

多中心食管鳞状细胞癌提高三维放疗剂量 临床疗效分析

——3JECROG R-03

赵晶晶¹ 章文成¹ 张华雷¹ 韩炜明² 王鑫² 李晨² 陈俊强³ 王晓敏⁴ 赵一电⁴
乔学英⁵ 周志国⁵ 韩春⁵ 祝淑钗⁵ 沈文斌⁵ 王澜⁵ 葛小林⁶ 孙新臣⁶ 张开贤⁷
胡苗苗⁷ 李苓⁷ 郝崇礼⁷ 李高峰⁸ 徐勇刚⁸ 王雅棣⁹ 路娜⁹ 刘妙玲¹⁰ 郝帅¹⁰
肖泽芬² 庞青松¹ 王平¹

¹天津医科大学肿瘤医院放疗科/国家肿瘤临床医学研究中心/天津市肿瘤防治重点实验室/天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 300060; ²国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科 100021; ³福建省肿瘤医院/福建医科大学附属肿瘤医院放疗科, 福州 350014; ⁴河南安阳肿瘤医院放疗科 455000; ⁵河北医科大学第四医院放疗科, 石家庄 050011; ⁶江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院放疗科 210029; ⁷滕州市中心人民医院肿瘤综合科 277599; ⁸国家老年医学中心/北京医院放疗科, 北京 100730; ⁹中国人民解放军原陆军总医院放疗科, 北京 100700; ¹⁰河北大学附属医院放疗科, 保定 071000

通信作者: 肖泽芬, Email: Xiaozefen@sina.com; 庞青松, Email: pangqingsong@tjmuch.com; 王平, Email: wangping@tjmuch.com

【摘要】 目的 比较食管鳞状细胞癌根治性放疗不同放疗剂量对生存的影响, 并探讨预后影响因素。**方法** 回顾性分析 2002-2016 年中国 10 所医疗中心 2 344 例接受根治性放疗/化疗的食管鳞状细胞癌患者临床资料, 经 1:2 倾向性评分配比 (PSM), 根据放疗剂量分为低剂量组 (EQD_{2Gy} < 60 Gy) 303 例, 高剂量组 (EQD_{2Gy} ≥ 60 Gy) 606 例。Kaplan-Meier 法生存分析, Cox 模型多因素预后分析。**结果** 中位随访时间为 59.6 个月。经 PSM 配比后, 低剂量组和高剂量组的 1、3、5 年总生存率分别为 66.5%、34.7%、27.2% 和 72.9%、41.7%、34.7% (P=0.018), 无进展生存率分别为 52.2%、27.2%、23.1% 和 58.3%、38.1%、33.9% (P=0.001)。单因素结果显示颈段/胸上段食管癌、临床分期早、无区域淋巴结转移、病变长度短、采用 IMRT 技术、接受同步化疗、EQD_{2Gy} ≥ 60 Gy 为总生存获益因素 (均 P < 0.05)。多因素结果显示肿瘤部位、有无区域淋巴结转移、是否接受同步化疗以及 EQD_{2Gy} 是影响总生存的重要因素 (均 P < 0.05)。**结论** 局部晚期食管鳞状细胞癌患者应用三维适形或调强放疗 EQD_{2Gy} ≥ 60 Gy 时生存获益。

【关键词】 食管肿瘤/三维放射疗法; 鳞状细胞癌; 放射剂量; 预后

DOI: 10.3760/ema.j.cn113030-20191014-00417

Clinical efficacy of dose escalation in 3-dimensional radiotherapy for patients with esophageal squamous cell carcinoma-multicenter retrospective analysis (3JECROG R-03)

Zhao Jingjing¹, Zhang Wencheng¹, Zhang Hualei¹, Han Weiming², Wang Xin², Li Chen², Chen Junqiang³, Wang Xiaomin⁴, Zhao Yidian⁴, Qiao Xueying⁵, Zhou Zhiguo⁵, Han Chun⁵, Zhu Shuchai⁵, Shen Wenbin⁵, Wang Lan⁵, Ge Xiaolin⁶, Sun Xinchun⁶, Zhang Kaixian⁷, Hu Miaomiao⁷, Li Ling⁷, Hao Chongli⁷, Li Gaofeng⁸, Xu Yonggang⁸, Wang Yadi⁹, Lu Na⁹, Liu Miaoling¹⁰, Qie Shuai¹⁰, Xiao Zefen², Pang Qingsong¹, Wang Ping¹

¹Department of Radiation Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tian Jin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; ²Department of Radiation Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; ³Department of Radiation Oncology, Fujian Cancer Hospital/Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China; ⁴Department of Radiation Oncology, Anyang Cancer Hospital, Anyang 455000, China; ⁵Department of Radiation Oncology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; ⁶Department of Radiation

Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ⁷Department of Oncology, Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277599, China; ⁸Department of Radiation Oncology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China; ⁹Department of Radiation Oncology, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China; ¹⁰Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China
Corresponding authors: Xiao Zefen, Email: Xiaozefen@sina.com; Pang Qingsong, Email: pangqingsong@tjmuch.com; Wang Ping, Email: wangping@tjmuch.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of definitive radiotherapy with different doses on overall survival (OS) and identify the prognostic factors of patients with non-metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** Clinical data of 2 344 ESCC patients treated with definitive radiotherapy (RT) alone or chemoradiotherapy from 2002 to 2016 in 10 hospitals were collected and analyzed retrospectively. After the propensity score matching (PSM) (1 to 2 ratio), all patients were divided into the low-dose group (equivalent dose in 2 Gy fractions, EQD_{2Gy}<60 Gy; n=303) and high-dose group (EQD_{2Gy}≥60 Gy; n=606) based on the dose of radiation. Survival analysis was conducted by Kaplan-Meier method. Multivariate prognostic analysis was performed by Cox's regression model. **Results** The median follow-up time was 59.6 months. After the PSM, the 1-, 3- and 5-year overall survival (OS) rate was 66.5%, 34.7%, 27.2% in the low-dose group, 72.9%, 41.7% and 34.7% in the high-dose group, respectively (P=0.018). The 1-, 3- and 5-year progression-free survival rate was 52.2%, 27.2%, 23.1% in the low-dose group, 58.3%, 38.1% and 33.9% in the high-dose group, respectively (P=0.001). The outcomes of univariate analysis indicated that cervical/upper esophagus location, early (stage II) AJCC clinical stage, node negative status, tumor length ≤5 cm, receiving intensity-modulated radiation therapy (IMRT), receiving concurrent chemotherapy and EQD_{2Gy} ≥60 Gy were closely associated with better OS (all P<0.05). Multivariable analysis demonstrated that tumor location, regional lymph node metastasis, concurrent chemotherapy and EQD_{2Gy} were the independent prognostic factors for OS (all P<0.05). **Conclusion** Three-dimensional conformal or IMRT with EQD_{2Gy} ≥60 Gy yields favorable survival outcomes for patients with locally advanced ESCC.

【Key words】 Esophageal neoplasm/radiotherapy; Squamous cell carcinoma; Radiation dose; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20191014-00417

食管癌是中国最常见的恶性肿瘤之一,发病率在所有恶性肿瘤中排第 6 位,死亡率第 4 位^[1]。食管癌因早期症状隐匿,初诊以中晚期居多。基于 RTOG 85-01^[2]和 RTOG 9405 研究^[3],NCCN 指南推荐,对于不可手术切除的食管癌(包括鳞状细胞癌和腺癌),标准治疗方式为根治性同步放化疗,放疗剂量推荐 50.0~50.4 Gy。然而中国食管癌与欧美国家相比,在病理类型、生物学行为等方面大有不同,导致治疗模式及预后有较大差异^[4-5]。其中对于食管癌根治性放疗剂量,国内外争议较大^[3,6-12]。本研究回顾性分析了由泛京津冀食管肿瘤多中心专业协作组(3JECROG)提供的食管鳞状细胞癌患者的临床资料,旨在比较接受不同放疗剂量的食管鳞状细胞癌患者的生存情况,以为食管癌的临床治疗提供参考依据。

资料与方法

1. 纳入标准:(1)年龄 ≥18 岁;(2)病理证实为鳞状细胞癌的食管或食管胃交界癌;(3)依据 2002 年第六版国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会分期标准,临床分期为任何 T、N 分期和 M_{0-1b} 期,其中 M_{1b} 期仅包括锁骨上和腹腔干区域淋巴结转移;(4)肿瘤不可手术切除或自身原因拒绝手术的食管

癌患者;(5)首程治疗采用三维适形放疗(three-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)、调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)或 3DCRT、IMRT 为基础的同步放化疗治疗;(6)放疗 2 Gy/次等效剂量(equivalent dose in 2 Gy fractions, EQD_{2Gy}) ≥50 Gy 且 ≤66 Gy;(7) KPS 评分 ≥70 分;(8)临床资料完整,存活患者随访时间 >3 个月。

2. 一般临床资料:数据来源于 2002 年 1 月至 2016 年 12 月全国 10 所医疗中心的食管癌放疗数据库 2 762 例患者,其中符合纳入标准的患者共 2 344 例。根据放疗剂量的不同分为低剂量组(EQD_{2Gy}<60 Gy)303 例和高剂量组(EQD_{2Gy}≥60 Gy)2 041 例,两组中位 EQD_{2Gy} 分别为 56 Gy 和 60 Gy。为排除临床混杂因素的干扰,使低剂量组与高剂量组患者的一般临床资料更具可比性,将两组患者的性别、年龄、TNM 分期、肿瘤部位、放疗方式、是否接受同步化疗、是否接受巩固化疗等变量资料进行 1:2 的倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)。经 PSM 后最终纳入 909 例患者,其中低剂量组(EQD_{2Gy}<60 Gy)303 例,高剂量组(EQD_{2Gy}≥60 Gy)606 例,两组中位 EQD_{2Gy} 分别为 56 Gy 和

表 1 2 344 例食管癌患者倾向性评分分配比(PSM)前后临床资料分布与比较[例(%)]

项目	PSM 配比前		P 值	PSM 配比后		P 值
	<60 Gy	≥60 Gy		<60 Gy	≥60 Gy	
例数	303	2 041		303	606	
性别			0.184			0.526
男	217(71.6)	1 384(67.8)		217(71.6)	446(73.6)	
女	86(28.4)	657(32.2)		86(28.4)	160(26.4)	
年龄			0.422			0.923
<70 岁	190(62.7)	1 328(65.1)		190(62.7)	378(62.4)	
≥70 岁	113(37.3)	713(34.9)		113(37.3)	228(37.6)	
肿瘤部位			<0.001			0.965
颈段/胸上段	76(25.1)	698(34.2)		76(25.1)	155(25.6)	
胸中段	135(44.6)	944(46.3)		135(44.6)	272(44.9)	
胸下段/食管胃交界	92(30.4)	399(19.5)		92(30.4)	179(29.5)	
TNM 分期			0.004			0.643
I 期	0(0.0)	20(1.0)		0(0.0)	0(0.0)	
II 期	67(22.1)	533(26.1)		67(22.1)	126(20.8)	
III 期	147(48.5)	1 058(51.8)		147(48.5)	314(51.8)	
IV 期	89(29.4)	430(21.1)		89(29.4)	166(27.4)	
T 分期			0.233			0.725
T ₁ +T ₂ 期	51(16.8)	381(18.7)		51(16.8)	90(14.9)	
T ₃ 期	123(40.6)	726(35.6)		123(40.6)	248(40.9)	
T ₄ 期	129(42.6)	934(45.8)		129(42.6)	268(44.2)	
N 分期			0.040			0.676
N ₀ 期	82(27.1)	673(33.0)		82(27.1)	172(28.4)	
N ₁ 期	221(72.9)	1 368(67.0)		221(72.9)	434(71.6)	
病变长度			0.003			0.091
≤5 cm	145(47.9)	1 164(57.0)		145(47.9)	326(53.8)	
>5 cm	158(52.1)	877(43.0)		158(52.1)	280(46.2)	
放疗方式			0.630			0.851
3DCRT	147(48.5)	960(47.0)		147(48.5)	298(49.2)	
IMRT	156(51.5)	1 081(53.0)		156(51.5)	308(50.8)	
同步化疗			0.068			0.940
无	180(59.4)	1 067(52.3)		180(59.4)	357(58.9)	
有	114(37.6)	903(44.2)		114(37.6)	233(38.4)	
未记录	9(3.0)	71(3.5)		9(3.0)	16(2.6)	
巩固化疗			0.336			0.956
无	250(82.5)	1 609(78.8)		250(82.5)	503(83.0)	
有	44(14.5)	361(17.7)		44(14.5)	87(14.4)	
未记录	9(3.0)	71(3.5)		9(3.0)	16(2.6)	
年龄[岁,M(范围)]	66(35~90)	65(30~90)		66(35~90)	65(30~87)	
EQD _{2Gy} [Gy,M(范围)]	56(50~60)	60(60~66)		56(50~60)	60(60~66)	

注:3DCRT 为三维适形放疗;IMRT 为调强放疗;M 为中位数;EQD_{2Gy} 为 2 Gy/次生物等效剂量

60 Gy。两组患者各项临床基本资料比较均无统计学差异(均 $P>0.05$)。全组患者匹配前后的临床资料详见表 1。

3. 观察指标及失败模式定义:首要观察终点为不同放疗剂量组患者 1、3、5 年的生存(overall survival, OS)情况,次要观察终点为 1、3、5 年的无进展生存(progression-free survival, PFS)情况。失败模式定义为:(1)局部复发为原发灶复发或进展;(2)

区域复发为区域淋巴结复发;(3)局部区域复发为原发灶和/或区域淋巴结复发或进展;(4)远处转移:血行播散至远处器官或组织,以及非区域淋巴结转移。

4. 统计方法:采用 R 软件 3.6.1 对两组患者按照 1:2 比例进行 PSM 配比。采用 SPSS 24.0 软件进行 *Kaplan-Meier* 法生存分析,使用 *log-rank* 检验进行单因素预后分析,*Cox* 回归模型进行多因素预后分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 全组患者生存情况:中位随访时间为 59.6 个月(1.5~141.2 个月)。全组 2 344 例患者 1、3、5 年 OS 率和 PFS 率分别为 73.1%、41.0%、33.2% 和 60.1%、36.8%、32.0%,中位 OS 和中位 PFS 分别为 24.3 和 17.9 个月。

2. PSM 后不同放疗剂量组间生存比较:经 PSM 后,共有 909 例患者纳入分析,根据放疗剂量的不同分为低剂量组(EQD_{2Gy}<60 Gy)303 例,高剂量组(EQD_{2Gy}≥60 Gy)606 例。两组患者在性别、年龄、肿瘤部位、TNM 分期、T 分期、N 分期、病变长度、放疗方式、是否接受同步化疗、是否接受巩固化疗方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表 1)。909 例患者 1、3、5 年 OS 率和 PFS 率分别为 70.8%、

39.4%、32.4% 和 56.3%、34.6%、30.4%,中位 OS 和中位 PFS 分别为 22.1 和 15.2 个月。低剂量组和高剂量组的 1、3、5 年 OS 率分别为 66.5%、34.7%、27.2% 和 72.9%、41.7%、34.7%,PFS 率分别为 52.2%、27.2%、23.1% 和 58.3%、38.1%、33.9%,无局部区域复发生存(local-regional failure-free survival, LRFFS)率分别为 66.4%、43.8%、41.4% 和 69.5%、53.3%、49.7%,无远处转移生存(distant

metastasis-free survival, DMFS) 率分别为 76.3%、64.5%、59.4% 和 82.8%、72.4%、68.5%，高剂量组均明显优于低剂量组 ($P = 0.018$ 、 0.001 、 0.025 、 0.010 ，图 1)。

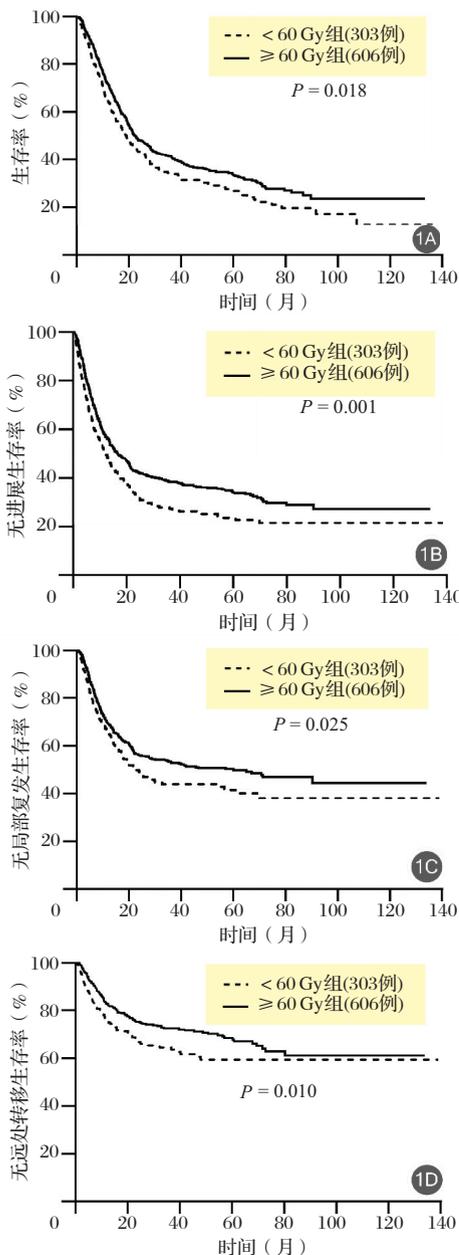


图 1 909 例食管癌患者不同放疗剂量生存曲线比较(1A 为总生存曲线;1B 为无进展生存曲线;1C 为无局部区域复发生存曲线;1D 为无远处转移生存曲线)

3. 预后因素分析:单因素结果显示,颈段/胸上段食管癌、临床分期早、无区域淋巴结转移、病变长度短、采用 IMRT 技术、接受同步化疗、EQD_{2Gy} ≥ 60 Gy 为生存获益因素。将以上相关指标纳入 Cox 回归模型进行多因素分析,结果显示肿瘤部位、有无区域淋巴结转移、是否接受同步化疗以及 EQD_{2Gy} 是影响生存的独立预后因素。单因素和多因素结果均

显示 EQD_{2Gy} ≥ 60 Gy 可提高生存率 ($P = 0.009$, $HR = 0.797$, $95\%CI$ 为 $0.672 \sim 0.945$), 详见表 2。

4. 放疗相关急性不良反应:高剂量组患者 ≥ 2 级放射性食管炎发生率显著高于低剂量组 (52.2% : 36.9%, $P = 0.022$), 但两组患者 ≥ 3 级放射性食管炎发生率均较低, 分别为 3.8% 和 6.2% ($P = 0.381$)。高剂量组与低剂量组患者放疗期间 ≥ 2 级放射性肺炎的发生率分别为 6.9% 与 10.8% ($P = 0.274$), ≥ 2 级骨髓抑制发生率分别为 31.6% 与 34.3% ($P = 0.532$); 且两组患者严重 (≥ 3 级) 放射性肺炎及骨髓抑制发生率相近 ($P = 0.078$, 0.847)。

5. 失败模式及死因分析:截至末次随访,909 例患者中共 592 例 (65.1%) 患者出现疾病进展, 局部复发 298 例 (32.8%), 区域复发 127 例 (14.0%), 局部区域复发 407 例 (44.8%), 远处转移 238 例 (26.2%)。两组患者失败模式对比分析, 高剂量组患者区域复发率显著低于低剂量组 ($P = 0.030$), 且有降低局部区域复发 ($P = 0.238$) 及远处转移 ($P = 0.088$) 的趋势, 详见表 3。共 594 例患者 (65.3%) 死亡, 其中 534 例 (89.9%) 死于肿瘤, 36 例 (6.1%) 死于合并症, 15 例 (2.5%) 死于治疗后合并症, 4 例 (0.7%) 死于意外, 5 例 (0.8%) 死因不明。低剂量组患者死于肿瘤比例 (62.0%) 较高剂量组 (57.1%) 增加, 而死于治疗后合并症患者比例 (1.5%) 与高剂量组 (2.0%) 相比无明显差异。

讨 论

中国是世界上食管癌高发地区, 也是食管癌死亡率最高的国家之一^[13]。在中国, 90% 以上食管癌为鳞状细胞癌, 而北美和欧洲国家以腺癌居多, 两种不同病理类型的食管癌在流行病学、放疗敏感性、复发模式、预后及其他生物学行为等方面有很大不同^[4-5]。NCCN 指南推荐, 对于不可手术的食管癌 (包括鳞状细胞癌和腺癌) 标准治疗模式为同步放化疗, 放疗剂量为 50.0~50.4 Gy。同样, ESMO 指南也推荐食管癌根治性放疗剂量为 50.4 Gy, 但对于食管鳞状细胞癌, 指南指出在 IMRT 等先进的放疗技术的支持下, 放疗剂量可达 60 Gy。

然而, 食管癌行标准剂量放疗的结果并不尽如人意, 约有 50% 的患者放疗后出现局部进展, 表明 50.4 Gy 的放疗剂量可能不足以实现良好的局部控制^[14]。此外, 随着三维放疗时代的到来, 3DCRT、IMRT、同步整合加量调强放疗、容积旋转调强放疗等放疗技术已广泛应用, 实现了肿瘤组织获得足够

表 2 909 例食管癌患者倾向性评分分配比后的预后影响因素分析

因素	中位生存期 (月)	单因素分析			多因素分析		
		HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
性别							
男	21.1	1			-	-	-
女	26.9	0.885	0.737~1.063	0.191	-	-	-
年龄							
<70 岁	21.9	1			-	-	-
≥70 岁	22.7	1.069	0.907~1.260	0.428	-	-	-
肿瘤部位							
颈段/胸上段	33.2	1			1		
胸中段	21.6	1.456	1.181~1.796	<0.001	1.406	1.136~1.741	0.002
胸下段/食管胃交界	20.8	1.449	1.156~1.817	0.001	1.463	1.158~1.847	0.001
TNM 分期							
II 期	49.3	1			1		
III+IV 期	20.7	1.558	1.251~1.940	<0.001	1.341	1.038~1.733	0.025
T 分期							
T ₁ -T ₂ 期	28.9	1			-	-	-
T ₃ -T ₄ 期	22.0	1.119	0.887~1.411	0.342	-	-	-
N 分期							
N ₀ 期	41.1	1			1		
N ₁ 期	20.2	1.463	1.210~1.769	<0.001	1.297	1.041~1.617	0.021
病变长度							
≤5 cm	24.2	1			1		
>5 cm	20.1	1.188	1.011~1.395	0.036	1.040	0.879~1.230	0.648
放疗方式							
3DCRT	21.9	1			1		
IMRT	22.7	0.837	0.711~0.986	0.033	0.915	0.769~1.090	0.320
同步化疗							
无	20.9	1			1		
有	23.5	0.810	0.682~0.961	0.016	0.812	0.679~0.970	0.022
未记录	27.8	0.784	0.468~1.314	0.356	0.812	0.477~1.385	0.445
巩固化疗							
无	21.8	1			-	-	-
有	26.2	0.803	0.628~1.027	0.080	-	-	-
未记录	27.8	0.823	0.492~1.377	0.458	-	-	-
EQD _{2Gy}							
<60 Gy	19.9	1			1		
≥60 Gy	23.5	0.815	0.688~0.966	0.018	0.797	0.672~0.945	0.009

注:3DCRT 为三维适形放疗;IMRT 为调强放疗;EQD_{2Gy} 为 2 Gy/次生物等效剂量

表 3 909 例食管癌患者倾向性评分分配比后的不同失败模式比较[例(%)]

项目	例数 (909 例)	<60 Gy (303 例)	≥60 Gy (606 例)	P 值
复发/转移	592(65.1)	212(70.0)	380(62.7)	0.030
局部复发	298(32.8)	96(31.7)	202(33.3)	0.617
区域复发	127(14.0)	53(17.5)	74(12.2)	0.030
局部区域复发	407(44.8)	144(47.5)	263(43.4)	0.238
远处转移	238(26.2)	90(29.7)	148(24.4)	0.088

剂量,而正常组织得到最大保护^[15-16]。有研究表

明,在现代放疗技术的支持下,增加放疗剂量可提高局部控制率,甚或提高远期生存率^[7-12]。但国内外关于食管癌行根治性放疗的最佳剂量尚无确切定论。本研究回顾性分析了中国京津冀地区 10 家医疗中心接受根治性放化疗/放疗的 2 344 例食管鳞状细胞癌患者临床资料,探讨了放疗剂量与生存的关系。为排除混杂因素的干扰,对入组患者进行配对分析,研究显示,提高三维放疗剂量可显著改善生存,多因素结果也验证了放疗剂量是影响生存的独立因素。

显然,本研究结论与 RTOG 9405 研究^[3]结果不尽相同。RTOG 9405 研究认为与标准放疗剂量(50.4 Gy)相比,提高放疗剂量(64.8 Gy)对于食管癌的局部控制率和生存均无明显获益,而治疗相关死亡率有所增加。但 RTOG 9405 研究是在二维放疗时代进行的,且入组患者中包括了食管鳞状细胞癌(85.8%)和腺癌(14.2%),早期(I-II_B期)患者占较大比例,两组患者靶区范围也有所不同,此外,高剂量

组中 11 例治疗相关死亡中有 7 例是在放疗剂量未达 50.4 Gy 时发生的,因此对于研究结果须客观评价。Brower 等^[6]的研究应用现代放疗技术,回顾性分析了国家癌症数据库(NCDB)中 6 854 名接受根治性同步化疗的食管癌患者,结果认为 50.0~50.4 Gy 和>50.4 Gy 两组患者生存率无明显差异,且亚组分析显示提高放疗剂量对于鳞状细胞癌和接受调强放疗的患者同样无明显生存获益。

本研究入组患者病理类型均为食管鳞状细胞癌。有研究发现,与腺癌相比,食管鳞状细胞癌局部

复发率更高,预后更差^[17-20]。考虑到鳞状细胞癌放射敏感性高,因此认为食管鳞状细胞癌更有可能从高放疗剂量中获益^[21]。He 等^[9]认为增加放疗剂量(>50.4 Gy)可提高食管鳞状细胞癌患者局部控制率,且不良反应可接受,但无生存优势。而近年来有关食管鳞状细胞癌放疗剂量的研究结果显示,在现代放疗技术的支持下,提高放疗剂量可改善生存^[7-8,10,12]。Song 等^[11]的 Meta 分析纳入了 28 篇有关食管癌接受常规放疗剂量 50~54 Gy 及 27 篇接受 ≥60 Gy 的高放疗剂量文献,研究显示高剂量组 5 年 OS 率提高($P=0.064$),且放疗不良反应可耐受,亚组分析表明对于食管鳞状细胞癌,高剂量生存优势依然存在。这与本研究结果基本一致。同时本研究显示提高放疗剂量,PFS、LRFFS、DMFS 也明显改善;但高剂量组中位放疗剂量(60 Gy)与低剂量组(56 Gy)相差不大,这可能是局部控制率未见明显提高的重要原因。

分析两组放疗相关急性不良反应,高剂量组仅放射性食管炎发生率较高,但放射性肺炎、骨髓抑制及严重放射性食管炎发生率与低剂量组相比,无明显统计学差异。对比两组死亡原因,低剂量组患者死于肿瘤比例明显增加,而两组患者死于治疗后合并症比例并无太大差异。这表明,在三维放疗技术的支持下,EQD_{2Gy} ≥60 Gy 更有利于疾病控制且治疗不良反应可接受,但也不能盲目追求高剂量优势。

本研究为回顾性研究,具有一定的局限性。首先,混杂因素较多,为提高不同剂量组间的平衡性,本研究采用了 PSM,但仍不能完全排除其他影响预后因素的干扰,如化疗方案选择、放射治疗射野方式的差异等。其次,不良反应和剂量分布资料不完整,本研究仅评估了数据库中可查及的放疗期间不良反应发生率(放射性食管炎及放射性肺炎可查及资料有效率为 53.1%,骨髓抑制为 96.9%),所得结果可能存在偏倚。因此,本研究结果仍需要更大规模前瞻性随机对照试验。目前,中国有两项正在进行的 III 期临床试验(NCT01937208, NCT03790553),探讨对于不可手术的食管癌患者行 IMRT 同步化疗时,提高放疗剂量(60.0~61.2 Gy 对比 50.0~50.4 Gy)是否可以带来生存获益。

综上所述,通过多中心大样本回顾性分析结果显示,在三维放疗技术的支持下,局部晚期食管鳞状细胞癌患者行根治性放化疗/放疗,放疗剂量 ≥60 Gy 时生存获益。但此结论仍需前瞻性随机对照研究或等待已有前瞻性研究结果证实。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 赵晶晶负责研究实施、论文撰写;章文成负责研究指导、核对;赵晶晶负责设计研究方案,研究实施及论文撰写;肖泽芬、庞青松、王平提出研究思路及论文修改;其余人参与研究

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [2] 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. DOI: 10.1001/jama.281.17.1623.
- [3] Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1167-1174. DOI: 10.1200/jco.2002.20.5.1167.
- [4] Domper-Arnal MJ, Ferrandez-Arenas Á, Lanas-Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26): 7933-7943. DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7933.
- [5] Song Y, Li L, Ou Y, et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer [J]. Nature, 2014, 509(7498): 91-95. DOI: 10.1038/nature13176.
- [6] Brower JV, Chen S, Bassetti MF, et al. Radiation dose escalation in esophageal cancer revisited: a contemporary analysis of the national cancer data base, 2004 to 2012 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 96(5): 985-993. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.016.
- [7] Chang CL, Tsai HC, Lin WC, et al. Dose escalation intensity-modulated radiotherapy-based concurrent chemoradiotherapy is effective for advanced-stage thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Radiother Oncol, 2017, 125(1): 73-79. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.08.025.
- [8] Chen CY, Li CC, Chien CR. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis [J]. Radiother Oncol, 2016, 120(1): 136-139. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.042.
- [9] He L, Allen PK, Potter A, et al. Re-evaluating the optimal radiation dose for definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(9): 1398-1405. DOI: 10.1097/jto.000000000000267.
- [10] Ren X, Wang L, Han C, et al. Retrospective analysis of safety profile of high-dose concurrent chemoradiotherapy for patients with oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Radiother Oncol, 2018, 129(2): 293-299. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.09.006.
- [11] Song T, Liang XD, Fang M, et al. High-dose versus conventional-dose irradiation in cisplatin-based definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and pooled analysis [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(10): 1157-1169. DOI: 10.1586/14737140.2015.1074041. Epub 2015 Aug 3.
- [12] 任雪姣, 王澜, 韩春, 等. 食管癌同期放化疗不同放疗剂量远期疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(9): 1006-1011. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.09.006.
Ren XJ, Wang L, Han C, et al. Long-term efficacy of concurrent chemoradiotherapy at different radiotherapy doses in treatment of esophageal carcinoma [J]. Chin J Radiat Oncol, 2017, 26(9): 1006-1011. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.09.

- 006.
- [13] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10. 3322/caac. 21492.
- [14] Welsh J, Settle SH, Amini A, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation [J]. Cancer, 2012, 118(10): 2632-2640. DOI: 10. 1002/cncr. 26586.
- [15] Nicolini G, Ghosh-Laskar S, Shrivastava SK, et al. Volumetric modulation arc radiotherapy with flattening filter-free beams compared with static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for advanced esophageal cancer: a feasibility study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(2): 553-560. DOI: 10. 1016/j. ijrobp. 2011. 12. 041.
- [16] 王鑫, 王澜, 陈俊强, 等. 多中心食管鳞状细胞癌根治性三维放疗的预后分析——3JECROG R-01 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(11): 959-964. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1004-4221. 2018. 11. 002.
Wang X, Wang L, Chen JQ, et al. Prognostic analysis of definitive three-dimensional radiotherapy for non-surgically resectable esophageal squamous cell carcinoma: a multi-center retrospective study (3JECROG R-01) [J]. Chin J Radiat Oncol, 2018, 27(11): 959-964. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1004-4221. 2018. 11. 002.
- [17] Bollschweiler E, Metzger R, Drebber U, et al. Histological type of esophageal cancer might affect response to neo-adjuvant radiochemotherapy and subsequent prognosis [J]. Ann Oncol, 2009, 20(2): 231-238. DOI: 10. 1093/annonc/mdn622.
- [18] Gertler R, Stein HJ, Langer R, et al. Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: evaluation of the New Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Cancer Committee staging system [J]. Ann Surg, 2011, 253 (4): 689-698. DOI: 10. 1097/SLA. 0b013e31821111b5.
- [19] Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? [J]. Semin Radiat Oncol, 2007, 17 (1): 38-44. DOI: 10. 1016/j. semradonc. 2006. 09. 007.
- [20] Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world [J]. Ann Surg, 2001, 234(3): 360-367, 368-369. DOI: 10. 1097/0000658-200109000-00010.
- [21] Bollschweiler E, Holscher AH, Metzger R. Histologic tumor type and the rate of complete response after neoadjuvant therapy for esophageal cancer [J]. Future Oncol, 2010, 6(1): 25-35. DOI: 10. 2217/fon. 09. 133.

(收稿日期: 2019-10-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

论文作者署名和作者单位的基本要求

1. 作者署名:《中华医学会系列杂志论文作者署名规范》中明确规定,论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

2. 通信作者:每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床床随机对照研究,如主要责任人确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。集体作者成员姓名可在文末与参考文献之间列出所有参与研究人员名单和单位,编排格式如:“×××组成员”冒号后依次排参加协作组各单位的名称,单位名称后括号内列出参加者姓名,文末无标点。

3. 同等贡献作者:不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。确需著录同等贡献作者时,可在作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需注册其单位,以 1、2、3、4……顺序标注。同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

4. 致谢:对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予致谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

5. 作者单位:著录作者单位全称(以投稿单位信函公章为准),并标注到二级单位(科室),包括所在省、自治区、城市名(省会城市可以略去省名)和邮政编码。凡以“中国人民解放军”开头的单位名称,“中国人民”字样可以省略;军区总医院和军医大学名称可以进一步省略“解放军”字样。省会及名城的医院和所有医学院校均不加省名。省、自治区等行政区划名要写全称。与国外人员共同研究完成的论文,应共同署名,并在文内注明研究进行及完成的单位名称。外国作者姓名及单位应标注原文。