

放疗联合希罗达与放疗联合顺铂治疗 局部晚期食管癌的临床对照研究

黄河澄, 徐志渊, 管慧红, 许鸿鹤, 吴盛喜, 罗何三

(汕头市中心医院, 广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 比较希罗达/顺铂分别联合放疗治疗局部晚期食管癌的疗效和不良反应。[方法] 将 72 例晚期食管癌患者随机分为两组, 希罗达组 35 例, 于放疗期间口服希罗达, 每日 2 次, 每次 500mg, 至放疗结束; 顺铂组 37 例, 放疗同期联合顺铂化疗, 自放疗开始每周静滴顺铂 30mg/m², 共 6 次。观察和比较两组患者的疗效及不良反应。[结果] 同期放化疗结束后复查食管点片, 放疗联合希罗达组总有效率(I 级+II 级+III 级)为 88.6%, 放疗联合顺铂组总有效率(I 级+II 级+III 级)为 91.9%, 两组总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。希罗达同步放疗组 1、2、3 年生存率分别为 60.0%、40.0% 和 20.0%; 顺铂同步放疗组则依次为 64.9%、43.2% 和 21.6%, 两组生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。但希罗达组的骨髓抑制、胃肠道反应及肾毒性较顺铂组轻。[结论] 希罗达同步放疗和顺铂同步放疗治疗局部晚期食管癌临床疗效近似, 但希罗达联合放疗的不良反应轻, 治疗耐受性较好, 值得临床推广。

关键词: 食管肿瘤; 放射治疗; 同步放化疗

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)02-0116-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.02.B008

Clinical Comparative Study of Radiotherapy Combined with Xeloda and Cisplatin Respectively in the Treatment for Lo- cally Advanced Esophagus Carcinoma

HUANG He-cheng, XU Zhi-yuan, GUAN Hui-hong, et al.

(Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China)

Abstract: [Purpose] To compare the curative effects and adverse reactions radiotherapy combined with Xeloda and Cisplatin respectively in the treatment of locally advanced esophagus carcinoma. [Methods] A total of 72 patients of advanced esophagus were chosen, and were divided randomly into two groups. One group was treated with radiotherapy combined with taking oral Xeloda 500mg twice a day from the beginning of radiotherapy to the finish. The control group was treated with radiotherapy combined with Cisplatin injection at 30mg/m² every week for six times from the first week of radiotherapy. [Results] The total effect rate of radiotherapy combined with Xeloda group and Cisplatin group was 88.6% and 91.9% respectively after a corresponding treatment period. There was no significant difference in the ration of overall response and survival between two groups ($P>0.05$). However, the group received radiotherapy combined with oral Xeloda have less side effect of bone marrow, gastroenteric reaction and kidney toxicity compared with the Cisplatin chemotherapy group. [Conclusion] Though radiotherapy combined with oral Xeloda and Cisplatin chemotherapy can result in equally efficacy in the treatment of locally advanced esophagus, radiotherapy combined with oral Xeloda is better worth of clinical spread application for its less toxic side-effects and better tolerability.

Subject words: esophagus neoplasms; radiotherapy; chemotherapy

我国是食管癌高发国家, 发病率约占全世界的 50%, 由于食管癌早期症状不明显, 在确诊的食管癌病例中约 70%~80% 已出现肿瘤局部浸润或远处转

移, 不适合手术。晚期食管癌的治疗手段不多, 我国食管癌大多数为鳞状细胞癌, 对放疗中度敏感, 因此放疗成为晚期食管癌的重要治疗手段^[1], 单纯放疗效果较差, 5 年生存率 8% 左右^[2]。很多研究表明, 同期放化疗可提高晚期食管癌患者的生存率, 已成为局部晚期食管癌的标准治疗方案^[3,4]。与放疗同步应

通讯作者: 黄河澄, 科副主任, 主任医师, 硕士; 汕头市中心医院放疗科, 广东省汕头市外马路 114 号 (515031); E-mail: huanghecheng7373@163.com

收稿日期: 2015-08-05; **修回日期:** 2015-11-02

用的化疗常用方案为顺铂+氟尿嘧啶,然而该方案的不良反应较大,患者耐受性差。为寻找高效低毒的同步放化疗方案,提高晚期食管癌的疗效及治疗的耐受性,我们将 72 例晚期食管癌随机分成两组,一组口服低剂量希罗达并同期进行放疗,另一组静滴顺铂并同期进行放疗,比较两组的局部疗效、生存率及主要不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012 年 1 月至 2012 年 5 月 72 例经外科会诊无法手术的局部晚期食管癌病例,均经食管纤维镜检查证实为食管鳞癌。纳入标准:①全部为初治患者;②经食管纤维镜活检病理检查证实为鳞癌;③年龄 ≤ 70 岁;④病灶长度 $>5\text{cm}$,且 $<12\text{cm}$;⑤行为状况 KPS ≥ 80 分;⑥无心肺、肝肾功能严重障碍,经临床及实验室等辅助检查未发现远处转移,无声嘶、无锁骨上淋巴结转移,血常规检查:WBC $>3.5\times 10^9/\text{L}$,HB $>90\text{g/L}$,PLT $>100\times 10^9/\text{L}$ 。入组患者在治疗前进行前瞻性随机分组,分为希罗达组和顺铂组,其中希罗达组 35 例,顺铂组 37 例,其中男性 43 例,女性 29 例,中位年龄 57 岁,两组患者性别、年龄、病灶部位及长度、病变类型,差异均无统计学意义($P>0.05$),两组具有可比性(Table 1)。

Table 1 Clinical characteristics of patients with esophagus carcinoma

Factors	N	Xeloda group	Cisplatin group	P
Gender	Male	43	21	0.963
	Female	29	14	
Age(years)	>55	37	19	0.632
	≤ 55	35	16	
Lesion site	Neck segment	5	3	0.843
	Upper thoracic	15	8	
	Middle thoracic	26	13	
	Lower thoracic	26	11	
X-ray types	Medullary type	63	30	0.580
	Mushroom type	6	4	
	Ulcerative type	3	1	
Length(cm)	<8	34	17	0.824
	≥ 8	38	18	

1.2 治疗方法

希罗达组:根据食管钡餐造影和纤维食管胃镜

结合 CT 定位图像,原发灶定义为 GTV,CTV 为 GTV 前后外扩 0.5cm,上下外扩 3.0cm,PTV 为 CTV 前后外扩 0.5cm,左右上下外扩 0.8cm。纵膈淋巴结短径 $\geq 1.0\text{cm}$,特殊部位如食管旁、气管食管沟、心膈角淋巴结 $\geq 1.5\text{cm}$ 定义为 GTVnd,PTVnd 则外扩 1.0cm。处方剂量 64~68Gy,于放疗期间口服希罗达,每日 2 次,每次 500mg,至放疗结束。

顺铂组:放疗方法同希罗达组,放疗同期联合顺铂化疗,从开始放疗,每周静滴顺铂 30mg/m²,共 6 次。两组病例放化疗期间每周复查血常规 1 至 2 次,每 2 周化验尿常规、肝、肾功能 1 次,每 2 周行食管钡点片检查一次。出现 3~4 度骨髓抑制者暂停放化疗,注射 G-CSF。

两组患者均在放疗中加强营养支持治疗,给予口服营养剂或静脉补充各类营养及维持水、电解质平衡等基本治疗。

1.3 疗效评定

放疗结束后复查食管点片,评定近期疗效,按 1981 年第三届全国放射学术会议通过的食管癌放射治疗后 X 线诊断标准,分为 4 级。I 级:病变完全消失,黏膜纹理清楚可见,食管壁柔软而光滑,蠕动及扩张良好。II 级:病变基本消失,钡剂能顺利通过,食管壁规则,但管壁仍狭窄或僵硬。III 级:病变明显好转,食管病灶退缩一半以上,没有明显成角、扭曲或突出腔外的溃疡,稠的钡剂能通过。IV 级:病变残留或恶化,病灶消退不到一半,或扭曲明显、成角或有突出腔外的溃疡,钡剂通过极差。

所有病例在治疗结束后 2 年内每 3 个月随访 1 次,2 年以上每 6 个月随访 1 次,随访内容包括食管吞钡点片、治疗后尿常规胸部 CT、腹部 B 超等。随访时间截止至 2015 年 3 月,随访率 100%,总生存期定义为治疗开始至死亡或随访结束的时间。

1.4 不良反应

采用 RTOG 放射损伤分级标准,比较近期及远期不良反应,放射性肺损伤按 RTOG 分级标准分 0~IV 级。0 级:无变化。I 级:轻度干咳或劳累时呼吸困难。II 级:持续咳嗽需麻醉性镇咳药/稍活动即呼吸困难,但休息时无呼吸困难。III 级:重度咳嗽,对麻醉性镇咳药无效,或休息时呼吸困难/临床或影像有急性放射性肺炎的证据/间或吸氧或可能需皮质激素治疗。IV 级:严重呼吸功能不全/持续吸氧或辅助通

气治疗。

1.5 统计学处理

所有数据用 SPSS 13.0 软件进行处理，组间比较采用 χ^2 检验。生存率计算采用 Kaplan–Meier 生存分析,用 Log-rank 方法比较两组患者的生存率。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 局部疗效

希罗达联合放疗组总有效率(Ⅰ级+Ⅱ级+Ⅲ级)为 88.6%(31/35);顺铂联合放疗组总有效率为 91.9%(34/37)。经 χ^2 检验，两组有效率差异无统计学意义($\chi^2=0.523,P=0.469$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of local control rate between two groups

Groups	I	II	III	IV	I + II + III	P
Xeloda group	9	18	4	4	31(88.6%)	0.469
Cisplatin group	12	19	3	3	34(91.9%)	

2.2 生存率比较

希罗达同步放疗组 1、2、3 年生存率分别为 60.0%、40.0%和 20.0%，顺铂同步放疗组 1、2、3 年生存率分别为 64.9%、43.2%和 21.6%。两组生存率差异无统计学意义($P>0.05$)(Figure 1)。

2.3 不良反应

两组不良反应,主要观察骨髓毒性、肾毒性和胃肠黏膜反应。希罗达组白细胞下降 2 例(5.7%),顺铂组白细胞下降 10 例(27.0%),顺铂组白细胞下降率较希罗达组高，差异有统计学意义 ($P<0.05$);另外,希罗达组出现Ⅲ~Ⅳ级恶心呕吐 6 例(17.1%),顺铂组出现Ⅲ~Ⅳ级恶心呕吐 17 例(45.9%),差异有统计学意义 ($P<0.05$)。提示希罗达组胃肠道反应轻于顺铂组,顺铂组蛋白尿、血尿发生率均明显高于希罗达组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，顺铂

组肾毒性明显高于希罗达组。治疗后测量体重,顺铂组体重下降较希罗达组明显,差异有显著意义 ($P<0.05$)(Table 3、4)。

2.4 晚期并发症

放疗后两组晚期并发症主要表现为Ⅰ~Ⅱ度放射性肺炎、食管狭窄。放疗后 1 年复诊,希罗达组 3 例出现放射性食管狭窄,4 例出现放射性肺纤维化,顺铂组 2 例出现放射性食管狭窄,6 例出现放射性肺纤维化，两组发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者放射性肺纤维化发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨 论

我国是食管癌的高发国家，也是食管癌死亡率

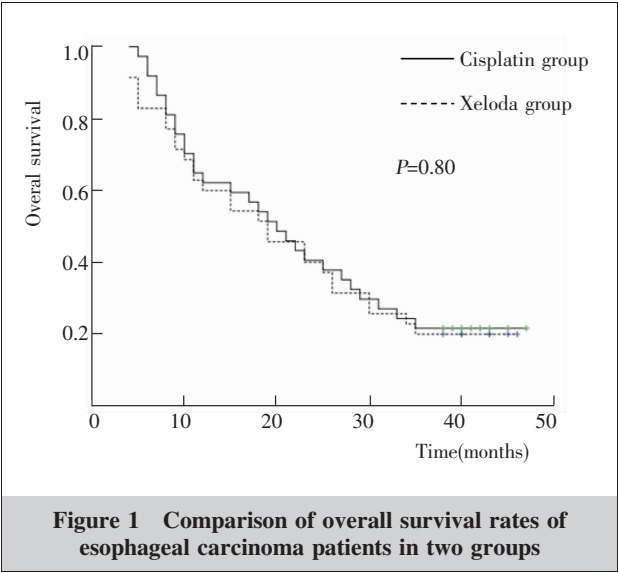


Table 3 Toxic side effects of patients with esophageal carcinoma in two groups

Groups	Decreasing of white blood cells		Nausea and vomiting		Weight loss	
	0	I ~Ⅳ	0~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ	≤5%	> 5%
Total	60	12	49	23	56	16
Xeloda group	33(94.3%)	2(5.7%)	29(82.9%)	6(17.1%)	31(88.6%)	4(11.4%)
Cisplatin group	27(73.0%)	10(27.0%)	20(54.1%)	17(45.9%)	25(67.6%)	12(32.4%)
P	0.015		0.009		0.032	

Table 4 The variation of urine routine between the two groups after treatment

Groups	Hematuria		Proteinuria	
	Negative	Positive	Negative	Positive
Xeloda group	34(97.1%)	1(2.9%)	33(94.3%)	2(5.7%)
Cisplatin group	29(78.4%)	8(21.6%)	28(75.7%)	9(24.3%)
P	0.016		0.028	

最高的国家^[5],由于早期症状不明显,食管癌确诊时大部分已属局部晚期,约占食管癌发病总数的75%~80%。对于局部晚期食管癌,治疗的目的是减轻患者痛苦,缓解进食困难,解除梗阻,延长寿命,放射治疗是晚期食管癌的主要手段,然而单纯放疗效果差,常因局部复发、未控及远处转移而致治疗失败,失败率高达85%以上^[6],5年生存率仅约10%~15%。如通过增加放疗剂量以提高局部控制率,放射损伤也势必增加。目前研究表明,放疗同步联合化疗可明显提高食管癌局部控制率,改善晚期食管癌疗效,5年生存率可提高至25%以上^[7,8]。相比单纯放疗,同步放化疗能使不可手术食管癌患者临床获益。目前同期放化疗已成为局部晚期食管癌非手术治疗的标准方案。同期放化疗是指在放疗期间同时使用化疗。化疗可以协同杀灭肿瘤细胞,减少远处转移,通过干扰肿瘤细胞的亚致死性损伤的修复,增加放疗的敏感性。同期放化疗理论依据是化疗同期可杀灭敏感肿瘤细胞,有效减轻放疗的肿瘤负荷,缩小肿瘤体积,并促进肿瘤细胞增殖周期的重新分布,增加放疗敏感性,杀灭微小转移灶。放疗与化疗作用于不同细胞周期,细胞对放射线的敏感性与所处的细胞周期相关,其中M期最敏感,S期对放射线抗拒,而5-Fu对S期细胞具有细胞周期特异性细胞毒作用。两者同时合用对肿瘤细胞的杀伤具有互补、协同作用,抗肿瘤的效应明显相加,为放射放疗创造一个良好机会,提高疗效。

20世纪90年代以来,PF方案一直被认为是食管癌标准化疗方案,其有效率在30%~40%左右,该方案被认为有放射增敏作用,但同时伴有较高不良反应,部分体力状态较差患者甚至难以耐受而不能完成计划疗程^[9]。因此,有必要寻找更有效与放疗联合同步治疗食管癌的化疗方案,目的在于控制病情发展,同时尽量减少治疗副作用给患者带来的不良反应,为了提高癌症患者生存质量,减轻PF方案联合同期放疗带来的痛苦,许多研究者进行了放疗联合单药铂类同步治疗食管癌的临床研究,结果显示放疗联合顺铂类治疗食管癌患者的5年生存率明显高于单纯放疗组,对于无法耐受PF方案的患者可以作为同期放化疗的有效方案^[10-12]。

希罗达是一种新型氟嘧啶衍生物,近年来在消化道肿瘤中应用较普遍。口服希罗达能克服静脉推

注后5-Fu快速降解所致血浆浓度迅速下降的缺点,使血药浓度持续维持高浓度,实现与放疗同时协同治疗作用。卡培他滨是经合理设计的口服氟胞嘧啶氨基甲酸酯新药,其本身无细胞毒性,口服给药后,由于其氨基甲酸酯的结构以原药形式在胃肠道迅速吸收,吸收到肝脏后被转化为5'-DFCR,然后被肝脏和肿瘤组织中的胞嘧啶脱氨酶转化生成5'-DFUR,在肿瘤部位5'-DFUR被肿瘤相关的胸苷磷酸化酶(TP)转化为活化的5-Fu,食管癌组织中TP酶活性明显高于正常细胞,癌组织因此可使更多的希罗达转变为5-Fu,5-Fu高浓度地聚集于癌细胞,起到选择性杀灭癌细胞的作用,同时减少正常组织中5-Fu的浓度,从而最大程度地降低了氟尿嘧啶对正常人体细胞的损害,希罗达因癌组织内选择性激活,因此卡培他滨被认为是肿瘤靶向药物,全身不良反应相对较低。实现肿瘤靶向治疗,故疗效高于5-Fu而全身毒性低于5-Fu^[13]。与静脉化疗药物比较,具有服用方便及患者易于接受、疗效确切、不良反应少等优点,与放疗联合时两者不良反应不叠加。

目前希罗达联合放疗治疗食管癌的临床研究报道较少。因此,本研究通过对比希罗达、顺铂分别联合放疗治疗局部晚期食管癌的近期疗效、生存期及不良反应,结果显示希罗达组患者治疗结束2个月时肿瘤局部控制率Ⅰ级+Ⅱ级+Ⅲ级为88.2%,与Siddiqui等^[14]的报道一致,而顺铂联合放疗组为89.5%,两组患者局控率差异无统计学意义($P=0.805$)。进一步分析随访发现两组患者1、2、3年生存率相近,但希罗达组骨髓毒性及胃肠道不良反应,肾毒性较轻,生活质量高。这表明两组疗效相当,希罗达联合放疗能明显降低同期放化疗患者的骨髓毒性及胃肠黏膜反应、肾毒性,提高患者生存质量。

综上所述,希罗达联合放疗治疗局部晚期食管癌有协同作用,并对放疗起增敏作用。放疗联合卡培他滨治疗晚期食管癌方法简单,患者容易接受,口服用药简化了化疗过程。患者对治疗的耐受性很好,但关于希罗达适宜的剂量尚待进一步总结研究。希罗达克服了5-Fu使用不便、不良反应大等缺点,使肿瘤组织中氟尿嘧啶及其活性代谢产物的浓度提高,持续发挥抗肿瘤作用,作为抗肿瘤药物及放射增敏剂,理论上更具优势^[15],在晚期食管癌同期放化疗中有明显优势,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Hsu WH, Hsu PK, Wang SJ, et al. Positron emission tomography-computed tomography in predicting locoregional invasion in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Am Thorac Surg, 2012, 87(1):1564-1568.
- [2] Fukada J, Hanada T, Kawaguchi O, et al. Detection of esophageal fiducial marker displacement during radiation therapy with a 2-dimensional on-board imager; analysis of internal margin for esophageal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(7):991-998.
- [3] Chen J, Pan J. Postoperative radiotherapy improved survival of poor- prognostic squamous cell carcinoma esophagus [J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(2):435-442.
- [4] Wong RK, Withdrawn MR. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 1: CD002092.
- [5] Li J, Wang L, Wang X, et al. Preliminary study of the internal margin of the gross tumor volume in thoracic esophageal cancer[J]. Cancer Radiother, 2012, 16:595-600.
- [6] Martin JT, Worni M, Zwischenberger JB, et al. The role of radiation therapy in resected T2N0 esophageal cancer; a population based analysis [J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(2):453-458.
- [7] 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.
- [8] Iwase H, Shimada M, Nakamura M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced and metastatic esophageal cancer; longterm results of a phase ii study of uft/cddp with radiotherapy[J]. Int J Clin Oncol, 2003, 8(5):305-311.
- [9] Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, et al. The national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus; Results of the 1996-1999 patterns of care study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(4):981-987.
- [10] Takuro A, Kazuhiko O, Hiideaki S. Radical radiotherapy for superficial esophageal cancer; impact of clinical N stage on survival [J]. Anticancer Res, 2012, 32:3371-3376.
- [11] Chen J, Pan J, Liu J, et al. Postoperative radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(4):671-677.
- [12] Han J, Zhu W, Yu C, et al. Clinical study of concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for esophageal cancer patients with positive lymph node metastasis [J]. Tumori, 2012, 98(1):60-65.
- [13] Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, et al. Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer [J]. Ann Oncol, 2012, 23(10):2638-2642.
- [14] Siddiqui FA, Atkins KM, Diggs BS, et al. Overall survival analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal cancer [J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5(2):86-91.
- [15] Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer [J]. NEJ Med, 2012, 366(22):2074-2084.

郑重声明

本刊作者谨防商务网站虚假征稿

《肿瘤学杂志》官网网址为: <http://www.chinaoncology.cn> 请作者直接点击进入网页, 注册并登录采编系统进行投稿。如有疑问请致电 0571-88122280, 88122282, 13758247950, 13757142507 查询。本刊邮箱为 zlxzz04@126.com 不再接受邮件投稿, 所有稿件均通过采编系统管理, 作者可通过采编系统查阅稿件审理进展。通过百度、谷歌等搜索后出现的注有《肿瘤学杂志》字样的代理征稿等相关信息, 本刊均未同其签订过委托、授权或合作协议, 敬请作者谨防上当!