

替吉奥联合奥沙利铂或奈达铂同步放疗治疗局部进展期食管鳞癌的临床观察

仇建波 卢央芳 陆意 黄闽杰 张占春

【摘要】 **目的** 比较替吉奥联合奥沙利铂(OXA)或奈达铂(NDP)同步放疗治疗局部进展期食管鳞癌的临床疗效和相关不良反应。**方法** 选择局部进展期食管鳞癌患者 72 例,随机分为观察组(38 例)和对照组(34 例),两组均采用同步放化疗。观察组采用替吉奥联合 OXA 治疗,OXA 剂量为 130mg/m²,静脉滴注,d1,替吉奥 40mg/m²,早晚各 1 次口服,d1~14。对照组采用 NDP,剂量为 80mg/m²,静脉滴注,d1,其余治疗方法同观察组。两组患者放、化疗同时开始,3 周为 1 个疗程,共化疗 2 个疗程。比较两组患者治疗后的临床疗效、生存期及不良反应情况。**结果** 观察组和对照组近期总有效率分别为 81.6%和 82.4%,两组比较无统计学差异($P > 0.05$);观察组和对照组患者 1、2、3 年生存率分别为 86.8%、57.9%、28.9%和 85.3%、55.9%、29.4%,两组比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。观察组患者外周神经毒性反应发生率高于对照组($P < 0.05$);而在骨髓抑制、放射性食管炎及放射性肺炎等其他方面的不良反应发生率均类似于对照组,两组比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。**结论** 在局部进展期食管癌同步放化疗中,替吉奥联合 OXA 方案与替吉奥联合 NDP 方案患者的近期有效率与远期生存率相当,有效性和耐受性都较好,值得进一步前瞻性探索。

【关键词】 食管鳞癌 同步放化疗 替吉奥 奥沙利铂 奈达铂

Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: S-1 plus oxaliplatin vs S-1 plus nedaplatin QIU Jianbo, LU Yangfang, LU Yi, et al. Department of Radiotherapy, Ningbo Medical Treatment Center Lihuli Hospital, Ningbo 315040, China

【Abstract】 **Objective** To compare the clinical efficacy and adverse reactions of S-1 plus oxaliplatin or nedaplatin in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma(ESCC). **Methods** Seventy two patients with locally advanced ESCC were randomly assigned in to two groups: 38 patients in observation group received S-1 plus oxaliplatin (oxaliplatin 130mg/m², intravenous drip, d1, and S-1 40mg/m², twice a day orally, d1~14)34 patients in control group received nedaplatin (80mg/m², intravenous drip, d1) plus S-1. One cycle of chemotherapy was given every 3 weeks in both groups; 2 cycles of chemotherapy were concurrently given during radiotherapy. The clinical efficacy, survival and adverse reactions were compared between two groups. **Results** The overall response rates (CR+PR) of observation group and control group were 81.6% and 82.4%,respectively ($P > 0.05$). The 1, 2, 3-year survival rates of observation group and control group were 86.8%, 57.9%, 28.9% and 85.3%, 55.9%, 29.4%, respectively ($P > 0.05$). The incidence of peripheral neurotoxicity in observation group was higher than that in control group($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of bone marrow suppression, radiation esophagitis, pneumonitis and other adverse reactions between two groups($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy and the long-term survival of S-1 plus oxaliplatin and S-1 plus nedaplatin in concurrent chemoradiotherapy are similar for locally advanced ESCC.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma Concurrent chemoradiotherapy S-1 Oxaliplatin Nedaplatin

同步放化疗已成为非手术治疗局部进展期食管癌的标准治疗模式,美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐

顺铂(DDP)联合氟尿嘧啶(5-Fu)为局部进展期食管癌同步放化疗的标准方案,但临床实践证明这种同步放化疗模式仍存在较大局限性和改进空间。随着新的化疗药物不断出现,食管癌同步化疗的最佳方案也不断被探索。本研究对比了本科近年来应用替吉奥联合奥

基金项目:宁波市科技创新团队基金(2013B82010)

作者单位:315040 宁波市医疗中心李惠利医院肿瘤放疗科

沙利铂(OXA)或奈达铂(NDP)同步放疗治疗的局部进展期食管鳞癌患者的临床疗效及相关不良反应,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 以 2009 年 9 月至 2012 年 9 月本院收治的、有完整随访资料的 72 例食管癌患者为研究对象,其中男 61 例,女 11 例,年龄 50~72 岁,中位年龄 62 岁。所有患者均完善食管造影、胃镜及 CT 等检查,均经病理确诊为食管鳞癌。患者纳入标准:(1)均为初治患者;(2)根据国际抗癌联盟(UICC)对食管癌的分期,属于 II/III 期(非 IV 期)的患者,无法手术或者患者拒绝手术;(3)影像学上均有可测量的肿瘤病灶;(4)预计生存时间 ≥ 3 个月;(5)Karnofsky 评分 ≥ 70 分;(6)X 线摄片显示无食管瘘及食管穿孔征象;(7)无活动性食管出血;(8)血常规、肝肾功能正常;(9)无严重内科疾病。所有患者治疗前均签订放化疗知情同意书。采用随机信封法将患者分为两组,观察组 38 例患者行替吉奥联合 OXA 方案同步放疗,对照组 34 例患者行替吉奥联合 NDP 方案同步放疗。两组患者性别、年龄、Karnofsky 评分、原发肿瘤部位、肿瘤 TNM 分期等临床资料比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 观察组 38 例患者采用替吉奥联合 OXA 方案,OXA 具体剂量为 $130\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,d1;替吉奥 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 早晚各 1 次口服,d1~14。放、化疗同时开始,3 周为 1 个疗程,共化疗 2 个疗程。对照组 34 例采用 NDP($80\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,d1)替代 OXA,其余治疗方法同观察组。放疗根据患者情况,选择常规放疗或三维适形放疗。常规放疗照射野按病灶部位向上下各扩 3~5cm,胸上段及颈段包括双锁骨上区。在模拟机下设野定位,常规分割,2Gy/次,5 次/周,前阶段照射 40Gy/20 次,随后避开脊髓设野继续放疗,总剂量达 60~64Gy。三维适形放疗靶区勾画参考北京医学科学院肿瘤医院标准,95%计划靶区 60~64.20Gy,2~2.14Gy/次,5 次/周,共 30 次。两组患者均行维持水、电解质平衡及营养支持等基本治疗,化疗初期均予以常规止吐、抑酸、护肝等处理,并每周复查血常规、生化。放化疗 4 周后及结束后 1 个月进行食管造影和胸部 CT 检查。

1.3 疗效评价 治疗结束后 1 个月进行近期疗效评价。近期疗效参考 WHO 关于实体瘤疗效观察标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)和进展(PD)4 个等级。有效率=(CR 患者数+PR 患者数)/患者总数 $\times 100\%$ 。治疗期间观察患者放化疗不良反应并

记录,按照美国放射治疗肿瘤协作组(RTOG)标准评定急性放射反应,按照 WHO 分级标准评定化疗不良反应。

1.4 随访 采用通信和电话方式随访,随访截止至 2015 年 1 月。共随访 5~64 个月,中位随访时间 23 个月,随访率为 100%。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件,生存时间计算为从患者确诊至死亡的时间,组间疗效比较采用 χ^2 检验,生存率的估计采用 Kaplan-Meier 法,两组生存曲线比较采用 log-rank 检验。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效评价 治疗结束后 1 个月,观察组患者中有 6 例 CR、25 例 PR、5 例 SD 和 2 例 PD,近期有效率 81.6%;对照组中有 5 例 CR、23 例 PR、4 例 SD 和 2 例 PD,近期有效率 82.4%,两组比较无统计学差异($\chi^2=0.007, P > 0.05$)。

2.2 两组患者急性放化疗不良反应比较 患者在治疗期间配合积极的对症支持治疗后均耐受良好,全部患者均完成既定治疗计划。两组患者的不良反应主要表现为放射性食管炎及骨髓抑制,两组在总的不良反应发生率方面未见统计学差异($P > 0.05$)。观察组患者 I~IV 度放射性食管炎的发生率分别为 34.2%、52.6%、13.2%、0.0%,对照组分别为 32.4%、47.1%、20.6%、0.0%,两组间比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$),III 度骨髓抑制主要表现为血白细胞减少,发生率在两组分别为 10.5%和 14.7%,也未见统计学差异($P > 0.05$)。治疗过程中无 IV 度骨髓抑制出现,患者血白细胞经口服升白细胞药物及应用集落刺激因子(G-CSF)均恢复正常。观察组患者外周神经毒性反应的发生率高于对照组($P < 0.05$),但均表现为 I 度,放化疗结束后均能恢复正常,见表 1。

2.3 两组患者生存率比较 观察组患者 1、2、3 年生存率分别为 86.8%、57.9%、28.9%,对照组分别为 85.3%、55.9%、29.4%,两组比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。两组患者的生存曲线见图 1。

3 讨论

食管癌在我国恶性肿瘤中发病率和病死率均较高。很多患者在就诊时已经处于中、晚期。对不能手术的患者,放疗是主要治疗手段,但进行单纯放疗的患者其 5 年生存率仅为 5.0%~8.0%,患者主要死亡原因为局部病灶未控制、复发和远处转移^[1]。放化疗综合治疗利用放疗与化疗互补和协同作用来提高食管癌局部病

表 1 两组患者急性放化疗不良反应比较

| 不良反应 | 观察组(n=38) | | | | 对照组(n=34) | | | | P值 |
|----------|-----------|-----|------|-----|-----------|-----|------|-----|-------|
| | I度 | II度 | III度 | IV度 | I度 | II度 | III度 | IV度 | |
| 放射性食管炎 | 13 | 20 | 5 | 0 | 11 | 16 | 7 | 0 | >0.05 |
| 放射性肺炎 | 3 | 2 | 2 | 0 | 2 | 3 | 1 | 0 | >0.05 |
| 恶心、呕吐 | 8 | 2 | 0 | 0 | 6 | 3 | 0 | 0 | >0.05 |
| 血白细胞减少 | 12 | 8 | 4 | 0 | 11 | 9 | 5 | 0 | >0.05 |
| 贫血 | 8 | 3 | 0 | 0 | 7 | 3 | 0 | 0 | >0.05 |
| 血小板减少 | 4 | 0 | 0 | 0 | 6 | 2 | 0 | 0 | >0.05 |
| 外周神经毒性反应 | 15 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | <0.05 |
| 肝功能损害 | 4 | 1 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | >0.05 |
| 肾功能损害 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | >0.05 |

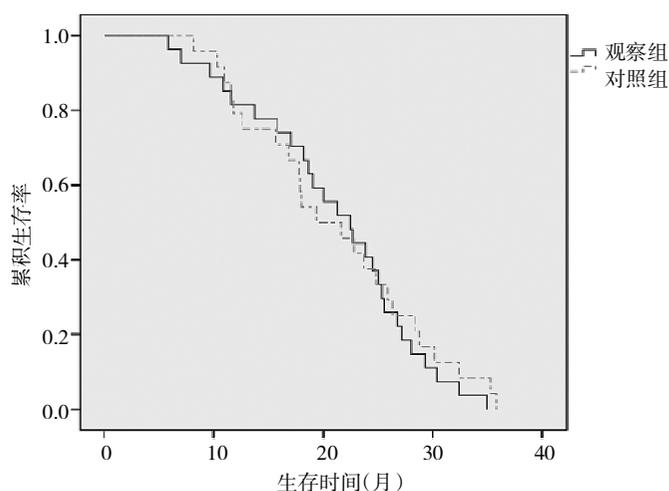


图 1 两组患者生存曲线

灶的控制率, 消灭照射野外微小转移灶, 减少远处转移, 从而达到提高疗效的目的。同步放化疗优于单纯放疗, RTOG 92-07 随机 I/II 期临床实验结果奠定了同步放化疗在美国和欧洲等国家和地区局部或区域食管癌非手术治疗标准方案的地位^[2]。同步放化疗也已被 NCCN 推荐为标准治疗方式^[3]。NCCN 推荐 DDP 联合 5-Fu 为局部进展期食管癌同步放化疗的标准方案, 但此方案存在药物半衰期短、脂溶性低及不良反应大的缺点, 具有明显的肝肾毒性和胃肠道反应, 患者生活质量较差。因此, 探索高效低毒的治疗方案很有必要。

替吉奥胶囊作为新型氟尿嘧啶类口服药物, 由替加氟(FT)和 2 种生化修饰剂吉美嘧啶(CDHP)及奥替拉西钾(OXO)组成。FT 是 5-Fu 的前体药物, 在肝脏细胞色素 p450 系统作用下生成 5-Fu, 具有优良的口服生物利用度, 半衰期长达 12h。CDHP 则能够抑制二氢嘧啶脱氢酶, 阻止 5-Fu 被降解, 使 5-Fu 在血浆和肿瘤组织中长时间保持稳定的血药浓度, 以增强抗肿瘤作用。OXO 吸收后主要分布在消化道组织中, 可选择性抑制

乳清酸磷酸核糖转移酶, 阻断 5-Fu 磷酸化, 减轻 FT 所致的胃肠道反应。因此替吉奥不仅有 5-Fu 的放疗增敏作用, 而且口服方便, 不良反应明显减少, 可作为放疗增敏剂使用。目前替吉奥在日本已被广泛应用于晚期胃癌、结直肠癌、头颈部肿瘤等的治疗, 在食管癌中的应用价值也已经被证实。Akutsu 等^[4]研究证实了替吉奥单药作为不能手术或复发的食管鳞癌患者的二三线化疗方案的有效性。Chang 等^[5]报道了替吉奥+DDP 化疗联合放疗治疗局部进展期食管癌的 II 期临床研究, 取得了较好的疗效和病理 CR 率。

NDP 是第二代铂类化疗药物, 其对肿瘤细胞的杀伤机制与 DDP 相同, 主要是与核苷反应生成核苷-铂结合物, 进而抑制 DNA 的复制。NDP 水溶性是 DDP 的 10 倍左右, 抗癌谱更广, 与其他铂类药物无完全交叉耐药, 且使用方便, 无需水化, 其胃肠道反应及肾毒性更低。NDP 治疗食管癌疗效确切, 其主要的不良反应是骨髓抑制。Shen 等^[6]研究指出 NDP 联合 5-Fu 同步三维适形放疗治疗局部晚期食管癌疗效不差于 DDP 联合 5-Fu, 但胃肠道反应及肾功能损害明显减轻。刘春桂等^[7]研究表明 NDP 联合替吉奥同步放疗治疗进展期食管癌, 临床效果显著, 安全性高, 患者耐受性好, 近期疗效达到 80.0%, 明显优于单纯放疗组的 53.3%。

OXA 作为第三代铂类化疗药物, 比 DDP 抑制 DNA 作用更强, 有更强的细胞毒作用, 抗癌活性高, 抗癌谱广, 对多种肿瘤包括对 DDP 耐药的肿瘤都有明显的抑制作用, 与 DDP、卡铂无交叉耐药, 而且肾毒性反应明显减轻, 骨髓抑制轻微, 仅有一些神经毒性反应。国外已经有临床试验将 FOLFOX4 方案应用于食管癌的同时放化疗中, 取得了确切疗效, 而不良反应相对较轻^[8]。刘金平等^[9]报道替吉奥联合 OXA 治疗晚期食管癌疗效肯定, 患者耐受性良好。以上研究为替吉奥联合 OXA 或 NDP 的化疗方案应用于局部进展期食管癌的同时治疗提供了参考依据。

本研究中观察组患者采用替吉奥联合 OXA 方案, 与采用替吉奥联合 NDP 的对照组患者比较, 结果显示两组近期有效率与生存率均无明显差异。进一步比较两组急性放化疗不良反应结果显示, 观察组患者外周神经毒性反应发生率高于对照组, 两组比较有统计学差异, 但均为 I 度神经毒性反应且放化疗结束后能恢复正常, 其余不良反应两组比较均无统计学差异。此外两组总生存曲线显示两组总生存率无明显差异, 仅在 12~25 个月之间的时间段, 观察组似乎存在优势, 有待于大样本多中心研究进一步证实。

综上所述,在局部晚期食管鳞癌同步放化疗中,替吉奥联合 OXA 方案与替吉奥联合 NDP 方案两组疗效相当,有效性及患者耐受性均良好,值得临床推广应用及进一步前瞻性探索。

4 参考文献

- [1] Brenner B, Ilson D H, Minsky B D. Treatment of localized esophageal cancer[J]. *Semin Oncol*, 2004,31(4):554-565.
- [2] al-Sarraf U, Martz K, Hershkovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(1):277-284.
- [3] 何少忠,孙新臣. 食管癌同步放化疗临床研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008,13(2):179-182.
- [4] Akutsu Y, Kono T, Uesato M, et al. S-1 monotherapy as second- or third-line chemotherapy for unresectable and recurrent esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncology*, 2013, 84(5):305-310.
- [5] Chang H, Shin S K, Cho B C, et al. A prospective phase II trial of S-1 and cisplatin-based chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4):665-671.
- [6] Shen Z T, Wu X H, Li B, et al. Nedaplatin concurrent with three-dimensional conformal radiotherapy for treatment of locally advanced esophageal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48):9447-9452.
- [7] 刘春桂,徐杰,刘晓岗,等. 奈达铂联合替吉奥同步放疗治疗进展期食道癌临床疗效观察[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(23): 7902-7903.
- [8] Conroy T, Yataghè ne Y, Etienne P L, et al. Phase II randomised trial of chemoradiotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(9): 1349-1355.
- [9] 刘金平,靳晓伟,周长芳. 替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗晚期食管癌的临床观察[J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(6):598-599,614.

(收稿日期:2015-03-03)

(本文编辑:胥昀)

(上接第 1113 页)

床心血管疾病防治中的长期安全有效性。

OSLER1 和 OSLER2 研究存在明显的局限性。首先,开放标签的研究设计可能会对报告不良事件和症状驱动的临床处理产生偏倚;其次,由于只有在 evolocumab 的 II 期和 III 期临床研究中未发生严重不良反应的患者才能进入 OSLER1 和 OSLER2 研究,因此,有可能会高估 evolocumab 的安全性;第三,进入 OSLER1 和 OSLER2 研究的受试者包括了杂合子家族性高胆固醇血症、他汀类药物不能耐受或不能获得满意降脂疗效及已确诊为 ASCVD 等患者。如此复杂的疾病背景可能对 evolocumab 的降脂疗效、安全性和心血管获益的准确评价产生影响。

对于防治 ASCVD 而言,ODYSSEY LONG TERM 研究中 78 周的降脂治疗时间并不够充分;尽管随机双盲安慰剂对照的研究设计大大提高了 alirocumab 治疗安全性的可信度,但对认知功能评估方面,该研究在设计上存在欠缺,因此对 alirocumab 组认知功能障碍增加趋势的原因,究竟是源于样本抽样误差所致的巧合,或者是与治疗后胆固醇水平过低相关,还是直接由于 alirocumab 的作用所致,目前尚无法确定。

因此,对于 PCSK9 抑制剂,亟需开展设计严谨、

实施周密、治疗随访时间足够长的大样本随机对照临床研究加以验证其长期治疗的安全性和心血管临床获益。

目前,两项独立的大规模随机对照研究 ODYSSEY 和 FOURNIER 已经启动,这两项研究将分别考察在他汀治疗的基础上,PCSK9 抑制剂长期治疗对 ACS 患者和稳定性冠心病患者的心血管临床转归终点及安全性的影响。预期 ODYSSEY 和 FOURNIER 这两项研究不仅能够回答 PCSK9 抑制剂的心血管获益,还有可能明确降胆固醇治疗中 LDL-C 水平的最佳范围。

4 结语

降低血浆 LDL-C 水平的治疗已经成为当前心血管疾病一级预防和二级预防最重要的临床策略,降脂治疗使 LDL-C 水平低一些好一些。临床上,他汀类药物仍然是最重要的降胆固醇药物,防治 ASCVD 须以他汀类药物为基石。随着依折麦布广泛应用,安全同时强效降低 LDL-C 水平的联合降脂治疗将成为心血管疾病高危患者的临床常规选择。根据最新研究资料推测,PCSK9 抑制剂也将在联合降脂治疗中扮演重要角色。

(本文转载自《中国医学论坛报》2015 年 4 月 23 日第 41 卷 15 期总第 1448 期)