· 临床医学 ·

放疗剂量对颈段食管癌疗效的影响及预后因素分析

刘　佳,崔　珍*,孙巧玉,江　浩,李多杰,樊晓玙

蚌埠医学院第一附属医院肿瘤放疗科,安徽　蚌埠　233000

[摘　要]　**目的:**观察放疗剂量对颈段食管癌(cervical esophageal carcinoma,CEC)疗效的影响,并对CEC的预后因素进行分析。**方法:**回顾性分析2013—2018年收治的96例接受三维适形放疗或调强放疗的CEC患者,依据大体肿瘤放疗剂量分为低剂量组(≤60 Gy)、中剂量组(>60~<66 Gy)及高剂量组(≥66 Gy),比较各组临床疗效、急性不良反应及治疗失败模式的差异,并分析CEC患者的相关预后因素。**结果:**放疗结束后1个月观察近期疗效,3组的有效率分别为66.7%、85.4%、85.7%,差异无统计学意义(P=0.114);单因素分析显示放疗剂量是总生存(overall survival,OS)(P=0.031)、无进展生存(progression-free survival,PFS)(P=0.045)、无局部区域进展生存(local-regional failure-free survival,LRFFS)(P=0.020)的影响因素,中、高剂量组疗效无差异,且均较低剂量组好(P<0.05)。CEC OS的独立预后因素是放疗剂量、是否同步化疗及邻近器官是否受侵。**结论:**CEC采用根治性放化疗可获得较好疗效,中剂量即>60~<66 Gy可能是CEC更为合理的放疗剂量;放疗剂量、是否同步化疗及邻近器官是否受侵是CEC OS的独立预后因素。

[关键词]　颈段食管癌;放射治疗;预后;复发

[中图分类号]　R735.1　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1007-4368(2021)04-557-07

doi:10.7655/NYDXBNS20210414

Effects of radiotherapy dose on cervical esophageal carcinoma and related prognosic factors analysis

LIU Jia,CUI Zhen*,SUN Qiaoyu,JIANG Hao,LI Duojie,FAN Xiaodi

Department of Radiotherapy,the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College,Bengbu 233000,China

[**Abstract**]　**Objective:** To observe the effect of radiotherapy dose on cervical esophageall carcinoma, and to analyze the prognostic factors of cervical esophageal carcinoma. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 96 patients with cervical esophageal carcinoma who received three dimensional conformal radiation therapy or intensity-modulated radiation therapy from 2013 to 2018 according to inclusion criteria. All the patients are divided into three groups according to the radiation dose of gross tumor: the low-dose group (≤60 Gy), the medium-dose group (>60~<66 Gy) and the high-dose group (≥66 Gy) respectively. The clinical effect, acute adverse effects, and treatment failure mode were compared among three groups, and the prognostic factors of cervical esophageal carcinoma were analyzed. **Results:** The short-term efficacy was observed one month after radiotherapy, and the objective response rate was 66.7%, 85.4%, and 85.7%, respectively. There was no statistical difference among three groups (P=0.114). The univariate analysis showed that radiotherapy dose was the influencing factor of overall survival (P=0.031), progression-free survival (P=0.045) and local-regional failure-free survival (P=0.020), and there was no difference in the efficacy between the middle-dose group and the high-dose group, and all of them better than the low-dose group (P<0.05). The independent prognostic factors of OS for cervical esophageal carcinoma are radiotherapy dose, synchronous chemotherapy, and invasion of adjacent organs. **Conclusion:** Radical chemoradiotherapy is effective for cervical esophageal cancer, and the medium dose, i.e. >60~<66 Gy, may be a more reasonable radiotherapy dose for cervical esophageal cancer. Radiotherapy dose, concurrent chemotherapy and invasion of adjacent organs are independent prognostic factors of OS.

[**Key words**]　cervical esophageal carcinoma; radiation therapy; prognosis; recurrence

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(04): 557-563]

[基金项目]　安徽省高等学校自然科学研究重点项目(KJ2019A0357);安徽省临床重点专科建设项目;蚌埠医学院研究生科研创新计划(BYYCX1967)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:15955003435@163.com

颈段食管癌(cervical esophageal carcinoma,CEC)相对罕见,占食管肿瘤的2%~10%,病理类型多为鳞癌,是食管癌的重要组成部分[1]。颈段食管位置特殊致使其外科治疗时手术难度大、区域淋巴结不易清扫且术后并发症高等,严重影响了术后患者的生活质量。因此,根治性同步放化疗(definitive chemo-radiation,dCRT)是指南推荐的CEC标准的治疗方式,且基于美国肿瘤放疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group,RTOG)9405研究结果,各指南推荐的食管癌根治性同步放疗剂量均为50.4 Gy[2]。然而通过对CEC患者放疗失败模式的研究发现,接受dCRT的CEC患者的主要失败模式是局部区域复发,因而有报道指出50.4 Gy的照射剂量对CEC可能是不够的,甚至建议给予类似于头颈部肿瘤66~70 Gy的照射剂量[3]。因此,寻找CEC最佳的治疗模式及最合理的放疗剂量对于其疗效具有重要临床意义。本研究回顾性分析了96例首程接受根治性放疗的颈段食管鳞癌患者,通过观察不同放疗剂量对CEC疗效的影响,并对CEC的预后因素进行分析,旨在探究CEC的最佳根治性放疗剂量。

1　对象和方法

1.1　对象

收集蚌埠医学院第一附属医院肿瘤放疗科2013年1月—2018年12月收治的96例CEC患者。病例纳入标准:①病变部位局限于颈段或病变中点位于颈段(胃镜报告显示距门齿15~20 cm);②病理确诊为食管鳞癌;③未行食管手术,首程接受三维适形放疗或调强放疗;④Karnofsky(卡氏,KPS)评分≥70分;⑤无远处脏器转移;⑥无其他肿瘤病史或可能影响治疗完成的疾病。本研究经蚌埠医学院伦理委员会批准,所有患者均已签署放疗或放化疗知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　定位及靶区勾画

患者均采用仰卧位,头颈肩塑膜或联合发泡胶固定,CT定位层厚5 mm,定位时使用静脉增强对比剂,将定位图像传至计划系统中勾画靶区。大体肿瘤靶区(gross tumor volume,GTV)的勾画参考上消化道造影及胃镜检查可见的肿瘤病灶长度,结合颈胸部增强CT所示的原发肿瘤长度和外侵的范围,综合各种临床资料确定GTV范围。阳性淋巴结(gross tumor volume node,GTVnd)的勾画主要参照颈胸部增强CT,阳性淋巴结的定义为CT/MRI检出的最大短径≥1.0 cm,或者淋巴结大小虽不超过1.0 cm,但有明显坏死、环形强化等影像学表现,食管旁淋巴结短径≥0.5 cm即可判定为阳性淋巴结。临床靶区(clinical target volume,CTV)包括GTV及GTVnd,并在其前后左右方向轴向均匀外扩0.5~1.0 cm,在GTV下方向外扩3.0 cm,头侧外扩范围则根据下咽是否受侵犯决定,若无下咽受侵,则头侧方向外扩3.0 cm或至下咽下缘水平,若下咽受侵犯则CTV要根据侵犯部位包括下咽等相应部位,外扩后再依据解剖屏障调整靶区范围;CTVnd则为GTVnd上下各外放1.0~1.5 cm,同时依据颈部淋巴结转移情况进行颈部淋巴结引流区预防,一般包括中下颈及锁骨上下区(Ⅲ区、Ⅳ区、Ⅴ区及Ⅵb区)及上纵隔。计划靶体积(planning target volume,PTV)在CTV的基础上各外放0.5~1.0 cm,并依据解剖结构适当修改。

1.2.2　计划评估

要求100%的GTV在处方剂量内,95%的PTV在处方剂量内,危及器官包括甲状腺、腮腺、脊髓、肺、心脏、气管和喉,危及器官受量在限制范围内。

1.2.3　放疗剂量

GTV的处方放疗剂量为56~70 Gy,1.80~2.12 Gy/次;GTVnd的处方放疗剂量为54~60 Gy,1.8~2.0 Gy/次;PTV处方剂量为45~60 Gy,1.6~2.0 Gy/次;西门子直线加速器6MV-X,每天放疗1次,每周放疗5次。

1.2.4　同步化疗方案

在接受根治性放疗的96例患者中,有44例患者(45.83%)接受了以铂类为基础的化疗方案,21 d为1个周期。20例(20.8%)患者放疗日起即口服替吉奥胶囊,口服14 d停7 d为1个周期;其余32例(33.3%)由于担心不良反应或对同步化疗不耐受而仅接受根治性放疗。

1.2.5　随访及观察指标

采用定期复查、查阅医院影像科数据库资料、拨打电话等方式进行随访。放疗结束后1个月首次随访,之后3~6个月随访1次,随访时间截至2020年10月31日,总生存(overall survival,OS)定义为从放疗开始到因任何原因或最后一次随访而死亡,无局部区域进展生存(local-regional failure-free survival,LRFFS)和无进展生存(progression-free survival,PFS)分别定义为局部区域肿瘤持续/复发以及肿瘤进展或死亡的时间。局部复发定义为原发灶或局部淋巴结复发,记录治疗失败的时间及部位。观察近期疗效,放疗期间的急性不良反应,近期疗效评价采用国内近期疗效评价标准,定义有效为完全缓解

（complete response，CR）+部分缓解（partial response，PR），无效为无缓解（no response，NR）。不良反应采用RTOG放疗损伤分级评定标准。复查项目包括一般体格检查、血常规、生化常规、上消化道造影、上腹部及腹腔淋巴结彩超，必要时颈胸CT检查和食管内窥镜检查。

1.3　统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行分析，计数资料以例数（百分率）表示；采用行×列表资料的卡方检验进行3组间的比较，$P<0.05$为差异具有统计学意义；组间率两两比较时用Bonferroni方法对P值进行校正，$P<0.017$为差异具有统计学意义。Kaplan-Meier法计算OS、PFS及LRFFS率，应用Log-Rank法差异性检验及单因素分析，Cox模型分析预后因素，变量采用Enter方法筛选进入方程，$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　入组患者的基线特征及分组结果

本研究入组的CEC患者中女37例、男59例，中位年龄69岁。病变位置局限于颈段39例，超出颈段但病变长度的中心点位于颈段者57例，中位病变长度为6 mm。全体患者根治性放疗剂量为56~70 Gy（中位剂量为64 Gy），64例患者行同步放化疗，44例接受了以铂类为基础的化疗方案，20例单纯口服替吉奥胶囊。根据大体肿瘤放疗剂量分为低剂量组（≤60 Gy）、中剂量组（>60~<66 Gy）及高剂量组（≥66 Gy），3组患者在性别比、年龄分组、是否吸烟、肿瘤长度是否≥6 cm、T分期、N分期、临床分期及是否同步化疗等指标上差异无统计学意义（P均>0.05，表1）。

表1　3组患者基本资料

Table 1　Characteristics of patients in three groups

［n（%）］

因素	低剂量组	中剂量组	高剂量组	P值
合计	27（28.1）	48（50.0）	21（21.8）	
性别				0.588
男	18（66.7）	30（50.0）	11（52.4）	
女	9（33.3）	18（37.5）	10（47.6）	
年龄				0.138
≤69岁	12（44.4）	23（47.9）	15（71.4）	
>69岁	15（55.6）	25（52.1）	6（28.6）	
吸烟史				0.907
有	6（22.2）	12（25.0）	6（28.6）	
无	21（77.8）	36（75.0）	15（71.4）	
肿瘤长度				0.431
<6 cm	20（74.1）	29（60.4）	12（57.1）	
≥6 cm	7（25.9）	19（39.6）	9（42.9）	
T分期				0.711
T1+T2	17（63.0）	27（56.3）	11（52.4）	
T3+T4	10（37.0）	21（43.7）	10（47.6）	
N分期				0.311
N0	12（44.4）	30（62.5）	11（52.4）	
N1	15（55.6）	18（37.5）	10（47.6）	
临床分期				0.740
Ⅰ	12（44.5）	19（39.6）	7（33.3）	
Ⅱ	10（37.0）	24（50.0）	11（52.4）	
Ⅲ	5（18.5）	5（10.4）	3（14.3）	
是否同步化疗				0.163
单纯放疗	13（48.1）	13（27.1）	6（28.6）	
同步化疗	14（51.9）	35（72.9）	15（71.4）	

2.2　临床疗效

2.2.1　近期疗效

低剂量组、中剂量组及高剂量组出现CR的例数分别为11、15和2例，出现PR的例数分别为7、26及16例，有效率（CR+PR）分别为66.7%、85.4%及85.7%，3组近期疗效比较差异无统计学意义（χ^2=4.340，P=0.114）。

2.2.2　生存情况

截至2020年10月底，中位随访时间为61个月（95%CI：47~75个月），中位生存时间为28个月（95%CI：25~31个月）。全体患者的1、3、5年OS率分别是72.9%、37.9%、33.1%；1、3、5年LRFFS率分别是69.7%、43.8%、37.8%；1、3、5年PFS率分别是67.7%、36.4%、27.7%（图1）。

依据放疗剂量分组后，低、中、高剂量组中位生存时间分别是18个月（95%CI：4.4~31.6个月）、30个月（95%CI：22.5~37.5个月）和25个月（95%CI：14.5~35.5个月）。3组OS（P=0.031，图2）、LRFFS（P=0.020，图3）、PFS（P=0.045，图4）差异有统计学意义；亚组分析显示，低、中剂量组OS（P=0.01）、LRFFS（P=0.012）、PFS（P=0.026）差异有统计学意义；低、高剂量组OS（P=0.081）差异无统计学意义，低、高剂量组LRFFS（P=0.020）、PFS（P=0.033）差异有统计学意义；中、高剂量组OS（P=0.589）、LRFFS（P=0.947）、PFS（P=0.871）差异无统计学意义。

2.3　急性不良反应

3组患者放射性食管炎的发生有显著差异（P=0.003），进一步对不同剂量组进行两两比较后发现，高剂量组较中剂量组3~4级放射性食管炎发生率更高（$P<0.017$）；3组有无骨髓抑制的发生无统计学

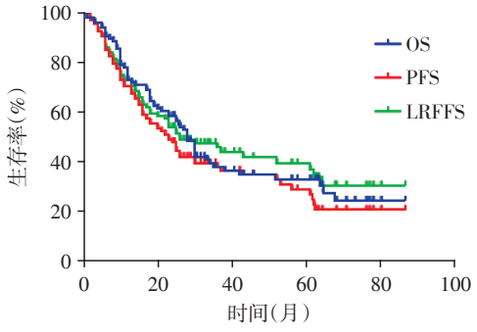

图1　96例患者的OS率、PFS率、LRFFS率

Figure 1　OS rate, PFS rate and LRFFS rate of 96 patients

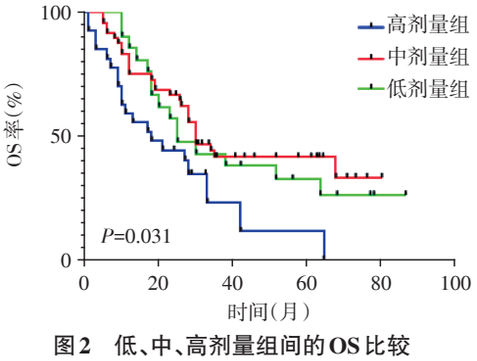

图2　低、中、高剂量组间的OS比较

Figure 2　Comparison of OS among low, medium, and high dose groups

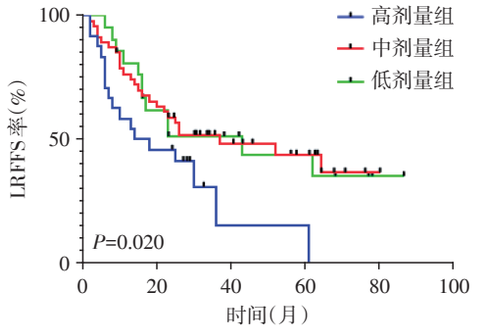

图3　低、中、高剂量组间的LRFFS比较

Figure 3　Comparison of LRFFS among low, medium, and high dose groups

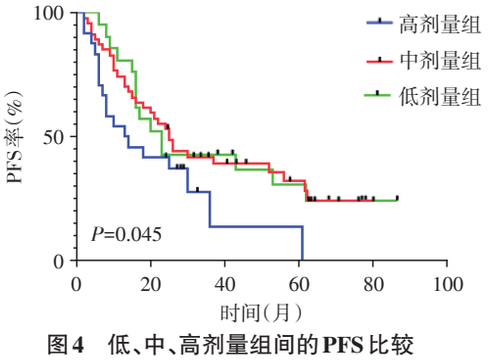

图4　低、中、高剂量组间的PFS比较

Figure 4　Comparison of PFS among low, medium, and high dose groups

意义(P=0.733)，而3组在骨髓抑制发生的程度上有差异(P=0.016)。3组间食管穿孔的发生无统计学意义(P=0.071，表2)。

2.4　治疗失败方式分析

截至末次随访，50例患者发现治疗失败，其中44例发生局部区域复发，9例发生远处转移。在总失败数上，3组差异有统计学意义(χ^2=11.277，P=0.003)；另外在局部区域复发上，3组差异有统计学意义(χ^2=6.569，P=0.037)；3组患者局部区域复发的两两比较显示低、中剂量组差异有统计学意义(P<0.017)；中、高剂量组差异无统计学意义。在远处转移上，3组差异无统计学意义(χ^2=0.683，P=0.810)。

2.5　CEC患者OS、PFS及LRFFS的的影响因素分析

单因素分析显示，OS、LRFFS的影响因素为临床分期、是否同步化疗、邻近器官是否侵犯及放疗剂量(均P<0.05，表3)；PFS的影响因素为临床分期、邻近器官是否侵犯及放疗剂量(均P<0.05，表3)。多因素分析显示，OS的独立预后因素是放疗剂量、是否同步化疗及邻近器官是否受侵；LRFFS的独立预后因素是放疗剂量、是否同步化疗、邻近器官是否受侵及临床分期；PFS的独立预后因素为放疗剂量及邻近器官是否受侵(表4)。

3　讨　论

赵丹等[4]通过对97例接受根治性放疗的CEC

表2　3组患者不良反应情况

Table 2　Adverse reactions of patients in three groups　[n(%)]

组别	放射性食管炎		骨髓抑制			食管穿孔
	1~2级	3~4级	0级	1~2级	3~4级	
低剂量组	26(96.3)	1(3.7)	9(33.3)	18(66.7)	0(0)	0(0)
中剂量组	46(95.8)	2(4.2)	20(41.7)	20(41.7)	8(28.6)	2(4.2)
高剂量组	15(71.4)	6(28.6)	9(42.9)	11(52.4)	1(4.8)	3(14.3)
χ^2值	11.663		0.622	7.049		4.108
P值	0.003		0.733	0.016		0.071

表3　96例患者OS、PFS及LRFFS的单因素分析

Table 3　Univariate analysis of OS，PFS and LRFFS in 96 patients　（%）

因素	OS				PFS				LRFFS			
	1年	3年	5年	*P*值	1年	3年	5年	*P*值	1年	3年	5年	*P*值
性别				0.562				0.640				0.570
男	76.3	50.0	33.5		71.2	35.4	24.8		72.8	43.8	37.5	
女	67.6	42.1	32.5		62.2	37.8	32.4		64.9	43.2	37.1	
年龄				0.460				0.690				0.706
≤69岁	76.0	40.9	35.3		70.0	43.4	27		71.8	47.8	37.2	
＞69岁	76.1	34.6	31.2		65.2	28.9	24.1		67.4	39.1	32.6	
病变长度				0.510				0.686				0.250
＜6 cm	80.3	39.9	31.3		73.8	37.5	23.9		75.4	46.0	39.0	
≥6 cm	60.0	33.7	33.7		57.1	34.0	26.8		59.7	38.8	34.9	
临床分期				0.011				0.017				0.002
Ⅰ	75.1	51.8	37.2		89.5	48.6	30.0		92.1	58.1	46.6	
Ⅱ+Ⅲ	67.2	28.4	28.4		53.4	29.2	24.7		54.9	33.6	31.0	
是否同步化疗				0.033				0.145				0.018
是	79.7	47.1	39.7		73.4	44.4	30.4		76.4	53.9	44.3	
否	59.4	21.1	21.1		56.3	21.9	21.9		56.3	25.0	25.0	
是否侵犯邻近器官				0.003				0.002				＜0.001
是	53.8	7.7	—		46.2	7.7	—		46.2	7.7	—	
否	74.7	43.1	37.5		71.1	40.9	30.6		73.4	49.5	42.4	
GTV剂量				0.031				0.045				0.020
低	59.3	23.1	11.5		48.1	12.3	12.3		55.6	13.7	13.7	
中	75.0	42.6	33.6		72.9	42.1	31.4		74.8	50.8	43.1	
高	85.7	42.9	32.7		81.0	42.9	30.6		81.0	51.3	44.0	

"—"：亚组病例数较少，随访时间均不足5年。

表4　96例患者OS、PFS及LRFFS的多因素分析

Table 4　Multivariate analysis of OS，PFS and LRFFS in 96 patients

终点	预后因子	HR	95%CI	*P*值
OS	临床分期	0.597	0.331~1.077	0.086
	GTV剂量	0.644	0.435~0.954	0.028
	是否同步化疗	0.393	0.324~0.557	0.034
	是否侵犯邻近器官	2.561	1.243~5.273	0.011
PFS	临床分期	0.609	0.349~1.060	0.079
	GTV剂量	0.614	0.423~0.892	0.010
	是否同步化疗	0.687	0.410~1.151	0.154
	是否侵犯邻近器官	2.552	1.260~5.168	0.009
LRFFS	临床分期	0.464	0.246~0.875	0.018
	GTV剂量	0.531	0.352~0.802	0.003
	是否同步化疗	0.516	0.296~0.902	0.020
	是否侵犯邻近器官	3.220	1.546~6.703	0.002

患者的临床疗效分析发现全体患者1、3年OS率及PFS率分别为72.54%、40.81%及56.86%、26.34%；另有文献报道接受根治性放疗的CEC患者的5年OS率为25.0%~55.0%[5-7]，本研究中96例患者均接受根治性放疗，全体患者的1、3、5年OS率分别是72.9%、37.9%、33.1%；与上述文献报道的结果类似。文献亦可见接受根治性放疗的CEC患者的10年OS率为35.6%~40.2%，虽然有观察到甲状腺功能低下以及食管狭窄等晚期并发症的发生，但长期疗效依旧可观[7,9]。因此，根治性放疗是颈段食管癌患者的最佳治疗策略，但对于放疗剂量的选择存在争议。

Welsh等[10]对239例接受根治性放化疗的食管癌患者的治疗失败模式的研究表明，给予50.4 Gy标准剂量同步放化疗后，半数患者发生局部区域进展，且这些患者中90%的进展发生在GTV内；因此对于食管鳞癌的根治性放疗剂量，多数回顾性研究均表明较高放疗剂量（＞50.4 Gy）可带来生存获益以及提高局控率[11]，但对于具体放疗剂量的选择又不尽一致，且目前并没有研究比较给予CEC患者60~66 Gy放疗剂量的临床疗效情况。因此，本研究中将96例CEC患者依据放疗剂量分成3组，即≤60 Gy组、>60~<66 Gy组、≥66 Gy组，以探究各剂量组间疗效有无差异。

本研究3组患者有效率(CR+PR)分别为66.7%、85.4%及85.7%,3组近期疗效比较差异无统计学意义(P=0.114),但中高剂量组有较低剂量组疗效好的趋势;白文文等[12]研究发现放疗剂量及近期疗效为影响患者生存的独立预后因素。任雪姣等[13]将行dCRT的373例食管鳞癌患者根据放疗剂量分成3组(<60 Gy、60 Gy、>60 Gy)并观察组间的远期疗效,其3、5年OS率分别为35.4%、26.1%,49.0%、41.3%,31.1%、25.2%,3、5年局控率分别为55.3%、51.4%,65.1%、60.1%,49.4%、45.1%;结果显示60 Gy组局控率及生存率最优。Luo等[14]荟萃分析结果表明(共纳入8篇文章,患者总数3 736例):基于现代放疗技术,在同步放化疗中,高剂量放疗(≥60 Gy)患者明显优于标准剂量放疗(<60 Gy)患者的OS、PFS和LRFFS。Kim等[15]对79例接受dCRT的CEC患者进行回顾性分析,该研究结果亦表明,在3年局部区域控制率上,高剂量组(>59.64 Gy)比标准组(<50.4 Gy)占有优势(70.4% *vs*. 45.3%),但两者的PFS及OS无差异,且不良反应也无差异。Cao等[16]回顾性分析115例接受根治性放化疗的CEC患者,将放疗剂量<66 Gy组与≥66 Gy组对比,该研究结果显示在患者的2年OS率上,高剂量组明显优于低剂量组(55.6% *vs*. 37.5%,P=0.018),且其不良反应主要为1~2级,也可少见>3级及其他严重不良反应的发生。本研究中3组患者1、3、5年OS率分别是59.3%、23.1%、11.5%,75%、41.6%、41.6%和85.7%、42.9%、32.7%(P=0.031),此外,3组LRFFS(P=0.020)、PFS(P=0.045)亦有统计学差异;亚组分析显示,中、高剂量组疗效无差异且均较低剂量组好,与上述文献报道结果一致。另外,对于不良反应的分析发现,3组急性放射性食管炎的发生有统计学差异,高剂量组较中剂量组3~4级放射性食管炎发生率高(P<0.017);3组间有无骨髓抑制的发生及食管穿孔的发生无统计学意义,这可能分别与是否化疗及病例数较少有关。分析全体患者的复发模式发现,与其他各研究中心结果一样[10,17],肿瘤局部区域复发仍为治疗失败的主要原因;3组患者在局部区域复发上差异显著(P=0.037);亚组分析显示低、中剂量组差异有统计学意义(P<0.017);中、高剂量组差异无统计学意义,因此中、高剂量组较低剂量组可获得更好的局部区域控制率。

Zhao等[8]回顾性分析行dCRT的86例CEC患者发现,放疗剂量、声嘶是其OS、LRFFS及PFS的独立预后因素;本研究中多因素分析亦显示放疗剂量为OS、LRFFS及PFS的独立预后因素。此外,Wang等[18]对35例接受dCRT的颈段或胸上段的食管癌患者的多因素研究发现,放疗剂量是OS、局部无复发生存的唯一保护因素。另有研究亦表明临床分期,下咽、甲状腺及气管是否受侵是OS的不良预后因素[19-21]。一般而言,临床分期与肿瘤是否侵犯邻近器官紧密相关,患者出现声嘶则预示肿瘤已侵犯喉返神经,临床分期也可能较晚。本研究与上述研究结果一致。RTOG8501研究结果奠定了局部晚期食管癌患者同步放化疗的基石[22]。冯永等[23]将76例Ⅲ期未手术食管癌患者随机分为同步放化疗组(37例)、序贯放化疗组(39例)。研究发现,同步放化疗可提高食管癌患者的近期疗效和局部控制率,有延长2、3年生存率的可能,是非手术食管癌患者确切有效的治疗方法。本研究中是否同步化疗亦是OS、LRFFS的独立预后因素,但因患者化疗资料的异质性较大故并未进一步分析化疗方案的优劣。RTOG8501研究采用的化疗方案为顺铂+5-氟尿嘧啶(PF)方案,后有学者提出,二者联用胃肠道反应较大且可降低机体免疫力;而Chen等[24]通过一项Ⅲ期临床试验发现紫杉醇联合氟尿嘧啶方案与标准的PF方案相比,两组患者的3年OS(55.4% *vs*. 51.8%)及3年PFS(43.7% *vs*. 45.5%)无显著差异,且紫杉醇联合氟尿嘧啶方案有更高的严重白细胞减少、放射性皮炎和放射性肺炎的发生率,而贫血、血小板减少、胃肠道毒性和疲劳的发生率较低。另外,该研究中心关于同步化疗方案的探索又发起了一项多中心、随机的Ⅲ期临床研究,该研究以紫杉醇为基础化疗药,分别联合顺铂、卡铂以及氟尿嘧啶,期待该研究结果可为食管癌的化疗提供更好的选择。

综上,本研究结果提示CEC采用根治性放化疗可获得较好疗效,不良反应可以接受。相比低剂量组,中、高剂量组疗效较好(P<0.05),但高剂量组较中剂量组并未显示出更好疗效,且3~4级放射性食管炎的发生率更高;因此,我们建议给予CEC患者60~66 Gy的放疗剂量可能更为合理。本研究的主要局限性在于为回顾性分析,且纳入患者人数偏少,选择偏倚以及患者之间的异质性可能存在。为了更好地了解放疗剂量对CEC疗效的影响,需要进行多中心随机性前瞻性的临床研究。

[参考文献]

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):

115-132

[2] MINSKY B D, PAJAK T F, GINSBERG R J, et al. INT 0123 phase Ⅲ trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1167-1174

[3] YU W, CAI X W, LIU Q, et al. Safety of dose escalation by simultaneous integrated boosting radiation dose within the primary tumor guided by(18)FDG-PET/CT for esophageal cancer[J]. Radiother Oncol, 2015, 114(2): 195-200

[4] 赵　丹,郑宝敏,肖绍文,等.颈段食管癌放疗患者复发模式及生存分析[J].中华放射医学与防护杂志,2019,39(1):44-50

[5] GKIKA E, GAULER T, EBERHARDT W, et al. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus[J]. Dis Esophagus, 2014, 27(7): 678-684

[6] HUANG S H, LOCKWOOD G, BRIERLEY J, et al. Effect of concurrent high-dose cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy on cervical esophageal cancer survival[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(3): 735-740

[7] SAKANAKA K, ISHIDA Y, FUJII K, et al. Long-term outcome of definitive radiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1): 7

[8] ZHAO L, ZHOU Y, MU Y, et al. Patterns of failure and clinical outcomes of definitive radiotherapy for cervical esophageal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 21852-21860

[9] KUMABE A, ZENDA S, MOTEGI A, et al. Long-term clinical results of concurrent chemoradiotherapy for patients with cervical esophageal squamous cell carcinoma [J]. Anticancer Res, 2017, 37(9): 5039-5044

[10] WELSH J, SETTLE S H, AMINI A, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation[J]. Cancer, 2012, 118(10): 2632-2640

[11] 赵晶晶,庞青松,王　平.食管癌根治性放疗剂量研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2020,29(7):589-592

[12] 白文文,周志国,甄婵军,等.159例颈及胸上段食管癌调强放疗长期疗效分析[J].中华放射医学与防护杂志,2016,36(1):28-34

[13] 任雪姣,王　澜,韩　春,等.食管癌同期放化疗不同放疗剂量远期疗效分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,26(9):1006-1011

[14] LUO H S, HUANG H C, LIN L X. Effect of modern high-dose versus standard-dose radiation in definitive concurrent chemo-radiotherapy on outcome of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis [J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 178

[15] KIM T H, LEE I J, KIM J H, et al. High-dose versus standard-dose radiation therapy for cervical esophageal cancer: retrospective single-institution study[J]. Head Neck, 2019, 41(1): 146-153

[16] CAO C, LUO J, GAO L, et al. Definitive radiotherapy for cervical esophageal cancer[J]. Head Neck, 2015, 37(2): 151-155

[17] ZHAO D, ZHENG B, XIAO S, et al. Mapping of regional failures after definitive radiotherapy in patients with locally advanced cervical esophageal carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(1): 5293-5299

[18] WANG S L, LIAO Z X, CHEN Y, et al. Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience [J]. J Thorac Oncol, 2006, 1(3): 252-259

[19] ISHIDA Y, SAKANAKA K, FUJII K, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma without hypopharyngeal invasion: dose distribution and clinical outcome[J]. J Radiat Res, 2019, 60(4): 517-526

[20] DU X X, YU R, WANG Z F, et al. Outcomes and prognostic factors for patients with cervical esophageal cancer undergoing definitive radiotherapy or chemoradiotherapy [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2019, 19(2): 186-194

[21] ZHANG P, XI M, ZHAO L, et al. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2015, 116(2): 257-261

[22] COOPER J S, GUO M D, 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

[23] 冯　永,于长华,仲　琴,等.同步与序贯化放疗在Ⅲ期食管癌治疗中的应用[J].南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(2):274-276

[24] 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

[收稿日期]　2020-10-29