

多西他赛联合调强放疗治疗食管癌放疗后复发的临床观察

Clinical Efficacy of Docetaxl Chemotherapy Combined with Intensity Modulated Radiation Therapy for Loco-regionally Recurrent Esophageal Cancer After Initial Radiotherapy

LU Xin, PENG Lei, NING Zhao-feng

卢鑫, 彭雷, 宁召锋
(泰安市肿瘤防治院, 山东 泰安 271000)

摘要: [目的] 观察多西他赛联合调强放疗治疗食管癌放疗后复发的疗效和不良反应。[方法] 食管癌放疗后复发患者 73 例, 随机分为对照组 (36 例) 和治疗组 (37 例)。对照组给予单纯调强放疗; 治疗组在放疗同时同步给予多西他赛 35mg/m², 每周应用。观察两组不良反应, 治疗结束评价两组近期疗效和长期生存情况。[结果] 治疗组 1 例因深溃疡中止放疗。治疗组放射性食管炎和骨髓抑制发生率明显高于对照组。治疗结束评价, 治疗组有效率 86.1% (31/36); 对照组有效率为 61.1% (22/36), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组 1、2、3 年生存率均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。[结论] 应用多西他赛联合调强放疗治疗食管癌放疗后复发患者可提高近期疗效和长期生存率, 但不良反应同时增加, 需配合支持治疗。

关键词: 食管肿瘤; 复发; 调强放疗; 多西他赛
中图分类号: R735.1 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2016)11-0966-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.11.B019

放射治疗是食管鳞癌的主要治疗手段之一, 但放疗后局部复发率超过 70%^[1], 是治疗失败的主要原因。一旦出现复发, 患者 5 年生存率明显下降。复发后的再治疗是目前临床较棘手的难题, 放疗后的纤维化使得再手术治疗难度大, 而化疗敏感性差, 很少能够达到完全缓解。因此, 再程调强放疗成为食管癌放疗后局部复发的重要治疗手段。自 2009 年以来, 我们针对食管癌放疗后复发的患者, 采用调强放疗联合多西他赛同步放化疗的方案进行临床治疗并随访观察, 现将结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2010 年 1 月至 2013 年 1 月在我院治疗的食管癌放疗后复发的患者, 共 73 例。其中男性 51 例, 女性 22 例, 年龄 45~77 岁, 中位年龄 59 岁, 卡氏评分 70~90 分。均经过胃镜活检病理证实为复发食管鳞状细胞癌, 全面检查无远处转移。所有患者均已经过根治性放疗 54~66Gy, 复发再程放疗时间 8~42 个月, 中位复发时间 13 个月, 均可进流质或半

流质饮食, 无穿孔及出血征象, 肝肾功能及血常规化验检查基本正常。其中 36 例患者行单纯调强放疗 (对照组), 37 例患者采用多西他赛单药化疗同步放疗 (治疗组)。两组患者的一般资料对比无明显差异 (Table 1)。

Table 1 Comparison of the clinical data in the two groups

Items	Treatment group (n=37)	Observation group (n=36)	χ^2/t	P
Sex				
Male	25	26	0.188	0.430
Female	12	10		
Median age (years)	53.8	55.1	0.035	0.852
Diseased region				
Upper	10	11		
Median	19	18	0.128	0.938
Lower	8	7		
Lesion length (cm)				
≤5	21	19	0.117	0.816
>5	16	17		
Initial radiation dose	60.8±4.6	61.4±4.8	0.551	0.679
Recurrent interval time (months)				
≤12	21	22	0.143	0.813
>12	16	14		
Radiation dose (Gy)				
≤50	16	18	0.335	0.642
>50	21	18		

1.2 放疗方法

(1) 设备: 医科达 Elekta Synergy 医用电子直线加速器及 Elekta Precise 放疗计划系统。(2) 操作步骤: 患者按要求仰卧于 CT 模拟机治疗床, 勾画摆位标记, 热塑体模固定, 在体模上做标记点, 然后行颈胸上腹部增强 CT 扫描, 层厚 5mm。定位图像传至 Elekta Precise 放疗计划系统。勾画靶区标准依据 ICRU report 62 号文件确定, 勾画靶区如下, GTV 为 CT 影像可见的肿瘤区域, GTV_{nd} 为考虑转移的阳性淋巴结, CTV 为

通讯作者: 卢鑫, 主治医师, 硕士; 山东省泰安市肿瘤防治院放疗三科, 山东省泰安市泰山区灵山大街中段 (271000); E-mail: luxin2987758@163.com
收稿日期: 2016-04-20; **修回日期:** 2016-06-21

GTV 及 GTV_{nd} 并上、下各外放 2cm,前、后、左、右各外放 6mm,PTV 为 CTV 三维外放 5mm。并勾画正常肺、心脏、脊髓予以限量。给予处方剂量 IMRT 95%PTV 46Gy~64Gy/2Gy/23~32f,双肺 V₂₀<20%,心脏 V₃₀<30%,脊髓 PRV D_{max}<10Gy。

1.3 化疗方案

治疗组患者在放疗第 1 天开始应用多西他赛单药化疗:多西他赛 35mg/m²,静滴。每周重复,共 4~6 周。应用多西他赛前 12h 开始口服地塞米松 16mg 预处理并连续 3 天,用药前半小时肌注异丙嗪 25mg。所有患者治疗期间每周复查血常规,白细胞低于 2.0×10⁹/L 时,使用重组人粒细胞刺激因子治疗。

1.4 疗效评价标准

近期疗效评价标准(根据 1989 年万均提出的食管癌放疗疗效评价标准):CR(完全缓解):肿瘤完全消失,食管边缘光滑,钡剂通过顺利,但管壁稍显强直,管腔无狭窄或稍显狭窄,黏膜基本恢复正常或增粗。部分缓解(PR):病变大部分消失,无明显扭曲或成角,无向腔外溃疡,钡剂通过尚顺利,但边缘欠光滑,有小的充盈缺损及/或小龛影,或边缘虽光滑,但管腔有明显的狭窄。无缓解(NR):放疗结束时,病变有残留或看不出病变有明显好转,仍有明显的充盈缺损及龛影或狭窄加重。以 CR+PR 计算有效率(RR)。

急性放射反应评价采用 RTOG 标准,主要观察指标为放射性食管炎、放射性肺炎肺损伤、骨髓抑制、心脏损伤等。

1.5 观察和随访

患者治疗结束后 1 个月及 3 个月行胸部 CT、双颈及腹部超声以及血常规、肝肾功能、生化检查等以观察并评价疗效。随访截止 2015 年 12 月,全部病例随访资料完整,最长随访时间 44 个月,随访率为 100%。生存期为确诊局部复发至死亡的时间。

1.6 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件包,生存率计算用 Kaplan-Meier 法,差异显著性采用 Log-rank 检验,各组之间研究结果采用 χ^2 检验和 *t* 检验进行统计分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗组中有 1 例患者在放疗剂量 30Gy 时出现食管壁深溃疡,中止放疗。其余治疗组和对照组患者全部坚持完成治疗。

2.1 近期疗效

治疗结束后 1 个月评价近期疗效:治疗组 CR 8 例,PR 23 例,NR 5 例,1 例未完成治疗;RR 为 86.1%(31/36)。对照组 CR 5 例,PR 17 例,NR 14 例;RR 为 61.1%(22/36)。两组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.2 不良反应

治疗组患者放射性食管炎发生率较高,其中 II 级食管炎发生率为 44.4%(16/36),III 级发生率为 11.1%(4/36);对照组 II 级食管炎发生率为 33.3%(12/36),III 级发生率为 2.8%(1/36);

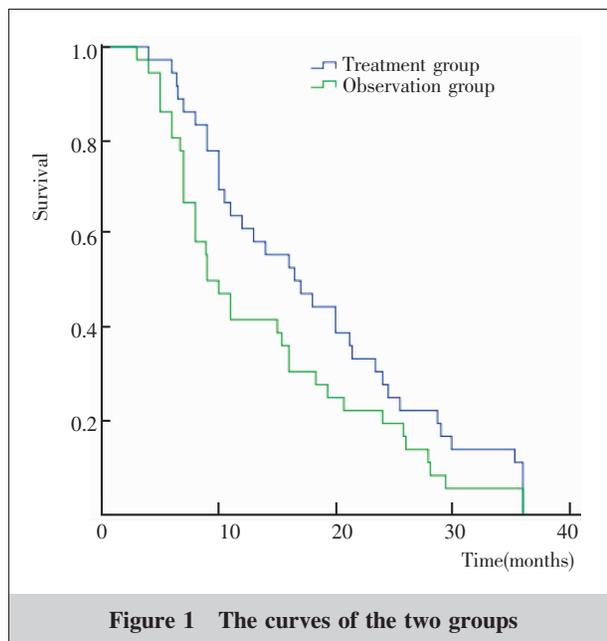
两组比较差异有统计学意义。同时,治疗组的患者骨髓抑制发生率较高,比较对照组,差异有统计学意义。对于出现 III 度以上骨髓抑制的患者均经使用粒细胞集落刺激因子后缓解,未中断治疗(Table 2)。

Table 2 Toxic side effects in the two groups

Side effects	Treatment group(n=36)	Observation group(n=36)	χ^2	<i>P</i>
Radiation esophagitis	33	25	5.675	0.035
Arrest of bone marrow	25	15	5.625	0.032
Radiation pneumonitis	10	9	0.071	1.000
Radioactive myocardial damage	2	2	0.000	1.000

2.3 生存分析

全部 73 例患者中,治疗结束后随访过程中出现食管局部未控和再次复发者 30 例,主要表现为食管狭窄;食管穿孔 10 例;大出血 11 例;远处转移包括腹腔淋巴结转移共 15 例。截至 2015 年 12 月,67 例患者已经死亡。全部患者的中位生存时间是 13 个月。治疗组 36 例患者的中位生存时间是 16.5 个月,1、2、3 年生存率分别是 61.1%、27.8%、11.1%;对照组 36 例患者中位生存时间是 9 个月,1、2、3 年生存率分别为 44.4%、22.2%、5.6%;两组对比,差异有统计学意义(*P*=0.048)(Figure 1)。



3 讨论

食管癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤,发病率和死亡率均居恶性肿瘤第 4 位^[2]。放射治疗是其主要的治疗手段之一,但是放疗后局部复发率较高仍然是目前治疗失败的主要原因。对放疗后复发的再治疗是临床上的难点;再手术难度大,并发症多,如 Chao 等^[3]曾有研究指出,对于根治性放化疗复发的食管癌患者行挽救性手术治疗,手术相关死亡风险增

加,主要原因为低蛋白血症,5年生存率为25.4%;单纯化疗效果亦较差,主要原因为食管病灶本身对化疗敏感性差,且放疗后复发的食管病灶中心坏死乏氧,更降低了敏感性。故再程放疗成为该部分患者可供选择的重要治疗手段。

随着近年来调强放疗技术的迅速发展,能够大幅度地增加肿瘤局部剂量并减少正常组织器官的受量,极大地改变了常规放疗造成的放射损伤,成为可供选择的较好的治疗方法。对于再程调强放疗的剂量,在Zhou等^[4]的研究中,挽救性再程放疗剂量大于50Gy的患者比剂量在50Gy以内的患者生存预后要好;在Fakhrian等^[5]的亚组分析中,首次接受放疗的患者再程放疗剂量为45Gy以上的生存预后相对较好。虽然可以肯定的是,更高剂量可以更好地缓解症状并延长生存期,但是放射反应发生的风险也相对增高,而且由于在二次放疗中脊髓的耐受剂量限制,我们的研究中,再程放疗中位剂量为52Gy。在大多研究报道中建议的处方剂量也多为50Gy左右。

虽然放疗技术不断发展,再程放疗的主要目的仍然是只能缓解局部临床症状,有限地提高生存质量,很大一部分食管癌患者伴有淋巴结转移,尤其是腹主动脉旁淋巴结转移,联合化疗可进一步提高疗效。对于能否同步化疗,化疗药物和方案的选择,目前尚无定论。本研究选择单药多西他赛同步调强放疗治疗食管癌放疗后复发患者,近期疗效评价有效率为86.1%(31/36),对比单纯调强放疗组的患者,有效率相对较高。在长期生存上,同步放化疗也显示出更加的获益,1、2、3年生生存率分别是61.1%、27.8%、11.1%。许亚萍等^[6]曾对食管癌根治性治疗后局部复发患者进行回顾性分析研究发现,复发后采用放化疗联合治疗的患者的中位生存时间为13.0个月,明显长于单纯放疗、单纯化疗、分子靶向治疗和对症支持治疗的患者(分别为7.0、6.0、4.0、3.0个月),差异有统计学意义。

多西他赛被认为是细胞周期特异性放射增敏剂,具有长时间的依赖性,但是与药物的浓度无关。药物作用时间的延长提高了放射增敏效应^[7]。因此,在本文中,采用多西他赛周疗方案联合同步放疗治疗复发性食管癌达到了较好的临床效果。在治疗过程中,同步放化疗同时也表现出了较单纯放疗更为严重的不良反应,尤其表现在放射性食管炎和骨髓抑制方面。多西他赛能导致消化系统黏膜炎症反应,故而在同步放化疗中加重了放射性食管炎反应发生的程度。本研究中,同步放化疗组患者放射性食管炎发生率为91.7%(33/36),其中Ⅲ度以上发生率为11.1%(4/36),明显高于单纯放疗组,这与其他研究类似^[8]。骨髓抑制发生几率和程度亦明显增加,差异有统计学意义。在治疗过程中,两组患者均有不同程度的放射性肺损伤,有的患者无临床症状,仅在影像学中

有表现。经过抗生素和糖皮质激素的治疗后炎症吸收好转。

综上所述,对于首次放疗后复发的食管癌患者,再程调强放疗同步多西他赛化疗可作为一种较好的治疗选择,生存期明显延长。但同时治疗过程中,需加强辅助支持治疗,减轻不良反应,提高患者机体耐受性,才能够获得更佳的局部控制和远期生存。

参考文献:

- [1] Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5):2310-2317.
- [2] He J, Shao K. The epidemiology, current status of management, challenge and future strategy for esophageal cancer in China [J]. *China Oncology*, 2011, 21(7):501-504. [赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状/诊疗现状及未来对策 [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(7):501-504.]
- [3] Chao YK, Chan SC, Chang HK, et al. Salvage surgery after failed chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35:289-294.
- [4] Zhou Z, Zhen C, Bai W, et al. Salvage radiotherapy in patients with local recurrent esophageal cancer after radical radiochemotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10(1):54.
- [5] Fakhrian K, Gamisch N, Schuster T, et al. Salvage radiotherapy in patients with recurrent esophageal carcinoma [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(2):136-142.
- [6] Xu YP, Mao WM, Ma SL, et al. Analysis of prognostic factors in patients with locoregional recurrence of esophageal carcinoma after curative treatment [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2011, 33(12):925-928. [许亚萍, 毛伟敏, 马胜林, 等. 食管癌根治性治疗后局部复发患者的预后因素分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(12):925-928.]
- [7] Wang Y. Clinical observation of docetaxel week therapy combined with concurrent radiotherapy in the treatment of esophagus cancer [J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2016, 10(8):1-3. [王瑜. 多西他赛周疗法联合同步放疗治疗食管癌的临床观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(8):1-3.]
- [8] Jiang LH. Effects of weekly docetaxel combined with radiotherapy in the treatment of patients with esophageal carcinoma [J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2014, 27(4):306-308. [姜丽华. 周剂量多西他赛同步放疗治疗食管癌 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2014, 27(4):306-308.]