

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130325

三维适形放疗同步 XELOX 方案治疗食管癌术后局部复发的临床观察

王润莲

(河南大学附属南石医院肿瘤内科, 南阳 473000)

【摘要】目的:探讨三维适形放疗同步 XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)方案治疗食管癌术后局部复发的临床疗效。**方法:**将 69 例食管癌术后出现局部复发的患者随机分为治疗组 and 对照组。治疗组 35 例, 给予三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗; 对照组 34 例, 给予 XELOX 方案化疗。**结果:**治疗组和对照组患者一般资料比较差异无统计学意义。治疗组和对照组的客观有效率分别为 85.7% 和 61.8%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=5.130, P=0.024$)。治疗组和对照组的 1 年生存率为 65.7% 和 41.2% ($\chi^2=4.176, P=0.041$), 2 年生存率为 45.7% 和 20.6% ($\chi^2=4.900, P=0.027$), 两组的 1 年和 2 年生存率比较差异有统计学意义。治疗组恶心、呕吐及白细胞下降、贫血及血小板下降的发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.206, P=0.650; \chi^2=0.008, P=0.930; \chi^2=0.174, P=0.676; \chi^2=1.052, P=0.305$)。**结论:**三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗可提高食管癌术后局部复发患者的近期疗效和远期生存率, 治疗毒副反应可以耐受。

【关键词】食管癌; 复发; 放射治疗; 同步放化疗

【中国图书分类号】R735.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-10-16

Clinical observation of three-dimensional conformal radiotherapy combined with XELOX program for local recurrence after surgery of esophageal cancer

WANG Runlian

(Department of Medical Oncology, the Affiliated Nanshi Hospital, Henan University)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy combined with XELOX (oxaliplatin+capecitabine) program chemotherapy for local recurrence after esophagectomy of esophageal cancer. **Methods:** A total of 69 cases with local recurrence after esophagectomy were randomly divided into treatment and control groups. In treatment group, 35 patients received concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and XELOX program chemotherapy. In control group, 34 patients received XELOX program chemotherapy. **Results:** There was no statistically significant difference in general information between treatment group and control group. Response rates (RR) of treatment group and control group were 85.7% and 61.8%, with statistically significant differences ($\chi^2=5.130, P=0.024$). One-year survival rates of treatment group and control group were 65.7% vs. 41.2% ($\chi^2=4.176, P=0.041$), and 2-year survival rates of two groups were 45.7% vs. 20.6% ($\chi^2=4.900, P=0.027$), with statistically significant differences between two groups. There was no statistically significant difference in incidences of nausea, vomiting and leukopenia, anemia and thrombocytopenia between treatment group and control group ($\chi^2=0.206, P=0.650; \chi^2=0.008, P=0.930; \chi^2=0.174, P=0.676; \chi^2=1.052, P=0.305$). **Conclusions:** Three-dimensional conformal radiotherapy concurrent with XELOX program chemotherapy can improve recent efficacy and long-term survival of patients with local recurrence after esophagectomy of esophageal cancer and reduce the side reactions.

【Key words】 esophageal cancer; recurrence; radiation therapy; concurrent chemoradiotherapy

食管癌患者手术后 5 年生存率较低, 治疗失败的主要原因是肿瘤局部复发, 其次是远处转移。其中, 鳞癌术后复发率约 34%~79%, 腺癌术后复发率达 50% 以上^[1]。对于手术后肿瘤复发的患者, 往往难以再次行手术切除, 放疗和化疗是主要的治疗手

段。随着放疗技术的进步和新化疗药物的出现, 同步放化疗已被美国国立综合癌症网络指南推荐为不可切除食管癌患者的标准治疗方案^[2]。本组 69 例食管癌术后出现肿瘤局部复发的患者, 应用三维适形放疗同步 XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)方案化疗, 取得了良好的临床疗效。

作者介绍: 王润莲, Email: wangrunlain123789@163.com,

研究方向: 肿瘤治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院自 2008 年 5 月-2010 年 5 月收治食管癌根治术后出现肿瘤复发的患者共 69 例,其中男性 41 例,女性 28 例。年龄 34~78 岁,中位年龄(64.5 ± 3.4)岁。复发后活检病理证实鳞癌 54 例,腺癌 15 例。应用随机数字表法将 69 例患者随机分入治疗组和对照组,其中治疗组 35 例,接受三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗;对照组 34 例,只接受 XELOX 方案化疗。入组标准为:①所有患者均经病理证实为食管癌局部复发,无远处血行转移;②手术距本次复发时间大于 1 年;③血常规、肝肾功能及心电图正常,无放疗及化疗禁忌证;④功能状态评分标准(karnofsky, KPS) ≥ 70 分,预计生存时间 ≥ 6 个月;⑤患者或家属签署治疗知情同意书。

1.2 治疗方法

放疗方法:采用三维适形放射治疗技术。放疗前患者仰卧于 CT 模拟定位机上行 CT 模拟定位。自下颌骨至膈顶行增强 CT 扫描,层厚 5 mm。再将扫描图像传输到医生工作站,由放疗科 2 名主治医师以上的医师进行靶区勾画。其中,大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV):包括 CT 片上可见食管肿瘤局部复发灶及直径 ≥ 1 cm 的淋巴结;临床靶体积(clinical target volume, CTV):GTV 的前后左右方向均外放 0.5~0.8 cm,在 GTV 的上下方向各外放 3~5 cm;计划靶体积(planning target volume, PTV):在 CTV 的基础上各外放 0.5 cm。物理师应用 Angelplan 2000 三维治疗计划系统制定精确放疗计划,通常设计 4、5 个适形野进行照射。应用美国瓦里安 Trilogy 直线加速器 6MV-X 线进行三维适形放疗,2.0 Gy/f,5 f/w,放疗剂量 95% PTV:50~60 Gy。

化疗方法:采用 XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)方案化疗。奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:国药准字 H2004081)85 mg/m² 加入 5%葡萄糖注射液静滴 2 h,d1,21 d 为 1 周期。卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,批号:国药准字 H20073044)1 250 mg/m²,口服,2 次/d,连服 2 周,21 d 为 1 周期。治疗组在放疗过程中同步化疗 2 周期,放疗结束后再化疗 2~4 周期。对照组的化疗方案和用药方法同治疗组,患者仅接受 4~6 周期化疗。化疗过程中给予止吐、抑酸、保肝及对症支持治疗。在应用奥沙利铂过程中避免冷刺激,以减少周围神经毒性的发生。每化疗 2 个周期复查胸部 CT,根据治疗前后可测病灶大小的变化评价疗效。

1.3 评价标准

观察及评价 2 组患者的近期疗效、远期生存率及治疗毒副作用的发生率。近期疗效参照 1981WHO 的评定标准,即:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)。客观有效率(response rate, RR)=CR+PR。远期疗效比较 2 组患者的 1 年生存率、2 年生存率。治疗毒副作用按照 RTOG 常用化疗毒性标准进行分级(CTC2.0 版)。

1.4 统计方法

采用 SPSS 15.0 统计软件包进行数据处理。资料分析采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。检验水准 $\alpha=0.05$,

以 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

治疗组和对照组患者的性别、年龄、KPS 评分、肿瘤复发部位、病理分化程度、肿瘤长度、淋巴结转移数目及复发前是否接受过放化疗等资料经统计学分析,2 组间无明显统计学差异。见表 1。

表 1 治疗组和对照组患者的一般资料比较(n)

Tab.1 Comparison on general data between treatment group and control group (n)

项目	治疗组 (n=35)	对照组 (n=34)	χ^2 值	P 值
性别				
男	23	18	1.167	0.280
女	12	16		
年龄(岁)				
≤ 60	14	17	0.697	0.404
> 60	21	17		
KPS 评分(分)				
≥ 90	17	22	2.775	0.250
80	17	10		
70	1	2		
肿瘤复发部位				
颈段	13	8	4.408	0.256
胸上段	9	10		
胸中段	6	12		
胸下段	7	4		
病理分化程度				
高分化	11	16	3.095	0.213
中分化	9	10		
低分化	15	8		
肿瘤长度				
≤ 2 cm	5	11	3.213	0.201
≤ 4 cm	16	13		
> 4 cm	14	10		
淋巴结转移数目				
0	3	0	4.510	0.105
1~3	18	24		
> 3	14	10		
复发肿瘤病理类型				
鳞癌	26	28	0.660	0.417
腺癌	9	6		
复发前是否接受化疗				
是	23	15	3.251	0.071
否	12	19		
复发前是否接受放疗				
是	17	20	0.729	0.393
否	18	14		

2.2 治疗结果及随访

治疗组中 30 例患者完成了 50~60 Gy 的放疗剂量,5 例患者因治疗的毒副反应较重只照射了 44~50 Gy。治疗组 35 人共完成 184 周期化疗,对照组 34 人共完成 197 周期化疗。所有患者随访至 2012 年 5 月 1 日,均随访 2 年及 2 年以上。其中,治疗组和对照组各有 2 例失访,随访率为 94.2%。

2.3 近期疗效及生存率比较

2 组患者在治疗结束后 3 个月时复查 CT,治疗组 CR 19 例(54.3%),PR 11 例(31.4%)。对照组 CR 13 例(38.3%),PR 8 例(23.5%)。2 组的 RR 分别为 85.7%和 61.8%,两者比较差异有统计学意义($\chi^2=5.130, P=0.024$)。治疗组和对照组的 1 年生存率分别为 65.7%和 41.2%,2 年生存率为 45.7%和 20.6%,2 组患者的生存率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.176, P=0.041; \chi^2=4.900, P=0.027$)。见表 2。

2.4 治疗毒副反应比较

2 组患者的治疗毒副反应主要表现为胃肠道副反应(恶心、呕吐)及骨髓抑制(白细胞下降、贫血、血小板下降),经对症及支持治疗后好转,能坚持完成治疗。其中,治疗组中有 28.6%的患者发生放射性食管炎,14.3%的患者发生放射性肺炎,程度不重。治疗组患者中的恶心、呕吐及白细胞下降、贫血和血小板下降的发生率与对照组比较差异均无统计学意义。2 组患者均未出现治疗相关性死亡。见表 3。

3 讨论

目前食管癌单纯手术后 5 年生存率一直徘徊在 31%~55%左右^[3],治疗失败的主要原因是手术后

肿瘤局部复发。对于局部复发的食管癌,目前尚无较好的治疗方法。陈剑等^[4]曾对食管癌放疗后出现局部复发的患者再次给予三维适形放疗,结果 1、2、3 年总生存率分别为 68.4%、23.7%、15.8%。但局部复发的食管癌患者常伴随有远处的微转移灶,因此,放疗具有一定的局限性。孙晓江等^[5]对 93 例食管癌术后局部复发的患者进行 Cox 模型多因素回归分析显示,是否行同步放化疗及放疗剂量为局部复发食管癌独立预后因素。复发后中位生存时间单纯放疗组和放化疗联合治疗组分别为 7 个月和 14 个月,放化同步治疗且放疗剂量 ≥ 60 Gy 者预后较好。作者认为同步放化疗对于延长手术后局部复发的食管癌患者的生存时间具有重要作用。

叶宏勋等^[6]对 38 例单纯放疗后出现局部复发的食管癌患者应用三维适形放疗同步 TP(紫杉医疗+顺铂)方案化疗,结果完全缓解率为 60.5%,1 年、2 年生存率分别为 60.5%、34.2%。韩济华等^[7]将 90 例食管癌术后局部复发的患者随机分为放疗组和同步放化疗组各 45 例。放疗组给予 PTV 50 Gy/25 次,对 GTV 推量至 64 Gy;同步放化疗组放疗方案同上,化疗方案选用 PF(顺铂+5-氟尿嘧啶)方案。结果同步放化疗组 1、2、3 年生存率分别为 68.9%、48.9%、35.6%,较单纯放疗组 66.7%、31.1%、15.6%明显提高,但是同步放化疗组白细胞下降的发生率增加。因此在同步放化疗中选择高效低毒的化疗

表 2 治疗组和对照组的近期疗效及生存率比较 (n, %)

Tab.2 Comparison on recent curative effects and survival rates between treatment group and control group (n, %)

组别	CR	PR	SD	PD	RR	1年生存率	2年生存率
治疗组 (n=35)	19 (54.3)	11 (31.4)	3 (8.6)	2 (5.7)	30 (85.7)	23 (65.7)	16 (45.7)
对照组 (n=34)	13 (38.3)	8 (23.5)	7 (20.6)	6 (17.6)	21 (61.8)	14 (41.2)	7 (20.6)
χ^2 值	1.787	0.539	2.010	2.396	5.130	4.176	4.900
P 值	0.181	0.463	0.156	0.122	0.024	0.041	0.027

表 3 2 组患者毒副反应发生率比较

Tab.3 Comparison on incidences of adverse reactions between the two groups

不良反应	治疗组 (n=35)					对照组 (n=34)				
	I	II	III	IV	总发生率 (n, %)	I	II	III	IV	总发生率 (n, %)
放射性食管炎	6	3	1	0	10 (28.6)	0	0	0	0	0 (0.0)
放射性肺炎	4	1	0	0	5 (14.3)	0	0	0	0	0 (0.0)
恶心、呕吐	7	3	1	0	11 (31.4) ^a	6	3	0	0	9 (26.5)
白细胞下降	7	3	2	0	12 (34.3) ^b	10	2	0	0	12 (35.3)
贫血	8	5	0	0	13 (37.1) ^c	8	2	1	0	11 (32.3)
血小板下降	4	2	0	0	6 (17.1) ^d	2	1	0	0	3 (8.8)

注:与对照组比较, a, $\chi^2=0.206, P=0.650$; b, $\chi^2=0.008, P=0.930$; c, $\chi^2=0.174, P=0.676$; d, $\chi^2=1.052, P=0.305$

方案尤为重要。一直以来,含有铂类药物的顺铂/5-氟尿嘧啶(DDP/5-FU)方案是食管癌化疗的标准方案,但有效率较低。同时 5-氟尿嘧啶存在半衰期短、脂溶性低、毒副作用大的缺点,顺铂的胃肠道反应和肾脏毒性较重,与放疗同步应用时会加重其毒副反应^[8]。

希罗达是 5-氟尿嘧啶的前体,能够模拟持续输注 5-氟尿嘧啶抗肿瘤作用,在胃肠道内几乎完全吸收,然后在肝脏内由羧酸酯酶转化为 5-脱氧-5 氟胞苷,在肝脏和实体瘤内被高度表达的胞苷脱氨酶转化为 5-脱氧-5 氟尿苷,最后 5-脱氧-5 氟尿苷进入肿瘤组织被含量较高的胸腺嘧啶磷酸化酶转化为具有抗肿瘤活性的 5-氟尿嘧啶。临床试验证实,希罗达具有放射增敏作用,与放射治疗同步应用安全性高^[9]。奥沙利铂具有广谱的体外细胞毒性和体内抗肿瘤活性,与顺铂、卡铂之间无交叉耐药性,同时可上调 TP 酶的活性,因而可以增强希罗达的作用效果^[10]。Kripp 等^[11]发现奥沙利铂联合希罗达(XELOX 方案)治疗贲门癌比单药最大剂量具有更大的抑制肿瘤的作用,联合应用疗效更强。Bölke 等^[12]证实奥沙利铂联合希罗达治疗食管癌,患者耐受性好,剂量限制毒性为腹泻。因此,本研究中入组 69 例食管癌根治术后出现肿瘤复发的患者,将其随机分入治疗组和对照组,其中治疗组 35 例,接受三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗;对照组 34 例,只接受 XELOX 方案化疗。结果表明,采用三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗治疗食管癌术后局部复发,RR 为 85.7%,明显高于对照组的 61.8%;1 年和 2 年生存率分别为 65.7% 和 45.7%,明显高于对照组的 41.2% 和 20.6%,而毒副反应可以耐受,这与韩济华等^[7]的研究结果相似。虽然本研究中治疗组患者的毒副反应有所增加,但经对症治疗后均好转,能坚持完成治疗。这种治疗方案值得临床进一步推广。

参 考 文 献

- [1] Zhang J, Peng F, Li N, et al. Salvage concurrent radio-chemotherapy for postoperative local recurrence of squamous-cell esophageal cancer[J]. Radiat Oncol, 2012, 7(1): 93.
- [2] Jin H L, Zhu H, Ling T S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(47): 5983-5991.
- [3] Kato K, Tahara M, Hironaka S, et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(6): 1265-1272.
- [4] 陈 剑, 张鼎儒, 郭宇飞, 等. 食管癌放疗后复发三维适形放疗的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(5): 500-502.
- Chen J, Zhang D R, Guo Y F, et al. Esophageal cancer after radiotherapy recurrence of three dimensional conformal radiotherapy clinical observation[J]. The Practical Journal of Cancer, 2010, 25(5): 500-502.
- [5] 孙晓江, 许亚萍, 季永领, 等. 93 例食管癌根治术后局部复发预后因素分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2010, 30(3): 333-335.
- Sun X J, Xu Y P, Ji Y L, et al. Prognosis analysis of esophageal carcinoma patients with tumor loco-regional recurrence after curative surgery[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2010, 30(3): 333-335.
- [6] 叶宏勋, 刘阳晨, 赵 莺. 三维适形同步 TP 方案治疗食管癌放疗后复发疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(12): 2358-2359.
- Ye H X, Liu Y C, Zhao Y. Three dimensional conformal synchronous TP solution treatment of esophageal cancer after radiotherapy curative effect observation recurrence[J]. Journal of Modern Oncology, 2009, 17(12): 2358-2359.
- [7] 韩济华, 于长华, 朱卫国, 等. 三维适形放射治疗配合同期化疗治疗食管癌术后局部复发的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(1): 73-76.
- Han J H, Yu C H, Zhu W G, et al. Three dimensional conformal radiation therapy for the same period with esophageal cancer chemotherapy postoperative local recurrence of clinical study[J]. Journal of Modern Oncology, 2011, 19(1): 73-76.
- [8] Nishimura Y, Hiraoka M, Koike R, et al. Long-term follow-up of a randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer (KROSG0101/JROSG021)[J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(9): 807-812.
- [9] Spigel D R, Greco F A, Meluch A A, et al. Phase I/II trial of preoperative oxaliplatin, docetaxel, and capecitabine with concurrent radiation therapy in localized carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2213-2219.
- [10] Baker D E. Oxaliplatin: a new way drug for the treatment of metastatic carcinoma of the colon or rectum[J]. Rev Gastroenterol Disord, 2003, 3(1): 31-38.
- [11] Kripp M, Ströbel P, Dinter D, et al. Alpha-fetoprotein expressing metastatic adenocarcinoma of the esophago-gastric junction responding favorably to capecitabine and oxaliplatin[J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(1): 75-78.
- [12] Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(18): 1965.

(责任编辑: 冉明会)