival in lymph node-positive or stage III thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncol Res Treat, 2015, 38(3): 97-102. DOI: 10.1159/000375391.
- [6] Yu Y, Wang Z, Yang Z, et al. Therapeutic efficacy evaluation of postoperative adjuvant radiotherapy in mid-thoracic esophageal carcinoma patients underwent Ivor Lewis esophagectomy with two-field lymphadenectomy [J]. Med Oncol, 2015, 32(2): 348. DOI: 10.1007/s12032-014-0348-2.
- [7] Jabbour SK, Thomas CR Jr. Radiation therapy in the postoperative management of esophageal cancer [J]. J Gastrointest Oncol, 2010, 1(2): 102-111. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2010.013.
- [8] Chen J, Pan J, Zheng X, et al. Number and location of positive nodes, postoperative radiotherapy, and survival after esophagectomy with three-field lymph node dissection for thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): 475-482. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.037.
- [9] Chen SB, Weng HR, Wang G, et al. The impact of adjuvant radiotherapy on radically resected T₃ esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(1): 277-286. DOI: 10.1007/s00432-015-2041-z.
- [10] Xu Y, Liu J, Du X, et al. Prognostic impact of postoperative radiation in patients undergoing radical esophagectomy for pathologic lymph node positive esophageal cancer [J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 116. DOI: 10.1186/1748-717X-8-116.
- [11] Lyu X, Huang J, Mao Y, et al. Adjuvant chemotherapy after esophagectomy: is there a role in the treatment of the lymph node positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma? [J]. J Surg Oncol, 2014, 110(7): 864-868. DOI: 10.1002/jso.23716.
- [12] Pasquer A, Gronnier C, Renaud F, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on patients with lymph node-positive esophageal cancer who are primarily treated with surgery [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22 Suppl 3: 1340-1349. DOI: 10.1245/s10434-015-4658-1.
- [13] Chen H, Wu Z, Chen J, et al. Postoperative adjuvant therapy for resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 426 cases [J]. Med Oncol, 2015, 32(1): 417. DOI: 10.1007/s12032-014-0417-6.
- [14] Ding X, Zhang J, Li B, et al. A meta-analysis of lymph node metastasis rate for patients with thoracic oesophageal cancer and its implication in delineation of clinical target volume for radiation

therapy [J]. Br J Radiol, 2012, 85(1019): e1110-1119. DOI: 10.1259/bjr/12500248.

[15] Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114(2): 205-209.

[16] Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Japan Clinical Oncology Group. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24): 4592-4596.

[17] Lee J, Lee KE, Im YH, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(4): 1170-1175.

[18] Heroo A, Fujita H, Sueyoshi S, et al. Adjuvant chemotherapy after radical resection of squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus; Who benefits? A retrospective study [J]. Dig Surg, 2003, 20(3): 229-35; discussion 236-237.

[19] Qin RQ, Wen YS, Wang WP, et al. The role of postoperative adjuvant chemotherapy for lymph node-positive esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching analysis [J]. Med Oncol, 2016, 33(4): 31. DOI: 10.1007/s12032-016-0746-8.

[20] Zhang J, Zhang YW, Chen ZW, et al. Adjuvant chemotherapy of cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for complete resectable esophageal cancer; a case-matched cohort study in east China [J]. Dis Esophagus, 2008, 21(3): 207-213. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00748.x.

[21] Zhang SS, Yang H, Xie X, et al. Adjuvant chemotherapy versus surgery alone for esophageal squamous cell carcinoma; Meta-analysis of randomized controlled trials and nonrandomized studies [J]. Dis Esophagus, 2014, 27(6): 574-584. DOI: 10.1111/dote.12073.

[22] Duan J, Deng T, Ying G, et al. Prognostic nomogram for previously untreated patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy followed by adjuvant chemotherapy [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(4): 336-343. DOI: 10.1093/jjco/hyv206.

(收稿日期: 2016-04-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本期英文缩略语的英文全名及汉语翻译

BCLC=Barcelona clinic liver cancer=巴塞罗那临床肝癌分期; BED=biologically effective dose=生物等效剂量。

CBCT=cone beam CT=锥形束 CT; CI=conformal index=适形指数; 95% CI=confidence interval=95%可信区间; CR=complete response=完全缓解; CTCAE=common terminology criteria for adverse events=不良反应常见术语标准; CTV=clinical target volume=临床靶体积。

3DCRT=three-dimensional radiotherapy=三维适形放疗; DFS=disease-free survival=无瘤生存; D_{max} , D_{mean} , D_{min} , D_x cm^3 、分别为最大剂量、平均剂量、最小剂量、 x cm^3 剂量; DM=distant metastasis=远处转移; DMFS=distant metastasis-free survival=无远处转移生存; 3DRT=three-dimensional radiotherapy=三维放射治疗; DVH=dose volume histogram=剂量体积直方图。

EASL=European association for the study of the liver=欧洲肝病学会; ENI=elective nodal irradiation=选择性淋巴结照射。FD-VMAT=finite discontinuity-volumetric modulated arc therapy=弧内间断出束容积调强弧形疗法。

GTV=gross tumor volume=大体肿瘤体积; GTV_{nx} =nasopharynx GTV=鼻咽 GTV; GTV_{nd} =GTV-N=nodal GTV=转移淋巴结 GTV。

HT=helix tomotherapy=螺旋断层治疗。

IGRT=image guided radiotherapy; IMRT=intensity-modulated radiation therapy=调强放疗。

KPS=Karnofsky performance status=行为状态评分。

LC=local control=局部控制; LR=local recurrence=局部复发; LRRFS=local recurrence-free survival=无局部复发生存;

LRR=local region recurrence=局部区域复发; LRRFS=local region recurrence-free survival=无局部区域复发生存。

MLC=multi-leaf collimator=多叶准直器; MLD=mean lung dose=平均肺剂量; MVCT=Megavoltage CT=兆伏级 CT。

NCCN=national comprehensive cancer network=国立综合癌症网; NSCLC=non-small cell lung cancer=非小细胞肺癌。

OAR=organs at risk=危及器官或组织; OS=overall survival=总生存。

pCR=pathology complete response=病理完全缓解; PD=progress disease=疾病进展; PFS=progression-free survival=无进展生存; PGTV=planning gross tumor volume=计划大体肿瘤体积; PR=partial response=部分缓解; PRV=planning organs at risk volume=计划危及器官体积; PTV=planning target volume=计划靶体积。

QC=quality control=质量控制。

RECIST=response evaluation criteria in solid tumor=实体瘤疗效评价标准; RC=region control=区域控制; RILD=radiation-induced liver disease=放射性肝病。

SD=stable disease=病情稳定; SFDA=state food and drug administration=国家食品药品监督管理局; SRT=stereotactic radiation therapy=立体定向放疗。

TACE=transcatheter arterial chemoembolization=肝动脉插管化疗栓塞; TPS=treatment planning system=治疗计划系统。

VMAT=volumetric modulated arc therapy=容积调强弧形治疗; V_x =正常组织接受 x Gy 照射体积占总体积百分比。

本刊编辑部