

术前诱导化疗序贯同步放化疗治疗局部晚期食管癌

冯永¹, 胡美云¹, 朱卫国², 姚元虎³, 韩高华⁴, 吕俊杰⁵, 贾正飞¹, 岳顺¹¹南京医科大学附属淮安一院肿瘤内科, ²放疗科, 江苏 淮安 223300; ³徐州医学院附属医院放疗科, 江苏 徐州 221000;⁴泰州市第一人民医院放疗科, 江苏 泰州 225300; ⁵淮安市第一人民医院胸外科, 江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的:探讨术前诱导化疗序贯同步放化疗治疗局部晚期食管癌的疗效与不良反应。方法:将 111 例经病理证实的 II~III B 期食管癌(T₃N₀M₀, T₁₋₃N₁₋₂M₀ 或 T₄N₀₋₁M₀)随机分为术前诱导化疗后序贯同步放化疗组(诱导组)52 例和术前同步放化疗组(同步组)59 例。诱导化疗方案:紫杉醇 135 mg/m²(第 1 天),顺铂 25 mg/m²(第 1~3 天),每 21 d 重复,共 2 个周期。同步放化疗方案:紫杉醇 60 mg/m²(第 1、8 天),顺铂 20 mg/m²(第 1~3 天),每 28 d 重复,放疗期间共完成 2 个周期化疗。放疗剂量为 45 Gy。手术在完成同步放化疗后 3~8 周进行。结果:放化疗后诱导组有效率(完全缓解+部分缓解)高于同步组(78.8% vs. 61.0%, $\chi^2=4.135, P=0.042$)。同时诱导组术后 TRG0 率亦高于同步组(42.6% vs. 22.4%, $\chi^2=4.435, P=0.035$)。诱导组的 1、2、3 年总生存率和 1、2、3 年的无进展生存率均优于同步组。诱导组的急性不良反应发生率要高于同步组,但多为轻度的 I~II 度反应,两组的晚期不良反应相似。结论:术前诱导化疗序贯同步放化疗治疗可切除的局部晚期食管癌能够提高局部控制率和生存率,不良反应可以耐受,值得临床推广应用。

[关键词] 诱导化疗;同步放化疗;局部晚期食管癌**[中图分类号]** R735.1**[文献标志码]** B**[文章编号]** 1007-4368(2015)09-1230-05**doi:** 10.7655/NYDXBNS20150909

食管癌是我国常见恶性肿瘤,预后差,5 年生存率 10%~20%,多数食管癌患者一经确诊即为局部晚期。单纯的手术、放疗或化疗均有其局限性,局部复发或远处转移是治疗失败的常见原因。而术后辅助治疗亦未提高远期生存^[1-2]。一些 III 期临床试验显示与单纯手术相比,术前同步放化疗没有提高远期生存,仅在一些 Meta 分析中显示出略有优势^[3],因此寻找有效、能够为患者所接受的综合治疗方法是临床医生不断追求的目标。一些回顾性研究显示,术前诱导化疗序贯同步放化疗后再进行手术,可以显著延长患者的生存期^[4-5],但这些研究的临床资料、治疗方案、放疗剂量等缺乏严谨的对比性。鉴于此,本研究自 2009 年 2 月—2012 年 2 月前瞻性地对比术前诱导化疗序贯同步放化疗和不加诱导化疗治疗局部晚期食管癌,并随访 3 年,同时为避免氟尿嘧啶类化疗药带来严重的黏膜炎症,采用紫杉醇/顺铂化疗方案。现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

入组均为初治患者,经病理证实为食管鳞状细胞癌,结合超声内镜及 CT 检查,按 AJCC 第 7 版临床分期为 II~III B 期(T₃N₀M₀, T₁₋₃N₁₋₂M₀, T₄N₀₋₂M₀),无穿孔前征象(包括龛影、穿透性溃疡、扭曲成角),肝

肾功能及血常规均在正常范围,无严重内科疾患, KPS 评分 ≥ 70 分,年龄 ≤ 75 岁。所有患者入组前均经多学科协作治疗组评估,具有手术可能性或经治疗后有切除可能。

将入组患者按随机数字法分为诱导化疗组(诱导组)和同步化放疗组(同步组)。两组的一般资料无显著性差异(表 1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

诱导组术前治疗包括 2 个周期的诱导化疗及之后的序贯同步放化疗,同步组术前仅做同步放化疗。手术在完成同步放化疗后 3~8 周进行。术前进行胸腹部 CT 检查、食道钡餐检查以初步评价疗效及进一步确定是否有新转移灶出现或仍有无法切除的 T₄ 病变。手术范围包括原发病灶及淋巴结引流区。诱导化疗方案:紫杉醇 135 mg/m²(第 1 天),顺铂 25 mg/m²(第 1~3 天),每 21 d 重复,共 2 周期。同步放化疗方案:紫杉醇 60 mg/m²(第 1、8 天),顺铂 20 mg/m²(第 1~3 天),每 28 d 重复,放疗期间共完成 2 个周期化疗,输注紫杉醇前常规进行预处理,化疗期间常规进行止吐及支持治疗。放疗方法:由医师、物理师及 CT 室医师共同勾画大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)、临床靶体积(clinical tumor volume,

表 1 两组临床资料特点

临床资料	诱导组 (n=52)	同步组 (n=59)	P 值
年龄(岁)			0.82
中位数	63	62	
平均年龄	62.3	61.6	
范围	41~75	42~73	
性别[n(%)]			0.83
男	31(59.6)	34(57.6)	
女	21(40.4)	25(42.4)	
临床分期[n(%)]			0.90
T ₃ N ₀ M ₀	12(23.1)	15(25.4)	
T ₁₋₃ N ₁₋₂ M ₀	34(65.4)	38(64.4)	
T ₄ N ₀ M ₀	4(7.7)	5(8.5)	
T ₄ N ₁ M ₀	2(3.8)	1(1.7)	
病理学分级[n(%)]			0.75
1	4(7.7)	7(11.9)	
2	25(48.1)	28(47.4)	
3	23(44.2)	24(40.7)	
PS 评分[n(%)]			0.98
0	39(75.0)	45(76.3)	
1	10(19.2)	11(18.6)	
2	3(5.8)	3(5.1)	

CTV)、计划靶体积(planning target volume,PTV)及危及器官(organ at risk,OAR)。GTV 包括原发灶及转移淋巴结,CTV 为 GTV 上下扩 5 cm、左右扩 2 cm,PTV 为 CTV 周围扩 0.5~1.0 cm。一般靶区设 3~5 个照射野,胸上段适当转床进行非共面照射,其余部位进行共面等中心照射。90%等剂量线包括 PTV 并以此剂量线作为处方剂量;PTV 内部剂量差异在±7%以内,计划评估用剂量体积直方图(dose-volume histogram,DVH)来完成。脊髓受量在 50%剂量以下,肺受照 20 Gy 体积占全肺体积的百分比(V₂₀)≤25%。采用 6 MV X 线照射,1.8 Gy/次,5 d/周,总剂量 45 Gy,脊髓总剂量≤36 Gy。治疗过程中,每周查血常规 2 次,定期检查肝肾功能。

1.2.2 近期疗效观察

按照 RECIST 实体瘤疗效评定标准分为完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、稳定(stable disease,SD)及进展(progressive disease,PD),CR+PR 为有效。诱导组在诱导化疗结束及术前进行疗效评价,同步组在术前进行一次疗效评价。

1.2.3 治疗反应

按照 NCCN 指南建议的肿瘤退变分级(Tumor Regression Grade)标准,分为①完全反应 TRG0:无可见的癌细胞;②中度反应 TRG1:仅可见单个癌细

胞或癌细胞簇;③轻度反应 TRG2:纤维化反应超过残余肿瘤细胞;④无反应 TRG3:几乎无纤维化,可见大片癌残留。

1.2.4 生存率和无进展生存期(progression-free-survival,PFS)观察

1、2、3 年生存率从初始治疗开始计算至末次随访或死亡为止。PFS 定义为从随机化入组到患者出现肿瘤进展或死亡的时间。

1.2.5 不良反应

参照 WHO 有关抗癌药物不良反应的分级标准,评价两组患者的消化道反应、骨髓抑制等发生率,按 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 评价两组患者的放射性食管炎反应。0 级:无症状;1 级:轻度吞咽困难或吞咽疼痛,需用表面麻醉药、非麻醉药镇痛或进半流饮食;2 级:中度吞咽困难或吞咽疼痛,需麻醉药镇痛或进流质饮食;3 级:重度吞咽困难或吞咽疼痛,伴脱水或体重下降大于 15%,需鼻胃饲或静脉输液补充营养;4 级:完全梗阻,溃疡、穿孔或瘘道形成。

1.2.6 方案调整

化疗或化放疗期间出现Ⅲ度以上骨髓抑制(白细胞计数<2.0×10⁹/L 或中性粒细胞计数<1.0×10⁹/L 或血小板计数<50×10⁹/L)时暂停治疗,予粒细胞集落刺激因子或 IL-11 治疗,恢复至正常范围后继续治疗。化疗期间若患者出现Ⅲ度以上消化道反应,则下一周期化疗以卡铂替代顺铂,诱导化疗取 AUC=5 mg/(min·mL),同步化放疗取 AUC=2 mg/(min·mL)。放疗期间出现Ⅲ度以上放射性食管炎时暂停治疗,予糖皮质激素及普鲁卡因-庆大霉素合剂对症治疗及营养支持治疗,恢复至Ⅲ度以下时继续放疗。

1.2.7 随访

所有患者均随访至 2012 年 12 月,无失访病例,随访率为 100%。随访内容包括术后 2 年内每 3~4 个月检查 1 次胸腹部 CT 及食道钡餐,术后第 3 年每 6 个月检查 1 次。疑有复发性病变则再次行食管镜检查。

1.3 统计学方法

统计分析应用 SPSS17.0 统计软件,均值比较运用 *t* 检验,率以及构成比的比较运用 χ^2 检验,生存率用 Kaplan-Meier 分析,log-rank 检验。*P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均完成同步放化疗。诱导组有 6 例、同步组 4 例因出现Ⅲ~Ⅳ度消化道反应将顺铂以卡

铂替代完成化疗。放化疗期间诱导组 5 例、同步组 2 例因出现 III~IV 度放射性食管炎使治疗延期 1 周完成。两组患者均无治疗相关性死亡。

2.1 近期疗效与治疗反应

在完成同步放化疗后，诱导组与同步组的 CR 率无明显区别(48.1% vs. 33.9%, $\chi^2=2.305, P=0.129$)，但诱导组有效率(CR+PR)高于同步组(78.8% vs. 61.0%, $\chi^2=4.135, P=0.042$)，并且诱导组有 47 例、同步组有 49 例进行根治性食管癌切除术，术后诱导组 TRG0 率要明显高于同步组(42.6% vs. 22.4%, $\chi^2=4.435, P=0.035$, 表 2)。

表 2 两组近期疗效与治疗反应比较 [% (n/N)]

疗效	诱导组	同步组	P 值
CR	48.1(25/52)	33.9(20/59)	0.129
PR	30.7(16/52)	27.1(16/59)	-
SD	11.6(6/52)	22.1(13/59)	-
PD	9.6(5/52)	16.9(10/59)	-
CR+PR	78.8(41/52)	61.0(36/59)	0.042
TRG0	42.6(20/47)	22.4(11/49)	0.035
TRG1	23.4(11/47)	26.5(13/49)	-
TRG2	17.0(8/47)	32.7(16/49)	-
TRG3	17.0(8/47)	18.4(9/49)	-

2.2 1、2、3 年生存期与无进展生存期

诱导组与同步组的中位生存期分别为 33 个月(95%CI:22.473~43.527)和 24 个月(95%CI:18.412~

29.588), 1、2、3 年的生存率分别为 80.2%、55.5%、44.8%和 76.0%、48.3%、25.9%。从图 1 中可以看出，诱导组与同步组的第 1 年生存率相当，从第 2 年开始，诱导组生存率高于同步组，两组生存曲线差异有统计学意义($\chi^2=3.917, P=0.048$)。诱导组与同步组的中位 PFS 分别为 26 个月(95%CI:15.836~36.164)和 16 个月(95%CI:12.774~19.226), 1、2、3 年的无进展生存率分别为 69.1%、49.3%、32.3%和 55.9%、40.6%、16.8%。两组生存曲线差异有统计学意义($\chi^2=4.212, P=0.040$)。

2.3 急性不良反应

诱导组的骨髓抑制发生率要高于同步组，但多为轻度的 I~II 度反应，诱导组的放射性食管炎的总发生率及 III 度放射性食管炎发生率高于同步组，但差异无统计学意义。其余不良反应两组相似(表 3)。

2.4 晚期反应

诱导组有 8 例、同步组有 5 例出现吻合口狭窄，另外诱导组有 5 例、同步组有 3 例出现肺纤维化，未见其他 III 级及 III 级以上晚期反应。食管和肺晚期反应两组无差异。未观察到放射性脊髓炎、放射性心包炎等严重晚期反应。

2.5 治疗失败情况

截至随访日期止，诱导组局部未控或复发 16 例(16/52, 30.8%)，远处转移 18 例(18/52, 34.6%)，

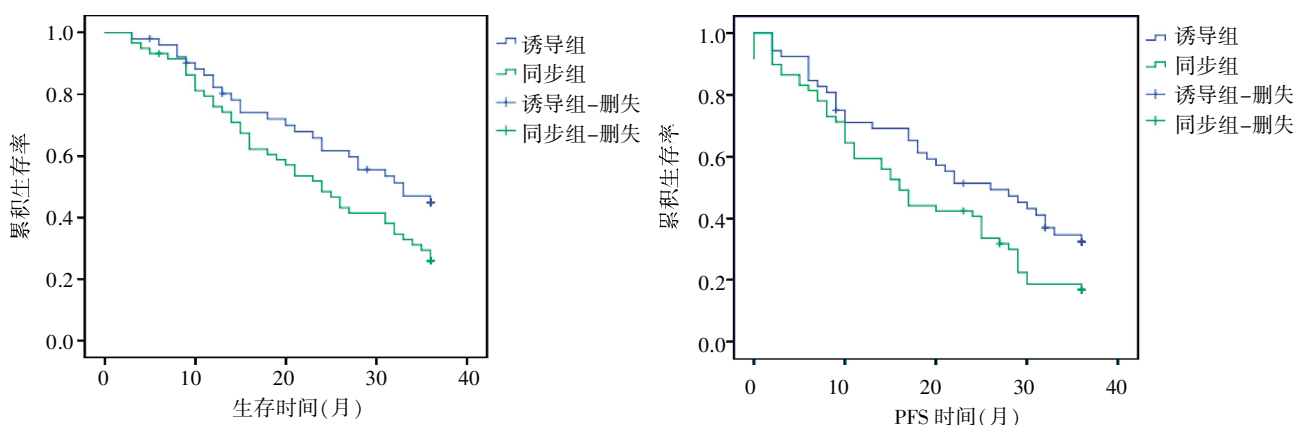


图 1 两组患者的生存时间和 PFS 时间

表 3 诱导组和同步组急性反应对比

不良反应	诱导组					同步组					P 值
	0 级(例)	I 级(例)	II 级(例)	IV 级(例)	发生率(%)	0 级(例)	I 级(例)	II 级(例)	IV 级(例)	发生率(%)	
消化道反应	9	24	13	1	82.7	13	27	15	0	78.0	0.533
血液学毒性	11	23	12	0	78.8	23	21	12	0	61.0	0.042
肝功能异常	44	6	2	0	15.4	52	5	2	0	11.9	0.588
肾功能异常	46	5	1	0	11.5	55	4	0	0	6.8	0.382
放射性食管炎	8	27	1	0	84.6	14	30	13	0	76.3	0.271
放射性肺炎	43	8	1	0	17.3	49	9	1	0	16.9	0.960

同时发生复发和远处转移的有 2 例;同步组局部未控或复发 29 例 (29/59,49.2%), 远处转移 21 例(21/59,35.6%),同时发生复发和远处转移的有 3 例。两组局部未控或复发率差异有统计学意义($\chi^2=3.875$, $P=0.049$),远处转移率差异无统计学意义($\chi^2=0.012$, $P=0.914$)。

3 讨论

我国是食管癌的高发国家,食管癌在恶性肿瘤发病率中居第 4 位,5 年生存率不足 10%。为了提高食管癌患者的疗效,从 20 世纪 70 年代开始国内外学者进行各种综合治疗的研究,如手术结合化疗、放疗。无论是单纯的手术、放疗或术前的放化疗,治疗失败的主要原因是局部未控或复发,其次是远处转移。特别是对于可切除的食管癌,术前的新辅助化疗并未显示出 3 年总生存期、无病生存期及局部控制率的优势^[6]。一些临床试验显示术前同步放化疗可以改善生存,但仅有微弱优势,并且由于放疗剂量、方法的不同,缺乏可信度^[7-8]。Ajani 等^[9]首先提出对于可切除食管癌采取三步走治疗策略,即诱导化疗后序贯同步放化疗再进行手术,可以提高 R0 切除率,进而降低局部复发和远处转移率。Ajani 的一项 II 期临床研究显示诱导化疗后序贯术前同步放化疗有延长生存期的趋势且不良反应并没有增加^[10],朱卫国等^[11]采用同步放化疗前加入诱导化疗模式治疗局部晚期食管癌,提高了局部控制率及 3 年生存率,鉴于这些研究结果,本研究采用术前诱导化疗后序贯三维适形同步放化疗治疗可切除的局部晚期食管癌,结果令人鼓舞。

本研究中除诱导组 5 例、同步组 10 例因疾病进展未能进行根治性食管癌切除术外,共有 96 例患者按期完成手术,并且无手术相关性死亡。这说明以紫杉醇联合顺铂方案术前诱导化疗及同步放化疗并没有增加手术风险,这可能主要得益于本研究中采用的放疗剂量较低(45 Gy),利于术后吻合口的愈合及降低了放射性肺炎、放射性心脏毒性(心率失常、心包积液)的发生率,从而降低了术后吻合口瘘、呼吸衰竭、心脏衰竭的发生率。同时,化疗方案以紫杉醇替代氟尿嘧啶类,可以降低严重的放射性食管黏膜炎症发生率,避免了因进食困难导致营养不良从而延误治疗。

Ajani^[9]、Orditura 等^[12]认为,新辅助放化疗后的病理反应相对于分期而言,是生存期的决定性因素之一,获得病理缓解的患者有更高的局部控制率及

生存期。De Vita 等^[13]用 FOLFOX4 方案联合西妥昔单抗诱导化疗后序贯术前同步放化疗治疗局部晚期食管癌,获得病理 CR 和 PR 患者的 36 个月生存率明显高于 SD 和 PD 患者(CR、PR、SD、PD 分别为 85%、52%、38%、33%)。本研究结果显示,诱导组与同步组 1、2、3 年的无进展生存率分别为 69.1%、49.3%、32.3%和 55.9%、40.6%、16.8%,中位生存期为 33 个月 vs. 24 个月,中位无进展生存期为 26 个月 vs. 16 个月,两组生存曲线差异有统计学意义。究其原因,这可能与诱导组术后 TRG0 率明显高于同步组有关(42.6% vs. 22.4%, $\chi^2=4.435$, $P=0.035$)。比较两组的治疗失败病例发现,两组的远处转移率相当,但诱导组的局部未控或复发率明显低于同步组(30.8% vs. 49.2%, $\chi^2=3.875$, $P=0.049$),而 TRG0 率主要与局部未控或复发有关,因此,本文认为,诱导化疗所起的作用是提高了 TRG0 率,降低了局部未控或复发风险,而与远处转移关系不明显。Minsky 等^[14]在 INT-0122 临床研究中报道,对于 T₁₋₄M₀ 患者,加入诱导化疗后,局部治疗失败率约 39%,低于 RTOG 85-01 临床研究中未加诱导化疗的局部治疗失败率 45%^[15]。本研究与这些临床研究结果相似。另外本研究中入组的患者淋巴结转移多为 N₁₋₂,对于多枚(≥ 7 , N₃)、多野淋巴结转移患者,生存优势是否更明显,值得进一步研究。

不良反应方面,诱导组的骨髓抑制发生率要高于同步组,且多为轻度的 I~II 度反应,但是两组的急性放射性食管炎及晚期放疗反应如吻合口狭窄、肺纤维化的发生率无明显区别。RTOG 85-01 试验接受同期放化疗的患者中有 33%发生 3 级或 4 级食管炎,RTOG 0113 中出现 3~4 度急性放疗反应的比例高达 80%,晚期反应的发生率亦有 10%^[16]。RTOG 94-05 临床研究中,低剂量组(50.4 Gy)的治疗相关性死亡为 2%,高剂量组(64.8 Gy)却高达 10%,而两组的局部复发率和远处转移率却相当^[17],提示在提高放化疗强度的同时,也要考虑患者耐受性。本研究中的急性放疗反应亦高达 80%左右,但多为轻度的 I~II 度反应,晚期反应发生率明显低于上述临床研究报道的数据,可能与本研究中采用了较低的化疗剂量强度及放疗剂量有关,同时采用三维适形放疗技术,靶区勾勒相对精确,尽量减少正常组织的照射量,这也减少了晚期反应的发生率。化疗方案以紫杉醇替代氟尿嘧啶类,降低了严重的放射性食管炎发生率。

综上所述,术前诱导化疗序贯同步放化疗治疗

可切除的局部晚期食管癌,无论在局部控制率和生存率等方面明显高于不加诱导化疗的治疗方案,急性不良反应可以耐受,晚期不良反应发生率低,不失为一种积极有效的治疗方法。

[参考文献]

- [1] Ando N, Iizuka T, Kakegawa T et al. Randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: The Japan Clinical Oncology Group Study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 114(2): 205-209
- [2] 毛伟敏, 程 蕾. 食管癌术后辅助治疗的 Meta 分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2012; 18(2): 94-99
- [3] GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a metaanalysis[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3): 226-234
- [4] Malaisrie SC, Hofstetter WL, Correa AM, et al. The addition of induction chemotherapy to preoperative, concurrent chemoradiotherapy improves tumor response in patients with esophageal adenocarcinoma [J]. *Cancer*, 2006, 107(5): 967-974
- [5] Yokota T, Hatooka S, Ura T, et al. Docetaxel plus 5-fluorouracil and cisplatin (DCF) induction chemotherapy for locally advanced borderline-resectable T4 esophageal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(10): 3535-3541
- [6] Kasagi Y, Saeki H, Ando K. Clinical results of preoperative CDDP/5-FU chemotherapy followed by surgery for patients with clinical stage II/III thoracic esophageal cancer[J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2013, 104(12): 523-529
- [7] Almhanna K, Hoffe S, Strosberg J, et al. Concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for locally advanced resectable esophageal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(1): 39-44
- [8] Smithers BM, Thomson I. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer[J]. *Thorac Surg Clin*, 2013, 23(4): 509-523
- [9] Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, et al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastro esophageal junction [J]. *Cancer*, 2001, 92(2): 279-286
- [10] Ajani JA, Xiao L, Roth JA. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2844-2849
- [11] 朱卫国, 李 涛, 于长华. 诱导化疗配合同期放化疗治疗晚期食管癌疗效探讨[J]. *肿瘤研究与临床*, 2002, 14(3), 183-185
- [12] Orditura M, Galizia G, Napolitano V, et al. Weekly chemotherapy with cisplatin and paclitaxel and concurrent radiation therapy as preoperative treatment in locally advanced esophageal cancer: a phase II study[J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(8): 820-827
- [13] De Vita F, Orditura M, Martinelli E, et al. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer[J]. *Bri J Cancer*, 2011, 104(3): 427-432
- [14] Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, et al. Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12): Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 43(3): 517-523
- [15] 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) [J]. *JAMA*, 1999, 281(17): 1623-1627
- [16] Ajani JA, Winter K, Komaki R, et al. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(28): 4551-4556
- [17] Minsky BD, Pajak T, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (RTOG 94-05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: high dose (64.8 Gy) vs. standard dose (50.4 Gy) radiation therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(1): 1167-1174

[收稿日期] 2015-03-04