

累及野照射联合同步化疗治疗局部中晚期食管癌 47 例临床观察

Clinical Observation of Involved-field Irradiation Combined with Concurrent Chemotherapy for 47 Cases with Locally Advanced Esophageal Carcinoma

MA Jian-hua, SHANG Yu-ping, LIU bao-ling, WANG Zhong-ming, ZHAO Cheng

马建华, 尚玉萍, 刘宝玲, 王忠明, 赵 成

(连云港市第二人民医院, 江苏 连云港 222023)

摘 要: [目的] 观察局部中晚期食管癌采用累及野照射 (IFI) 联合同步化疗的疗效和不良反应。[方法] 回顾性分析 47 例局部中晚期食管癌采用累及野照射联合同步化疗的临床资料, 对其有效率、局控率、生存率及放射性食管炎、放射性肺炎和骨髓抑制发生情况进行分析, 并与同期 45 例行扩大野照射 (EFI) 的食管癌患者进行对照研究。[结果] 累及野照射组与扩大野照射组近期有效率分别为 80.9% 和 82.2% ($P=0.865$), 1、2 年局部控制率分别为 68.4%、57.9% 和 71.9%、59.6% ($P=0.926$), 1、2 年生存率分别为 59.6%、42.6% 和 62.2%、44.4% ($\chi^2=0.052$, $P=0.820$)。两组放射性食管炎发生率均为 100%, $\geq$ II 级放射性食管炎发生率分别为 44.68% 和 68.89% ($P=0.019$)。放射性肺炎发生率分别为 36.17% 和 48.89%, $\geq$ II 级放射性肺炎发生率分别为 19.15% 和 42.22% ($P=0.016$)。两组 $\geq$ III 级骨髓抑制发生率分别为 40.43% 和 46.67% ($P=0.546$)。[结论] 局部中晚期食管癌采用累及野照射联合同步化疗与扩大野照射比较疗效相当, 但是放射性不良反应轻, 值得临床进一步研究。

关键词: 食管肿瘤; 累及野照射; 扩大野照射; 同步化疗

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)12-1223-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.12.B017

食管癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一, 由于早期食管癌症状不典型, 确诊时多为局部中晚期, 同步放化疗是其主要的有效的治疗手段^[1]。随着三维适形放疗技术的广泛开展, 对于食管癌行根治性放疗是否行区域淋巴结预防照射存在分歧, 也是研究热点。本文回顾性分析了局部中晚期食管癌三维适形放疗同步化疗时采用累及野照射的疗效和不良反应, 并与同期扩大野照射的病例进行对照研究, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2012 年 5 月至 2015 年 5 月 47 例局部中晚期食管癌三维适形放疗时采用累及野照射 (IFI) 联合同步化疗的临床资料, 并与同期 45 例行扩大野照射 (EFI) 的食管癌患者进行对照研究。全部病例均为初治患者, 均病理证实为食管鳞癌, 放疗前

行食管钡餐、胃镜及胸部 CT 检查, 临床分期为 II、III 期^[2] (参考标准: 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组制定的《非手术治疗食管癌临床分期》)。两组患者临床特征见 Table 1, 差异无统计学意义, 有可比性。

1.2 治疗方案

1.2.1 放射治疗方法

真空垫体位固定, CT 模拟定位机增强扫描, 层

Table 1 The clinical characteristics between the two groups

Characteristic	IFI (n=47)	EFI (n=45)	χ^2	P
Gender				
Male	31	28	0.139	0.709
Female	16	17		
Age (years)				
≤ 65	28	29	0.231	0.631
> 65	19	16		
The primary site				
Cervix and upper-thoracic	9	8	0.139	0.933
Mid-thoracic	23	21		
Lower-thoracic	15	16		
Stage				
II	18	19	0.147	0.701
III	29	26		

通讯作者: 赵成, 副院长, 副主任医师, 硕士; 连云港市第二人民医院放疗科, 江苏省连云港市海州区幸福路 161 号 (222023), E-mail: jszc789@163.com

收稿日期: 2017-09-08; **修回日期:** 2017-11-24

厚 5mm,扫描范围包括下颈部、胸部和上腹部。CT 扫描图像传输到治疗计划系统,结合胃镜、食管钡餐进行肿瘤靶区和危及器官的勾画。危及器官参数限制:双肺 $V_{20}<25\%$,脊髓 $D_{max}<45\text{Gy}$,心脏 $V_{40}<50\%$,肝脏 $V_{30}<40\%$ 。用等剂量曲线和剂量体积直方图(DVH)评价治疗计划,要求 95%PTV 接受 100%的处方剂量。

累及野靶区勾画:原发肿瘤(GTV)参考定位 CT,包括食管管壁厚度 $\geq 0.5\text{cm}$ 或不含气食管管腔直径 $\geq 1.0\text{cm}$,勾画时结合胃镜和食管钡餐;临床靶区(CTV)为 GTV 前后左右外扩 0.8cm(对有解剖学屏障的地方适当内收),上下外扩 3cm;计划靶区(PTV)为 CTV 各方向外扩 0.5cm。纵隔转移淋巴结 GTV 为 CT 所示的短径 $\geq 1.0\text{cm}$,气管食管旁沟为 $\geq 0.5\text{cm}$,CTV 为 GTV 均匀外扩 0.5cm,PTV 为 CTV 均匀外扩 0.5cm。靶区 PTV 处方剂量为 60Gy/30f,单次剂量为 2.0Gy,5f/周。

扩大野靶区勾画(参考第四版肿瘤放射治疗学^[3]):原发肿瘤和转移淋巴结勾画同累及野。颈段和胸上段食管癌淋巴结引流区包括锁骨上、食管旁、2区、4区、5区、7区,胸中段食管癌淋巴结引流区包括食管旁、2区、4区、5区、7区,胸下段食管癌淋巴结引流区包括食管旁、2区、4区、5区、7区、贲门旁、胃左。淋巴结引流区预防量为 50Gy/25f,食管癌区局部剂量为 10 Gy/5f。

1.2.2 化疗方案

多西他赛 75mg/m²,静滴 d₁,顺铂 25mg/m²,静滴 d₁₋₃;21d 为 1 个周期,放疗期间完成 2 个周期。若第 1 周期出现 3 级骨髓抑制,减少化疗药物 20%用量,出现 IV 级骨髓抑制停止第 2 周期化疗。

1.3 观察指标

本研究观察指标包括:近期有效率,1、2 年局控率,1、2 年生存率,放射性肺炎、放射性食管炎和骨髓抑制发生情况。放疗结束后 1~3 个月复查食管钡餐和胸部 CT 进行近期疗效评价^[4],采用实体瘤疗效评价标准(RECIST),分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)及进展(PD)。放疗结束 1~3 个月首次随访,近期有效率为 CR+PR。计算 1、2 年生存率,生存期从开始治疗第 1d 至死亡或未次随访时间计算。放射性肺炎和放射性食管炎的评价标准按照美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)急性放射损伤分级标准进行不良反应评价(1995)。治疗期间每周查血常规,

骨髓抑制按 I-CT-CAE3.0 版本号标准进行评价。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件,Kaplan-Meier 进行生存分析;计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况

全组 85 例患者按计划完成放疗,7 例因不良反应中断放疗,时间为 2~3d,给予对症处理后继续完成放疗。3 例患者出现 IV 级骨髓抑制,未行第 2 周期化疗。全部病例随访至 2017 年 5 月,失访 5 例,随访率为 94.6%。

2.2 疗效评价

累及野照射组 47 例患者中 CR 6 例(12.8%),PR 32 例(68.1%),SD 7 例(14.9%),PD 2 例(4.2%);扩大野照射组 45 例患者中 CR 7 例(15.6%),PR 30 例(66.7%),SD 5 例(11.1%),PD 3 例(6.7%);累及野照射组与扩大野照射组近期有效率分别为 80.9%和 82.2%($P=0.865$),1、2 年局部控制率分别为 68.4%、57.9%和 71.9%、59.6%($P=0.926$),1、2 年生存率分别为 59.6%、42.6%和 62.2%、44.4%($\chi^2=0.052$, $P=0.820$)(Figure 1)。两组在有效率、局控率和生存率方面差异均无统计学意义。

2.3 不良反应

累及野照射组和扩大野照射组放射性食管炎发生率均为 100%, $\geq$ II 级放射性食管炎发生率分别

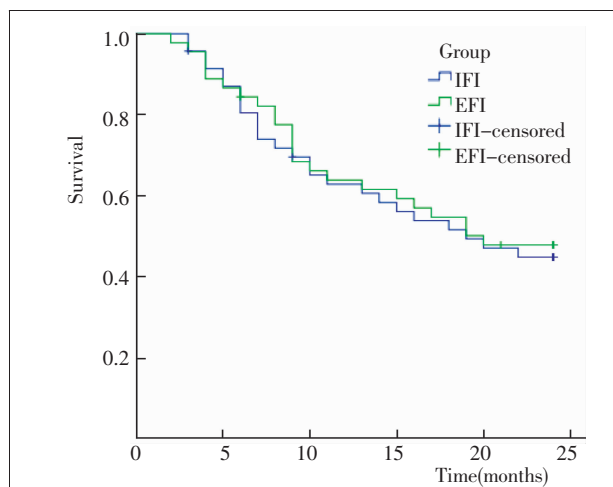


Figure 1 Overall survival of the patients in the two groups

Table 2 Acute toxicities between the two groups

Adverse reactions	IFI(n=47)						EFI(n=45)						χ^2	P
	0	I	II	III	IV	$\geq$ II	0	I	II	III	IV	$\geq$ II		
Radiation esophagitis	0	26	18	3	0	21	0	14	25	6	0	31	5.482	0.019
Radiation pneumonitis	30	8	7	2	0	9	23	3	13	6	0	19	5.781	0.016

44.68%和 68.89% ($P=0.019$)。累及野照射组与扩大野照射组放射性肺炎的发生率分别为 36.17%和 48.89%, $\geq$ II 级放射性肺炎发生率分别为 19.15%和 42.22% ($P=0.016$)。两组 $\geq$ III 级骨髓抑制发生率分别为 40.43%和 46.67% ($P=0.546$)。见 Table 2、3。

3 讨论

放疗是中晚期食管癌的主要治疗方法, 三维适形放疗技术应用于食管癌的治疗, 使得近、中期结果优于常规方法^[5]。随着三维适形放疗技术逐步取代常规外照射, 食管癌在靶区勾画上出现争议, 对于食管癌根治性放疗是否需要行淋巴引流区预防照射尚无统一意见。

从既往的研究看, 主张行淋巴引流区预防照射的原因: 食管癌淋巴结转移是影响预后的主要因素之一^[6]; 食管癌三野淋巴结清扫术较二野能提高区域局控和长期生存^[7]。近年有研究报道认为淋巴引流区预防照射应该有选择性, 祝淑钗等^[8,9]研究发现对于早期食管癌、无淋巴结转移和胸中下段食管癌进行淋巴引流区预防照射能提高局控率和生存率。

不主张行淋巴引流区预防照射的原因是食管癌根治性放疗的失败模式是局部复发和远处转移^[10]。Yamashita 等^[11]进行食管癌淋巴引流区预防照射的研究结果显示未出现单独淋巴引流区内淋巴结复发。汪杰华等^[12]研究发现: 三维适形/调强放疗治疗食管癌, 采用累及野照射的失败原因是野内复发和远处淋巴结和脏器转移, 野外区域淋巴结转移率不高, 且累及野照射有较高的生存率。

一项前瞻性临床研究显示^[13]: 胸段食管癌扩大野照射较累及野照射在局控率和生存率方面未表现出优势, 累及野和扩大野组 1、3 年局控率分别为 72.4%、54.5%和 69.5%、46.0% ($P=0.640$), 1、3 年生存率分别为 66.9%、36.2%和 68.6%、35.5% ($P=0.961$); 累及野和扩大野组 II 级以上食管炎发生率分别为 32.7%和 42.2% ($P=0.338$), 急性放射性肺炎发生率分别为 30.6%和 35.6% ($P=0.464$)。李多杰等^[14]研究

Table 3 Bone marrow suppression between the two groups

Groups	Bone marrow suppression						χ^2	P
	0	I	II	III	IV	$\geq$ III		
IFI	2	12	14	18	1	19	0.364	0.546
EFI	1	8	15	19	2	21		

发现累及野照射组 (IFI) 在生存率、局部控制率方面和预防性淋巴结照射组 (ENI) 基本相似, IFI 组和 ENI 组 1、2 年生存率分别为 75.0%、45.5%和 70.5%、43.2% ($P>0.05$), 局部失败率分别为 27.3%和 22.7%、远处转移失败率分别为 22.7%和 18.2%、野外区域失败率分别为 11.4%和 4.5% ($P>0.05$)。

本研究是一个回顾性分析, 主要分析了局部中晚期食管癌累及野照射联合同步化疗的有效率、局控率、生存率、放射性食管炎、放射性肺炎和骨髓抑制的发生情况, 并与同期行扩大野照射的食管癌患者进行对照, 研究结果显示扩大野照射在有效率、局控率和生存率方面并没有优势。但 1 年局控率和生存率较文献报道偏低^[13,14], 原因可能与本研究的患者分期较晚有关。两组放射性食管炎发生率均为 100%, 累及野照射组与扩大野照射组 $\geq$ II 级放射性食管炎发生率分别为 44.68%和 68.89% ($P=0.019$); 累及野照射组与扩大野照射组放射性肺炎的发生率分别为 36.17%和 48.89%, $\geq$ II 级放射性肺炎发生率分别为 19.15%和 42.22% ($P=0.016$)。本组放射性肺炎和 $\geq$ II 级放射性食管炎的发生率高于文献报道^[13], 原因可能与本组患者行同步放化疗有关; $\geq$ II 级放射性不良反应发生率方面, 扩大野组高于累及野组。两组仅有 3 例出现 IV 级骨髓抑制, 总体耐受性尚可。

综上所述, 食管癌患者行三维适形放疗时, 是否需要进行淋巴引流区预防照射仍存在争议。但本研究结果显示局部中晚期食管癌累及野照射联合同步化疗是可行的, 放射性不良反应低于扩大野, 值得临床进一步研究。

参考文献:

- [1] Gwynne S, Hurt C, Evans M, et al. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer—a standard of care in pa-

- tients with non-metastatic oesophageal cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2011, 23(3):182-188.
- [2] The expert group of clinical staging of esophageal carcinoma non-surgical methods. Clinical staging criteria(draft) of esophageal carcinoma non-surgical methods [J]. Chin J Radiat Oncol, 2010, 19 (3):179-180.[中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组.非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)[J].中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(3):179-180.]
- [3] Yin WB, Yu ZH, Xu GZ. Radiation oncology [M]. Fourth edition. Peking: Peking Union Medical College Press, 2008.558-559.[殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇.肿瘤放射治疗学 [M]. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.558-559.]
- [4] Han C, Ren XJ, Wang L, et al. Evaluating short-term radiotherapeutic effect on esophageal cancer by barium meal combined with CT scans [J]. Chin J Radiat Oncol, 2013, 22(1):26-29.[韩春, 任雪姣, 王澜, 等.钡餐造影结合 CT 评价食管癌放疗近期疗效的研究[J].中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(1):26-29.]
- [5] Zhang YQ, Lu JC, Zhai ZY, et al. Three dimensional conformal radiotherapy for esophageal carcinoma: preliminary report of 104 patients [J]. Chin J Radiat Oncol, 2005, 14 (1):31-34.[张宜勤, 陆进成, 翟振宇, 等.三维适形放疗食管癌临床研究的初步结果 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(1):31-34.]
- [6] Xiao ZF, Yang ZY, Wang LH, et al. Influence of the number of lymph node metastasis on survival and significance of postoperative radiotherapy for esophageal carcinoma[J]. Chin J Oncol, 2004, 26(2):112-115.[肖泽芬, 杨宗贻, 王绿化, 等.食管癌术后淋巴结转移对生存率的影响和放疗治疗的意义[J].中华肿瘤杂志, 2004, 26(2):112-115.]
- [7] Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Am J Surg, 2005, 189(1):98-109.
- [8] Zhu SC, D H, Shen WB, et al. The concurrent control study of elective nodal prophylactic irradiation with intensity modulated radiotherapy for esophageal carcinoma [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2014, 34(10):758-762.[祝淑钗, 董辉, 沈文斌, 等.食管癌调强放疗淋巴结引流区预防照射的同期对照研究[J].中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(10):758-762.]
- [9] Zhu SC, Xu JR, Liu ZK, et al. A preliminary study of three-dimensional conformal radiotherapy with different clinical target volumes for esophageal cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2014, 23(2):127-130.[祝淑钗, 许金蕊, 刘志坤, 等.三维技术放疗食管癌不同临床靶区的初步研究[J].中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(2):127-130.]
- [10] Zhao KL, Ma JB, Liu G, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(2):446-451.
- [11] 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 [J]. Radiother Oncol, 2011, 98(2):255-260.
- [12] Wang JH, Li XL, Chen Y, et al. Patterns of failure associated with involved field after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus [J]. Chin Oncol, 2012, 22(8):601-604.[汪杰华, 李晓丽, 陈赞, 等.食管癌三维适形/调强放疗时采用累及野照射的失败模式[J].中国癌症杂志, 2012, 22(8):601-604.]
- [13] Li M, Qiao XY, Zhou ZG, et al. A prospectively randomized study of clinical target volume margins for three-dimensional conformal radiotherapy in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Chin J of Clin Oncol, 2012, 39(17):1294-1298.[李曼, 乔学英, 周志国, 等.胸段食管癌三维适形放疗临床靶体积前瞻性随机临床研究[J].中国肿瘤临床, 2012, 39(17):1294-1298.]
- [14] Li DJ, Li HW, Cui Z, et al. Concurrent control study of involved field intensity modulated radiotherapy in patients with esophageal carcinoma[J]. The Journal of Practical Medicine, 2016, 32(11):1799-1802.[李多杰, 李红伟, 崔珍, 等.食管癌调强放疗累及野照射的同期对照研究[J].实用医学杂志, 2016, 32(11):1799-1802.]