

· 临床研究 ·

放疗同期 PF 方案化疗治疗 145 例局部晚期食管癌临床分析

方向东

(四川省达州市中心医院肿瘤科 635000)

摘要:目的 回顾分析放疗同期 PF 方案化疗治疗 145 例局部晚期食管癌的临床疗效及预后因素分析。方法 放疗采用⁶⁰Co, 每次 2 Gy, 每周 5 次, 总剂量 60~70 Gy/30~35 次。放疗的同时给予 PF 方案化疗(顺铂 20 mg/d, 5-FU 500 mg/d, 持续静脉滴注, d₁₋₅), 共 2 周期。结果 放疗同步 PF 方案化疗治疗食管癌的中位生存时间为 20.6 月, 2、3、5 年总生存率分别为 43.6%、32.9% 和 19.5%。毒副反应主要为急性骨髓抑制、放射性食管炎, 以 I~II 级为主。单因素分析表明, 临床分期、病变长度与食管癌治疗预后相关。结论 放疗同期 PF 方案化疗治疗局部晚期食管癌疗效肯定, 毒副反应可以耐受, 值得临床推广应用。

关键词:食管肿瘤; 放射疗法; 药药疗法疗效

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.19.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)19-1936-02

Clinical analysis of radiation therapy combined with PF regimen for esophageal cancer in 145 cases

Fang Xiangdong

(Department of Tumour Medicine, Centre Hospital of Dazhou City, Dazhou, Sichuan 635000, China)

Abstract: Objective To retrospectively analyze the clinical efficacy and prognostic factors of combination of the radiotherapy and PF regimen for 145 patients with local advanced esophageal cancer. **Methods** Radiotherapy was given with ⁶⁰Co, with a dose fraction of 2 Gy, 5 fractions per week, and a total dose of 60 — 70 Gy for 30 — 35 fractions. Concurrent chemotherapy was PF regimen(cisplatin 20 mg/m² and 5-FU 500 mg/d, continuous intravenous infusion, d₁₋₅), for 2 cycles. **Results** Median survival was 20.6 months; 2, 3 and 5 years survival rates were 43.6%, 32.9% and 19.5%, respectively. Acute radiation esophagitis and myelosuppression were the main side effects, primarily manifested as I — II grade. Univariate analysis results showed significant correlation of stage and disease length with overall survival. **Conclusion** The efficacy of combination of the radiotherapy and PF regimen for local advanced esophageal cancer is obvious, and adverse reactions can be tolerated. The therapy method is worthy to be popularized.

Key words: esophageal neoplasms; radiotherapy; drug therapy efficacy

食管癌是我国常见恶性肿瘤之一, 早期诊断困难, 大约 2/3 的食管癌患者确诊时已无手术指征^[1-2]。目前研究认为同步放、化疗是拒绝手术或不可手术食管癌患者的标准治疗方法。尽管目前还没有同步放、化疗与手术治疗的临床随机对照研究结果, 但就目前多篇文献报道, 对于可以切除的食管癌, 根治性放、化疗的生存率和生活质量与手术治疗结果相当^[3-7]。本研究回顾性分析了自 1999 年以来 145 例在本院接受放疗同期 PF 方案(顺铂和 5-氟尿嘧啶)化疗治疗局部晚期食管癌患者的生存率、并发症发生情况及预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 1999 年 6 月至 2009 年 6 月期间接受同步放、化疗的 145 例中晚期食管癌患者, 所有患者均为首次就诊, 平均年龄为 66.6 岁(23~83 岁), 病理类型为鳞癌、腺癌、未分化癌, 小细胞癌排除在外, 平均病变直径为 8.0 cm(1~19 cm)。卡氏评分大于或等于 70 分, 入院后均进行血常规、肝、肾功能、CT、内镜及腹部彩超检查。放疗前无穿孔征象, 无严重内科疾病, 见表 1。所有患者均随访至 2011 年 6 月, 其中 12 例失访, 随访率 91.7%。

1.2 治疗方法 全部患者均采用了⁶⁰Co-γ 射线放疗, 放疗方案根据影像学检查所示肿瘤实际侵犯范围设定。射野的上下界在病灶的上下缘 3~4 cm, 侧界在病灶外缘 2~3 cm, 有锁骨上淋巴结转移的病例射野包括双侧锁骨上野, 射野为前后对穿加斜野。总放射剂量 60~70 Gy/30~35 次。化疗分别采用了 PF 方案(5-氟尿嘧啶 500 mg/d, 持续静脉泵入, d₁₋₅; 顺铂 20 mg, 静脉滴注, d₁₋₅), 从放疗第 1 天起开始给予化疗, 28 d 为 1

个周期, 共化疗 2 个周期, 化疗期间每周复查 1 次血常规。全部患者皆于放疗第 4 周及放疗结束时及放疗结束后 2 个月内进行了食管 X 线钡餐透检查, 部分患者同时进行了 CT 检查。

表 1 患者一般情况分析

指标	n	比例(%)
年龄(岁)		
≤70	75	56
>70	58	44
性别		
男	92	69
女	41	31
病理类型		
鳞癌	61	53
腺癌	70	46
其他	2	2
分期		
II a 期	23	17
II b 期	76	58
III 期	34	25
IV a 期	15	11
肿瘤部位		
上胸段	14	10
中胸段	45	34
下胸段	74	56

1.3 评价标准 根据治疗结束后 1 个月复查胸部 CT 及 X 线钡餐结果评价近期疗效。按照世界卫生组织(WHO)制定的实体瘤疗效评定标准分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展,有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。急性放射性损伤按美国肿瘤放射治疗协会(radiation therapy oncology group, RTOG)急性放射损伤分级标准评价。

1.4 统计学处理 用 SPSS13.0 软件进行统计学处理,累计生存率用 Kaplan-Meier 法计算,差异用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 回归分析。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 生存情况 中位总生存时间为 20.6 个月(17.3~23.9 个月),2、3 和 5 年总生存率分别为 43.6%、32.9%和 19.5%。

2.2 毒副反应 放疗同期 PF 方案化疗治疗食管癌的常见毒副反应为急性骨髓抑制、放射性食管炎、肝功能异常、肾功能异常,其中主要以 I~II 级为主,见表 2。

表 2 放疗同步 PF 方案治疗食管癌的毒副反应[n(%)]

毒副反应	毒性分级			
	I	II	III	IV
放射性食管炎	29(21.8)	32(24.1)	9(6.8)	3(2.3)
白细胞减少	45(33.8)	48(36.1)	16(12.0)	2(1.5)
血红蛋白减少	51(38.3)	32(24.1)	2(1.5)	0(0.0)
血小板减少	25(18.8)	18(13.5)	10(7.5)	2(1.5)
恶心呕吐	51(38.3)	37(27.8)	0(0.0)	0(0.0)
肝功能异常	4(3.0)	3(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
肾功能异常	2(1.5)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)

2.3 影响放疗同步 PF 化疗治疗食管癌的预后因素分析 本研究将年龄、性别、肿瘤组织类型、临床分期、肿瘤病变直径、未行手术治疗的原因等因素作为放疗同步 PF 方案化疗治疗食管癌预后的可能影响因素进行单因素分析。研究表明,临床分期、肿瘤直径与预后相关,放疗同步 PF 方案化疗治疗食管腺癌患者与食管鳞癌患者效果相当,见表 3。

表 3 放疗同步 PF 方案化疗治疗食管癌患者的预后因素分析

组别	n	中位生存时间(95%可信区间)	P 值
年龄(岁)			
≤70	75	19.5(16.6~22.5)	0.31
>70	58	21.6(17.3~29.2)	
性别			
男	92	20.1(16.6~24.9)	0.42
女	41	21.6(17.0~27.4)	
组织类型			
腺癌	70	20.6(17.1~24.9)	0.25
鳞癌	61	20.6(16.6~27.4)	
分期			
II a 期	23	33.7(21.4~47.4)	0.016
II b 期	76	22.8(17.3~26.2)	
III 期	34	20.5(17.2~24.5)	
IV a 期	15	15.0(11.3~20.1)	

续表 3 放疗同步 PF 方案化疗治疗食管癌患者的预后因素分析

组别	n	中位生存时间(95%可信区间)	P 值
肿瘤直径			
≤7 cm	66	22.8(18.4~27.8)	0.023
>7 cm	67	17.3(14.6~23.9)	
未行手术原因			
严重合并疾病	58	24.5(18.7~29.2)	0.26
无法切除	53	16.6(11.5~20.6)	
患者拒绝手术	22	20.5(17.5~25.3)	

3 讨 论

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一。对于拒绝手术或不能行根治性切除术的患者,放射治疗是其主要治疗手段之一。但单纯放疗的食管癌患者生存率不高,失败的主要原因是局部未控制、复发及远处转移。化疗药物能提高肿瘤细胞对放疗的敏感性,放疗可增强化疗药物的细胞毒性,从而增强对肿瘤细胞的杀伤作用,避免了肿瘤细胞放疗后加速再增殖;理论上化疗还可以抑制肿瘤的转移,同步放、化疗被认为是非手术治疗的标准治疗方案^[8]。顺铂属细胞周期非特异性药物,能引起 DNA 复制障碍,从而抑制细胞分裂,而 5-氟尿嘧啶属细胞周期特异性药物,二者联用具有较强的放疗增敏作用,PF 方案被认为是食管癌的标准化疗方案^[9]。

局部晚期食管癌单纯放疗的 5 年生存率较低,约 8%~10%^[10]。本研究结果表明,放疗同步 PF 化疗治疗局部晚期食管癌的中位生存时间为 20.6 月,2、3 和 5 年总生存率分别为 43.6%、32.9%和 19.5%。15 例 IV a 期食管癌患者的中位生存时间达 15 个月,腺癌组与鳞癌组中位生存时间均为 20.6 个月,两组比较差异无统计学意义(P=0.25)。对于可以手术切除的食管癌患者来说,手术通常首选治疗方式。本研究中有 22 位患者因拒绝手术而纳入研究,统计分析表明,其中位生存时间为 20.5 个月,与合并严重疾病或病变无法切除而致未行手术治疗的患者比较,差异无统计学意义(P=0.26)。尽管还没有关于食管癌患者手术治疗与根治性放、化疗治疗效果的随机对照研究,但根据本研究或许可以推测,对于可以手术切除的食管癌患者,同步放、化疗也许可以取得与手术相当的治疗效果。本研究毒副反应主要为急性骨髓抑制和急性食管炎,且 I~II 级为主,通过及时、有效的支持及对症治疗,均可按计划完成治疗,无治疗相关性死亡。目前关于同步放、化疗治疗食管癌的研究报道较多,但真正全面讨论其预后影响因素的文献报道较少。本研究将年龄、性别、肿瘤组织类型、临床分期、肿瘤直径、未行手术治疗的原因等因素作为变量,初步探讨了放疗同期 PF 方案化疗治疗食管癌的预后影响因素。单因素分析结果表明,临床分期、肿瘤直径与预后相关,放疗同步 PF 方案化疗治疗食管腺癌患者与食管鳞癌患者效果相当。

综上所述,放疗同期 PF 方案化疗治疗局部晚期食管癌,疗效肯定,毒副反应可以耐受,是一种安全有效的综合治疗方法,值得进一步推广应用。

参考文献:

[1] Sagar PM, Gaupera T, Sue-Ling H, et al. An audit of the treatment of cancer of the oesophagus(下转第 1939 页)

者认为 CO₂ 气腹对呼吸循环系统有影响,尤其对心肺功能不全的老年人不宜施行 LC。但 Yacoub 等^[5]的研究结果表明 CO₂ 气腹对老年人多项功能指标有影响,但变化是一过性的,手术结束(即放气 5 min,拔管后 5~10 min)后即能恢复,可依靠调节通气控制,使原来肺功能较差的患者也可以耐受。应该说 LC 对肺功能影响小,且麻醉对术后肺功能并无明显影响,因此,老年患者行 LC 治疗是安全可行的。

3.1 术前准备 正确评估各脏器功能及其对麻醉、气腹和手术耐受性,并制订手术方案及风险应对措施。术前有高血压者应使血压控制在 150/90 mm Hg 以下;对有冠心病者予以扩冠以改善心肌供血;心律失常、心力衰竭患者,尤其对于室性心律失常者一定在术前应予控制,使心功能维持在 II 级以内;伴有呼吸系统疾病者应用抗炎、止咳化痰治疗,必要时做动脉血气分析,了解呼吸系统功能及内环境稳定情况,一般认为 PaO₂ < 70 mm Hg, PaCO₂ > 45 mm Hg 属于高危患者;对于 LC 耐受性差,应治疗后再手术;糖尿病患者血糖应控制在 8 mmol/L 以下;对由于急性炎症导致肝功能受损者,LC 术后予以正确护肝治疗肝功能可渐恢复;对部分患慢性肝病者,术前可应用维生素 K 改善凝血功能。

3.2 手术操作 对急性坏疽性胆囊炎行 LC,一定要建立在娴熟的基本操作技能的基础上,熟悉肝外胆道系统解剖结构,同时要有镜下识别由于长时间炎症影响下胆囊三角解剖结构明显变异的能力。辨清“三管一壶”的解剖关系是手术成功的关键^[6]。本组 4 例因镜下无法解剖胆囊三角及时中转开腹。急性坏疽性胆囊切除术后,其周围组织炎性渗出较多,也可能存在毛细胆管漏胆、手术创面渗血,术后酌情放置腹腔引流管引流,可以作为术后有无出血或胆漏等的观察窗口,并可减少术后腹腔感染的概率。

3.3 手术后严密及时观察 术后观察引流液的性状和腹部体征,了解有无活动性出血和胆瘘,引流管 2~3 d 后拔除^[7]。同时密切观察有无肠损伤、皮下气肿、切口疝、切口感染、腹腔脓肿等。术后卧床期间多做肢体屈伸活动,以防止下肢深静脉血

栓形成。

本组 54 例患者均顺利完成手术,无心肺等重要器官并发症、胆管和血管损伤。因此,作者认为,除全身条件极差不能耐受手术和无法解剖胆囊三角者外,老年急性坏疽性胆囊炎行 LC 并非绝对禁忌,重视老年患者的围术期治疗,及时发现并处理并发症,行 LC 是安全可行。

参考文献:

- [1] Khokonov MA, Silina EV, Stupin VA, et al. Free radical processes in patients with the acute calculous cholecystitis [J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2011, 6(2): 58-64.
- [2] Tekin A, Kucükkartallar T, Belviranlı M, et al. Early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2009, 15(1): 62-66.
- [3] Choi SB, Han HJ, Kim CY, et al. Early laparoscopic cholecystectomy is the appropriate management for acute gangrenous cholecystitis [J]. *Am Surg*, 2011, 77(4): 401-406.
- [4] 黎介寿. 腹腔镜手术对生理功能的影响 [J]. *中国微创外科杂志*, 2002, 2(1): 1-3.
- [5] Yacoub WN, Petrosyan M, Sehgal I, et al. Prediction of patients with acute cholecystitis requiring emergent cholecystectomy: a simple score [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2010: 901739.
- [6] 范琳峰, 雷长江, 邱志东, 等. 急性坏疽性胆囊炎行腹腔镜胆囊切除术中胆管损伤的预防 [J]. *中国内镜杂志*, 2011, 17(4): 414-416, 419.
- [7] Arroyo K, Bonadies J, Ciardiello K. Bile leak in open cholecystectomy: related to gangrenous cholecystitis [J]. *Conn Med*, 2010, 74(6): 329-331.

(收稿日期: 2012-01-10 修回日期: 2012-03-02)

(上接第 1937 页)

- [J]. *Gut*, 1994, 35: 941-945.
- [2] Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National cancer data base report on esophageal carcinoma [J]. *Cancer*, 1996, 78(8): 1820-1828.
 - [3] Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(27): 1979-1984.
 - [4] 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). Radiation Therapy Oncology Group [J]. *JAMA*, 1999, 281(17): 1623-1627.
 - [5] Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(10): 1160-1168.
 - [6] Medical Research Council Oesophageal cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative

chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1727-1733.

- [7] Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 2310-2317.
- [8] Kelsen D, Ginsberg R, Bains M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with locally advanced metastatic esophageal Cancer: a preliminary report [J]. *Semin Oncol*, 1997, 24(6 Suppl 19): S19-77.
- [9] Manish AS, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric Cancer [J]. *Semin Oncol*, 2004, 31(4): 574-587.
- [10] Minsky BD, Pajak T, Ginsberg RJ, et al. NT 0123 (RTOG94-05) 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(9): 1167-1174.

(收稿日期: 2011-10-09 修回日期: 2012-01-06)