

适形调强放疗联合替吉奥或顺铂对局部晚期食管鳞癌的效果分析

Comparison of the Efficiency between Intensity Modulated Radiotherapy Combined with S-1 and Combined with Cisplatin in Local Esophageal Squamous Cell Carcinoma

WANG Wen-jian, LUO Qiong, QIN Shi-yun, CHEN Li-jun, YAN Xin-jiang

王文尖¹, 罗琼¹, 覃世运¹, 陈丽君¹, 颜新江²

(1. 海南省第三人民医院, 海南 三亚 572000;

2. 湖南工业大学校医院, 湖南 株洲 412000)

摘要: [目的] 比较适形调强放疗联合替吉奥或联合顺铂在局部晚期食管鳞癌中的应用效果。[方法] 回顾性分析收治的 200 例Ⅲ期非手术局部晚期食管鳞癌患者的病案资料, 按照治疗方法分为研究组和对照组, 各 100 例。研究组采用适形调强放疗+替吉奥治疗, 对照组则给予适形调强放疗+顺铂化疗。比较两组患者的近期疗效、不良反应及生存情况。[结果] 研究组与对照组的疗效有效率分别为 69% 和 67%, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.092$, $P=0.762$)。研究组食欲减退 (8% vs 18%) 及恶心呕吐 (7% vs 20%) 达Ⅲ~Ⅳ级的发生率低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P=0.036$, $P=0.007$)。两组患者的第 1、2、3 年生存率和中位生存时间的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。[结论] 适形调强放疗+替吉奥与适形调强放疗+顺铂用于局部晚期食管鳞癌患者的效果相当, 但前者明显减轻了消化道的不良反应, 提高了耐受性, 值得临床推广应用。

关键词: 食管鳞癌; 适形调强放疗; 替吉奥; 顺铂

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)10-1030-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.10.B019

食管癌(esophageal cancer)是消化系统常见肿瘤,病理类型中鳞癌超过 90%,致死率在所有肿瘤中居第 6 位^[1]。大多数食管癌患者就诊时已是中晚期,临床数据显示^[2],Ⅲ期食管鳞癌行单纯食管癌根治术或单纯放疗后的 5 年生存率约 10%~15%,目前对于不可切除的局部晚期食管鳞癌患者而言,NCCN 已将同步放化疗定为标准的治疗方案^[3]。适形调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)能够较好地分布照射剂量,实施精确放疗^[4]。文献显示^[5],放疗(50Gy/25 次)+顺铂的同步放化疗方案的 5 年生存率高于 20%,但是由于铂类药物的毒性反应过大^[6],部分患者难以耐受,导致其临床使用受限。替吉奥是一种口服的氟尿嘧啶类化疗药物,在临床上已被广泛应用于胃癌、结直肠癌的治疗,并显示出服药方便、毒副反应较轻等优点^[7],因此,本研究试图观察适形调强放疗联合替吉奥应用于局部晚期食管鳞癌的效果,总结相应的经验,为临床提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2011 年 6 月至 2014 年 6 月我院放疗科收治的 200 例Ⅲ期非手术局部晚期食管鳞癌患者的病案资料,按照治疗方法分为研究组和对照组,各 100 例。研究组采用适形调强放疗+替吉奥治疗,对照组则采用适形调强放疗+顺铂化疗。研究组中,男性 52 例,女性 48 例;年龄 37~75 岁,平均 55.62 ± 7.28 岁;位于颈段和胸上段 37 例,位于胸中、下段 63 例;病灶长度 2~8cm,平均 5.15 ± 0.74 cm。对照组中,男性 57 例,女性 43 例;年龄 39~76 岁,平均 55.84 ± 7.51 岁;位于颈段和胸上段 41 例,位于胸中、下段者 59 例;病灶长度 2~9cm,平均 5.35 ± 0.87 cm。两组患者基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。见 Table 1。

本研究经患者本人及其家属知情并签字,医院

通讯作者: 王文尖,主治医师,学士;海南省第三人民医院放疗科,海南省三亚市解放四路 146 号(572000);E-mail: wangwjian1023@163.com

收稿日期: 2017-08-15; **修回日期:** 2017-10-11

Table 1 Comparison of baseline data between the study group and the control group

Baseline characteristics	Study group (n=100)	Control group (n=100)	t/χ^2	P
Gender				
Male	52	57	0.504	0.478
Female	48	43		
Age (years)	55.62±7.28	55.84±7.51	0.210	0.834
Lesion distribution			0.336	0.562
Cervical and upper of the chest	37	63		
Middle and lower of the chest	41	59		
Length of lesion(cm)	5.15±0.74	5.35±0.87	1.751	0.081

伦理委员会批准通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①病理学检查证实为食管鳞状细胞癌；②符合 AJCC 食管癌Ⅲ期的诊断标准^[8]；③未进行外科手术治疗；④KPS 评分 ≥ 70 ；⑤无远处脏器转移；⑥血常规检查中白细胞计数和血小板计数正常；⑦预计生存时间 >3 个月；⑧口服药物可通过食管。

排除标准：①食管钡餐提示扭曲、成角、穿透溃疡以及龛影等影像征；②肝脏、肾脏等脏器功能不全；③严重恶病质。

1.3 治疗方法

所有入选患者均以 6MV-X 线直线加速器进行适形调强放疗。具体步骤为：CT 增强扫描，负压袋固定体位，将扫描图像导入三维放疗系统进行靶区勾画，大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)在扫描图像上确认，基本原则是食管癌病灶 $>0.5\text{cm}$ 以及转移后的淋巴结直径 $>1\text{cm}$ ，临床靶区 (clinical target volume, CTV) 则在 GTV 的基础上纵轴方向外放 3.0~4.0cm，横轴方向外放 0.5~1.0cm，计划靶区(planning target volume, PTV)则在 CTV 的基础上再外放 0.5~1.0cm，以 $\geq 90\%$ 的照射剂量包绕 PTV。计划放疗剂量为 60~66Gy/30~33f，危及器官严格控制剂量，脊髓照射剂量 $\leq 40\text{Gy}$ ，肺照射剂量 $\leq 13\text{Gy}$ ，肺 $V_{20} \leq 20\%$ ，肺 $V_{10} \leq 40\%$ 。

研究组在适形调强放疗的同时给予替吉奥化疗，具体方案为：替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司，国药准字 H20100151)40mg，2 次/d，早餐和晚餐后口服，第 1~14d，3 周为 1 个周期，共 2 个周期。对照组则在适形调强放疗的同时给予顺铂化疗，具体方案为：顺铂(齐鲁制药有限公司，国药准字 H37021358)20mg，1 次/d，静脉滴注，第 1~5d，4 周为 1 个周期，共 4 个周期。

1.4 观察指标及效果评判

1.4.1 近期疗效

所有入选患者在治疗结束后，每 3 个月进行 1 次复查，包括食管钡餐、腹部 B 超、胸部 CT 等影像学检查。评判标准参照 RECIST 评价标准^[9]，完全缓解(complete remission, CR)是指靶病灶消失且未见新病灶，部分缓解(partial remission, PR)是指所有靶病灶直径的总和较前减少 $\geq 30\%$ ，病情稳定(stable disease, SD)是指靶病灶直径总和减少 $<30\%$ 或增加 $<20\%$ ，进展(progression disease, PD)是指靶病灶直径总和增加 $\geq 20\%$ 或病灶绝对值增加 $\geq 5\text{mm}$ 或发现新病灶。治疗有效率=(CR+PR)/患者总数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 生存率和中位生存时间

所有入选患者建立随访档案。治疗结束后，以门诊复查或电话、家庭随访的方式做跟踪随访，随访频率控制在 3 个月 1 次，直至病情进展或死亡，统计两组患者的生存率。中位生存时间^[10](progression free survival, PFS)为本研究的治疗终点，即从治疗的第 1d 到死亡之间的时间间隔。2017 年 6 月为随访截止时间。

1.4.3 不良反应

放疗的不良反应参照 RTOG 放射损伤分级标准^[11]，化疗的不良反应参照 WHO 抗肿瘤药物毒性反应分级标准^[12]。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行数据处理，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验；计数资料采用率或百分比(%)表示，采用 χ^2 检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组近期疗效

研究组中 CR 29 例，PR 40 例，SD 18 例，PD 13 例，治疗有效率为 69%；对照组中 CR 26 例，PR 41 例，SD 17 例，PD 16 例，治疗有效率为 67%。两组患者近期疗效差异无统计学意义($\chi^2=0.092$, $P=0.762$)。

2.2 两组不良反应

参照 RTOG 放射损伤分级，研究组骨髓抑制达

Ⅲ~Ⅳ级者 18 例,对照组 20 例,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组放射性食管炎达Ⅲ~Ⅳ级者 22 例,对照组 26 例,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组放射性肺炎者达Ⅲ~Ⅳ级者 10 例,对照组 13 例,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。参照 WHO 抗肿瘤药物毒性反应分级,研究组食欲减退达Ⅲ~Ⅳ级者 8 例,对照组 18 例,差异有统计学意义 ($P<0.05$);研究组恶心呕吐达Ⅲ~Ⅳ级者 7 例,对照组 20 例,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见 Table 2。

2.3 两组生存情况

本研究中的所有患者均无失访,随访率 100%。研究组第 1、2、3 年的生存率分别为 72%、51%和 30%,中位生存时间为 32.75±3.15 个月;对照组第 1、2、3 年的生存率分别为 71%、50%和 29%,中位生存时间为 33.44±3.65 个月。两组患者的第 1、2、3 年生存率和中位生存时间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见 Table 3。

3 讨 论

多数食管癌患者就诊时已进入中晚期,对于部分没有手术适应证的Ⅲ期局部晚期食管鳞癌患者而言,NCCN 指南已将同步放疗+化疗作为其标准治疗方法^[3]。同步放疗+化疗的方法既可以控制肿瘤的原发病灶,提高近期效果,也可以消除隐匿病灶和微转移灶,降低复发与转移,提高生存率^[13]。在既往的临床患者中,放疗联合顺铂为主的化疗得到了广泛的应用,但是由于顺铂导致的较为严重的不良反应(主要是Ⅲ~Ⅳ级食欲减退和恶心呕吐)发生率降低了患者的治疗依从性,最终限制了其临床的实际应用。

替吉奥作为一种口服的化疗药物,其成分主要为替加氟(Tegafur,FT)、吉美嘧啶(Gimeracil,CDHP)和奥替拉西钾(oxonate,OXO),替加氟作为 5-氟尿嘧啶的前体药物,具有良好的口服利用率,在体内转化为 5-氟尿嘧啶,吉美嘧啶则通过抑制二氢嘧啶脱氢酶减少 5-氟尿嘧啶的分解代谢,维持体内血液和肿瘤组织中的 5-氟尿嘧啶浓度,奥替拉西钾则用于

Table 2 Comparison of adverse effects between the study group and the control group

Adverse reactions	Study group (%)	Control group (%)	χ^2	P
Bone marrow suppression			0.130	0.719
I ~ II level	82(82)	80(80)		
Ⅲ~Ⅳ level	18(18)	20(20)		
Radiation esophagitis			0.489	0.508
I ~ II level	78(78)	74(74)		
Ⅲ~Ⅳ level	22(22)	26(26)		
Radiation pneumonia			0.442	0.506
I ~ II level	90(90)	87(87)		
Ⅲ~Ⅳ level	10(10)	13(13)		
Loss of appetite			4.421	0.036
I ~ II level	92(92)	82(82)		
Ⅲ~Ⅳ level	8(8)	18(18)		
Nausea and vomiting			7.236	0.007
I ~ II level	93(93)	80(80)		
Ⅲ~Ⅳ level	7(7)	20(20)		

Table 3 Comparison of the survival between the study group and the control group

Groups	n	Survival (%)			PFS(months)
		1 year	2 years	3 years	
Study group	100	72(72)	51(51)	30(30)	23.33±3.05
Control group	100	71(71)	50(50)	29(29)	23.62±3.15
t/ χ^2	—	0.024	0.020	0.024	0.661
P	—	0.877	0.888	0.878	0.509

减轻消化道的不良反应^[14]。有学者报道^[8],将替吉奥用于晚期胃癌和大肠癌的治疗,因其给药方便、消化道不良反应少增加了患者的服药依从性,故被临床广泛运用。因此,本研究希望借鉴替吉奥用于胃癌患者的治疗经验,探讨适型强化化疗联合替吉奥对于食管癌的应用效果。

本研究结果显示,研究组与对照组的治疗有效率差异无统计学意义($P>0.05$),说明适形强化放疗+替吉奥与适形强化放疗+顺铂的近期疗效相当。此外,两组患者的第 1、2、3 年生存率和中位生存时间的差异也无统计学意义($P>0.05$),说明两组治疗方案的远期疗效也相当。因此,从治疗效果分析,不论是适形强化放疗+替吉奥,还是适形强化放疗+顺铂,都可作为晚期食管癌患者进行同步放化疗的首选方案加以考虑。

本研究中最值得注意的是两种方案不良反应的差异。放疗的主要不良反应有骨髓抑制、放射性食管炎和放射性肺炎等。有学者在对适形强化放疗的不

不良反应的相关因素分析的研究中指出,是否同期使用化疗药物并不是影响放疗不良反应的危险因素^[15]。本研究中,两种方案均未显示出放疗相关不良反应发生率的差异($P>0.05$)也证实了这一点。化疗中最显著的不良反应是消化道症状,替吉奥的成分中含有奥替拉西钾,抑制了恶心呕吐和食欲减退等胃肠道反应,而顺铂则没有这样的作用,因此从本研究的结果也可看出,研究组Ⅲ~Ⅳ级食欲减退和恶心呕吐的发生率均明显低于对照组($P<0.05$),说明使用替吉奥后,患者的耐受性更好。

综上所述,对于局部晚期食管鳞癌患者,在选择放疗+化疗的时候,不仅要考虑治疗的效果,还要考虑患者的治疗依从性和药物的耐受性。与顺铂相比,替吉奥明显减轻了消化道的不良反应,提高了耐受性,值得临床上推广应用。

参考文献:

- [1] Cao XQ, Sun XB. Incidence and trend of esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(21): 932-936. [曹小琴, 孙喜斌. 食管癌发病水平及变化趋势[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(21): 932-936.]
- [2] Lin FQ, Xie DY, Cheng DZ, et al. Prediction of survival status of patients with esophageal carcinoma by surgical staging [J]. China Journal of Modern Medicine, 2015, 25(10): 74-78. [林富强, 谢德耀, 程德志, 等. 临床分期对食管癌根治手术患者生存状况的预测效果 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(10): 74-78.]
- [3] Ben XS, Wang MT, Zhou ZH. NCCN Esophageal Neoplasms Practice Guidelines [J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2008, 8(6): 360-373. [贾晓松, 王沐廷, 周子浩. NCCN 食管癌临床指引 (2008.1 版)[J]. 循证医学, 2008, 8(6): 360-373.]
- [4] Chao KS, Low DA, Perez CA, et al. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Malmgren experience[J]. Int J Cancer, 2000, 90(2): 92-103.
- [5] Sheng ZJ, Sun J. Analysis of local advanced esophageal cancer treated by intensity modulated or three-dimensional conformal radiotherapy combined with TP regimen chemotherapy [J]. Heilongjiang Medicine and Pharmacy, 2016, 39(3): 144-145. [胜照杰, 孙静. 调强或三维适形放疗联合 TP 方案化疗治疗局部中晚期食管癌的分析 [J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(3): 144-145.]
- [6] Zhang LQ. Effects of IMRT plus different chemotherapies in the treatment of middle-advanced stage esophageal: a comparative study[J]. Health Research, 2016, 36(3): 272-275. [张立清. 适形调强放疗同步不同化疗方案治疗中晚期食管癌的对比研究[J]. 健康研究, 2016, 36(3): 272-275.]
- [7] Liu XR, Zhou Y. Clinical observation of S-1 in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Journal of Changzhi Medical College, 2015, 29(5): 358-360. [刘旭荣, 周毅. 替吉奥单药治疗老年晚期胃癌的临床观察[J]. 长治医学院学报, 2015, 29(5): 358-360.]
- [8] Talsma K, Hagen PV, Grotenhuis BA, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC-AJCC TNM classification for esophageal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(4): 1060-1067.
- [9] Zhu XQ, Zhang CJ, Qian Y, et al. Feasibility study on evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of esophageal cancer with RECIST criteria[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2009, 13(5): 521-523. [朱学庆, 张从军, 钱勇, 等. RECIST 标准评价食管癌新辅助化疗疗效的可行性研究[J]. 安徽医药, 2009, 13(5): 521-523.]
- [10] Morris MJ, Molina A, Small EJ, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results[J]. J Clinical Oncol, 2015, 33(12): 1356-1363.
- [11] Listed N. Late effects consensus conference: RTOG/EORTC[J]. Radiother Oncol, 1995, 35(1): 5-7.
- [12] Zhong RX, Dan YQ, Zhu JT, et al. Investigation and analysis of adverse drug reactions of antineoplastic agents[J]. Journal of North Pharmacy, 2015, 12(10): 144-145. [钟润娴, 单钰齐, 朱结桃, 等. 抗肿瘤药物不良反应调查与分析[J]. 北方药学, 2015, 12(10): 144-145.]
- [13] Fan RH, Zhang TC, Yao R, et al. The concurrent efficacy of low dose TP term radiotherapy and chemotherapy for esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2015, 14(11): 1118-1121. [范瑞华, 张铁成, 姚榕, 等. 三维适形放疗联合小剂量多西他赛+顺铂治疗晚期食管癌患者近期疗效和安全性[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(11): 1118-1121.]
- [14] Wu J, Shen F, Cao YH, et al. Clinical observation of S1 capsule in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2013, 28(2): 163-165. [吴军, 沈丰, 曹银辉, 等. 替吉奥胶囊治疗老年晚期胃癌的临床疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(2): 163-165.]
- [15] Sun RG, Zheng AP, Zhang GB, et al. Prognostic factors of acute adverse reaction of adjuvant radiochemotherapy after resection of rectal cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2016, 24(4): 607-610. [孙荣刚, 郑安平, 张光彬, 等. 直肠癌术后辅助放化疗急性不良反应多因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(4): 607-610.]