

· 临床研究 ·

GP 与 PF 方案联合同步放疗治疗食管癌近期疗效比较

刘学芬, 张 力, 彭 东[△], 任必勇, 张 军, 冉文华

(重庆三峡中心医院肿瘤科, 重庆万州 404000)

摘要:目的 观察 GP 与 PF 方案联合同步放疗治疗食管癌近期疗效与不良反应。方法 对经病理明确诊断为食管鳞癌的患者 72 例, 采用随机法分为观察组(GP 方案联合同步放疗)和对照组(PF 方案联合同步放疗)。对照组: 顺铂(DDP)25 mg/m², 第 1~3 天, 5-氟尿嘧啶(5-Fu) 500 mg/m², 第 1~5 天; 28 d 为 1 个周期, 连续 2 个周期; 同步三维适形放疗从化疗第 1 天开始; 总剂量(DT)54~64 Gy, 每天 1 次, 每次 2 Gy, 每周 5 d, 连用 6~7 周。观察组: 吉西他滨 0.8~1.0 g/m², 第 1, 8 天; DDP 25 mg/m², 第 1~3 天, 28 d 为 1 个周期, 连续 2 个周期; 同步三维适形放疗方案同对照组。结果 对照组完全缓解(CR)10 例(27.8%), 部分缓解(PR)13 例(36.1%), 稳定(SD)8 例(22.2%), 进展(PD)5 例(13.9%), 总有效率(CR+PR)63.9%; 观察组 CR 13 例(36.1%), PR 18 例(50.0%), SD 3 例(8.3%), PD 2 例(5.6%), 总有效率 86.1%; 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 GP 方案联合同步放疗治疗食管癌近期效果良好, 且不增加局部不良反应, 值得临床推广。

关键词: 化学疗法; 放射疗法; 食管肿瘤; 氟尿嘧啶; 顺铂

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.27.011

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)27-2822-02

Clinical comparison of short term effects of regimen GP and PF combined with synchronous radiotherapy in treating esophageal carcinoma

Liu Xuefen, Zhang Li, Peng Dong[△], Ren Biyong, Zhang Jun, Ran Wenhua

(First Department of Oncology, Chongqing Sanxia Central Hospital, Wanzhou, Chongqing 40400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects and adverse reactions of gemcitabine plus cisplatin(GP) combined cisplatin plus 5-fluorouracil(PF) with synchronous radiotherapy in the treatment of esophageal carcinoma. **Methods** 72 cases with pathologically diagnosed esophageal squamous cell carcinoma were randomized into 2 groups. The control group(36 cases) was treated with cisplatin(25 mg/m², on 1-3 d) and 5-fluorouracil(500 mg/m², on 1-5 d) with 28 d as a cycle, for continuous 2 cycles. The synchronous three dimensional conformal radiation therapy(6MV - X ray, 2Gy per fraction, 5 d per week, continuous 6-7 weeks, total dose 54-64 Gy) were performed on the first day of chemotherapy. The study group(36 cases) was treated with gemcitabine(0.8-1.0 g/m², on 1, 8 d) and cisplatin(25 mg/m², on 1-3 d) with 28 d as a cycle, for continuous 2 cycles. The scheme of synchronous three dimensional conformal radiation therapy was identical with the control groups. **Results** In the control group, 10 cases achieved complete remission(CR) and 13 cases achieved partial remission(PR), the overall response rate(CR+PR) was 63.9%. In the study group, 13 cases achieved CR and 18 cases achieved PR, the overall response rate was 86.1%. There was statistical difference in the overall response rate between the two groups($P < 0.05$). The adverse reactions had no statistical difference between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** The effects of GP regimen combined with synchronous radiotherapy in the treatment of esophageal carcinoma are good without increasing local adverse reactions, which deserves to popularize in clinic.

Key words: chemotherapy; radiotherapy; esophageal neoplasms; gemcitabine; fluorouracil; cisplatin

食管癌是中国常见的恶性肿瘤之一, 在临床确诊时约 80% 的病例已发生局部广泛浸润和(或)远处转移, 难以达到根治目的^[1-2], 其 5 年生存率低于 20%^[3], 其常规治疗以手术和放疗为主, 但效果均不甚理想。目前食管癌的同步化、放疗在欧美和日本被认为是标准治疗^[4]。本科对 2009 年 7 月至 2011 年 1 月收治的 72 例非手术食管鳞癌患者随机采用 GP 方案联合同步放疗与 PF 方案联合同步放疗治疗, 并比较二者近期疗效和不良反应, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 7 月至 2011 年 1 月非手术食管鳞癌患者 72 例, 治疗前均钡餐透视、胸部 CT、内窥镜检查, 病理活检证实为食管鳞癌, 肝、肾功能及白细胞计数均在正常范围, 无严重内科疾患, 肺功能正常, KPS 评分等于或大于 70 分, 随机分成对照组和观察组(各 36 例)。对照组: 男 23 例, 女

13 例; 研究组, 男 25 例, 女 11 例。两组患者一般情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较($n=36$)

组别	年龄(岁)	中位(岁)	KPS 评分	临床分期(n)			
				I	II	III	IVa
对照组	41~72	55.8	70~100	0	18	15	3
观察组	41~71	55.5	70~100	0	17	13	6

1.2 方法

1.2.1 化疗 观察组采用 GP 方案: 吉西他滨 0.8~1.0 g/m² 静脉滴注 30 min, 第 1, 8 天; 顺铂(DDP)25 mg/m², 第 1~3 天静脉滴注, 28 d 为 1 个周期, 连续 2 个周期。对照组采用 PF 方案: DDP 25 mg/m² 第 1~3 天, 5-氟尿嘧啶(5-Fu) 500 mg/

[△] 通讯作者, Tel: 13635370346; E-mail: lxfpd@sina.com.

m² 第 1~5 天;28 d 为 1 个周期,连续 2 个周期。

1.2.2 放疗 放疗设备采用西门子 PRIMMHS 型 6MV-X 直线加速器。三维适形放疗方案参照文献[5],患者 CT 模拟定位,将 CT 扫描图像传输到 Pinnacle 治疗计划系统。根据 CT 扫描图像结合食管钡餐造影和食管镜检查,在计划系统内勾画肿瘤靶区(GTV),包括扫描所见的原发灶和转移的区域淋巴结;临床靶区(CTV)为 GTV 前后左右均匀外扩 0.6~0.8 cm,外放后将解剖屏障包括在内时作调整。上下两端外扩 3~5 cm,根据病变的部位包括相应的淋巴引流区。计划靶区(PTV)为 CTV 前后左右上下均匀外扩 0.5 cm。危及器官(OAR)包括脊髓、双肺和心脏。95% PTV 作为处方剂量。第一阶段常规分割照射,每次 2 Gy,每周 5 d,连用 4 周,总剂量 40 Gy,再次 CT 模拟定位,并进行 CT-CT(放疗前)图像融合,观察肿瘤退缩情况后,再勾画 GTV1、CTV1 和 PTV1(CTV1 和 PTV1 的勾画方法同 CTV 及 PTV)。全肺 V20<25%、V30<17%,心脏 V40<50%,脊髓最大剂量小于 45 Gy。两组均接受三维适形放疗,处方剂量 54~64 Gy,每次 2 Gy,每周 5 d,6~7 周完成,中位处方剂量 6 000 cGy。所有患者每周查血常规。

1.2.3 疗效及急性反应评价标准 全部患者治疗前、后行食管镜、食管钡餐、颈胸部 CT 检查。按 Resist 实体瘤客观疗效评价标准,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR+PR 计算总有效率,不良反应按 WHO 标准判断[6]。急性放射性损伤按美国放射治疗肿瘤学协作组(RTOG)标准判断[7]。生活质量以 KPS 评分标准为依据,在治疗前及治疗 1 个月后予以评价,凡较前增加 10 分以上者为改善,无明显变化者为稳定,治疗后较前减少 10 分以上者为减退。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效 72 例患者均接受 2 个周期化疗及同步三维适形放疗,全部病例可评价疗效。对照组与观察组总有效率分别为 63.9%(23/36)和 86.1%(31/36),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.741, P=0.029$),见表 2。患者生活质量改变:对照组改善 25 例(69.4%),稳定 8 例(22.2%),下降 3 例(8.3%),而观察组改善 27 例(75.0%),稳定 7 例(19.4%),下降 2 例(5.6%);生活质量改善方面两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者的近期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	CR+PR
对照组	36	10(27.7)	13(36.1)	8(22.2)	5(13.9)	23(63.9)
观察组	36	13(36.1)	18(50.0)	3(8.3)	2(5.6)	31(86.1)*

*: $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 不良反应

2.2.1 放射性食管炎 绝大部分为 I~II 级反应,观察组和对照组分别为 28 例(77.8%)和 25 例(69.4%);III 级各 2 例(5.6%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.2 放射性肺炎 按照 RTOG 急性放射性肺炎和肺损伤的分级标准,观察组和对照组 I~II 级放射性肺炎发生率分别为 16.7%(6/36)和 13.9%(5/36),未出现 III 级及以上反应,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.3 血液毒性 观察组与对照组发生 I~II 级血液毒性反应分别为 75.0%(27/36)和 69.4%(25/36),观察组有 25.0%

(9/36)发生 III~IV 级血液学毒性,而对照组有 19.4%(7/36)发生 III 级的血液学毒性,经及时升白细胞、对症支持治疗均未影响化、放疗的进行。

2.2.4 胃肠道反应 观察组和对照组分别有 69.4%(25/36)、63.9%(23/36)发生 I~III 级胃肠道反应,无 IV 级反应发生,主要表现为恶心、呕吐,经对症支持治疗可缓解。

3 讨 论

食管癌是常见的恶性肿瘤之一,在国内其发病率较高。食管癌既是局部区域性疾病,又是全身性疾病,确诊时多数患者已有远处转移。尸检证实许多临床上认为是局限期的食管癌,80%以上已有较广泛的淋巴结转移,一半以上有远处转移,这为同步化、放疗提供了理论基础。目前不可切除食管癌治疗日益受到重视,提高其缓解率及生存率,改善生存质量显得尤为重要。食管癌同步化、放疗在欧美和日本被认为是标准治疗;同步化、放疗不仅可治疗原发病灶,提高局部控制率,同时可早期控制或消灭全身的隐匿病灶或微转移灶而减少复发和转移的机会,从而提高近期疗效及远期生存率[8-10]。其相互作用的可能生物学机制是:(1)化疗抑制放疗后肿瘤细胞亚致死性与潜在致死性损伤修复。(2)化疗使肿瘤缩小,减轻肿瘤负荷,改善肿瘤的氧供应,增加放射敏感性[11];还可以预防肿瘤细胞耐药基因的表达[12]。(3)化、放疗分别作用于肿瘤细胞的不同时相,有协同作用。

国内、外研究表明,新一代抗代谢抗癌药吉西他滨与传统化疗药物相比,疗效好,毒性低,广泛应用于非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、鼻咽癌及恶性淋巴瘤的治疗,取得较好的临床疗效。吉西他滨为晚期非小细胞肺癌化疗的首选治疗药物之一,其与 DDP 联合治疗的方案已成为标准方案,联合化疗的疗效明显优于单药[13]。吉西他滨在许多方面优于氟尿嘧啶方案,成为晚期胰腺癌的一线标准治疗药物。董卫华等[14]报道 PF 方案联合同步三维适形放疗治疗中晚期食管癌总有效率为 85.2%,1、3 年生存率分别为 80.0%、31.1%。刘粉霞[15]报道 GP 方案联合放疗治疗食管癌总有效率达 73.9%,生活质量改善为 79.0%。本文资料显示,PF 方案联合同步三维适形放疗组总有效率(CR+PR)为 63.9%(23/36),而 GP 方案联合同步三维适形放疗组总有效率(CR+PR)为 86.1%(31/36),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);而两组患者生活质量改善比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究结果显示,同步化、放疗的急性反应可耐受,主要有放射性食管炎、放射性肺炎、血液学毒性及胃肠道反应。放射性食管炎发生率较高,但是绝大部分为 I~II 级,观察组与对照组各有 2 例出现 III 级放射性食管炎;本文中患者放射性肺炎发生率较低,且未出现 III~IV 级反应,与采用三维适形放疗有效的保护正常组织,减少了放射性损伤密切相关;血液学毒性及胃肠道反应经及时升白细胞、对症支持治疗可缓解,均未影响放、化疗的进行。

同步化、放疗已被美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐治疗不可切除的食管癌[16]。本研究采用 GP 方案联合同步放疗治疗食管癌显示较好的近期疗效,不良反应与对照组无明显增加且可以耐受,值得临床推广,其远期疗效及长期生存率能否获益有待进一步随访。

参考文献:

[1] 陈嘉德.局部中晚期食管癌的多学科整(下转第 2826 页)

参考文献:

- [1] Lee KC. Dynamic imaging of emerging resistance during cancer therapy[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9):4687-4692.
- [2] Ross BD. Evaluation of cancer therapy using diffusion magnetic resonance imaging[J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(6):581-587.
- [3] Stiglbauer R. Contrast enhanced MRI for the staging of bronchogenic carcinoma; comparison with CT and histopathologic staging preliminary results[J]. *Clin Radiol*, 1991, 44(5):293-298.
- [4] Steenbakkens RJ. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation; a three-dimensional analysis[J]. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(2):435-448.
- [5] Ahes TA. Assessment of lung development using hyperpolarized helium-3 diffusion MR imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 24(6):1277-1283.
- [6] Munetaka M, Hisao T, Tamaki K, et al. Lung carcinoma: diffusion weighted MR imaging-preliminary evaluation with apparent diffusion coefficient[J]. *Radiology*, 2007, 243(2):570-577.
- [7] Abdel-Razek AA. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy[J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(7):1468-1477.
- [8] Sato C. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 21(3):258-262.
- [9] Rchm C, Barillot I, Remeijer P, et al. Dptinition of the prostste in CT and MRI amultr-observer study[J]. *Int J Radiat Biol Phys*, 1998, 43(1):57.
- [10] McAdams HP, Erasmus JJ, Patz EF, et al. Evaluation of patients with round atelectasis using [18F] fluorodeoxy-D- glucosePET[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1998, 22(4):601-604.
- [11] Schmidt S, Nestle U, Walter K, et al. Optimization of radiotherapy planning for non- small cell lung cancer (NSCLS) using 18FDGPET[J]. *Nuklearmedizin*, 2002, 41(5):217-220.
- [12] 张彦彬, 朱家瑞, 康静波, 等. 18F- FDG 符合线路/CT 显像在非小细胞肺癌立体定向放疗中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22(3):455-457.
- [13] 魏培健, 彭志刚, 李石玲, 等. 64 层螺旋 CT 增强扫描在中央型肺癌检查中的应用[J]. *河北医药*, 2008, 30(11):1723-1724.
- [14] Bourguoin PM. Differentiation of bronchogenic carcinoma from postobstructive pneumonitis by magnetic resonance imaging: histopathologic correlation[J]. *J Thorac Imaging*, 1991, 6(2):22-27.
- [15] 齐丽萍, 张晓鹏, 唐磊, 等. 扩散加权成像用于中央型肺癌与肺不张鉴别的初步研究[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(10):1486-1490.
- (收稿日期:2012-02-09 修回日期:2012-05-22)
-
- (上接第 2823 页)
- 合治疗[J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(5):333-338.
- [2] Ajani JA. Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus; results and commentary[J]. *Semin Oncol*, 1994, 21(4):474-482.
- [3] 孙燕, 赵平. 临床肿瘤学进展[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2005:526-528.
- [4] Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR, et al. The national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus; results of the 1996-1999 Patterns of Care Study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(4):981-987.
- [5] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008:555-559.
- [6] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 1996:23-26.
- [7] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5):1341-1346.
- [8] Farzad M, De Luca MC, Rubino G, et al. Effort to radically cure stage 3 and 4 esophageal carcinoma with simultaneous radiotherapy and chemotherapy in standard clinical practice[J]. *Radiol Med(Torino)*, 2001, 102(1/2):72-77.
- [9] 程文芳, 李云英, 林祥松. 中晚期食管癌的综合治疗[J]. *中国肿瘤*, 2001, 10(7):432-433.
- [10] 安继业, 王立东. 食管癌单独化疗和联合放疗、化疗的应用进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2003, 18(6):493-495.
- [11] 吴谨, 周莉华, 蒋晓东. 三维适形放疗联合 GP 方案同步治疗局部晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. *临床肺科杂志*, 2007, 12(10):1040-1041.
- [12] Perez CA. Principle and practice of radiation Oncology [M]. 3rd ed. New York:Lippincott Williams & Wilkins, 2004:112-130.
- [13] 任必勇, 张军, 刘学芬. 泽菲应用于肿瘤治疗的最新进展[J]. *重庆医学*, 2010, 39(14):1917-1920.
- [14] 董卫华, 何报宁, 何林. 三维适形放疗同步化疗治疗中晚期食管癌[J]. *华西医学*, 2008, 23(3):503-504.
- [15] 刘粉霞. GP 方案与放疗联合治疗食管癌纵隔淋巴结转移的临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(9):1705-1706.
- [16] Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy(without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 25(1):CD002092.
- (收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-04-22)