

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.34.011

## 雷替曲塞和奥沙利铂同步放射治疗对中晚期食管癌患者生活质量的影响\*

夏铀铀,王磊,宋大安,黎世秋,蒋晓东<sup>△</sup>

(江苏省连云港市第一人民医院肿瘤放疗科 222002)

**摘要:**目的 评价应用雷替曲塞和奥沙利铂同步放射治疗对中晚期食管癌患者生活质量的影响。方法 应用食管癌专用评分量表(QLQ-OES18)对 54 例接受雷替曲塞和奥沙利铂同步放射治疗的食管癌患者分别于治疗前 1 d(基线状态)、治疗后 1 d、治疗后 1 个月评价生活质量。比较各条目在治疗不同时间点的评分差异,并将治疗后 1 个月与基线状态评分差与近期疗效行相关分析。结果 治疗后 1 d,吞咽困难、进食困难、咽口水评分较基线状态显著降低( $P<0.05$ ),进食疼痛评分较基线状态显著增加( $P<0.05$ ),其余条目差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 1 个月评分除了反流和言语外,其余条目均较基线状态水平显著降低( $P<0.05$ )。吞咽困难、进食困难、吞咽梗阻及进食疼痛在治疗后 1 个月评分较基线状态的改善情况与近期疗效呈显著正相关,相关系数分别为 0.85、0.55、0.73、0.32( $P<0.05$ )。结论 雷替曲塞和奥沙利铂同步放射治疗对中晚期食管癌患者的生活质量有一过性影响,但多数症状在治疗结束后 1 个月明显改善。

关键词:食管肿瘤;生活质量;同步放化疗

中图分类号:R735.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)34-4594-03

## Effect of raltitrexed plus oxaliplatin combined with concurrent radiotherapy on life quality of advanced esophageal carcinoma\*

Xia Youyou, Wang Lei, Song Daan, Li Shiqiu, Jiang Xiaodong<sup>△</sup>

(Department of Radiation Oncology, Lianyungang First People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222002, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of raltitrexed plus oxaliplatin combined with concurrent radiotherapy on life quality of advanced esophageal carcinoma. **Methods** Oesophageal cancer specific health related quality of life questionnaire(QLQ-OES18) was used to evaluate the life quality of 54 patients with esophageal carcinoma respectively at 1 day pre-treatment(baseline level), 1 day post-treatment and 1month post-treatment. Total 54 patients were treated with raltitrexed plus oxaliplatin combined with concurrent radiotherapy. Comparing the differences of quality of life scores at different time points, and analyzing the correlation of the differences between the 1month post-treatment and baseline score and short term effect. **Results** The scores of difficulty swallowing, eating difficulties, saliva decreased significantly at 1 day post-treatment than that of pre-treatment( $P<0.05$ ), the scores of eating pain increased significantly at 1 day post-treatment than that of pre-treatment( $P<0.05$ ) and there was no significantly differences in other items( $P>0.05$ ). The scores of 1 day post-treatment were significantly reduced compared to baseline levels except reflux and speech( $P<0.05$ ). It was positive correlation between the difference of 1 month post-treatment and baseline score and short term effect, and the correlation coefficients was 0.85, 0.55, 0.73, 0.32( $P<0.05$ ), respectively. **Conclusion** There is a transient impact of raltitrexed plus oxaliplatin combined with concurrent radiotherapy on quality of life for advanced esophageal carcinoma after treatment, but most of the life quality of the patients could be improved after 1 month obviously.

Key words: esophageal neoplasms; quality of life; chemoradiotherapy

含铂方案的同步放射治疗是中晚期食管癌的主要治疗手段<sup>[1]</sup>,同步放射治疗在提高临床疗效的同时,不可避免地会增加治疗相关不良反应,从而影响患者生活质量。目前食管癌最佳同步化学治疗方案尚未确立,本研究应用雷替曲塞和奥沙利铂方案同步放射治疗治疗局部晚期食管癌初步取得了较好的临床疗效,现将该同步治疗方案对 54 例患者生活质量的影响报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 1 月至 2012 年 1 月在本院就诊的 54 例食管癌初诊患者为研究对象。参考 2009 年中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组制定的“非手术治疗食管癌临床分期”<sup>[2]</sup>。入组标准:美国东部肿瘤协作组制定的肿瘤患者体能状态评分(ECOG)≤2,年龄小于或等于 70 岁,Ⅱ~Ⅲ期,X 线片无食管瘘及食管穿孔征象,无活动性食管出血;WBC≥4.0×10<sup>9</sup> 个/L, Hb≥90 g/L, PLT≥100×10<sup>9</sup> 个/L;总胆红素(TBIL)

≤2.0×正常值上限(ULN),谷草转氨酶和谷丙转氨酶:≤2.0×ULN;血清肌酐(Cr)≤133 mol/L;无严重内科疾病。所有患者均未接受过胸部放射治疗和全身化学治疗。所有入组患者均要求签署治疗同意书及填写生活质量评分量表,如患者理解困难则由医护人员讲解后协助填写。54 例患者年龄 40~70 岁,中位年龄 64 岁。具体临床资料见表 1。

表 1 患者临床资料

临床特征	n	占比(%)
年龄(岁)		
≥60	42	77.8
<60	12	22.2
性别		
男	39	73.1

\* 基金项目:连云港市卫生局课题(1211)。 作者简介:夏铀铀(1981-),在读博士,主治医师,主要从事胸部肿瘤放疗方面的研究工作。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:18961326201; E-mail:jxdysy1970@163.com。

续表 1 患者临床资料

临床特征	n	占比(%)
女	15	26.9
肿瘤部位		
颈段	4	7.7
胸上段	15	26.9
胸中段	30	55.1
胸下段	5	10.3
分期		
II	30	56.4
III	24	43.6
治疗方式		
强调放射治疗	20	37.2
三维适形放射治疗	34	62.8
病理类型		
鳞癌	48	89.7
腺癌	6	10.3

1.2 方法

1.2.1 治疗方法及疗效评价 同步放射、化学治疗方案的设计为单臂、开放性 II 期临床研究(NCT01410370, Clinical Trials.gov)。研究方法经本院伦理委员会批准通过。放射治疗方案:德国西门子 ONCOR 直线加速器,6MV-X 线放疗。临床靶区参考文献[3]勾画,计划靶区处方剂量 60 Gy/30 次,2.0 Gy/次,5 次/周。化学治疗方案:雷替曲塞剂量为 2.6 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注 15 min 以上,放射治疗第 1 天和第 22 天应用。雷替曲塞后应用奥沙利铂,剂量为 100 mg/m<sup>2</sup>。在放射治疗过程中给予 2 周期化疗。近期疗效评价采用韩春等[4]提出的食管癌放射治疗的近期疗效评价方法,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无缓解或病情进展(NR),有效为 CR+PR。放射治疗结束后 1 个月首次随访评价近期疗效。

1.2.2 生活质量评价工具 使用欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)发布的食管癌专用量表(QLQ-OES18)[5],翻译为中文。QLQ-OES18 根据症状分类包括 18 个条目。其中有 4 个多项条目:OESDYS(吞咽困难,3 个条目)、OESEAT(进食,4 个条目)、OESRFX(反流,2 个条目)、OESPA(疼痛,3 个条目)及 6 个单一条目:OESSV(口水)、OESCH(吞咽梗阻)、OESDM(口干)、OESTA(食欲)、OESCO(咳嗽)及 OESSP(言语)。每一个条目分 4 个等级,定义为 1~4 个等级分别表示没有、有点、相当及非常,每项评分越高表明症状越重。各项评分参考文献[5]转换成 0~100 分的标准分,评分越高相应的症状越严重。所有患者均按时完成了量表评分,完成及回收率为 100%。其中 43 例患者独立完成问卷,11 例因文化认知水平所限,在家属及医护人员协助下完成。对生活质量的信度分析,克朗巴赫系数 α=0.74。

1.2.3 生活质量评价指标 记录放射治疗前 1 d(基线状态)、放疗后 1 d,放疗结束后 1 个月的生活质量评分。分析比较各生活质量条目在放疗结束后 1 d、放射治疗结束后 1 个月分别与基线状态的差异。将治疗前基线状态与治疗 1 个月生活质量评分差值与治疗结束后 1 个月的近期疗效(CR、PR、NR)行相关分析。

1.3 统计学处理 使用 Excel2010 建立生存质量数据库, SAS9.1.3 统计软件进行数据分析。对生存质量数据行信度分析,两组非正态分布配对计量资料或等级资料的比较采用

Wilcoxon 秩和检验,生活质量评分差值与治疗近期疗效行等级秩相关分析。近期疗效赋值:1=CR,2=PR,3=NR,检验水准取 α=0.05。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况 & 近期疗效 全部 54 例患者完成了放射治疗。52 例(96.3%)患者完成 2 个周期同步化学治疗,其中 2 例患者因治疗不良反应未完成第 2 周期化学治疗。54 例患者 CR 9 例(16.7%),PR 37 例(68.5%),NR 8 例(14.8%),有效率达 85.2%。

2.2 不同时间节点生活质量评价 治疗结束后 1 d,吞咽困难、进食困难、咽口水 3 项评分较基线状态显著降低(P<0.05),进食疼痛评分较基线状态显著增加(P<0.05),其余条目差异无统计学意义(P>0.05);治疗结束后 1 个月评分除了反流和言语外,其余条目均较基线水平显著降低(P<0.05)。见表 2。各项评分在 3 个治疗时间节点的变化趋势,见图 1。

表 2 患者治疗前后 QLQ-OES18 各项得分比较(̄x±s,分,n=54)<sup>a</sup>

项目	基线状态	治疗结束后 1 d	治疗结束后 1 个月
吞咽困难	62±27	38±23	29±29
进食困难	51±28	35±25	32±23
反流	6±13	5±10	5±12
进食疼痛	38±14	49±21	12±21
咽口水	41±14	32±12	14±19
吞咽梗阻	54±25	43±23	27±26
口干	41±26	30±21	20±22
食欲减退	33±24	37±22	17±21
咳嗽	36±33	42±29	15±25
言语	4±11	3±8	1±6

<sup>a</sup>:分值越低生活质量越好。

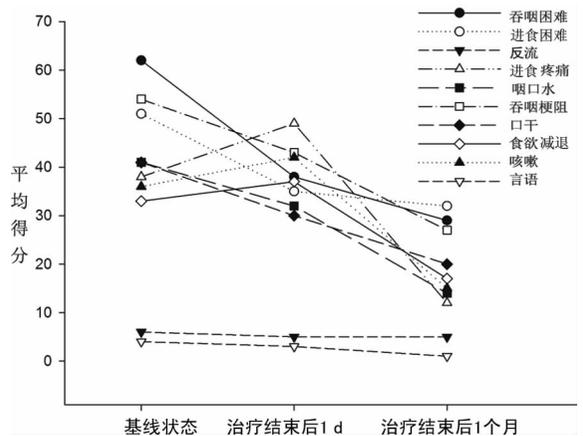


图 1 各项评分在 3 个治疗时间节点的变化趋势

2.3 生活质量评价与近期疗效的关系 治疗结束后 1 个月与基线状态的差异与同步放射、化学治疗近期疗效的相关性分析表明吞咽困难、进食困难、吞咽梗阻及疼痛 4 个条目的变化与近期疗效呈显著正相关(r=0.85, P<0.05; r=0.55, P<0.05; r=0.73, P<0.05; r=0.32, P<0.05)。其余条目的变化均与近期疗效无显著相关性(P>0.05)。

3 讨论

随着医学模式逐渐由生物医学向生物-心理-社会医学模

式转变,以肿瘤患者主观感受为中心的生活质量的提高越来越受到临床医师的关注。因此,能否改善临床症状和提高生活质量是目前中晚期食管癌治疗效果的重要评价指标。生活质量核心量表是由 EORTC 开发,不同疾病的生活质量评价方法不一,QLQ-OES18 食管癌补充量表则是针对食管癌常见症状制定的特异性评分量表,常常用于食管癌患者疗效的生活质量监测与评估<sup>[6]</sup>。

本研究观察了应用雷替曲塞和奥沙利铂同步方案后不同时间节点患者生活质量评分的变化。放射治疗结束后 1 d 的生活质量评分显示患者的、食欲减退及咳嗽 3 项较基线水平加重,其中仅差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而治疗结束后 1 个月,多数生活质量评分较基线状态显著降低,相关症状基本得到改善。分析原因,考虑放射、化学治疗结束时食管、气管、胃肠道等不良反应尚存在,其中食管反应较明显。经对症治疗及休息调整,不良反应得到控制,生活质量则可以逆转。Chie 等<sup>[5]</sup>应用 QLQ-OES18 量表对接受手术或化学治疗的食管癌患者的研究发现,在治疗中(指化学治疗期间或手术后 1 d)评价患者的生活质量,吞咽困难、口干、食欲 3 项症状均较基线明显加重,考虑为治疗的不良反应导致。Safieddine 等<sup>[7]</sup>研究发现,食管癌患者经术前新辅助放射、化学治疗后生活质量降低,经过休息及对症治疗,生活质量评分在术前可恢复至基线水平。Pijls-Johannesma 等<sup>[8]</sup>应用高剂量放射治疗或同步治疗肺癌患者,发现治疗结束后由于放射化学治疗对于肺部、胃肠道的不良反应,患者生活质量有所下降。但 3 个月后生活质量会随着机体功能的修复而逐渐恢复正常。以上研究说明多数放射化学治疗对患者生活质量有一过性的影响,提示治疗期间应及时与患者沟通,告知不良反应的暂时性,并给予对症处理后减轻相关治疗引起的不良反应<sup>[9]</sup>。本研究发现吞咽困难、进食困难等食管癌典型症状随着同步治疗时间的延长,症状逐渐缓解。国内外有研究也分析出类似的结果,国内 1 项针对食管癌的研究表明患者在放射治疗结束后 1 个月的社会功能、躯体功能均得到改善,生存质量也相应提高<sup>[10]</sup>,Van Meerten 等<sup>[11]</sup>应用 QLQ-OES18 量表观察食管癌患者新辅助放射化学治疗不同时间点的生活质量,发现随着时间的延长,吞咽困难、疼痛等症状逐步改善。

本研究结果也显示替曲塞和奥沙利铂同步方案治疗后 1 个月的治疗有效率达 85.2%,且生活质量评分提示 4 个条目吞咽困难、进食困难、吞咽梗阻及进食疼痛的改善与近期疗效呈正相关。提示治疗结束后 1 个月生活质量改善越明显,客观疗效越好。近年来对肿瘤患者生活质量的影响因素研究主要集中在人口社会学特征如性别、经济状况等,疾病特征如分期、治疗方式等方面<sup>[12]</sup>。而与近期疗效的相关研究较少。Timilshina 等<sup>[13]</sup>对血液系统肿瘤的研究发现,患者基线水平的生活质量评分、躯体功能情况与疾病的 CR 率无显著相关。Zhou 等<sup>[14]</sup>对非小细胞肺癌患者研究表明,患者接受化学治疗后的生活质量改善与客观的治疗反应率呈正相关,良好的生活质量有助于提高肿瘤的治疗疗效。以上研究结果的不一致考虑与肿瘤种类、治疗方案、观察时间节点的差异有一定关系。

综上所述,雷替曲塞和奥沙利铂同步放射治疗对中晚期食管癌患者的生活质量有一过性影响,随时间延长,大多数患者食管相关生活质量逐渐改善。因本研究病例数较少,需后续进一步行大样本、多中心 III 期临床研究。

#### 参考文献:

[1] Gwynne S, Hurt C, Evans M, et al. Definitive chemoradi-

ation for oesophageal cancer—a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2011, 23(3): 182-188.

- [2] 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2010, 19(3): 179-180.
- [3] 殷蔚伯,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: 558-559.
- [4] 韩春,任雪蛟,王澜,等. 钡餐造影结合 CT 评价食管癌放疗近期疗效的研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(1): 26-29.
- [5] Chie WC, Tsai CJ, Chiang C, et al. Quality of Life of patients with oesophageal cancer in Taiwan: validation and application of the Taiwan Chinese (Mandarin) version of the EORTC QLQ-OES18: a brief communication[J]. *Qual Life Res*, 2010, 19(8): 1127-1131.
- [6] Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of Life in patients with oesophageal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(10): 1384-1394.
- [7] Safieddine N, Xu W, Quadri SM, et al. Health-related quality of Life in esophageal cancer: effect of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical intervention[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(1): 36-42.
- [8] Pijls-Johannesma M, Houben R, Boersma L, et al. High-dose radiotherapy or concurrent chemo-radiation in lung cancer patients only induces a temporary, reversible decline in QLO[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 91(3): 443-448.
- [9] Lnkvist CK, Hojman P, Gehl J, et al. Exercise has a positive effect on health-related quality of Life for People with cancer during active treatment[J]. *Ugeskr Laeger*, 2013, 175(13): 873-876.
- [10] 马立敏,王翠珍,郝丽霞,等. 适形放疗联合化疗治疗食管癌近期生存质量的观察[J]. *河北医药*, 2008, 30(9): 1369.
- [11] Van Meerten E, Van Der Gaast A, Looman CW, et al. Quality of Life during neoadjuvant treatment and after surgery for resectable esophageal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(1): 160-166.
- [12] 王海东,杨康,廖克龙,等. 管状胃食管吻合术对食管癌患者术后生活质量影响的临床研究[J]. *重庆医学*, 2011, 40(12): 1162-1163.
- [13] Timilshina N, Breunis H, Brandwein JM, et al. Do quality of Life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML? [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(4): 883-888.
- [14] Zhou SW, Ren SX, Yan LH, et al. Impact of erlotinib treatment on symptoms and quality of Life in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2008, 30(6): 469-472.

(收稿日期:2014-05-12 修回日期:2014-08-14)