

302 例老年食管癌患者生存时间影响因素分析



刘晶晶¹, 刘漪珊³, 朱磊¹, 鲁嘉驹¹, 师将¹, 薛鸿¹, 岳翰逊¹, 刘健²

1. 兰州大学第一临床医学院(兰州 730000)
2. 兰州大学第一医院 重症医学科(兰州 730000)
3. 中山大学医学院(中山 528400)

【摘要】 目的 回顾性分析探索影响老年食管癌患者生存时间的可能因素,为老年食管癌患者的防治提供临床证据。方法 回顾性分析 2012 年 1 月至 2016 年 10 月在兰州大学第一医院、甘肃省肿瘤医院入院治疗 302 例食管癌患者的资料,并完成随访,收集患者生存时间,采用 Kaplan-Meier 法对生存时间进行估计并进行单因素分析,生存曲线用 log-Rank 进行检验,在单因素分析后对生存时间有意义的因素进行 Cox 比例风险模型的多因素分析。结果 根据纳入排除标准,最终收集 302 例符合条件的患者,男 231 例、女 71 例,平均年龄(66.0±6.0)岁。①单因素分析显示,患者年龄、肿瘤分期、肿瘤部位、KPS 评分,以及治疗方式均为预后相关因素($P<0.05$);②Cox 比例风险多因素分析显示,患者年龄以及治疗方式是影响食管癌患者预后的独立因素($P<0.05$)。③年龄 ≤ 70 岁的患者预后优于 >70 岁的患者,单纯化疗与单纯手术生存情况远优于单纯放疗。结论 年龄、治疗方式是老年食管癌患者生存时间的独立预后因素,老年食管癌患者的治疗依旧需要前瞻性研究予以论证。

【关键词】 老年;食管癌;生存时间;影响因素;治疗

Analysis of the survival time in 302 elderly patients with esophageal cancer

LIU Jingjing¹, LIU Yishan³, ZHU Lei¹, LU Jiaju¹, SHI Jiang¹, XUE Hong¹, YUE Hanxun¹, LIU Jian²

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
2. Department of ICU, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 73000, P.R.China
3. Clinical Medical College of Zhongshan University, Zhongshan, 528400, P.R.China

Corresponding author: LIU Jian, Email: medecinliu@sina.com

【Abstract】 Objective Retrospectively analyze the possible factors which influence the survival time of elderly patients with esophageal cancer, and provide clinical evidence for the prevention and treatment of elderly patients with esophageal cancer. **Methods** We retrospectively analyzed the data of patients with esophageal cancer in between January 2012 and October 2016 in the First Hospital of Lanzhou University, Gansu Province Tumor Hospital, completed the follow-up, collected patients survival time. Kaplan-Meier method was used to estimated and analyzed the single factor, survival curve with Log-Rank test, The Cox regression model was used for multivariate prognostic analysis. **Results** According to the inclusion exclusion criteria, 302 cases were eventually collected, 231 males and 71 females, with an average age of 66.0±6.0 years. The univariate analysis showed that the age, tumor stage, tumor site, KPS score, and treatment were prognostic factors ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the patient age and treatment were independent factors for overall survival (OS) and progress-free survival(PFS) ($P<0.05$). The OS and PFS of patients with ≤ 70 years were better than those of patient more than 70 years. Chemotherapy alone and surgery alone survival situation was better than radiotherapy alone. **Conclusion** Age and treatment are independent prognostic factors in elderly patients with esophageal cancer survival time, the treatment of elderly patients with esophageal cancer still needs prospective studies to demonstrate.

【Key words】 Elderly; esophageal cancer; survival time; factorstreatment; \$keyword.keyword_en

食管癌是高发的消化道恶性肿瘤之一,死亡率居全球第6位^[1-2],在我国恶性肿瘤死亡率中位居第4位^[3],尽管随着医疗技术的进步,针对食管癌的研究越来越精准,但是无论在发达国家还是发展中国家,对于食管癌的治疗现状依旧不尽人意,并且发病趋势越来越老龄化,在75~80岁之间达到发病高峰^[4]。大量证据推荐以手术为基础的新辅助放疗或根治性同步放化疗做为目前中晚期食管癌的主要治疗方式^[5]。对于老年患者而言,各项机能已远不如年轻患者,上述治疗方式是否完全适合老年患者依旧需要探索讨论。患者治疗后的生存预后是评价治疗效果的重要指标,其又与各种因素相关,本研究通过对老年食管癌患者进行回顾性分析,研究影响老年患者预后生存的主要因素,以及分析目前临床上针对老年患者的不同治疗方式选择的现状和治疗效果的对比。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2012年1月至2016年10月在兰州大学第一医院、甘肃省肿瘤医院入院的食管癌患者,包括患者基本信息、临床分期、肿瘤部位、治疗方式,并随访收集患者总生存期(overall survival, OS)及肿瘤无进展生存期(progress-free survival, PFS)。

1.1.2 纳入排除标准 (1)纳入患者的患者资料均完整,能够获得研究所需的基本信息;(2)所有患者均临床确诊为食管鳞癌,据国际抗癌联盟-美国癌症联合会(UICC-AJCC)推出的第7版食管癌TNM分期^[6],根据患者入院的内镜检查,病理活检及相关影像学检查确诊为食管鳞状细胞癌患者;(3)至随访结束或死亡,所有患者均只接受单纯放疗或单纯化疗或单纯手术治疗;(4)患者年龄均 ≥ 60 岁,排除患有严重其他等器官疾病或患有其他恶性肿瘤的患者。

1.2 治疗方法

单纯放疗组根据患者情况行姑息性放疗、三维适形放疗或者普通二维放疗,所有放疗方式均避开骨髓照射。(1)姑息性放疗照射范围为长度超过病变两端各2~3cm左右,照射剂量为DT50~60 Gy/25~30次/5~6周;(2)二维普通照射:纵向超过病变3~4cm,横向外放1~2cm,照射剂量为DT30 Gy/15次;(3)三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT):通过CT重建患者肿瘤的三维结构,照射剂量根据具

体部位设定。

单纯化疗组根据患者情况进行全面分析后行适合患者的化疗方案,化疗药物不限。

单纯手术组行经右胸、腹正中、左颈三切口食管癌根治术(McKeown术:采用气管插管全身麻醉,经右侧胸第6肋间后外侧做胸壁切口,进胸后游离食管,再取平卧位取上腹部正中切口,游离胃,采用颈部胃-食管吻合),或在腔镜下行食管癌切除术,常规行二野淋巴结清扫术。

1.3 随访

采用电话或门诊复查形式对所有患者进行随访,随访内容包括基本信息(年龄、性别、户籍、入院生活质量)、诊断情况(肿瘤位置、肿瘤分期)、治疗情况(放疗、化疗、手术)。

随访日期截至2017年3月1日。总生存期(OS)为确诊日期或首次治疗开始日期至死亡日期或随访终止之间的时间;肿瘤无进展生存时间(PFS)定义为自患者入院起至患者出现肿瘤复发或远处转移或随访终止时间。

1.4 统计学分析

使用SPSS23.0统计软件进行统计分析,采用Kaplan-Meier法对生存率进行估计并进行单因素分析,生存曲线用log-rank进行检验,在单因素分析后对生存时间有意义的因素进行Cox比例风险模型的多因素分析。计数资料采用卡方检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访

按照纳入排除标准,共收集到302例符合条件的患者,随访时间为5~63个月,其中失访31例,失访率10.3%,男231例、女71例,平均年龄(66.0 \pm 6.0)岁,根据患者接受的治疗方式将患者分为三组,其中单纯化疗组86例,单纯手术组148例,单纯放疗组68例。三组患者基线资料对比见表1。可见三组患者在年龄、性别、生存质量卡氏评分(KPS)评分、以及肿瘤临床分期方面差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 生存预后的影响因素分析

2.2.1 总生存期 所有患者中位总生存期(OS)为20个月,采用Kaplan-meire法分别对可能影响食管癌患者总生存期的因素进行单因素分析(表2),将单因素分析中可能影响因素进行多因素Cox风险比例模型综合分析,分析结果显示:患者年龄、治疗方式是影响食管癌患者总生存期的主要因素

表 1 纳入患者一般特征 [n (%)]

临床资料		例数	单纯化疗 (n=86)	单纯手术 (n=148)	单纯放疗 (n=68)
		302	86 (28.5)	148 (49.0)	68 (22.5)
年龄	≤70 岁	172 (57.0)	51 (59.3)	96 (64.9)	25 (36.8)
	>70 岁	130 (43.0)	35 (40.7)	52 (35.1)	43 (63.2)
性别	男	231 (76.5)	74 (86.0)	125 (84.5)	32 (47.1)
	女	71 (23.5)	12 (14.0)	23 (15.5)	36 (52.9)
KPS 评分	<80	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (13.2)
	=80	159 (52.6)	46 (53.5)	77 (52.1)	36 (53.0)
	>80	134 (44.4)	40 (46.5)	71 (47.9)	23 (33.8)
户籍	城镇	130 (43.0)	39 (45.3)	65 (44.0)	26 (38.2)
	非城镇	172 (57.0)	47 (54.7)	83 (56.0)	42 (61.8)
临床分期	<Ⅲ 期	25 (8.3)	2 (2.3)	7 (4.7)	16 (23.4)
	Ⅲ 期	260 (86.1)	82 (95.4)	136 (91.9)	42 (61.8)
	Ⅳ 期	17 (5.6)	2 (2.3)	5 (3.4)	10 (14.8)
肿瘤部位	上段	66 (21.8)	15 (17.4)	29 (15.6)	22 (32.4)
	中段	198 (65.6)	57 (66.3)	101 (68.2)	40 (58.8)
	下段	38 (12.6)	14 (16.3)	18 (12.2)	6 (8.8)

表 2 食管癌患者 OS 及 PFS 的单因素分析

临床资料	例数	OS		PFS	
		中位生存时间 (95% CI)	P 值	中位生存时间 (95% CI)	P 值
年龄	≤70	27 (25.00, 29.02)	<0.05	17 (15.47, 18.53)	<0.05
	>70	19 (16.90, 21.11)		11 (9.81, 12.19)	
性别	男	25 (22.60, 27.40)	<0.05	16 (14.65, 17.35)	<0.05
	女	18 (13.61, 22.39)		11 (8.28, 13.718)	
KPS 评分	<80 分	14 (8.16, 19.85)	<0.05	8 (3.84, 12.16)	<0.05
	=80 分	21 (19.00, 23.03)		13 (10.92, 1.08)	
	>80 分	26 (23.20, 28.80)		17 (15.40, 18.60)	
户籍	城镇	23 (19.86, 26.15)	0.083	15 (12.41, 17.59)	0.15
	非城镇	22 (19.12, 24.88)		16 (13.73, 18.27)	
肿瘤分期	<Ⅲ 期	22 (14.80, 29.20)	<0.05	19 (13.86, 24.14)	<0.05
	Ⅲ 期	24 (21.72, 26.28)		16 (14.50, 17.50)	
	Ⅳ 期	10 (9.00, 11.04)		6 (4.46, 7.53)	
肿瘤位置	上段	21 (18.85, 23.15)	<0.05	12 (8.31, 15.69)	<0.05
	中段	22 (22.47, 27.53)		16 (13.91, 18.09)	
	下段	20 (17.80, 22.21)		12 (10.60, 13.44)	
治疗方法	单纯化疗	25 (20.70, 29.30)	<0.05	16 (13.67, 18.33)	<0.05
	单纯手术	26 (23.81, 28.20)		17 (15.52, 18.48)	
	单纯放疗	16 (12.08, 19.92)		8 (5.40, 10.61)	

($P < 0.05$), 分析结果见表 3。

2.2.2 无进展生存期 (PFS) 中位无进展生存期 (PFS) 为 14 个月, 并对影响患者无进展生存期的因素做相同分析 (表 2), 分析结果显示: 患者年龄、治疗方式依旧是影响患者无进展生存期的主要因素, 见表 4。

2.2.3 预后因素分组生存曲线 对食管癌患者生存预后独立影响因素分别作生存曲线比较, 并采用 log-rank 进行检验, 见图 1、图 2。

3 讨论

通过对 302 例食管癌患者生存时间与各影响因素之间的关系进行分析, 最终得出, 患者年龄、治疗方式是影响患者生存时间的重要独立因素。研究中年龄 > 70 岁患者的生存期明显短于 ≤ 70 岁的患者的生存时间, 老年患者常伴随各器官功能减退、免疫力下降, 以及各种慢性疾病, 在选择治疗策略时, 临床医生除了根据肿瘤的病理特征、临床分期进行治疗策略的选择, 还要考虑到患者基础生理状态以及要衡量不同治疗方式对患者预后生存、生活质量的意 义, 临床治疗中, 普遍存在当患者年龄过大时, 偏向选择相对保守的治疗策略, 这有可能会造成某些年龄较大的患者并未接受到更适合的治疗, 进而影响患者生存时间。本研究得出年龄与生存时间成负相关, 其一方面考虑到患者自身的身体状况, 其次还要考虑到是否因为患者年龄过大, 临

床治疗方式的选择也影响了患者生存时间。

本研究纳入的患者均为选择单一治疗方式的患者, 单纯化疗与单纯手术相比, 无论是单因素分析还是 Cox 风险比例综合分析, 两者之间差别不大, 但是单纯放疗与二者相比, 却有明显的差异。在单纯放疗组中, 纳入的患者年龄 > 70 岁的患者比例远远高于单纯化疗及单纯手术组 (63.2% vs. 40.1% vs. 35.7%)。患者肿瘤临床分期在 3 组之间也有明显差异, 临床分期已证实与预后生存相关^[7], 单纯放疗组中 IV 期食管癌患者比例远超另外两组 (14.8% vs. 2.3% vs. 3.4%), 目前放疗技术越来越先进, 3D-CRT 或调强适形放疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 能使放疗剂量分布与靶区吻合, 大大降低了对肿瘤周围正常组织的放射损伤, 尤其 IMRT 更能从剂量学上优化放疗计划^[8], 明显提高患者耐受度, 同时有研究^[9]显示化疗对于患者的生存预后并没有起到改善作用, 甚至有可能增加患者因转移死亡的比例, 提醒临床医生对老年患者的化疗药物使用应更加慎重, 也有研究表明^[10-11], 对于合并症较少的老年食管癌患者, 放化疗联合可以考虑应用, 但对于大多数老年晚期患者而言, 单纯放疗依旧是一种不错的选择。

在本研究中, 中上段食管癌中位生存期远超下段食管癌 (27 vs. 30 vs. 20), 与之前研究^[12-15]结果相同, 这可能与食管解剖结构相关, 下段食管空间相对于中上段食管较大。因此, 下段食管癌的病变范

表 3 食管癌患者 OS 的多因素 Cox 风险比例回归模型检验

临床资料	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95.0% CI
年龄	0.446	0.150	8.856	0.003	1.562	(1.164, 2.095)
性别	0.057	0.156	0.131	0.717	1.058	(0.779, 1.437)
KPS 评分	-0.172	0.138	1.553	0.213	0.842	(0.643, 1.103)
分期	0.059	0.068	0.749	0.387	1.061	(0.928, 1.212)
肿瘤部位	-0.172	0.130	1.770	0.183	0.842	(0.653, 1.085)
治疗	0.341	0.101	11.54	0.001	1.407	(1.155, 1.713)

表 4 食管癌患者 PFS 的多因素 Cox 风险比例回归模型检验

临床资料	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95.0% CI
年龄	0.405	0.151	7.223	0.007	1.499	1.116-2.014
性别	0.205	0.156	1.737	0.188	1.228	0.905-1.667
KPS 评分	-0.166	0.138	1.449	0.229	0.847	0.647-1.110
分期	0.013	0.068	0.036	0.849	1.013	0.886-1.158
肿瘤部位	-0.189	0.128	2.200	0.138	0.827	0.644-1.063
治疗	0.386	0.103	13.978	0.001	1.471	1.202-1.801

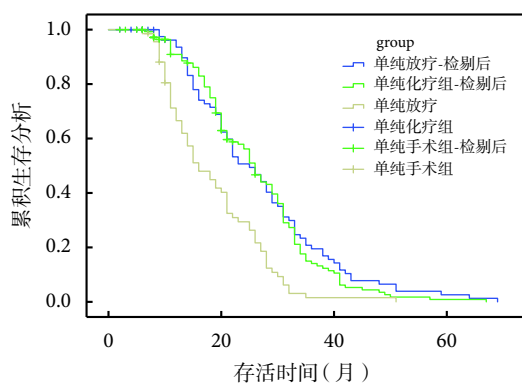


图1 不同治疗方式生存曲线比较

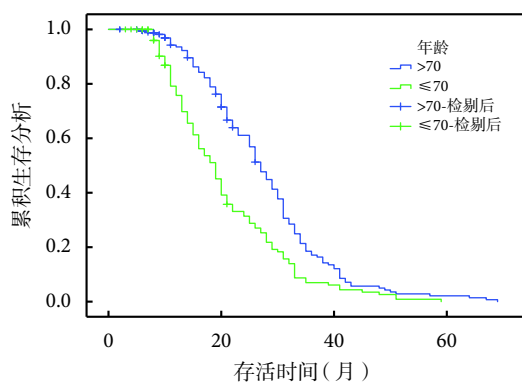


图2 不同年龄生存曲线比较

围相对于中上段可能更大,发现时机相对较晚,因此下段食管癌的预后低于中上段食管癌。男性发病率远高于女性是食管癌发病的重要特征^[16],但在此研究中性别并不是患者生存时间的独立影响因素,也许与本次研究纳入的样本量过少,无法达到检验效能。

大量研究基本肯定了以手术为基础的放化疗联合,对年轻食管癌患者或者身体素质较好的患者具有显著的疗效^[17-18],对于晚期食管癌有研究提倡采用单纯放疗或放化疗联合^[19],但是对于老年晚期食管癌患者而言,同时具有老年人身体素质较差、器官功能衰退、治疗的耐受度降低的缺点和晚期食管癌的发病特征,以上均会影响患者的治疗方式的选择以及治疗效果,因此需要多样本量以及更高质量的研究去探索讨论适合老年食管癌患者的治疗方式,以期改善患者生存质量或者延长患者生存时间。

本研究为临床回顾性研究,不能根据患者基本情况进行随机分组,因此三组患者基本情况存在明显差异,最终结果数据也存在偏倚,尤其单纯放疗组大部分为年龄>70岁、KPS评分较低的IV期患者,这对三种治疗方式针对老年患者的优劣性产生

较大影响;其次本次研究纳入样本量较少,大部分为电话随访,事件发生的具体时间易因为家属记忆偏差产生回忆偏移,最终影响分析结果。食管癌患病年龄趋于老龄化,且居民寿命相对于以前也大有延长,因此老年食管的治疗是临床治疗主要任务,因此依旧需要大样本多中心的前瞻性研究,为临床治疗老年食管癌患者的提供参考。

参考文献

- Jemal A, Bray F, Center M M. Global cancer statistics, 2011. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61(2): 69.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(5): E359.
- Chen W, Zheng R, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115.
- Chen WQ, Peng XB. Prevention and control of common digestive carcinoma. Beijing: Military Medical Science press, 2014. 42-45.
- Thallinger C M, Kiesewetter B, Raderer M, *et al.* Pre- and postoperative treatment modalities for esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Research*, 2012, 32(11): 4609.
- Stephen B. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 2010, 17(6): 1471-1474.
- Yamashita H, Okuma K, Wakui R, *et al.* Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma--a retrospective analysis. *Radiotherapy & Oncology Journal of the European Society for Therapeutic Radiology & Oncology*, 2011, 98(2): 255-260.
- Carter H E, Martin A, Schofield D, *et al.* A decision model to estimate the cost-effectiveness of intensity modulated radiation therapy (IMRT) compared to three dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) in patients receiving radiotherapy to the prostate bed. *Radiotherapy & Oncology Journal of the European Society for Therapeutic Radiology & Oncology*, 2014, 112(2): 187-193.
- 张安度, 韩春, 兰堃田, 等. 食管鳞癌3DCRT患者年龄与预后分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 2014, 23(5): 392-395.
- Tougeron D, Hamidou H, Scotté M, *et al.* Esophageal cancer in the elderly: an analysis of the factors associated with treatment decisions and outcomes. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 1-10.
- Hagiwara K, Kochi M, Fujii M, *et al.* Radiochemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma in elderly patients. *Hepato-gastroenterology*, 2014, 61(134): 1617-1622.
- 王澜, 孔洁, 韩春, 等. 781例不同部位食管癌三维放疗预后分析. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(1): 18-21.
- 陈丽, 汪步海, 戴尔珣, 等. 90例不同部位食管癌同步放化疗后疗效分析. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(3): 177-179.
- 张安度, 孔洁, 刘丽虹, 等. 1349例食管癌三维适形放疗疗效及预后分析. *四川医学*, 2015, 6: 774-778.
- 王玉祥, 王军, 祝淑钗, 等. 老年食管癌三维适形与调强放射治疗疗效比较. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(8): 1008-1013.
- 曹小琴, 孙喜斌. 食管癌发病水平及变化趋势. *中国肿瘤临床*,

- 2016, 43(21): 932-936.
- 17 Liu J, Xue L, Zhen F, *et al.* Efficacy and safety of chemoradiation therapy compared with chemotherapy for esophageal carcinoma: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 2017, 96(47): e8929.
- 18 Kumagai K, Mariosa D, Tsai J A, *et al.* Systematic review and meta-analysis on the significance of salvage esophagectomy for persistent or recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. *Dis Esophagus*, 2016, 29(7): 734-739.
- 19 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, *et al.* Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.1.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Jncn*, 2015, 13(2): 194-227.

收稿日期: 2018-04-22 修回日期: 2018-06-25
本文编辑: 董敏