

局部晚期食管癌根治性放化疗放疗剂量增加 随机对照临床试验——ARTDECO 研究解读

祝鸿程¹, 王泽洲¹, 徐裕金²

(1. 复旦大学附属肿瘤医院, 上海 200032; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要: ARTDECO 研究是一项比较接受根治性放化疗的食管癌患者使用标准剂量放疗与提升剂量放疗的疗效差异的研究。研究对象按组织学结果和 T 分期分层, 并使用最小化随机的技术入组。该研究除了有两次期中分析之外, 不涉及到多个主要研究终点, 或者多组或亚组分析等多重比较的内容, 检验水准分配确定采用 O'Brien-Fleming 分配法, 两次期中分析也没有得出阳性结果, 没有中途结束研究。该研究只预设了一个主要研究终点局部无进展生存期, 其他研究终点的结果仅为探索性分析, 结果显示在食管癌根治性放化疗中, 增加原发灶的放疗剂量至 61.6 Gy, 相比较于 50.4 Gy 并未显著性改善局部控制, 反而增加了毒性发生率, 并且没有总生存的获益。或许增加新的治疗方式, 同时精准筛选病例, 为放疗剂量量体裁衣是未来治疗的发展方向。

关键词: 放化疗; 放射治疗; 剂量; 食管癌; 临床研究

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)03-0246-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B015

Summary of A Randomized Phase 3 Trial(ARTDECO) of Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients with Locally Advanced Esophageal Cancer

ZHU Hong-cheng¹, WANG Ze-zhou¹, XU Yu-jin²

(1. Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: ARTDECO study is to compare the efficacy of standard dose and escalated dose radiation in patients with esophageal cancer receiving definitive chemoradiotherapy. Patients were stratified by histologic type and by T stage, and were randomly assigned using a minimization technique. In addition to two interim analyses, the study did not involve multiple main study endpoints, or multiple comparisons such as multiple group or subgroup analyses. The O'Brien-Fleming distribution method was used to determine the significance level. No positive results were obtained from the two interim analyses and the study was not terminated halfway. In this study only one main endpoint, local progression-free survival, was preset and the results of other endpoints were only exploratory analysis. The results indicated that in the definitive chemoradiotherapy of esophageal cancer, dose escalation of the primary tumor to 61.6 Gy did not significantly improve the local control, but increased the incidence of toxicity, while there was no improvement in overall survival. Adding new treatment methods or precisely screening patients to tailor radiotherapy dose might be the future direction of treatment development.

Subject words: chemoradiation; radiotherapy; dose; esophageal cancer; clinical trial

ARTDECO 研究是一项比较食管癌患者接受根治性放化疗的标准剂量放疗与提升剂量放疗的疗效差异研究, 该研究旨在探讨在食管癌根治性放化疗中, 提升放疗剂量对原发肿瘤的局部控制、局部区

域控制、生存率和毒性的作用^[1]。

1 研究背景

食管癌有两种不同的组织病理学亚型: 鳞状细胞癌和腺癌。不同亚型在发病率、危险因素、肿瘤位

通信作者: 祝鸿程, E-mail: zhuhc90@163.com

收稿日期: 2022-02-15



祝鸿程(临床解读)

研究表明,50 Gy 放疗加同步化疗优于 64.8 Gy 单纯放疗,为局部晚期食管癌确立了同步放化疗的标准非手术治疗方案^[5]。然而,在头颈部肿瘤等根治性放化疗方案中采用的放疗剂量通常高于食管癌,且局部控制率较高^[6]。尽管后续多项报道认为增加放疗剂量可以改善食管癌患者预后,但仍然缺乏高质量的循证医学证据^[7-8]。ARTDECO 研究是自 2012 年 9 月在荷兰开展的随机对照研究,拟在精准放疗技术以及现代影像学技术条件下,探索食管癌 60 Gy 对比 50 Gy 放疗剂量在生存上的差异。

2 研究方案

2.1 研究设计

ARTDECO 研究是一项前瞻性、多中心、双臂、分层、随机对照研究。比较接受根治性放化疗(definitive chemoradiotherapy, dCRT)的食管癌患者使用标准剂量放疗与提升剂量放疗的疗效差异。研究对象纳入标准为:①食管癌或胃食管交界癌;②分期为 T₁₋₄N₀₋₃M₀或因锁骨上淋巴结转移 M₁;③年龄>18 岁;④ECOG 评分 0~2;⑤活检证实为腺癌或鳞状细胞癌;⑥签署知情同意书。主要排除标准为:①肿瘤侵犯气管、形成穿孔或瘘管;②广泛原位癌;③肿瘤长度超过 10 cm 或侵犯胃超过 2 cm;④肿瘤侵犯范围导致放疗野过大,如膈下和锁骨上同时有淋巴结转移;⑤食管原位支架置入术后;⑥已存在相关神经毒性或心脏病、活动性感染,既往接受过胸部放疗或化疗。

根据组织学类型和 T 分期分层,使用最小化随机方法进行 1:1 的随机分组,保证多个潜在预后因

素和诊断年龄等方面各不相同。鳞状细胞癌是亚洲人群的主要亚型^[2]。根治性放化疗已经成为局部晚期食管癌的标准非手术治疗方式^[3]。CONCORD 数据库报道全球监测的食管癌生存趋势,2010—2014 年期间大多数国家的 5 年标准化净生存率在 10%~30%之间^[4]。RTOG 85-01

素组间分布均衡。

标准剂量组(SD 组)接受 50.4 Gy/28 F,1.8 Gy/F 的放射治疗方案,提升剂量组(HD 组)在 SD 组的处方剂量基础上采用同步加量的方式在原发肿瘤区域单次加量 0.4 Gy,总剂量达 61.6 Gy/28 F,2.2 Gy/F。两组同时接受化疗,方案为卡铂联合紫杉醇(50 mg/m²),从第 1 天放射治疗开始给药,每周给药 1 次,所有患者均接受 6 次给药。

2.2 毒性评估和随访

在治疗期间至少每周对患者进行检查。第一年在第 4 周和第 8 周及随后每 3 个月进行一次随访,第二年每 6 个月一次,第 3~5 年每年一次。随访时根据通用标准对毒性进行评分。在治疗后 8 周、8 个月和 18 个月时行 CT 扫描。当有临床指征时进行额外的诊断程序。在临床怀疑局部进展的情况下,如残留或复发性吞咽困难行胃镜检查,若胃镜检查结果怀疑局部进展,则进行活检并行 CT 扫描。

2.3 研究终点和统计分析

主要终点是局部无进展生存期(local progression-free survival, LPFS),次要终点是局部区域控制率、总生存期(overall survival, OS)和毒性。采用 Kaplan-Meier 法构建生存曲线并计算生存指标,使用 Log-rank 检验进行两组之间的比较。此外,还进行了竞争风险分析,将局部复发、远处复发和死亡视为潜在的竞争风险。

2.4 期中分析

研究设立 2 次期中分析,分别在发生 1/3 事件和 2/3 事件时进行期中分析。研究采用 O'Brien-Fleming 法进行 α 分配,第一次期中分析的名义水准为 0.00 021,第二次为 0.01 202,最终分析为 0.04 626,两次期中分析都未达到阳性结果。

2.5 样本量

预计标准治疗组 2 年局部控制率为 50%。设置 80%效能,高剂量组的局部控制率改善为 15%(HR=0.621),采用显著性水平两侧 $\alpha=0.05$ 的 Log-rank 检验中,需要观察 141 个事件数。预计入组 3 年额外随访 1 年,共需入组 260 例患者。

3 研究结果

3.1 患者特征

2012 年 9 月至 2018 年 6 月共纳入 260 例患

者。无法进行手术的原因包括：近端肿瘤和患者选择(44%)，合并症(30%)，淋巴结不可切除(11%)，T₄(5%)，局部复发(2%)和合并存在多种情况(7%)。组织学上，绝大多数患者为鳞状细胞癌(61.9%)，其余患者均为腺癌(38.2%)，包括2例大细胞癌，其中1例组织学分类为其他。94%患者完成放射治疗，85%患者接受至少5个疗程的化疗。中位随访时间为45个月。SD组96%患者完成了放射治疗，HD组完成率为91.9%，其他患者由于毒性反应和其他原因导致放疗未能完成处方剂量。SD组69.4%患者完成6个周期化疗，2.2%患者完成5个周期化疗，7.8%患者的化疗不足5个周期；在HD组中，上述指标分别为59.3%、21.1%和16.2%。两组患者存在数据不充分的比例分别为1.6%和2.4%。

3.2 生存指标

LPFS:SD组与HD组的3年LPFS分别为71%(95%CI:62%~81%)和73%(95%CI:64%~83%)(*P*=0.62)，鳞状细胞癌患者的LPFS数值好于腺癌，但无统计学差异(*P*=0.11)，3年OS分别为77%(95%CI:70%~85%)和60%(95%CI:48%~75%)。在鳞状细胞癌患者中，SD组和HD组的3年LPFS分别为75%和79%，AC组分别为61%和61%，均未见显著性差异(Figure 1)。

LRPFS (locoregional progression-free survival):SD组3年LRPFS为53%(95%CI:43%~64%)，HD组为59%(95%CI:49%~70%)(*P*=0.24)。SD组鳞状细胞癌的3年LRPFS为58%，HD组为64%；在腺癌组，上述指标分别为42%和49%(*P*=0.26)。局部进展

部位仅为原发肿瘤部位的占62.4%(SD:59.6%；HD:65.9%)，原发肿瘤和野内淋巴结均发生进展占17.2%(SD:21.2%；HD:12.2%)，仅发生野内淋巴结进展为8.6%(SD:7.7%；HD:9.8%)，仅野外淋巴结进展为11.8%(SD:11.5%；HD:12.2%)。

PFS(progression-free survival):SD组和HD组的3年PFS分别为33.1%和25.4%(*P*=0.31)。鳞状细胞癌患者的3年PFS为35%，腺癌患者为23%(*P*=0.50)。46.2%患者未发现进展，25.3%患者有局部进展，仅19.1%患者远处进展，9.2%患者同时有远处和局部进展(Figure 2)。

OS:SD组与HD组的OS无显著性差异(*P*=0.22)，两组的3年OS分别为42%(95%CI:34%~52%)和39%(95%CI:31%~49%)。疾病进展分别导致SD组39.2%患者死亡，HD组44.6%患者死亡。SD组4.6%患者和HD组6.2%患者为毒性反应所致死亡，其他原因或多重原因所致的死亡SD组和HD组分别占15.4%和17.7%(Figure 3)。



王泽洲 (统计解读)

4 毒性

两组4级和5级CTC不良事件发生率无显著

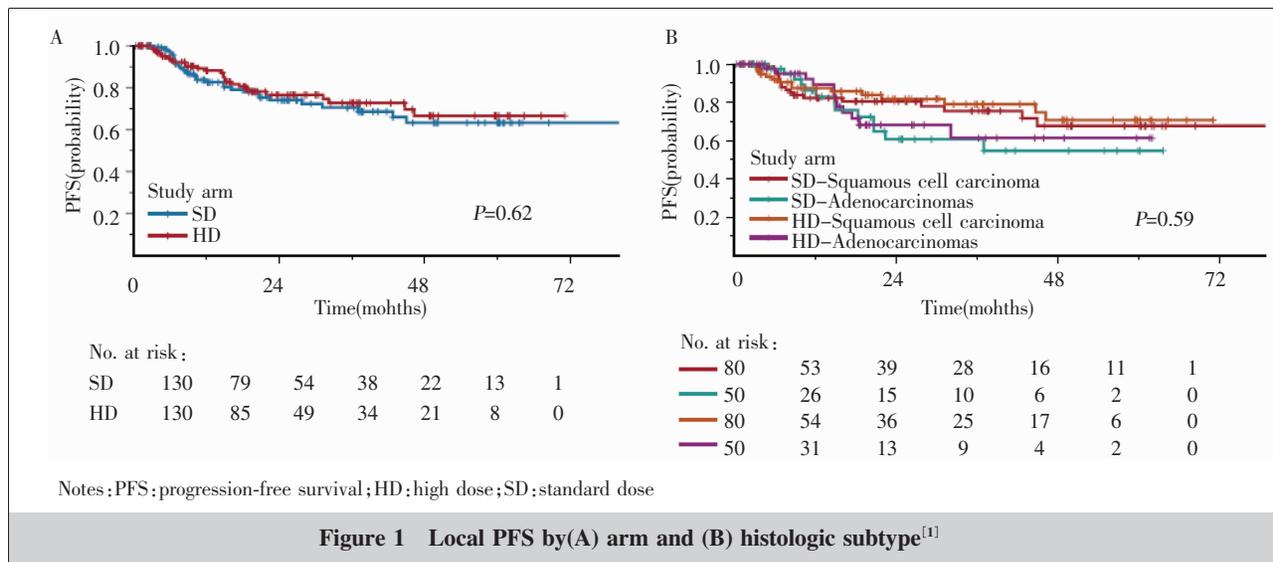


Figure 1 Local PFS by(A) arm and (B) histologic subtype^[1]

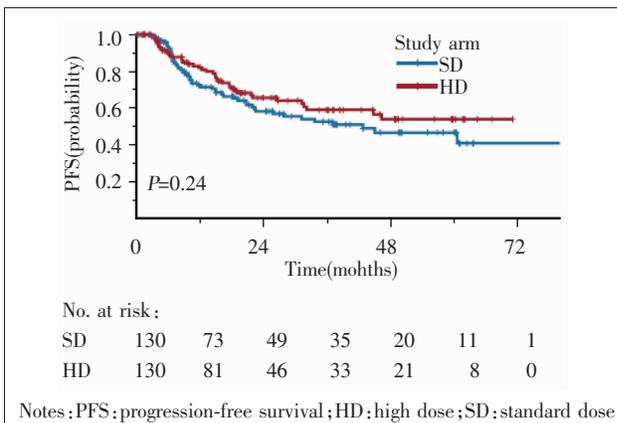


Figure 2 Locoregional PFS by arm^[1]

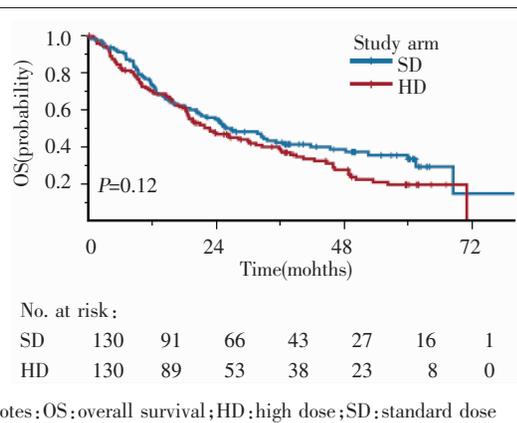


Figure 3 OS by arm^[1]

性差异(Table 1)。5级毒性反应包括食管出血4例,其中SD组1例,HD组3例;食管瘘4例,其中SD组2例,HD组2例;呼吸衰竭2例,均为HD组;败血症2例,SD和HD组各1例,HD组患者发生支气管肺泡出血1例。

Table 1 Adverse events grades according to CTCAE by treatment arm(%)

Toxicity	Standard dose (n=120)	High dose (n=118)	Total (n=238)
Grade 1	3.3	0	1.7
Grade 2	25.8	14.4	20.2
Grade 3	55.0	63.6	59.2
Grade 4	12.5	14.4	13.4
Grade 5	3.3	7.6	5.5

Note:CTCAE:common terminology criteria for adverse events

5 讨论

局部晚期不可手术切除食管癌的标准治疗模式为根治性同步放化疗,尽可能地降低局部区域以及远处失败是局部晚期食管癌获得长期生存的关键,降低局部区域复发是放疗努力的方向^[9]。因此,通过剂量递增强化放射治疗,可能是改善局部疾病控制的策略之一。研究人员一直试图探索食管癌放射治疗的失败模式。局部区域失败仍然是接受根治性放化疗患者的主要风险,但放射治疗剂量的增加仍然存在争议。

5.1 统计学方法

该临床试验的研究设计相对比较简单。除了有两次期中分析之外,不涉及到多个主要研究终点,或者多组或亚组分析等多重比较的内容。需要期中分

析主要有三类情况:(1)及时监测试验的安全性,如果安全性出现问题,则提前因安全性而终止试验。(2)为尽早确认药物的有效性,如果试验药物有效并达到预先设定的标准,可以提前因有效而终止;反之,若试验药物无效低于预设标准,则可提前因无效而终止。(3)样本量的重新估计,由于试验设计时可能信息量有限,对试验药物的疗效或安全性估计不准确,可能会影响样本量的估计。期中分析时可以根据部分数据重新估计样本量,确保试验有足够的把握度。由于期中分析的结果会对后续试验的结果产生影响,一个临床试验期中分析的次数、日程安排、 α 等必须事先制订计划,并在试验方案中阐明。各阶段检验水准、检验效能及样本量受到检验界值确定方法的影响,常用的界值确定方法有 Pocock 法、O'Brien-Fleming 法、Peto 法和 Lan-Demets 消耗函数法(附录1)。

该研究采用 O'Brien-Fleming 分配法,两次期中分析也没有得出阳性结果,无中途结束研究。根据 O'Brien-Fleming 分配,虽然损失了一部分 α ,但与最终分析时的 P 值相差也较大,不影响结果。该研究只预设了局部无进展生存期一个主要研究终点,意味着其他研究终点的结果仅为探索性分析,所以不管主要研究终点的结果如何,即使次要研究终点得出了阳性结果,也不能确诊性地得出疗效存在差异的结论。考虑到之前的其他研究并没有得出阳性结果,该研究不设计多个主要研究终点和 α 分配也是非常合理的。如果对主要研究终点比较有信心的话,也可以尝试使用 Fixed-sequence 法增加其他重点的检验效能。

该研究随机入组时按组织学结果和 T 分期进行了分层,并使用最小化随机的技术^[10]。所谓最小化随机是一种动态随机分组的方法,常用随机化的思想是“人人平等”,即研究对象都有均等的机会被分入某组。而动态随机分组,顾名思义,就是各个研究对象被分入某组的概率不是固定不变的,是根据一定的条件进行调整的。最小化随机的基本原理是:在试验开始前确定对结果有重要影响的预后因素,根据已入组病例预后因素的组间分布情况,将新病例分到使组间预后因素分布差异最小的一组中;当预后因素组间分布无差异时,新病例按等概率随机分配。实际操作时根据三个参数确定病例的分组:因素不平衡函数、总体不平衡函数、最优分配概率(P)。因素不平衡函数指某一预后因素中与新病例相同的水平在各组分布的不均衡性,常用极差或方差表示。总体不平衡函数代表所有因素不平衡函数的总和,一般采用因素不平衡函数的直接求和;对于需要区分因素重要性的情况则采用因素不平衡函数的加权求和,需要设定因素权重(w)。最优分配概率指新病例分配到目标组(使组间差异最小的组)的概率。由于 P 取 1 时,分组结果易于预测,可能导致选择偏倚,因此指南推荐增加随机因素即 P 取大于 0 小于 1。虽然按组织学分层未发现 HD 组和 SD 组间的疗效差异,但是鳞癌患者相比腺癌患者有更好的局部控制率,如果继续随访可能得出显著性的结果。

该研究在统计分析计划中有另外进行竞争风险分析^[11]。竞争风险是指在观察某事件是否发生时,会被其他事件的发生所阻碍。相对目标结局事件而言,这里的其他结局事件就是竞争风险事件。除了以全因死亡为研究结局,以死因、复发等为结局的研究都广泛存在着竞争风险。例如该研究中局部区域进展和死亡就是局部进展的竞争风险,当发生局部区域进展和死亡时,局部进展就不再会出现。但如果将其其他事件按删失处理,就意味着只要随访时间足够长,这些局部区域进展和死亡的对象仍会再发生局部进展,这显然与事实不符。研究发现约 46% 的文献可能存在这种偏倚。在竞争风险问题中,因为生存是要以多个风险都不发生为前提,因此,我们不是去直接估计和呈现生存概率,而是研究单一因素的风险累积概率(cumulative incidence function, CIF)。传统生存分析和竞争分析方法也截然不同,除了生存指

标估计方法外,如竞争风险分析中组间累积风险差异的比较使用 Grey 检验,而非 Log-rank 检验。尽管如此,但该研究在后文中并未发现竞争风险实际内容,没有看到累积发生概率曲线,而仅仅报道了 Kaplan-Meier 估计生存曲线和 Log-rank 检验结果,具体原因未知。统计学家们研究发现,当存在相关的竞争风险时,直接把竞争风险做删失处理应用 Kaplan-Meier 方法会高估所感兴趣的风险的风险累积发生率。

5.2 临床部分

与大多数其他肿瘤部位的周围组织不同,食管可能是最重要的剂量限制器官,在该研究中观察到较多的 4~5 级毒性反应,尤其是致命性出血以及 HD 组患者较差的依从性,致使高剂量放疗的研究计划更加复杂化。该研究采用同步加量的方法提升剂量,照射范围包括局部区域淋巴结。我们曾对 ESO-Shanghai 1 的数据进行分析^[12-13], ESO-Shanghai 1 研究中,所有患者进行了根治性同期放化疗,放疗技术均为累及野照射(不进行淋巴结预防照射)、调强放疗剂量为 61.2 Gy/34 F。入组患者 436 例,中位随访时间 48.7 个月,中位总生存时间为 44.8 个月(95%CI: 34.6~55.0),3 年总生存率为 53.6%。436 例患者中,258 例(59.2%)出现治疗失败。37 例患者(8.5%)出现照射野外区域淋巴结失败,其中 7 例(1.6%)出现单纯淋巴结失败。3 年区域内淋巴结控制率为 89.7%,3 年单独的区域淋巴结控制率为 97.9%。累及野照射的食管癌患者中,照射野外单独的区域淋巴结复发者较少,总生存结果较好。局部晚期食管鳞癌根治性放化疗时,淋巴结预防照射是没有不必要的。因此,在累及野照射的技术下提升剂量可能带来更少的毒性反应,是提升预后的途径之一。近年来,放疗技术取得了重大进展。虽然该研究中的患者接受三维适形放疗,但调强适形放疗和容积调强放射治疗已经运用于临床。调强放射治疗技术促进了综合增强放射治疗的使用,并在前瞻性剂量递增试验中进行积极研究^[14]。

除了荷兰 ARTDECO 研究、中国陈明教授团队的研究^[15]、法国 PRODIGE-26/CONCORDE^[16]均提示在非选择人群中提升剂量不能带来获益,或许增加新的治疗方式可能带来新的出路。目前正在对同步放化疗基础上加上免疫治疗进行积极的探索,已证

实晚期食管癌新辅助放化疗加手术后免疫治疗的加入能够明显改善生存^[17],在局部晚期不可手术切除患者中,加入包括免疫检查点抑制剂在内的更加有效的全身治疗可能让放疗再次焕发青春,食管癌同步放化疗目前这一领域的潜在新线索正在进行研究^[18-19]。此外还应注意,该研究虽然进行了选择性淋巴引流区照射,但治疗失败模式与既往受累野照射的报道并无明显差异,免疫治疗时代食管癌同步放化疗的剂量又将是新的热点问题。

同时精准筛选患者,为放疗剂量量体裁衣也是未来发展方向之一,可以通过基因组和多组学的方法为患者预测最佳剂量^[20]。同时通过多种影像学方法评估肿瘤反应,不仅可以预测预后,还可以监测放化疗无反应者并调整治疗策略。目前,通过包括内镜超声、CT、食管造影、MRI、PET/CT等功能评价治疗效果是食管癌新辅助放疗中常用的方法。其中,超声胃镜和PET/CT被认为具有较高的准确性^[21]。德国MUNICON研究,发现食管腺癌患者新辅助化疗后2周SUV值下降35%可作为评估新辅助治疗疗效的阈值,提示PET可用于早期评估新辅助治疗的疗效,并认为在未来的随机对照试验中,可针对不同的个体给予不同的治疗方案^[22]。美国ALLIANCE研究确定了PET作为生物标志物对食管癌早期评估的有效性,并发现对于诱导FOLFOX的PET有效者如果继续使用该方案5年,OS达53%^[23]。正在进行的英国SCOPE2研究比较了标准剂量放疗与高剂量放疗的效果,同时密切监测副作用,还将比较在治疗早期对标准药物化疗无反应的患者化疗中使用的标准药物与替代组合的效果^[24]。基于生物和影像的精准放射治疗将会为个体化放疗剂量提供新的依据。

6 结 论

在食管癌根治性放化疗中,增加原发灶的放射剂量至61.6 Gy相较50.4 Gy并没有显著性改善局部控制,反而增加了毒性发生率,并且没有OS的改善。局部晚期食管癌dCRT中,放射剂量从50.4 Gy增加至61.6 Gy并未导致局部肿瘤控制或生存率的改善。50.4 Gy的剂量仍然是标准剂量,具有可接受的局域肿瘤控制和生存结局。ARTDECO研究表明,对于接受dCRT的食管癌患者,放疗剂量从50.4 Gy

(5.5 w)增加至61.6 Gy(5.5 w)并没有改善患者的局部控制或生存,50.4 Gy仍是食管癌dCRT的标准放疗剂量。

参考文献:

- [1] Hulshof M, Geijsen ED, Rozema T, et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ART-DECO study)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(25):2816-2824.
- [2] Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2):360-373.
- [3] Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. Oesophageal cancer[J]. *Lancet*, 2017, 390(10110):2383-2396.
- [4] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125):1023-1075.
- [5] 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.
- [6] Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):172-180.
- [7] Luo HS, Huang HC, Lin LX. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemoradiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):178.
- [8] Sun X, Wang L, Wang Y, et al. High vs. low radiation dose of concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma with modern radiotherapy techniques: a meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1222.
- [9] Welsh J, Settle SH, Amini A, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation[J]. *Cancer*, 2012, 118(10):2632-2640.
- [10] Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, et al. The method of minimization for allocation to clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 2002, 23(6):662-674.
- [11] Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models[J]. *Stat Med*,

2007,26(11):2389-2430.

[12] Chen Y, Ye J, Zhu Z, et al. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multicenter, phase III clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20):1695-1703.

[13] Zhu H, Rivin Del Campo E, Ye J, et al. Involved-field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locoregional esophageal squamous cell carcinoma: results from the ESO-Shanghai 1 trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(5):1396-1406.

[14] Chen D, Menon H, Verma V, et al. Results of a phase 1/2 trial of chemoradiotherapy with simultaneous integrated boost of radiotherapy dose in unresectable locally advanced esophageal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(11):1597-1604.

[15] 徐裕金, 朱卫国, Liao Zhongxing, 等. 同步放化疗 60 Gy 对比 50 Gy 剂量治疗不可手术食管鳞状细胞癌的多中心随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(23):1783-1788.

Xu YJ, Zhu WG, Liao ZX, et al. A multicenter randomized prospective study of concurrent chemoradiation with 60 Gy versus 50 Gy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *National Medical Journal of China*, 2020, 100(23):1783-1788.

[16] Crehange G, M'vondo C, Bertaut A, et al. Exclusive chemoradiotherapy with or without radiation dose escalation in esophageal cancer: multicenter phase 2/3 randomized trial CONCORDE(PRODIGE-26)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(Suppl 3):S5.

[17] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(13):1191-1203.

[18] Shah MA, Bennouna J, Doi T, et al. KEYNOTE-975 study design: a phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(10):1143-1153.

[19] Yu R, Wang W, Li T, et al. RATIONALE 311: tislelizumab plus concurrent chemoradiotherapy for localized esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(31):4081-4089.

[20] Scott JG, Sedor G, Ellsworth P, et al. Pan-cancer prediction of radiotherapy benefit using genomic-adjusted radiation dose(GARD): a cohort-based pooled analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9):1221-1229.

[21] Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer(preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):965-974.

[22] Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(9):797-805.

[23] Goodman KA, Ou FS, Hall NC, et al. Randomized phase II study of PET response-adapted combined modality therapy for esophageal cancer: mature results of the CALGB 80803 (ALLIANCE) trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(25):2803-2815.

[24] Gwynne S, Higgins E, Poon King A, et al. Driving developments in UK oesophageal radiotherapy through the SCOPE trials[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):26.

附录 1 常用期中分析界值确定方法的优劣

方法	如何调整 α	优势	劣势
Pocock 法	根据次数平均化, 确保每次检验的 α 相等	简单、容易理解	最后一次假设检验水准远小于 0.05
O'Brien-Fleming 法	随着信息积累, 越往后分配得到的 α 越多	当试验组有很强优势的时候容易提早终止试验	最终分析的 α 有一定的消耗
Peto 法	期中分析非常严格分配的 α 极少, 追求的是优先保证最终一步检验的 α	易于理解、描述和执行	早期终止研究困难
Lan-Demets 消耗函数法	中期分析的次数和时间点无法事先规定时, 可根据每次中期分析时获得信息的数量相对于整个试验信息的比例来按比例分配总体的显著性水平	灵活	计算较复杂



徐裕金

简 评

从理论上讲,肿瘤局部控制与放射剂量呈正比;临床实践中,诸如立体定向消融放疗技术随放疗剂量的增加肿瘤控制可进一步提高。但在食管癌领域,根治性放疗最佳照射剂量一直存在争议。ARTDECO 研究是继 RTOG 85-01 和 RTOG 94-05 研究后,时隔 20 年首个采用现代三维适形调强放疗技术对比局部晚期不可切除食管癌同步放化疗放疗剂量的前瞻性研究。可惜的是,研究结论并未随着放疗技术的进步有所改变,提高放疗剂量并未带来疗效的提高。中国学者陈明教授在中国食管鳞癌人群中开展的 5060 前瞻性研究(50 Gy 对比 60 Gy)同样验证了 60 Gy 在局部控制、生存时间上未优于 50 Gy,与该研究结论一致。虽然两项研究均是阴性结果,但研究结论将对食管癌的临床实践产生深远的影响。

第一,采用现代调强放疗新技术,通过前瞻性对照研究再次证实了提高剂量并没有改善生存,奠定了目前标准照射剂量仍为 50~50.4 Gy,无论是鳞癌还是腺癌,特别对中国食管鳞癌患者而言,为在治疗时把放疗剂量降下来提供了高级别的证据。当然,前提必须是接受同步放化疗。

第二,肿瘤治疗已进入免疫治疗时代,对于局部晚期不可切除食管癌,放化疗联合免疫治疗是未来食管癌研究和治疗方向。而放疗联合免疫的安全性问题,尤其是间质性肺炎的发生,一直是学者们关注的焦点。基于该研究和国内 5060 研究结果,可以把照射剂量降下来,能更好更安全地推动放疗联合免疫治疗试验的开展和今后的临床实践。

当然,该研究也存在一些不足和值得商榷的地方:第一,该研究照射靶区采用淋巴引流区预防照射,照射范围较大,低剂量治疗体积不可避免地增大。而随着全身治疗,尤其是免疫治疗药物的不断研发,采用累及野放疗是趋势。除了毒副反应降低以外,可能为更多未受照射的淋巴结和淋巴细胞的抗肿瘤免疫反应提供更多的空间。高效的全身治疗联合精确的局部放疗可能最终导致总生存的提高。第二,该研究的主要研究终点是 LPFS,这样的研究终点高度依赖于后续随访和组织病理学证实的频率,但试验没有提供相关数据。另外,该终点为竞争风险分析,在局部复发前发生的死亡和局部区域、远处转移会导致有效样本量的减少,削弱了统计效力。同时,在该试验中观察到的远端进展也比局部复发多。在食管癌新辅助放化疗试验中也有同样的问题,由于局部和远处进展同时存在风险。因此,在局部晚期食管癌中,强化局部治疗的优势并未得到证实。