

# 食管癌术后局部区域复发挽救性放化疗 临床观察

黄德波, 张梅, 毛文奎, 张光明  
(泰安市肿瘤防治院, 山东 泰安 271000)

**摘要:** [目的] 回顾性分析食管癌根治术后局部区域复发患者行挽救性放化疗的疗效。 [方法] 26例根治术后局部区域复发的患者接受挽救性放化疗。中位放疗剂量 60 Gy (50~70Gy), 同步周剂量紫杉醇(50mg/m<sup>2</sup>)联合顺铂(25mg/m<sup>2</sup>)化疗。 [结果] 全组患者中位随访时间 16 个月, 5 例仍存活的患者中位随访期 25 个月。1、2 年生存率分别为 53.8% 及 19.2%, 中位生存时间 13 个月。≥3 级毒性反应主要为白细胞减少(26.9%)、食管炎(23.1%)及恶心(19.2%)。 [结论] 食管癌术后局部区域复发行同步放化疗安全有效, 可明显延长部分患者的生存期。

**关键词:** 食管肿瘤; 局部区域复发; 术后复发; 挽救性放化疗

**中图分类号:** R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)12-01069-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.12.B005

## Clinical Observation of Salvage Chemoradiation Therapy for Postoperative Locoregional Recurrence of Esophageal Cancer

HUANG De-bo, ZHANG Mei, MAO Wen-kui, et al.

(Tai'an Cancer Hospital, Tai'an 271000, China)

**Abstract:** [Objective] To assess the efficacy of salvage chemoradiation therapy (CRT) for locoregional recurrence (LR) of esophageal cancer after curative surgery. [Methods] Twenty-six patients with esophageal cancer, who received salvage CRT for LR after curative surgery, were included in the analysis. Median dose of radiation therapy was 60Gy (50~70Gy), combined with concurrent weekly administration of paclitaxel (50mg/m<sup>2</sup>) and cisplatin (25mg/m<sup>2</sup>). [Results] Median follow-up time was 16 months for all patients and 25 months for 5 surviving patients. The 1- and 2-year survival was 53.8% and 19.2%, respectively. Median overall survival time was 13 months. Grade 3 or higher toxicity was leukopenia(26.9%), esophagitis(23.1%) and nausea(19.2%). [Conclusion] Salvage CRT for LR after surgery in patients with esophageal cancer was safe and effective, which may offer long-term survival for some patients.

**Subject words:** esophageal cancer; locoregional recurrence; postoperative recurrence; salvage chemoradiation therapy

食管癌是一种高度侵袭性肿瘤, 全球总体 5 年生存率为 15%~20%<sup>[1]</sup>。目前手术仍是早中期食管癌最主要的治疗手段。然而令人遗憾的是, 单纯手术后仍有多数患者出现复发, 尤其是高危患者, 如侵犯深度较深或淋巴结转移数目较多。有研究显示<sup>[2,3]</sup>一半以上的患者术后会出现复发, 而复发后的患者预后较差。食管癌术后复发转移患者 (包括局部区域复

发、远处转移及两者均存在) 的中位生存时间仅为 6.0~8.2 个月<sup>[2,3]</sup>。

食管癌患者术后区域复发是最常见的失败模式<sup>[4,5]</sup>。复发后针对局部区域的治疗如放疗、放化疗或淋巴结切除均可用于治疗食管癌术后局部区域复发。这些治疗模式对大部分患者来说能够明显减轻症状, 并且能使部分患者生存期延长<sup>[6-12]</sup>。由于单纯化疗的效果较差<sup>[6]</sup>, 因此主要适用于有远处转移的患者。本研究回顾性分析食管癌术后局部区域复发行挽救性放化疗的疗效。

**基金项目:** 泰安市科技发展计划项目 (2015NS1127)

**通讯作者:** 张光明, 副院长, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 泰安市肿瘤防治院放疗科, 山东省泰安市泰山区灵山大街 390 号 (271000); E-mail: zlyzgm@126.com

**收稿日期:** 2017-03-14; **修回日期:** 2017-04-20

# 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

回顾性分析 2010 年 11 月至 2015 年 12 月期间我科收治的 26 例根治术后局部区域复发的食管癌患者。治疗前均经过多学科讨论,无再次手术指征或患者拒绝再次手术。患者排除标准包括:合并血行转移或非区域淋巴结转移;一般状况较差的患者(KPS≤60);有严重并发症或合并症的患者;合并第二原发肿瘤的患者。本研究通过了泰安市肿瘤防治院伦理委员会的审批,患者治疗前均签署知情同意书。

患者及肿瘤基本特征见 Table 1。中位年龄 55 岁(42~69 岁),组织学类型均为鳞状细胞癌。手术至术后复发的中位时间为 10.0 个月(1~36 个月)。20 例(76.9%)为单区域复发,其中纵隔淋巴结复发比例最高(42.3%),另 6 例(23.1%)患者为多区域复发。

**Table 1 The characteristics of 26 cases with esophageal cancer**

Characteristics	n	%
Gender		
Male	20	76.9
Female	6	23.1
Tumor site		
Upper	5	19.2
Middle	12	46.2
Lower	9	34.6
Stage at surgery		
I	4	15.4
II	6	23.1
III	16	61.5
Interval between surgery and recurrence (months)		
Median	10	-
Range	1~36	-
Site of recurrence		
Local	2	7.7
Neck or supraclavicular nodes	4	15.4
Mediastinal lymph nodes	11	42.3
Abdominal nodes	3	11.5
Multiple regions nodes	6	23.1

## 1.2 初始治疗

全组患者中接受左胸一切口手术 17 例,经右胸、上腹两切口手术 7 例,经右胸、上腹两切口及颈部三切口手术 2 例。全组患者术前均未接受新辅助

放化疗或术前放疗,有 4 例患者接受了新辅助化疗,15 例患者接受了辅助化疗。化疗方案主要为铂类及氟尿嘧啶类为基础的化疗。

## 1.3 复发的定义及类型

局部区域复发包括瘤床、吻合口的复发及区域淋巴结的复发。26 例患者中,有 5 例经组织学证实为复发,12 例经 PET-CT 诊断为复发,9 例单纯依据增强 CT 诊断为复发。吻合口及瘤床的复发定义为局部复发。复发类型分为:局部复发,颈部或锁骨上淋巴结复发,纵隔淋巴结复发及腹腔淋巴结复发。当≥2 个区域出现复发病灶时定义为多区域复发。

## 1.4 挽救性治疗

### 1.4.1 放射治疗

所有患者均接受直线加速器放疗,射线能量为 6MV-X 线。大体靶区(GTV)的定义为影像学或内镜下可见的复发病灶,临床靶区(CTV)包括复发病灶(GTV)外放 1cm,手动修饰解剖屏障。PTV 为 CTV 外放 0.5cm。纵隔或腹腔淋巴结复发的患者行累及野照射,颈部或锁骨上淋巴结复发的患者靶区包括双侧锁骨上淋巴结及上纵隔淋巴结。患者总处方剂量为 50~70Gy(中位 60Gy),腹腔淋巴结复发的放疗剂量为 50Gy,纵隔淋巴结复发的放疗剂量为 60Gy,对于单纯颈部或锁骨上淋巴结转移患者最终缩野推量至 70Gy,单次分割剂量 2.0Gy,每周照射 5 次。

### 1.4.2 化疗

患者放疗开始后的第一天同步进行化疗,每周接受静脉输注紫杉醇(海南中化联合制药工业股份有限公司生产)(50mg/m<sup>2</sup>)及顺铂(由江苏豪森药业股份有限公司生产)(25mg/m<sup>2</sup>),提前给予充分预处理、水化及止吐治疗。每周至少复查一次血常规,白细胞≤2×10<sup>9</sup>/L 时需应用粒细胞集落刺激因子,血小板≤60×10<sup>9</sup>/L 时需要应用白介素 11。当白细胞及血小板恢复正常时可恢复化疗。

## 1.5 疗效及毒性评价

疗效评价主要依据 RECIST1.1,在治疗完成 4 周后根据增强 CT 来判断。吻合口复发的患者需另行内镜检查。治疗后有残存的患者,则选择性应用 PET-CT,以鉴别瘢痕组织或残存癌组织。

完全缓解(CR)定义为 CT 或内镜下全部可见的 GTV 均消失。部分缓解(PR)定义为靶病灶的最大直径缩小 30%以上。当行 PET-CT 检查时,治疗后 GTV 的最大 SUV<2.5 也被认为是达到完全缓解。客

观缓解率定义为达到 CR 及 PR 的患者所占比例。

毒性评估采用 CTCAE (4.0 版) 进行分级及记录。放疗 3 个月内出现的毒性反应定义为急性毒性, 3 个月后的定义为晚期毒性。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS20.0 进行统计分析。复发后总生存期为放疗开始至患者死亡或末次随访的时间。无进展生存期为放疗开始至死亡、末次随访或明确证实肿瘤进展的时间。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

随访时间截止至 2016 年 7 月 20 日, 随访方式为电话随访, 随访率 100%。26 例患者中, 21 例 (80.8%) 患者死亡。总体中位随访时间 16 个月 (4~35 个月), 仍存活的 5 例患者中位随访时间为 25 个月。

### 2.1 治疗遵从性

全组患者均完成了放疗计划, 中位总放疗剂量 60 Gy (50~70Gy)。放疗完成率为 92.3%, 化疗完成率为 42.3%, 仅有 5 例 (19.2%) 患者完成了足量化疗。没有完成化疗的最主要原因为  $\geq 3$  级毒性, 主要为白细胞减少及血小板减少症。

### 2.2 治疗结果

26 例患者均行增强 CT 评价疗效, 其中有 2 例患者行内镜检查, 9 例患者行 PET-CT 检查。12 例 (46.2%) 患者达到完全缓解, 客观缓解率为 84.6%。

Figure 1~2 为挽救性放化疗后患者的总生存曲线及无进展生存曲线。1、2 年生存率分别为 53.8% 及 19.2%, 中位生存时间为 13 个月。26 例患者中有 21 例 (80.8%) 出现疾病进展, 中位无进展生存时间 7 个月, 1 年及 2 年无进展生存率分别为 30.8% 及 15.4%。

挽救性治疗后失败的 21 例患者中, 有 17 例再次失败位于照射野之外, 有 4 例在照射野内。最初仅有淋巴结复发的患者中, 有 8 例再次出现淋巴结复发, 7 例出现远处转移, 4 例两者均存在。最初局部复发的患者中有 1 例出现淋巴结转移, 1 例出现远处转移。

### 2.3 毒性反应

急性毒性反应见 Table 2。26.9% 的患者出现  $\geq 3$  级白细胞减少症。其余  $\geq 3$  级急性反应包括食管炎 (6 例), 恶心 (5 例), 血小板减少症 (2 例), 中性粒细胞减少 (2 例), 贫血 (1 例), 粒缺性发热 (1 例)。未发现  $\geq 3$  级晚期毒性反应。

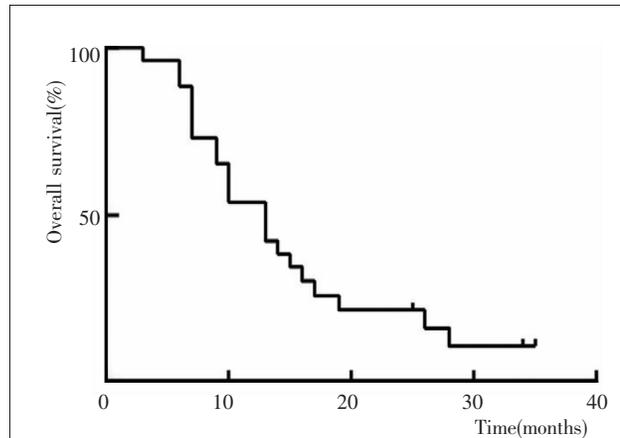


Figure 1 Overall survival curve after recurrence

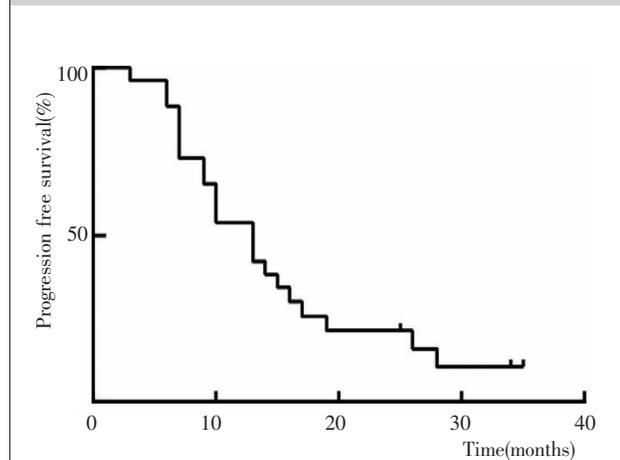


Figure 2 Progression free survival curve after recurrence

Table 2 Acute toxicity of patients during treatment

Toxicity	Grade				Incidence of grade 3~4 (%)	Overall incidence (%)
	1	2	3	4		
Leukocytopenia	3	14	6	1	26.9	92.3
Neutrophilopenia	2	19	1	1	7.7	88.5
Anemia	12	6	1	0	3.8	73.1
Thrombocytopenia	9	6	1	1	7.7	65.4
Nausea	10	6	4	1	19.2	80.8
Emesis	9	1	0	0	0	38.5
Esophagitis	11	9	5	1	23.1	100.0
Febrile neutropenia	0	0	1	0	3.8	3.8
Alopecia	10	3	0	0	0	50.0

### 3 讨论

食管癌是侵袭性较强的一种恶性肿瘤,预后较差,外科手术是首选的治疗手段,但是单纯手术后仍有一半以上的患者出现复发转移<sup>[2,3]</sup>。Su等<sup>[4]</sup>报告食管癌术后复发的独立预后因素包括复发与手术的间隔时间、复发类型及复发后的治疗模式。刘尚国等<sup>[13]</sup>报道除以上因素外,原发肿瘤的临床分期也是一个独立的预后因素。食管癌术后局部区域复发的有效治疗措施包括手术、放疗及化疗,然而适合手术的患者仅为少数。基于 RTOG85-01 及 RTOG94-05 的结果,食管癌非手术治疗的标准为同步放化疗,并且之前研究显示局部区域复发的患者行单纯化疗的疗效较差<sup>[6,14,15]</sup>。

Jingu等<sup>[11]</sup>进行了食管癌术后局部区域复发行挽救性放化疗的前瞻性Ⅱ期研究,并报道了长期随访结果。共有30例患者接受了复发灶的放疗联合2周期的奈达铂及氟尿嘧啶化疗。中位随访72个月,3年生存率为38.4%,中位生存期为21.0个月,3年无复发生存率为29.3%,3年照射野内控制率为71.5%。而本研究结果显示挽救性放化疗的中位生存时间为13个月。生存时间相对较低的可能原因包括:大部分患者术后没有接受定期随访,等症状出现后才开始就诊,因此复发灶较大并严重侵犯周围组织;患者挽救性放化疗结束后没有接受进一步巩固化疗;另外再次进展后缺乏有效的三线治疗或最佳支持治疗。

对于局部区域复发的最佳放疗剂量仍不明确。一些研究<sup>[7,10]</sup>显示高剂量放疗为预后良好的因素,剂量超过60Gy有提高生存率的趋势。除部分腹腔淋巴结放疗外,本研究均采用了至少60Gy/30f的放疗剂量,高于国际上大部分地区采用的标准剂量50.4Gy。复发后的挽救性放疗与单纯根治性放疗相比,照射野相对更小,毒性相应会减小,因此理论上能够耐受60Gy/30f或更高的剂量。本研究的结果也表明患者毒性反应在可接受范围。因此,我们认为术后局部区域复发放疗剂量为 $\geq 60\text{Gy}/30\text{f}$ 是合适的,但是还需进行大规模前瞻性随机研究来确定最佳剂量,对于术前接受新辅助放化疗的患者,理论上不能接受如此高的放疗剂量。

放疗照射野仅包括病变累及的区域才能最大程

度地降低毒性。本研究显示照射野外的复发也是主要的失败模式,包括血行转移或非区域淋巴结转移,因此进行个体化治疗是很有必要的。在Jingu等<sup>[11]</sup>的研究中,对于多区域转移或单个区域内多个淋巴结转移的患者,采用大T形野照射,包括双侧锁骨上区、纵隔及腹腔淋巴结。对于淋巴结复发患者行高危区域的预防性照射是非常必要的,尤其是多组淋巴结转移的患者。本研究也显示有2例多发淋巴结复发的患者出现照射野边缘复发。

本研究显示最常见的毒性反应为白细胞减少症、食管炎及恶心, $\geq 3$ 级发生率分别为26.9%、23.1%及19.2%,但4级白细胞减少症发生率仅为3.8%。严重的小血小板减少症、贫血及消化道黏膜炎较为少见,患者耐受性及依从性较好。因此对于局部区域复发的患者行挽救性放化疗是安全的。但是本研究仅为小样本回顾性分析,最佳的化疗方案及放疗剂量尚不明确。由于周剂量同步化疗方案毒性反应可控制,用药更方便,因此对于术后区域复发患者行同步化疗的方案可选择周剂量紫杉醇联合顺铂。

总之,对于食管癌术后局部区域复发行挽救性放化疗是安全有效的,部分患者能达到长期生存,值得临床进一步推广。但是最佳的放疗剂量及同步化疗方案需要进一步大规模随机研究来确定。

### 参考文献:

- [1] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma[J]. Lancet, 2013, 381(9864):400-412.
- [2] Hsu PK, Wang BY, Huang CS, et al. Prognostic factors for post-recurrence survival in esophageal squamous cell carcinoma patients with recurrence after resection [J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(4):558-565.
- [3] Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, et al. Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal squamous cell carcinomas[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(12):3353-3361.
- [4] Su XD, Zhang DK, Zhang X, et al. Prognostic factors in patients with recurrence after complete resection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Thoracic Disease, 2014, 6(7):949-957.
- [5] Liu X, Zhang WC, Yu SF, et al. Patterns of failure after radical surgery among patients with stage T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> esophageal squamous cell carcinoma—potential value of postoperative radiotherapy[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology,

- 2015,24(1):19-24. [刘晓,章文成,于舒飞,等. T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期食管癌 R0 术后失败模式分析——术后放疗潜在价值与意义[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2015,24(1):19-24.]
- [6] Nakamura T,Ota M,Narumiya K,et al. Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection [J]. Ann Surg Oncol,2008,15(9):2451-2457.
- [7] Fakhrian K,Gamisch N,Schuster T,et al. Salvage radiotherapy in patients with recurrent esophageal carcinoma [J]. Strahlenther Onkol,2012,188(2):136-142.
- [8] Kosuga T,Shiozaki A,Fujiwara H,et al. Treatment outcome and prognosis of patients with lymph node recurrence of thoracic esophageal squamous cell carcinoma after curative resection[J]. World J Surg,2011,35(4):798-804.
- [9] Lu JC,Kong C,Tao H. Radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for lymph node recurrence after radical surgery of thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2010,78(3):710-714.
- [10] Zhang J,Peng F,Li N,et al. Salvage concurrent radiochemotherapy for post-operative local recurrence of squamous-cell esophageal cancer[J]. Radiati Oncol,2012,7:93.
- [11] Jingu K,Matsushita H,Takeda K,et al. Long-term results of radiotherapy combined with nedaplatin and 5-fluorouracil for postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer:update on a phase II study [J]. BMC Cancer,2012,12:542.
- [12] Maruyama K,Motoyama S,Anbai A,et al. Therapeutic strategy for the treatment of postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma:clinical efficacy of radiotherapy[J]. Dis Esophagus,2011,24(3):166-171.
- [13] Liu SG,Bai Y,Zhao BS,et al. Analysis of prognostic factors in patients with recurrent and metastatic esophageal carcinoma [J]. Chinese Journal of Oncology,2015,(2):143-147. [刘尚国,白玉,赵宝生,等. 复发转移食管癌患者的预后因素分析 [J]. 中华肿瘤杂志,2015,(2):143-147.]
- [14] Urba SG,Chansky K,VanVeldhuizen PJ,et al. Gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic or recurrent esophageal carcinoma:a Southwest Oncology Group Study[J]. Invest New Drugs,2004,22(1):91-97.
- [15] Kobayashi R,Yamashita H,Okuma K,et al. Salvage radiation therapy and chemoradiation therapy for postoperative locoregional recurrence of esophageal cancer [J]. Dis Esophagus,2014,27(1):72-78.

## 作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。