

## 倾向性评分匹配法对胸段食管鳞癌同期放化疗方案的再评价

韦淦宝

(高州市人民医院放疗科,广东 茂名 525000)

**摘要:**【目的】经倾向性评分匹配法(PSM)均衡组间协变量后,对比多西紫杉醇联合顺铂化疗(DP组)同步放疗与顺铂联合氟尿嘧啶化疗(PF组)同步放疗治疗中晚期食管癌的疗效并探讨其预后因素。【方法】回顾性分析2000年1月至2011年12月共178例就诊于高州市人民医院的中晚期食管癌患者的临床资料,其中DP组79例,PF组99例。对两组患者资料进行倾向性匹配分析,得到组间协变量均衡的样本,并利用新样本作生存分析。【结果】两组共67对匹配成功,DP组( $n=67$ )和PF组( $n=67$ )中位生存时间分别为20.0个月和18.0个月,1、2、3年总生存率分别为65.3%、52.3%、27.3%和55.6%、39.0%、22.1% ( $P=0.051$ )。Cox多因素回归分析结果显示,肿瘤位置( $P=0.012$ )、M分期( $P=0.031$ )及近期疗效( $P<0.001$ )是患者总生存期的独立危险因素。【结论】倾向性评分匹配法能有效提高非随机料组间协变量的均衡性。经PSM处理后,紫杉醇加顺铂化疗同步放疗与顺铂加氟尿嘧啶化疗同步放疗食管癌相比疗效相当。

**关键词:**食管癌;倾向性匹配;同期放化疗;预后因素

中图分类号:RR735.1

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2015)05-0797-05

## Propensity Score-based Comparison of Long-term Outcomes with Concurrent DDP/5-Fu vs Docetaxel/DDP for Thoracic Esophageal Cancer Undergoing Radiotherapy

WEI Gan-bao

(Department of Radiation Oncology, Gaozhou Hospital, Maoming 525000, China)

Corresponding to: WEI Gan-bao, E-mail: weiganbao@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To compare the long-term survival of thoracic esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy after propensity score matching (PSM). 【Methods】 A total of 178 advanced esophageal cancer patients receiving concurrent DDP/5-Fu (PF group, 99 cases) or Docetaxel/DDP (DP group, 79 cases) were retrospectively collected. PSM function of SPSS software was conducted to reduce confounding bias between the groups. And then survival analysis was performed for the matched data. The prognostic factors were examined in the multivariate analysis. 【Results】 Sixty-seven pairs of patients were successfully matched. The median survival periods were 20.0 months in the DP group and 18.0 months in the PF group. The 1, 2, 3-year overall survival of DP group and PF group were 65.3%, 52.3%, 27.3%, and 55.6%, 39.0%, 22.1%, respectively ( $P=0.051$ ). Cox regression analysis revealed that tumor location ( $P=0.012$ ), M stage ( $P=0.031$ ) and tumor response ( $P<0.001$ ) were prognostic factors on overall survival. 【Conclusions】 The balance of covariates may be achieved through PSM. The efficacy of concurrent DP was equivalent to concurrent PF for advanced thoracic esophageal cancer patients receiving chemoradiotherapy.

**Key words:** esophageal cancer; propensity score matching; chemoradiotherapy; prognostic factor

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(5): 797-800; cover]

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,食管癌的预后很差,5年生存率仅17%<sup>[1]</sup>。因其早期症状不明显,30%~40%的食管癌确诊时已属无法手术

切除的局部晚期。同期放化疗因其可在提高局部控制率的同时降低远处转移率、提高生存率,已成为不可手术食管癌患者的标准治疗方案<sup>[2]</sup>。既往

收稿日期:2015-01-22

作者简介:韦淦宝,主治医师,研究方向:恶性肿瘤的放射治疗,E-mail:weiganbao@163.com

氟尿嘧啶联合顺铂方案化疗同期放疗治疗食管癌的局部未控和远处转移发生率仍然较高。目前紫杉醇联合顺铂化疗方案已成为食管癌治疗的主流方案<sup>[3]</sup>。但尚无高级别循证医学证据(如随机对照试验)支持,所得结论可信度有限。倾向性评分匹配法(PSM)已被证明是利用非随机对照数据进行干预效应评估时非常实用、新颖且具有创造性的一类统计学方法<sup>[4]</sup>。本研究利用倾向性匹配方法,对高州市人民医院接受中接受同期放化疗治疗的中晚期食管鳞癌患者资料进行匹配,均衡组间协变量影响,并对匹配后的资料进行生存分析,以期对两种不同同期化疗方案的疗效作出更客观的评价。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

2000年1月至2011年12月,共178例不能手术或拒绝手术的在高州市人民医院病理确诊为食管鳞癌并接受同期放化疗的患者纳入分析,其中接受顺铂联合氟尿嘧啶(PF)方案的99例,顺铂联合紫杉醇方案组79例。所有患者治疗前经食管X线摄片和电子胃镜检查证实为食管鳞状细胞癌,卡氏评分 $\geq 70$ 分,血常规、肝肾功能及心电图正常,未行放、化疗和手术治疗。2008年后食管癌患者常规行超声内镜检查。

治疗前准备工作包括完整的病史采集、体格检查、颈胸腹部CT、食道吞钡。末次随访日期为2014年11月。中位随访时间为34个月(5~95个月)。

### 1.2 放疗和化疗

放疗外照射采用6~10 MV X线直线加速器,2 Gy/次,5次/周,总剂量50~64 Gy/6~7周,中位放疗剂量60 Gy。GTV包括影像学可见的阳性病灶;GTV-N包括临床诊断阳性淋巴结(颈部淋巴结短径 $> 10$  mm,纵隔气管分叉以上淋巴结短径 $> 5$  mm,气管分叉以下淋巴结短径 $> 10$  mm)。CTV在GTV基础上外扩3 cm(上下方向)和外扩0.5 cm(前后左右方向)。胸上段食管癌的CTV包括双侧锁上淋巴引流区。PTV在CTV的基础上外扩1 cm(上下方向)和0.5 cm(前后左右方向)<sup>[5]</sup>。90%等剂量线包绕计划靶区,且PTV内部剂量差异为 $\pm 5\%$ 为最满意。

79例患者在放疗的第1和第22天接受了2

程多西他赛(60 mg/m<sup>2</sup>)和顺铂(80 mg/m<sup>2</sup>)。99例患者在放疗的第1和第29天接受了2程和顺铂(60 mg/m<sup>2</sup>)和第1~3天和第29~31天每24 h接受5-Fu(300 mg/m<sup>2</sup>)治疗。

近期疗效评价标准:放射治疗结束后1个月按食管吞钡造影片进行近期疗效评价<sup>[6]</sup>。完全缓解(CR)定义为肿瘤完全消失,食管片边缘光滑,钡剂通过顺利,但管壁可稍显强直,管腔无狭窄或稍显狭窄,黏膜基本恢复正常或增粗。毒性反应根据美国国立肿瘤研究所NCI CTC3.0版抗癌药急性和亚急性毒性表现和分级标准进行记录。

### 1.3 统计分析

计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示,组间均数、分类变量的比较分别采用 $t$ 检验、Mann-Whitney  $U$ 检验和 $\chi^2$ 检验。倾向性匹配采用1:1最近邻居匹配法进行匹配,即每一个处理组个体与1个有最相似倾向性评分值的对照组个体匹配,卡钳值取0.15,以DP组为基准组进行匹配<sup>[7-8]</sup>。

本研究的主要终点是总生存率。统计分析采用SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)软件,采用Kaplan-Miére法进行生存分析。COX回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。PSM过程利用SPSS的PSM扩展程序实现。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

178例患者的临床资料详见表1,其中男性124例(69.7%),女性54例(30.3%),中位年龄为58岁(46~74岁)。胸上段、胸中段、胸下段食管癌患者分别为71例(39.9%),89例(50.0%)和18例(10.1%)。根据TNM分期,I/II期、III期和IV期患者分别为15例,90例和73例患者。

匹配前的协变量分析结果:在所收集的12个协变量中,年龄、血清白蛋白(ALB)、白细胞、T分期4个协变量在两组间分布不平衡( $P < 0.05$ ,表1)。倾向性匹配采用1:1最近邻居匹配法,以DP组为基准组进行匹配,两组共67对匹配成功。年龄、ALB、白细胞、T分期4个在两组间不平衡的协变量经匹配后均达到平衡(表1)。通过PSM,各协变量的均衡性得到提高。

### 2.2 生存分析

治疗结束后近期疗效评价为CR的患者59

表 1 两组患者匹配前后基线资料比较

Table 1 The demographic and pathological characteristics of patients before and after PSM

Factors	Before PSM			After PSM		
	DP group	PF group	<i>P</i>	DP group	PF group	<i>P</i>
Age/years(IQR)	57(51-70)	62(50-71)	0.001	58(50-70)	60(51-69)	0.732
Sex			0.991			1.000
Male	55	69		45	45	
Female	24	30		22	22	
Tumor lengths/cm	5.8 ± 2.5	5.9 ± 2.7	0.909	5.8 ± 2.4	5.9 ± 2.5	0.933
BMI	21.9 ± 3.7	21.3 ± 3.0	0.311	21.3 ± 3.2	21.4 ± 2.9	0.452
Albumin	43.1 ± 0.4	41.4 ± 0.5	0.010	42.4 ± 0.4	42.1 ± 0.4	0.539
Leukocyte	7.1 ± 2.2	7.8 ± 2.0	0.026	7.2 ± 2.3	7.3 ± 2.1	0.238
Hemoglobin	139.5 ± 15.5	135.6 ± 16.3	0.106	136.3 ± 15.6	135.7 ± 15.8	0.436
Platelet	253.8 ± 104.1	248.5 ± 64.3	0.681	250.8 ± 93.1	247.2 ± 61.5	0.536
Tumor location			0.381			0.815
Upper third	36	35		32	31	
Middle third	36	53		31	30	
Lower third	7	11		4	6	
Clinical T stage			0.048			0.936
T1-T2	10	6		5	4	
T3	44	45		40	40	
T4	25	48		22	23	
Clinical N stage			0.408			1.000
N0	13	12		10	10	
N1	66	87		57	57	
Clinical M stage			0.177			0.715
M0	51	54		43	46	
M1	28	45		24	21	
TNM stage			0.397			0.843
II	7	8		5	6	
III	44	46		38	40	
IV	28	45		24	21	

IQR: inter quartile range; BMI: body mass index

例, PR 患者 98 例, NR 患者 21 例。截至随访日期, 局部未控或复发 115 例(64.6%), 远处转移 41 例(23.0%), 死于肿瘤患者 98 例(55.1%), 死于其他原因者 13 例(7.3%)。倾向性匹配后, DP 组( $n = 67$ )的中位随访时间为 32 个月(6 ~ 95 个月), 随访期间局部未控或复发 39 例(58.2%), 远处转移 15 例(22.4%), 死于肿瘤患者 32 例(47.8%), 死于其他原因者 3 例(4.5%)。PF 组( $n = 67$ )的中位随访时间为 41 个月(5 ~ 87 个月), 随访期间局部未控或复发 42 例(62.7%), 远处转移 13 例(19.4%), 死于肿瘤患者 36 例(53.7%), 死于其他原因者 4

例(6.0%)。全组患者 1、2、3 年总生存率分别为 60.5%、41.6%、23.1%, 中位生存期为 17.0 月。倾向性匹配前, DP 组( $n = 79$ )和 PF 组( $n = 99$ )中位生存时间分别为 20.0 个月和 19.0 个月, 1、2、3 年总生存率分别为 62.8%、40.8%、28.5%和 58.7%、42.3%、21.3% ( $P = 0.233$ )。匹配后, DP 组( $n = 67$ )和 PF 组( $n = 67$ )中位生存时间分别为 20.0 个月和 18.0 个月, 1、2、3 年总生存率分别为 65.3%、52.3%、27.3%和 55.6%、39.0%、22.1% ( $P = 0.051$ , 图 1)。

### 2.3 预后分析

将可能影响预后的临床因素纳入 COX 回归

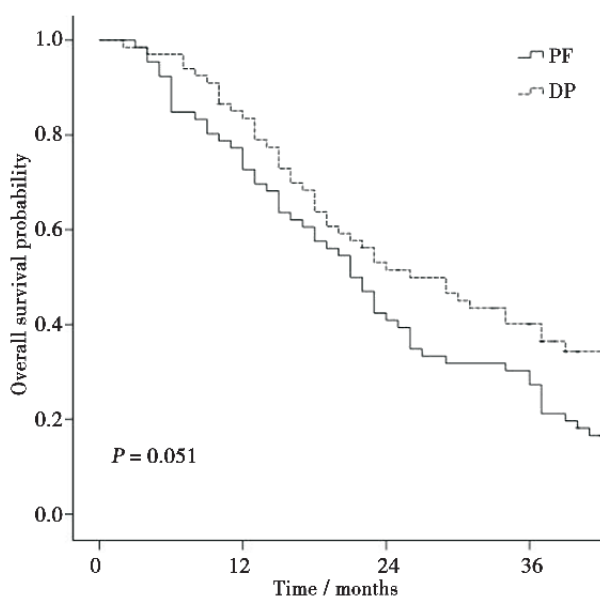


图 1 倾向性匹配后接受两种不同化疗方案治疗患者的总生存曲线

Fig.1 The overall survival curve of DP and PF group after PSM

多因素分析。如表 2 所示,肿瘤位置(HR 0.612, 95% CI 0.413 - 0.856;  $P = 0.012$ )、M 分期(HR 0.859, 95% CI 0.553 - 1.258;  $P = 0.031$ )及近期疗效(HR 0.513, 95% CI 0.381 - 0.702;  $P < 0.001$ )是总生存率的独立预后因素。同期化疗方案接近统计学意义(HR 0.778, 95% CI 0.579 - 1.031;  $P = 0.075$ )。性别、BMI、血清白蛋白、肿瘤长度、T 分期及 N 分期对总生存率的影响无统计学意义。

表 2 COX 回归多因素分析各因素对总生存率的影响

Table 2 Multivariate analysis of factors influencing overall survival

Factors	Overall survival		
	HR	95% CI	P
Sex (male/female)	1.215	0.892-1.343	0.323
BMI (< 18/≥ 18)	1.135	0.785-1.457	0.458
ALB (< 35/≥ 35 g/L)	1.089	0.895-1.236	0.143
Location (upper/middle-lower third)	0.612	0.413-0.856	0.012
Tumor length (< 5 cm/≥ 5 cm)	0.836	0.668-1.159	0.253
T stage (T1-3/T4)	1.203	0.974-1.486	0.087
N stage (N0/N1)	1.250	0.859-1.459	0.287
M stage (M0/M1)	0.859	0.553-1.258	0.031
Chemotherapy regimen (TP/PF)	0.778	0.579-1.031	0.075
Tumor response (CR/non-CR)	0.513	0.381-0.702	< 0.001

## 2.4 近期毒副反应

患者的治疗毒性两组患者的毒副反应主要为放射性食管炎、骨髓抑制、消化道反应,但多为 1-2 度,均可耐受。最常见的 3-4 度毒性反应为白细胞下降(47/178)及胃肠道反应(36/178)。治疗期间未发生治疗相关死亡。

## 3 讨论

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,对于中晚期食管癌,同期放化疗发挥着重要作用。Cooper 等<sup>[2]</sup>报道 RTOG85-01 的 III 期临床试验,将 123 例食管癌随机分为放化疗组和单纯放疗组。放化疗组放疗剂量为 50 Gy/25 次,共 5 周完成,化疗采用 4 个疗程顺铂(75 mg/m<sup>2</sup>)加氟尿嘧啶(1 000 mg/m<sup>2</sup>),单纯放疗组剂量为 64 Gy/32 次,共 6.4 周,结果放化疗组和单纯放疗组 2、5 年生存率分别为 38%和 10%、26%和 0%,从而确定了同期放化疗成为不可接受手术食管癌患者的标准治疗方案<sup>[9]</sup>。美国 NCCN 临床肿瘤学实践指南推荐 5-Fu/DDP 方案化疗同期联合放疗治疗食管癌,共识级别为 1 级,在临床治疗中发现该同期化疗方案患者耐受性差且疗效不理想,主要失败模式仍然是局部未控及复发。

目前食管癌标准同期化疗方案依然未有定论。多西紫杉醇是新型抗微管药物,通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,从而抑制细胞有丝分裂,多西紫杉醇具有放射增敏作用,其增敏机制包括:①诱导癌细胞有丝分裂阻滞于对放射敏感的 G2/M 期,增强射线的杀灭效应;②影响信号通路从而诱导敏感的细胞凋亡,减少实体肿瘤对氧的消耗,缩短乏氧细胞与供养血管之间的距离,增加局部供氧量,提高肿瘤细胞的放射敏感性<sup>[10-11]</sup>。在 I 期临床试验中,Day 等<sup>[12]</sup>报道了多西紫杉醇联合顺铂同期放化疗方案在局部晚期食管癌的治疗中是安全并且有效的,CR 率达到 33%,2 年和 5 年无进展生存率分别为 49.7%和 26.5%。van Hagen<sup>[13]</sup>报道了食管癌术前放化疗采用多西紫杉醇联合卡铂同期化疗方案在食管鳞癌患者的 pCR 率为 49%。

到现在为止,食管癌不同同期化疗方案疗效对比并没有 III 期临床试验证实。倾向性匹配评分

(下转封三 to inside back cover)

(上接第 800 页 from page 800)

分析可以利用临床实践中大量的观察性数据,可以代表临床实际存在的疾病谱,从而有效减少观察性研究的混杂偏倚和选择性偏倚,使原来期望通过随机对照设计得到的组间平衡性,经简单的统计处理就可达到<sup>[14]</sup>。本研究中,倾向性匹配后 DP 组( $n = 67$ )和 PF 组( $n = 67$ )患者的 3 年总生存率分别为 37.0%和 31.3%。DP 方案联合放疗较 PF 方案联合放疗治疗局部晚期食管癌有提高疗效和生存率的趋势,但两者比较差异无统计学意义( $P = 0.051$ ),可能是由于本研究样本量较少的原因。另外,Cox 多因素回归分析还显示,肿瘤位置、M 分期及近期疗效是患者总生存期的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

我们的研究也有几处不足。首先,本研究是单中心回顾性研究且患者样本量较少;其次,由于本研究为回顾性研究,故并未进行两种同期化疗方案的急性不良反应的对比。

综上,应用倾向性匹配分析能有效提高非随机资料组间协变量的均衡性。经 PSM 处理后分析,紫杉醇加顺铂化疗同步放疗与顺铂加氟尿嘧啶化疗同步放疗食管癌相比疗效相当。

#### 参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(9): 11-30.
- [2] Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus[J]. N Engl J Med, 1992, 326(9): 1593-1598.
- [3] Lin CC, Hsu CH, Cheng JC, et al. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer[J]. Ann Oncol, 2007, 18(9): 93-98.
- [4] 王永吉,蔡宏伟,夏结来,等.倾向指数第一讲 倾向指数的基本概念和研究步骤[J].中华流行病学杂志,2010,31(6):347-348.  
Wang YJ, Cai HW, Xia JL, et al. Scores on propensity (I) Conception and measures [J]. Chin J Epidemiol, 2010, 31(7): 347-348.
- [5] Liu H, Lu L, Zhu Q, et al. Cervical nodal metastases of unresectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma Characteristics of long-term survivors after concurrent chemoradiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2011, 99(2): 181-186.
- [6] 万钧,肖爱勤,高淑珍,等.食管癌放疗后近期疗效评价标准:附 1000 例分析 [J]. 中国放射肿瘤学,1989,3(4):205-207.  
Wang J, Xiao AQ, Gao SZ, et al. Criteria of evaluation of immediate response of radiation therapy for esophageal carcinoma:report on 1000 patients [J]. Chin J Radiat Oncol, 2011, 99(2): 181-186.
- [7] Glynn RJ, Schneeweiss S, Sturmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology [J]. Basic Clinic Pharmacol Toxicol, 2006, 98(8): 253-259.
- [8] Rassen JA, Shelat AA, Myers J, et al. One-to-many propensity score matching in cohort studies [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2012; 21 (Suppl. 2): 69-80.
- [9] Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L, et al. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 15(9): 930-942.
- [10] Higuchi K, Koizumi W, Tanabe S, et al. Current management of esophageal squamous cell carcinoma in Japan and other countries[J]. Gastrointest Cancer Res, 2009, 3(1): 153-161.
- [11] Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 36(9): 705-713.
- [12] Day FL, Leong T, Ngan S, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer[J]. Br J Cancer, 2011, 104(9): 265-271.
- [13] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(22): 2074-2084.
- [14] 柯阳,钟鉴宏,郭哲,等.倾向性评分匹配法对巴塞罗那 B 期肝细胞癌两种治疗方法的再评价[J].中华医学杂志,2014,10(9):747-750.  
Ke Y, Zhong JH, Guo Z, et al. Comparison liver resection with transarterial chemoembolization for barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma patients on long-term survival after SPSS propensity score matching[J]. Natl Med J China, 2014, 10(8): 747-750.

(编辑 刘清海)