

· 临床研究 ·

三维适形放疗同步 XELOX 方案治疗Ⅲ期食管癌的临床观察

杜凯,刘英杰,杨新华,宋庆

(解放军 152 中心医院肿瘤科,河南平顶山 467000)

摘要:目的 探讨三维适形放疗同步奥沙利铂加卡培他滨(XELOX)方案治疗Ⅲ期食管癌的临床疗效。方法 选取 2008 年 5 月至 2010 年 5 月该院收治的经病理检查证实的食管癌患者 61 例,应用随机数字表法将其分为治疗组和对照组。治疗组 31 例,给予三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗;对照组 30 例,给予三维适形放疗。比较两组的疗效。结果 两组患者的有效率、局部控制率和生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗可提高Ⅲ期食管癌患者的近期疗效和远期生存率。

关键词:食管肿瘤/外科学;食管肿瘤/放射疗法;食管肿瘤/药物治疗法

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.08.024

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)08-0901-03

Clinical observation of three-dimensional conformal radiotherapy combined with XELOX program for treating stage Ⅲ esophageal cancer

Du Kai, Liu Yingjie, Yang Xinhua, Song Qing

(Department of Oncology, 152 Central Hospital of PLA, Pingdingshan, Henan 467000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of three-dimensional conformal radiotherapy combined with oxaliplatin plus capecitabine(XELOX) program for treating stage Ⅲ esophageal cancer. **Methods** A total of 61 cases of stage Ⅲ esophageal cancer verified by pathology in this hospital from May 2008 to May 2010 were selected and randomly divided into the treatment and control groups. The treatment group(31 cases) received concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and the synchronized XELOX program. The control group(30 cases) received three-dimensional conformal radiotherapy. The efficacies were compared between the two groups. **Results** The response rate(RR), local control rate and the survival rate had statistical differences between the two groups($P < 0.05$). **Conclusion** Concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and XELOX program can improve the short-term efficacy and the long-term survival rate in stage Ⅲ esophageal cancer.

Key words: esophageal cancer/surgery; esophageal cancer/radiotherapy; esophageal cancer/drug therapy

大多数食管癌患者就诊时已是中晚期,尤其是Ⅲ期患者较多,失去手术治疗机会。食管癌单纯放疗后局部未控或复发的发生率较高,3 年生存率一直在 20% 左右^[1],单纯化疗的效果亦较差。目前,同期放化疗已成为中晚期食管癌的标准治疗方案。其抗肿瘤作用已广泛运用于晚期食管癌、胃癌、大肠癌的临床治疗中^[2-3],取得了良好的临床疗效。现将本研究三维适形放疗同步奥沙利铂加卡培他滨(XELOX)方案治疗Ⅲ期食管癌的临床疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 5 月至 2010 年 5 月本院收治的经病理检查证实的食管癌患者 61 例,应用随机数字表法将其分为治疗组和对照组。治疗组 31 例,其中,男 18 例,女 13 例,年龄小于或等于 60 岁 11 例,大于或等于 61 岁 20 例;复发位置位于颈段 11 例,胸上段 8 例,胸中段 8 例,胸下段 4 例,病理分化为高分化 13 例,中分化 9 例,低分化 9 例;肿瘤长度小于或等于 2 cm 者 6 例,2~4 cm 者 15 例,大于或等于 4 cm 者 10 例;治疗组患者给予三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗。对照组 30 例,其中,男 14 例,女 16 例,年龄小于或等于 60 岁 15 例,大于或等于 61 岁 15 例,复发位置位于颈段 7 例,胸上段 9 例,胸中段 12 例,胸下段 2 例;病理分化为高分化 5 例,中分化

14 例,低分化 11 例;肿瘤长度小于或等于 2 cm 者 10 例,2~4 cm 者 11 例,大于或等于 4 cm 者 9 例,对照组患者给予三维适形放疗。入组标准:(1)所有患者经病理检查证实为食管鳞癌;(2)临床分期采用 1997 年国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)TNM 分期标准确定为Ⅲ期;(3)治疗前食管无穿孔前征象,未接受过胸部放疗和全身化疗;(4)治疗前心电图、血常规、肝肾功能正常;(5)KPS \geq 70 分,预计生存时间大于 6 个月。两组患者的性别、年龄、肿瘤复发位置、病理分化程度、肿瘤长度等方面比较差异无统计学意义。

1.2 治疗方法

1.2.1 放疗方法 放疗前患者仰卧于 CT 模拟定位机上行模拟定位。自下颌骨至膈顶行 CT 增强扫描,层厚 5 mm,然后将扫描图像传输到 Angelplan2000 三维治疗计划系统。由 2 名肿瘤科主治医师以上职称的医师根据纤维食管镜、胸部 CT/MRI、食管吞钡透视图像进行靶区勾画:肿瘤靶体积(GTV:包括原发灶及肿大淋巴结)、临床靶体积(CTV:为 GTV 前后左右外扩 1 cm、上下外扩 3~4 cm)、计划靶体积(PTV:为 CTV 外扩 0.5 cm)。由物理师制订三维适形治疗计划,设计 4~6 个适形野进行照射。应用美国瓦里安 Trilogy 直线加速器 6 MV-X 线进行三维适形放疗,2.0 Gy/f,5 f/w,肿瘤总剂量

DT:60~64 Gy。照射至 20、40、60 Gy 时进行食管钡餐检查,发现食管明显偏移应重新定位,重新设计治疗计划。

1.2.2 化疗方法 治疗组在放疗的第 1 天行 XELOX 方案化疗,具体用药:奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H2004081)85 mg/m² 加入 5% 葡萄糖注射液静脉滴注。卡培他滨(希罗达,上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20073044)的用法是 850 mg/m²,口服,每天 2 次,连服 2 周。治疗组放疗结束后再行 2 周期化疗,具体用药:奥沙利铂 130 mg/m²,第 1 天,希罗达 1 250 mg/m²,口服,每天 2 次,连服 2 周。两组均 21 d 为 1 疗程。应用奥沙利铂过程中避免冷刺激,减少周围神经毒性的发生。每化疗 2 个周期根据治疗前、后可测病灶的大小变化评价疗效。

1.3 评价标准 疗效参照世界卫生组织(World Health Organization,WHO)的评定标准,完全缓解(complete response,CR):肿瘤完全消失,持续 4 周以上。部分缓解(partial response,PR):肿瘤 2 个最大垂直径线乘积缩小大于或等于 50%;2 个以上病灶需它们的乘积之和缩小大于或等于 50%,持续 4 周以上。无变化(no change,NC):肿瘤缩小小于 50%或增大小于 25%。进展(progressive disease,PD):肿瘤增大大于 25%或出现新病灶。有效为 CR+PR。远期疗效比较两组

患者的 1、2 年生存率。不良反应分级按 RTOG 常用毒性标准(CTC2.0 版)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件进行数据处理,计数资料采用 χ^2 检验和 Kaplan-Meier 法分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者近期疗效、局部控制率、不良反应比较见表 1~3。

表 1 两组患者的近期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	NC	PD	RR
治疗组	31	10(32.3)*	15(48.4)*	4(12.9)*	2(6.5)*	25(80.6)*
对照组	30	5(16.7)	11(36.7)	9(30.0)	5(16.7)	16(53.3)

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

表 2 两组患者局部控制率和生存率比较[n(%)]

组别	n	局部控制率		生存率	
		1 年	2 年	1 年	2 年
治疗组	31	23(74.2)*	19(61.3)*	25(83.3)*	18(60.0)*
对照组	30	20(66.7)	14(46.7)	16(55.2)	9(31.0)

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

表 3 两组患者的不良反应比较

组别	n	级别	放射性食管炎	放射性肺炎	恶心、呕吐	白细胞下降	贫血	血小板下降	神经毒性
治疗组	31	I	14	3	6	7	6	3	3
		II	9	1	3	4	3	2	1
		III	5	0	1	1	2	0	0
		IV	0	0	0	0	0	0	0
对照组	30	I	12	2	6	6	7	2	0
		II	10	2	3	3	4	1	0
		III	3	0	0	1	2	0	0
		IV	0	0	0	0	0	0	0

3 讨 论

食管癌是中国高发的恶性肿瘤,病理类型主要为鳞癌,早期诊断困难,多数患者就诊时已达中晚期,手术难以切除病灶,放射治疗是主要治疗手段之一。但是,单纯放射治疗的患者生存率较低,治疗失败的原因是复发和远处转移。几十年来,食管癌的 5 年生存率一直在 20% 左右。目前,同步放化疗是肿瘤综合治疗的研究热点,对于不能手术的食管癌,同步放化疗具有协同作用,优于单纯放疗。同步放化疗已被美国 NCCN 推荐为不可切除的食管癌患者的标准治疗方案^[4]。

Wong 等^[5] 研究显示,同步放化疗较单纯放疗降低死亡风险($HR = 0.73, 95\% CI: 0.64 \sim 0.84$) 局部复发率下降 12%。cooper 等^[6] 研究将 123 例食管癌随机分为放化疗组和单纯放疗组,结果显示,两组 5 年生存率分别为 26% 和 0%,局部复发率分别为 25% 和 37%。上述研究表明,同步放化疗在治疗食管癌方面优于单纯放疗。但是,同步放化疗在提高疗效的同时,不良反应相应增加,患者耐受性下降,治疗过程极易中断,影响治疗效果。那么,在放疗过程中如何选择合适的化疗方案,在提高疗效的同时不增加不良反应呢?

顺铂与 5-氟尿嘧啶(flourouracil,5-FU)联合是食管癌最常应用的方案,但其有效率仅 30%~50%。影响 5-FU 疗效的药物浓度与时间关系中,时间是主要因素,静脉注射后可在短时间内获得较高的血药浓度,但存在半衰期短,脂溶性低,不良反应增加的缺点。希罗达是 5-FU 的前体,能够模拟持续输注 5-FU 抗肿瘤作用,在肝脏内转化为 5-脱氧-5 氟胞苷,在肝脏和实体瘤内被高度表达的胞苷脱氨酶转化为氟尿苷,最后氟尿苷进入肿瘤组织被含量较高的胸腺嘧啶磷酸化酶转化为具有抗肿瘤活性的 5-FU,这就使希罗达具有一定的靶向作用^[7]。奥沙利铂与顺铂、卡铂之间无交叉耐药性,可用于顺铂、卡铂治疗失败或对顺铂、卡铂耐药的多种肿瘤的治疗,同时铂类可上调胸腺嘧啶磷酸化酶的活性,增加希罗达的抗肿瘤作用。Bölke 等^[8] 研究证实,奥沙利铂联合希罗达治疗食管癌的临床试验,希罗达 1 250 mg/m² 每天 2 次口服,持续 1~14 d,并奥沙利铂 130 mg/m² 第 1 天,21 d 循环,患者耐受性好,剂量限制毒性为腹泻,为今后的临床实验提供了基础。王新帅等^[9] 研究发现,中晚期食管癌患者应用 XELOX 方案化疗 4 个周期,基本不加重患者症状,患者生活质量可改善。刘仲阳等^[10] 研究结果显

示,奥沙利铂联合希罗达的疗效明显高于顺铂联合 5-FU,且不良反应较小。本研究中同步放化疗组患者的近期疗效和 1、2 年生存率明显优于单纯放疗组患者,这与 Wong 等^[5-6]研究得出了类似的结论,说明同步放化疗优于单纯放疗。本研究也发现,放疗同步 XELOX 方案化疗没有明显增加不良反应,这与 Bölke 等^[8,10]研究结果类似,说明放疗同步 XELOX 方案治疗 III 期食管癌安全性较高。

本研究结果表明,三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗,能明显提高 III 期食管癌患者的客观有效率和生存率,且不良反应没有明显增加,值得临床进一步推广此治疗方法。

参考文献:

- [1] Han J, Zhu W, Yu C, et al. Clinical study of concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for esophageal cancer patients with positive lymph node metastasis[J]. *Tumori*, 2012, 98(1): 60-65.
- [2] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18): 36-46.
- [3] Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4217-4223.
- [4] Jin HL, Zhu H, Ling TS, et al. Neoadjuvant chemoradio-

therapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(47): 5983-5991.

- [5] Wong R, Mahhaner 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): 2092-2095.
- [6] Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long term follow up of a prospective randomized trial (RTOG 8501) [J]. *JAMA*, 1999, 281(17): 1623-1627.
- [7] Zhang C, Wang J, Gu H, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(4): 831-838.
- [8] Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(18): 1965.
- [9] 王新帅, 秦玲, 韩振坤, 等. XELOX 方案化疗对中晚期食管癌患者生活质量影响的研究[J]. *医学信息*, 2011, 24(8): 4969-4971.
- [10] 刘仲阳, 宋世辉, 张鹏. 奥沙利铂联合希罗达治疗晚期食管癌[J]. *天津医科大学学报*, 2010, 16(2): 258-260.

(收稿日期: 2012-09-28 修回日期: 2012-10-27)

(上接第 900 页)

Full-thickness knee articular cartilage defects in national football league combine athletes undergoing magnetic resonance imaging: prevalence, location, and association with previous surgery[J]. *Arthroscopy*, 2012, 28(6): 798-806.

- [7] McGibbon CA, Trahan CA. Measurement accuracy of focal cartilage defects from MRI and correlation of MRI graded lesions with histology: a preliminary study[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2003, 11(7): 483-493.
- [8] Fischbach F, Bruhn H, Unterhauser F, et al. Magnetic resonance imaging of hyaline cartilage defects at 1.5 T and 3.0 T: comparison of medium T2-weighted fast spin echo, T1-weighted two-dimensional and three-dimensional gradient echo pulse sequences[J]. *Acta Radiologica*, 2005, 46(1): 67-73.
- [9] Kon E, Gobbi A, Filardo G, et al. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years[J]. *Am J Sports Med*, 2009, 37(1): 33-41.
- [10] Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86-A(3): 455-464.
- [11] Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, et al. Clinical ef-

ficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis [J]. *Am J Sports Med*, 2009, 37(10): 2053-2063.

- [12] Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 2: techniques, outcomes, and future directions[J]. *Am J Sports Med*, 2005, 33(3): 443-460.
- [13] Hangody L, Dobos J, Baló E, et al. Clinical experiences with autologous osteochondral mosaicplasty in an athletic population: a 17-year prospective multicenter study[J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(6): 1125-1133.
- [14] Brennan SL, Cicuttini FM, Shortreed S, et al. Women lose patella cartilage at a faster rate than men: A 4.5-year cohort study of subjects with knee OA[J]. *Maturitas*, 2010, 67(3): 270-274.
- [15] Hanna FS, Teichtahl AJ, Wluka AE, et al. Women have increased rates of cartilage loss and progression of cartilage defects at the knee than men: a gender study of adults without clinical knee osteoarthritis[J]. *Menopause*, 2009, 16(4): 666-670.
- [16] Ding C, Cicuttini F, Scott F, et al. Association of prevalent and incident knee cartilage defects with loss of tibial and patellar cartilage: a longitudinal study [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(12): 3918-3927.

(收稿日期: 2012-10-18 修回日期: 2012-11-01)