

· 论 著 ·

淋巴结阳性食管癌术后单纯放疗与同步放化疗的临床对照研究

吉福志, 朱卫国, 张泉, 于长华, 陶光州, 周锡垒, 李涛

南京医科大学附属淮安第一医院放射肿瘤科, 江苏 淮安 223300

摘要: **目的** 探讨淋巴结阳性食管癌根治术后单纯放疗与同步放化疗的临床疗效及不良反应。**方法** 采用回顾性分析方法,选择 2007 年 9 月至 2009 年 11 月治疗的 158 例淋巴结阳性食管癌术后患者为研究对象,其中行单纯放疗的 87 例为单纯放疗组,行同步放化疗的 71 例为同步放化疗组。术后 4~6 周开始放疗,放疗剂量 54~60 Gy,每周 5 次,5~6 周内完成。化疗方案为顺铂+氟尿嘧啶,21 d 为 1 个周期,共化疗两周期。比较两组 1、3、5 年的生存率、复发与转移情况,分析预后相关因素及毒副反应。**结果** 158 例患者 1、3、5 年生存率分别为 86.07%、54.43% 和 40.50%,中位生存时间为 38.1 个月。术后 1、3、5 年生存率:单纯放疗组分别为 86.20%、54.02%、40.22%;术后同步放化疗组分别为 85.91%、54.92%、40.84%。两组术后 1、3、5 年生存率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。术后单纯放疗组和同步放化疗组的中位生存时间相近,分别为 37.8 个月和 38.6 个月($P > 0.05$)。至随访期(随访至 2014 年 12 月 31 日)满,出现复发与转移同步放化疗组 49 例(69.01%),单纯放疗组 75 例(86.20%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。单因素分析显示,阳性淋巴结个数、pTNM 分期与食管癌患者预后有关(P 均 < 0.01)。同步放化疗组的血液学毒性反应、放射性消化道反应的严重度分级明显高于单纯放疗组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而脱发及呼吸系统、神经系统毒副反应两组无差异($P > 0.05$)。**结论** 术后同步放化疗较单纯放疗可降低淋巴结阳性食管癌根治术后的局部复发率,但未能明显提高长期生存率,且早期毒副反应较重。

关键词: 食管肿瘤; 根治术后; 化学治疗; 顺铂; 氟尿嘧啶; 放射治疗; 同步放化疗; 淋巴结转移

中图分类号: R 375.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)11-1429-04

Clinical analysis of simple radiotherapy versus synchronous radiotherapy and chemotherapy in esophageal carcinoma patients with lymph nodes metastasis: a clinical controlled study

JI Fu-zhi, ZHU Wei-guo, ZHANG Quan, YU Chang-hua, TAO Guang-zhou, ZHOU Xi-lei, LI Tao

Department of Radiotherapy Oncology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China

Abstract: **Objective** To compare the clinical efficacy and adverse reactions of simple radiotherapy and synchronous radiotherapy and chemotherapy after radical operation of esophageal carcinoma with positive lymph node. **Methods** Data of 158 cases of esophageal carcinoma with positive lymph nodes treated from September 2007 to November 2009 were retrospectively analyzed. There were 87 patients treated with radiotherapy alone (RT group) and 71 patients treated with synchronous radiotherapy and chemotherapy (RCT group). Radiotherapy was performed 4-6 weeks after operation with the total dose of 54-60Gy (2 Gy each time, 5 times a week, within 5 to 6 weeks to complete). The Chemotherapy regimen consisted of fluorouracil plus cisplatin for 2 cycles (21 days for a cycle). The incidence of 1-, 3-, 5-year survival, recurrence and metastasis were compared, and the factors related to prognosis, toxic and side effects were analyzed between two groups. **Results** The overall 1-, 3-, 5-year survival rates of 158 cases were 86.07%, 54.43%, 40.50%, respectively, and the overall median survival time was 38.1 months. There were no significant differences in postoperative 1-, 3-, 5-year survival rates between RT group (86.20%, 54.02%, 40.22%) and RCT group (85.91%, 54.92%, 40.84%, all $P > 0.05$). The median survival time in RT group (37.8 months) was similar to that in RCT group (38.6 months). Until the end of follow up (December 31, 2014), there was significant difference in incidence of recurrence plus metastasis between RCT group and RT group (69.01% vs 86.2%, $P < 0.01$). The single factor analysis showed that the number of positive lymph node

and pTNM stages were obviously associated with prognosis of esophageal carcinoma (all $P < 0.01$). The severity grades of hematological toxicity and radioactive digestive tract reaction in RCT group were all significantly higher than those in RT group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while there were no significant differences in hair loss and toxic and side effects of respiratory system, digestive system between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** The postoperative synchronous radiotherapy and chemotherapy can decrease postoperative local recurrence rate of esophageal carcinoma with positive lymph nodes compared with radiotherapy alone, but it cannot obviously increase long-term survival rate and has more serious early toxic and side effects.

Key words: Esophageal tumor; Chemotherapy; Cisplatin; Fluorouracil; Radiotherapy; Synchronous radiotherapy and chemotherapy; Lymph node metastasis

手术为可切除食管癌的首选治疗方法,但近年来其远期疗效未得到明显提高^[1]。局部复发和远处转移是食管癌根治术后失败的主要原因^[2-3]。Xiao 等^[4-5]报道食管鳞癌根治术后预防性放疗能提高淋巴结阳性和Ⅲ期食管癌患者的生存率。我们先前的研究显示,淋巴结阳性食管癌患者术后预防性放射治疗可以提高患者的长期生存率,降低放疗部位的淋巴结转移率^[6]。但淋巴结阳性食管鳞癌患者术后同步放化疗的疗效目前尚有争议^[7-8]。本研究采用临床对照试验比较淋巴结阳性食管癌根治术后单纯放疗与术后同步放化疗的临床疗效及不良反应。

1 对象与方法

1.1 对象 采用回顾性分析方法,选择 2007 年 9 月至 2009 年 11 月治疗的 158 例淋巴结阳性食管癌术后患者为研究对象,男 110 例,女 48 例,男:女为 2.3:1;年龄 42~72 岁,中位年龄 55 岁;采用 UICC 分期标准进行术后分期。其中行单纯放疗的 87 例为单纯放疗组,行同步放化疗的 71 例为同步放化疗组。两组基线资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。入选标准:(1)术前体检及影像学检查无远处转移且未行化疗或者放疗。(2)经左胸路径三野淋巴结清扫根治术,术后病理为食管鳞癌,有淋巴结转移且清扫淋巴结数 ≥ 15 枚。(3)无严重内科疾患, KPS 评分 > 70 分,血常规、肝肾功能正常,心肺功能无明显异常。

1.2 治疗方法 (1)术后放疗:158 例患者均于术后 4~6 周行三维适形放射治疗,照射范围包括双侧锁骨上区、纵隔淋巴结引流区、食管瘤床、吻合口。放疗剂量 DT 54~60 Gy, 2 Gy/次, 5 次/周, 5~6 周内完成^[9]。(2)同步放化疗组:在放疗第 1 天开始化学治疗:顺铂 25~30 mg/m² 静脉滴注, d₁₋₃; 氟尿嘧啶 450~500 mg/m², d₁₋₅; 21 d 重复,放射治疗期间共化疗两个周期。所有患者治疗期间每周复查血常规,对于白细胞低于正常者随时复查,必要时给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗。

表 1 两组基线资料比较 (例)

临床资料	同步放化疗组 (n=71)	单纯放疗组 (n=87)	P 值
性别			
男	51	59	>0.05
女	20	28	
T 分期			
T1	5	7	>0.05
T2	8	11	
T3	51	63	
T4	7	6	
pTNM 分期			
Ⅲb	13	18	>0.05
Ⅲ	28	39	
Ⅳa	18	20	
Ⅳb	12	10	
淋巴结阳性枚数			
1~2	30	41	>0.05
3~6	32	39	
≥ 7	9	7	
肿瘤部位			
上段	9	11	>0.05
中段	29	40	
下段	33	36	
病理分化程度			
高分化	28	41	>0.05
中分化	34	35	
低分化	9	11	

1.3 毒副反应 急性毒性反应通用术语按 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) 标准评价^[10]。

1.4 随访 患者均随访至 2014 年 12 月 31 日,随访时间为 10~83 个月,中位随访时间为 51 个月,随访率 100.0%。生存时间从手术当日开始计算。

1.5 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,行 Logrank 检验;计数资料以频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生存情况比较 全组患者 1、3、5 年生存率

分别为 86.07%、54.43% 和 40.50%，中位生存时间为 38.1 个月。术后单纯放疗组的 1、3、5 年生存率分别为 86.20%、54.02%、40.22%；术后同步放化疗组分别为 85.91%、54.92%、40.84%。两组患者 1、3、5 年生存率比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

2.2 两组复发和转移情况比较 至随访期满, 158 例患者中共有 124 例出现复发和转移, 其中同步放化疗组中有 49 例 (69.01%), 单纯放疗组中有 75 例 (86.20%), 两组复发和转移率差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。复发最常见为局部复发 (同步放化疗组 29 例, 单纯放疗组 51 例), 其中照射野内复发率最高 (同步放化疗组 22 例, 单纯放疗组 41 例)。见表 2。因其他疾病和未知原因死亡两组各 2 例。

2.3 预后因素分析 单因素分析显示, 影响全组 158 例淋巴结阳性食管癌术后放射治疗长期生存的因素是阳性淋巴结个数和病理 TNM (pTNM) 分期, 具体表现为阳性淋巴结个数越多, 预后越差; 分期越晚, 预后越差。见表 3。而两组预后与性别、年龄、肿瘤部位、病理分化程度等均无关 (P 均 >0.05), 即术后同步放化疗较单纯放疗未能提高长期生存率。

2.4 两组毒副反应比较 早期毒副反应: 同步放化

疗组的血液学毒性反应、放射性消化道反应的严重程度分级明显高于单纯放疗组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 但脱发和呼吸系统、神经系统毒副反应的严重程度分级差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 4。

表 2 两组患者的复发转移情况比较 例 (%)

复发及转移	同步放化疗组 (n=71)	单纯放疗组 (n=87)	P 值
放射野内	22(30.98)	41(47.13)	<0.05
放射野外(局部)	7(9.86)	10(11.49)	>0.05
远处转移	13(18.31)	14(16.09)	>0.05
局部+远处转移	7(9.86)	10(11.49)	>0.05
合计	49(69.01)	75(86.20)	<0.01

表 3 158 例食管癌术后放射治疗相关预后单因素分析

项目	例数	生存率 (%)			P 值
		1 年	3 年	5 年	
pTNM 分期					
II b 期	31	93.54	67.74	54.83	<0.01
III 期	67	91.04	59.70	50.74	
IV a + IV b 期	60	76.66	41.66	21.66	
淋巴结阳性枚数					
1~2	71	90.14	74.64	60.56	<0.01
3~6	71	88.73	39.43	28.16	
≥7	16	56.25	31.25	6.25	

表 4 两组患者的毒性反应比较 (例)

毒性反应	同步放化疗组毒副反应分级					单纯放化疗组毒副反应分级					P 值
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
血液学	8	10	28	19	6	42	32	11	2	0	<0.01
恶心呕吐	33	25	7	5	1	70	9	8	0	0	<0.01
食管炎	14	32	21	4	0	36	24	21	3	1	<0.05
呼吸系统	60	6	3	2	0	74	12	1	0	0	>0.05
脱发	71	0	0	0	0	87	0	0	0	0	>0.05
神经系统	66	3	2	0	0	85	2	0	0	0	>0.05

3 讨论

食管的淋巴网丰富且引流区域多, 即使早期食管癌患者其黏膜层就已有一定比例的淋巴结转移^[11]。淋巴结转移是食管癌最常见的转移途径^[12], 其转移具有上下双向转移和跳跃性转移的特点^[13-14]。即使是三野广泛淋巴结清扫根治术后, 仍有较高比例的局部复发或者转移, 约为 39%~49%^[2-3]。目前, 食管鳞癌术后尚无标准辅助治疗方案。Xiao 等^[4-5]报道食管鳞癌根治术后预防性放疗能提高淋巴结阳性和 III 期患者的生存率, 并发现放疗后仍有较高比例的转移和复发是治疗失败原因之一, 特别是术后病理显示有淋巴结转移者复发率明显增高。林宇等^[8]报道术后放化疗能提高淋巴结阳性胸段食管鳞癌患者的生存率。Bedard 等^[15]报道术后放化疗可以提高淋巴结阳性食管癌患者的长期生存率, 术后放化疗组 1、3、5

年生存率和中位生存期为 81%、62%、48% 和 47.5 个月, 明显高于单一手术组 ($P < 0.01$); 肿瘤复发率分别为 61% 和 71% ($P > 0.05$), 放化疗没有增加术后并发症。王玉祥等^[7]报道术后放化疗组 1、3、5 年生存率低于术后单纯放疗组 ($P < 0.05$); 并发现术后淋巴结阳性个数 0~1 个者和 III 期患者术后放化疗生存率明显低于术后单纯放疗 ($P < 0.05$), 而术后淋巴结阳性个数 ≥ 2 个者、I + II 期患者以及 T 分期化疗与否患者的生存率无统计学差异。可见, 目前淋巴结阳性食管癌根治术后同步放化疗的价值尚有争议。

同步放化疗理论上可以提高原发灶的控制及杀灭全身隐匿的微转移灶, 从而减少局部复发, 降低远处转移率, 提高疗效。本研究中, 我们分析淋巴结阳性食管癌根治术后适形放疗并同步化疗, 并与术后单纯放疗进行比较, 以分析术后同步放化疗的临床疗效和毒副反应。结果显示, 术后同步放化疗降低了局部

复发率和远处转移率,这与曹秀峰等^[16]报道的局部晚期食管鳞癌术后放疗加同步化疗的前瞻性随机对照研究结果一致。但本研究中同步放化疗未能够提高长期生存率,且毒副反应较重,分析可能的原因有:(1)本研究同步放化疗的病例数较少;(2)化疗的周期数较少。林宇等^[8]报道,术后化疗周期数是影响预后的独立因素,化疗 2~4 个周期的患者 5 年生存率明显高于化疗 1 个周期的患者。但目前对术后适宜化疗周期数尚无标准方案。多个周期化疗对患者体质是个考验,且患者多周期化疗后能否受益以及受益人群目前尚未明确。2009 年国际抗癌联盟(UICC)已根据淋巴结转移个数将Ⅲ期细分为Ⅲa、Ⅲb、Ⅲc 期,说明淋巴结转移个数对生存率的影响。本研究中,按照最新标准进行淋巴结分期,显示阳性淋巴结转移个数与预后有关,并显示术后病理分期仍是最主要的预后因素。淋巴结阳性食管癌根治术后同步放化疗能否提高长期生存率尚有待进一步临床研究证实。

三维适形放疗技术的应用,能使术后靶区获得所给处方剂量并使靶区内剂量分布更合理,有望进一步提高局部控制率,并且能更好地控制正常组织的剂量,放疗毒副反应会进一步降低。本研究中,术后同步放化疗组患者的早期毒副反应中,粒细胞减少、放射性食管炎、胃肠道反应的发生率均明显高于术后单纯放疗组,而脱发及呼吸系统、神经系统毒副反应的发生率与单纯放疗组相当。全组的毒副反应主要为放射性食管炎,因此放疗过程中尤其是同步放化疗中应注意对患者胸腔胃的保护。

综上所述,淋巴结阳性食管癌患者术后同步放化疗较单纯放疗未能明显提高长期生存率,且毒副反应较重。由于本研究为单中心、小样本研究,尚需多中心、大样本的临床研究加以证实。因此,继续探索阳性淋巴结食管癌根治术后辅助治疗方案、确定有效率高且毒副反应轻的化疗方案、寻找可能从术后辅助治疗中获益的人群将是今后食管癌根治术后辅助治疗的研究方向。

参考文献

- [1] 郝捷. 食管癌规范化诊疗指南[M]. 2 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2013:99.
- [2] Bhansali MS, Fujita H, Kakegawa T, et al. Pattern of recurrence after

extended radical esophagectomy with three-field lymph node dissection for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus[J]. *World J Surg*, 1997, 21(3):275-281.

- [3] Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, et al. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of thoracic esophagus after radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2004, 198(2):205-211.
- [4] Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(2):331-336.
- [5] Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases[J]. *Int J Radiat Oncol Phys*, 2005, 62(1):82-90.
- [6] 朱卫国,陶光州,李涛,等. 淋巴结阳性的食管癌患者术后预防性放射治疗的回顾性研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2011, 31(5):571-574.
- [7] 王玉祥,祝淑钗,李任,等. 食管癌根治术后放疗与放化疗疗效比较[J]. *肿瘤防治研究*, 2005, 32(3):171-174.
- [8] 林宇,陈俊强,李建成,等. 淋巴结阳性胸段食管鳞癌术后放化疗的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(2):151-154.
- [9] 肖泽芬. 食管癌[M]//殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. *肿瘤放射治疗学*. 4 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2008:559-560.
- [10] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3):176-181.
- [11] 王奇峰,肖泽芬. 食管癌根治术后预防性放疗应用的相关性研究(一)-胸段食管癌浸润与淋巴结转移特点[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(2):141-143.
- [12] 石劲松,张晓娟,张玲染,等. 食管鳞状细胞癌临床病理学特征与淋巴结转移的关联研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(9):1457-1459.
- [13] Chen J, Liu S, Pan J, et al. The pattern and prevalence of lymphatic spread in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(3):480-486.
- [14] Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, et al. Three-field dissection for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus J[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 8(6):328-335.
- [15] Bedard EI, Incelet RI, Malhaner RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 91(12):2423-2430.
- [16] 曹秀峰,吕进,朱斌,等. 局部晚期食管鳞状细胞癌术后放疗和同步化疗的前瞻性研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(6):452-455.

收稿日期:2015-08-04 修回日期:2015-09-03 编辑:王国品