

· 论 著 ·

白蛋白紫杉醇联合卡铂方案同步放疗 治疗局部晚期食管癌

王汉华, 杭业, 王文才, 陈维维, 陈金忠, 顾明
盐城市第三人民医院放疗科, 江苏 盐城 224000

摘要: **目的** 探讨同步放化疗治疗中晚期食管癌的疗效。**方法** 选择2018年6月至2019年10月在盐城市第三人民医院进行诊治的食管癌患者72例,根据随机数字表法分为观察组与对照组,各36例。对照组给予调强放射治疗,观察组给予调强放射治疗联合同步化疗(白蛋白紫杉醇+卡铂),每21天为1个疗程,共治疗观察4个疗程,比较两组间患者的近期总有效率、1年生存率、毒副反应等。**结果** 观察组近期总有效率高于对照组(78.79% vs 55.56%, $P < 0.05$)。观察组1年生存率高于对照组(81.82% vs 58.33%, $P < 0.05$)。**结论** 调强放疗联合同步化学治疗较单纯调强放疗能更好地提高食管癌患者的完全缓解率及1年生存率。

关键词: 同步放化疗; 食管癌; 白蛋白紫杉醇; 卡铂; 疗效; 毒副反应

中图分类号: R735.1 R45 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)03-0330-04

Albumin-bound paclitaxel combined with carboplatin concurrent radiotherapy for locally advanced esophageal cancer

WANG Han-hua, HANG Ye, WANG Wen-cai, CHEN Wei-wei, CHEN Jin-zhong, GU Ming
Radiotherapy Department, Yancheng Third People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer. **Methods** A total of 72 patients with esophageal cancer treated in Yancheng Third People's Hospital from June 2018 to October 2019 were randomly divided into observation group and control group, with 36 cases in each group. The control group was treated with intensity modulated radiation therapy (IMRT), and the observation group was treated with IMRT combined with synchronous chemotherapy (albumin-bound paclitaxel+carboplatin). Both group was treated for 4 courses, and a course of treatment was 21 d. The short-term total effective rate, 1-year survival rate and toxic and side effects were compared between the two groups. **Results** The short-term total effective rate of observation group was higher than that of the control group (78.79% vs 55.56%, $P < 0.05$). The 1-year survival rate of the observation group was higher than that of the control group (81.82% vs 58.33%, $P < 0.05$). **Conclusion** IMRT combined with synchronous chemotherapy can improve the complete remission rate and 1-year survival rate of patients with esophageal cancer than IMRT alone.

Keywords: Concurrent chemoradiotherapy; Esophageal cancer; Albumin-bound paclitaxel; Carboplatin; Curative effect; Toxic and side effect

Fund program: Yancheng Medical Science and Technology Development Project (YK2017112)

流行病学报道显示,全球每年新发食管癌约为45万~50万例。食管癌的病因不明,可能与环境因素、饮食习惯和遗传易感性等多种因素相关,男性的发病率通常高于女性。相关统计提示2011年至2014年食管癌为盐城地区居民最常见的恶性肿瘤,发病率为51.33/10万,占全部新发恶性肿瘤的

18.22%,死亡率为16.36/10万,列肺癌之后,居第二位^[1]。早期食管癌患者的症状常不明显,进入中晚期后患者通常以进行性进食梗阻为典型症状,导致其进食受限并引发营养不良和脱水等情况,严重威胁其生命安全^[2]。对于早期食管癌患者应尽快施行手术切除,并根据病理情况实施术后辅助治疗。此前对于

无法或拒绝行手术治疗的局部晚期食管癌患者采用单纯放疗方案,5年生存率不足12%,目前同步放化疗为局部晚期食管癌首选方案^[3]。同步放化疗并非一种新颖概念,自上世纪70年代至今,已有许多应用化疗联合放疗治疗食管癌的报道。在美国东部肿瘤协作组(ECOG)进行的一个随机化研究中,并未证实有益的结果。该协作组发现,应用50~60 Gy的放射量联合化疗组与单纯放疗组患者的平均生存时间无差异。RTOG8501研究显示同步放化疗较单纯放疗在疗效改善方面具有优势,美国国立综合癌症网络(NCCN)诊疗指南认为尽管循证依据还需补充,但同步放化疗仍应作为局部晚期食管癌首选方案加以推荐^[4]。国内外对于同步放化疗所使用的化疗药物有所不同,NCCN指南一线推荐氟尿嘧啶联合顺铂^[5],而国内指南和规范推荐紫杉醇、铂类药物和氟尿嘧啶类药物中的两药组合^[6]。本研究具体探讨与分析了同步放化疗治疗中晚期食管癌疗效。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6月至2019年10月盐城市第三人民医院收治的食管癌患者72例,均经胃镜下取食管活组织病理检查证实为鳞状细胞癌。将上述患者随机分为两组,观察组36例,对照组36例。两组患者均符合如下标准:年龄45~65岁;卡氏评分(KPS)≥70分;均拒绝手术治疗或不具备手术适应证;病灶直径5~10 cm;经PET/CT、CT、超声等手段综合评估未见锁骨上淋巴结转移及远处转移,无声带麻痹,且不合并影响治疗进程的严重基础疾病,既往未接受过放化疗;患者可顺利进食半流质以上条件饮食;白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 110 g/L$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$;无放、化疗禁忌;经医院伦理委员会批准,采取知情同意的原则,患者治疗前签署知情同意书。两组患者年龄、体质、身高等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 调强放疗(IMRT) 所有患者放疗前均接受胸部CT扫描,完成靶区勾画后给予常规放疗剂量分割:2 Gy/Fx;IMRT计划如下:肿瘤靶区(GTV)为CT下食管可见病灶,结合胃镜、钡剂检查及CT扫描确定。临床靶区(CTV):GTV上下方向外放3 cm;计划靶区(PTV)在CTV基础上向上下、前后、左右各外放1 cm;PTV以95%作为处方剂量线,60~64 Gy,2 Gy/Fx,5 Fx/周;危及器官控制如下:肺V20 $\leq 28\%$;心脏平均照射剂量Dmean $\leq 30 Gy$;脊髓最大受照剂量

Dmax $\leq 40 Gy$ 。以激光标记点为参考标记,进行人工图像融合,勾画GTV及PTV,照射靶区的制定应尽量减少肺、脊髓、心脏等相关正常组织的受照剂量。放射治疗计划的评价指标包括不同时期的CT扫描图像所勾画的靶区和正常组织的受照体积;适形指数(CI)的计算,肺V20、肺V25、肺V30、全肺平均剂量,心脏平均受照剂量Dmean,脊髓最大受照剂量Dmax;所有患者均采用7野IMRT,Varian UNIQUE直线加速器治疗。

1.3 同步化疗 观察组在放疗开始后3 d使用白蛋白紫杉醇联合卡铂静脉滴注化疗,具体为:白蛋白紫杉醇($150 mg/m^2$)+卡铂(AUC=2);每21天为1个周期,直至完成4个疗程。用药期间同时予昂丹司琼止吐等对症治疗;对照组治疗期间未应用化疗及其他抗肿瘤药物,必要时予对症支持治疗。

1.4 疗效评价 两组患者每周均需复查血常规评估骨髓抑制情况,并于放疗15 Fx始每周行食管钡剂检查评估治疗情况。治疗效果的评价参照实体肿瘤疗效评价标准^[7],分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)以及疾病稳定(SD);统计6个月以上治疗有效率(RR,RR=CR+PR)、疾病控制率(DCR,DCR=CR+PR+SD)。参照美国国立肿瘤研究所NCI CTC 5.0版抗癌药急性和亚急性毒性表现和分级标准评价患者的放化疗毒性反应,分为0~IV级,以百分比形式表示毒性反应发生率。已对入组治疗患者随访12个月,评价1年生存率。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行统计学处理,计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况 观察组有33例患者顺利完成治疗,2例患者因放化疗期间出现III度胃肠道反应而终止同步化疗,有1例患者因治疗期间出现IV度骨髓抑制伴反复发热而终止同步化疗。而对照组中所有患者均顺利完成放疗。

2.2 近期疗效 观察组近期总有效率为78.79%,对照组近期总有效率为55.56%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.182, P=0.041$)。见表1。

2.3 1年生存率 观察组1年生存率为81.82%;对照组为58.33%;两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.485, P=0.034$)。

2.4 毒副作用 两组患者不良反应见表2。上述不良反应经相关对症治疗后均有一定程度的缓解并

可继续完成治疗计划;且治疗结束后1个月来院复查时均未再出现上述不良反应。随访时观察组有1例患者在治疗结束后4个月出现IV度放射性肺炎,予糖皮质激素对症处理后患者咳嗽、气喘等症状完全缓解。

2.5 随访情况 随访1年,对照组中死亡患者共15例,其中5例出现局部复发,4例出现区域淋巴结转移,2例发生局部复发+区域淋巴结转移,4例出现远处转移;观察组中共有6例患者死亡,其中2例为局

部复发,1例出现区域淋巴结转移,1例发生局部复发+区域淋巴结转移,2例出现远处转移。

表1 两组患者近期疗效比较 (例)

Tab.1 Comparison of short-term curative effects between the two groups (case)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效[例(%)]
对照组	36	5	15	14	2	20(55.56)
观察组	33	7	19	6	1	26(78.79)
χ^2 值						4.182
P 值						0.041

表2 两组患者的不良反应比较 (例)

Tab.2 Comparison of adverse reactions between the two groups (case)

毒副反应	对照组(n=36)					观察组(n=33)					χ^2 值	P 值
	1级	2级	3级	4级	发生率(%)	1级	2级	3级	4级	发生率(%)		
食欲减退	8	7	3	4	61.1	10	8	7	5	90.9	8.234	0.004
乏力	12	8	4	0	66.7	14	7	6	2	87.9	4.349	0.037
放射性肺炎	2	4	1	0	19.4	4	3	2	1	30.3	1.093	0.296
放射性食管炎	7	9	5	2	63.9	11	9	9	3	97.0	2.007	0.157
骨髓抑制	3	5	4	4	44.4	9	8	7	3	81.8	10.241	0.001

3 讨论

手术和放射治疗是食管癌主要的治疗方法^[8]。食管癌放射治疗失败的主要原因为食管病灶局部未控或者复发^[9]。对拒绝手术治疗和不宜采取手术治疗的食管癌患者,为提高患者的局部控制率、总生存率,除对传统放疗方法进行改良,如对处方剂量、分割剂量进行优化,还应进一步探索其他综合治疗的手段,如同步放化疗、使用化疗药物增敏治疗、联合靶向、抗血管生成药物治疗等,这些也是目前非手术手段治疗食管癌的主要研究方向。IMRT 利用多叶准直器在直线加速器输出射束时作位置变动,以达到在同一视野下能输出不同强度的射束,如此便能达到最佳的治疗计划质量,降低治疗的不良反应^[10-11]。IMRT 是精准医疗在肿瘤放射治疗学的体现,有效提高了疗效,增加了患者对治疗的耐受性,尤其对于解剖结构复杂或形状不规则且周围有重要器官或组织结构的肿瘤(如食管癌、前列腺癌、肺癌等),IMRT 的优势更加显著^[12]。

对于无法或拒绝行手术治疗的局部晚期食管癌患者,采用单纯放疗方案,局部控制率往往较差,改进局部和全身的控制是临床亟需解决的问题之一。化疗和放疗的联合应用有助于达到这一目的^[13]。化疗药物与放疗同期使用时具有增加放疗敏感性的作用,可提高病灶的局部控制率;同时,化疗药物本身即对肿瘤病灶及全身可能存在的转移病灶有一定的杀灭作用;临床上将放疗与化疗同时应用,具有效应相加、

疗效互补的作用^[14]。RTOG-8501 随机对照临床试验首次证明了食管癌同步放化疗患者生存期明显优于单纯放疗,奠定了同步放化疗在中晚期食管癌治疗中的地位,但该临床试验的毒副反应高^[15]。白蛋白紫杉醇是一种新型的紫杉醇药物^[16-17],与普通紫杉醇比较,其具有较多的优势,组织选择性更高,可在肿瘤局部产生更高的紫杉醇浓度,过敏反应的发生率极低,所以不需要化疗前地塞米松、异丙嗪及西咪替丁等药物预处理。近年来白蛋白紫杉醇以其较高的生物利用度和相对容易耐受的毒副反应被广泛用于临床实体瘤的化疗,尤其是鳞癌患者^[18]。

本研究中发现,观察组使用 IMRT 联合白蛋白紫杉醇+卡铂同步化学治疗能提高食管癌患者的完全缓解率,并可提高食管癌患者的局部控制率及1年生存率;但亦发现,同步化疗组的相关毒副反应较对照组有所增加,但经相关对症处理后绝大多数患者能耐受,可以完成计划治疗。在今后临床工作中,IMRT 联合紫杉醇+卡铂同步化学治疗可作为食管癌非手术治疗手段的新选择,为研究食管癌的放疗、化疗、疾病的发展规律、预后的判断及食管癌综合治疗提供新的理论依据。

本研究有许多不足,主要为白蛋白紫杉醇目前较为昂贵,可供的观察组样本量较少,另外因时间限制,目前仅随访了1年,笔者将继续对患者进行跟踪随访。尽管有上述限制,此研究仍可为食管癌同步放化疗提供一定的临床依据。下一步将继续扩大样本量,对白蛋白紫杉醇联合卡铂方案同步放疗患者的生存

状态行进一步观察。

参考文献

- [1] 刘付东,孙晓凯,郑春早,等.2011—2014年江苏省盐城市恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2017,26(2):86-90.
Liu FD, Sun XK, Zheng CZ, et al. Report of cancer incidence and mortality in Yancheng, 2011-2014 [J]. China Cancer, 2017, 26(2): 86-90.
- [2] 雷子发,王家祝,康真,等.三维适形放疗同步顺铂化疗治疗食管癌的疗效和不良反应分析[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(21):116,118.
Lei ZF, Wang JZ, Kang Z, et al. Efficacy and side effects of three-dimensional conformal radiotherapy combined with cisplatin chemotherapy in the treatment of esophageal cancer [J]. World Latest Med Inf, 2019, 19(21): 116, 118.
- [3] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科手册[M].4版.北京:人民卫生出版社,2003.
Sun Y, Zhou JC. Manual of medical oncology [M]. 4th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003.
- [4] Naik KB, Liu Y, Goodman M, et al. Concurrent chemoradiotherapy with or without surgery for patients with resectable esophageal cancer: an analysis of the National Cancer Data Base [J]. Cancer, 2017, 123(18): 3476-3485.
- [5] NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2019 [EB/OL]. (2019-12-20). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers.pdf.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织.中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南-2020[M].北京:人民卫生出版社,2020.
Organization of the guidelines Working Committee of the Chinese society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese society of clinical oncology (CSCO): esophageal cancer [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] 黄国俊.食管癌的定期、扩大淋巴结清扫及综合治疗[J].中华肿瘤杂志,2003,25(2):105-110.
Huang GJ. Regular and extended lymph node dissection and comprehensive treatment of esophageal cancer [J]. Chin J Oncol, 2003, 25(2): 105-110.
- [9] 盛延兴,尹爱芹,张玉霞,等.食管癌全程连续后程加速超分割放疗的临床研究[J].实用癌症杂志,2007,22(1):88-90.
Sheng YX, Yin AQ, Zhang YX, et al. Clinical efficacy of radiotherapy on esophageal cancer with conventional fraction dose 5-day-per-week and 7-day-per-week and late course accelerated hyperfraction [J]. Pract J Cancer, 2007, 22(1): 88-90.
- [10] 张乾,曹秀峰.胸中段中晚期食管鳞癌新辅助放疗联合手术治疗的疗效[J].中华实验外科杂志,2018,35(11):2139-2141.
Zhang Q, Cao XF. The curative effect of neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy combined with surgery for middle and late esophageal squamous cell carcinoma [J]. Chin J Exp Surg, 2018, 35(11): 2139-2141.
- [11] 柳常青,吴汉然,郭明发,等.改良充气式纵隔镜在早期胸段食管癌中的临床应用[J].中华胸心血管外科杂志,2019,35(2):80-85.
Liu CQ, Wu HR, Guo MF, et al. Clinical application of modified inflatable video-assisted mediastinoscopic transhiatal esophagectomy in patients with early esophageal cancer [J]. Chin J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 35(2): 80-85.
- [12] 吴盛喜,罗何三,张晓平,等.胸中段食管癌放疗后远期生存 Nomogram 预测模型建立[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(6):417-421,427.
Wu SX, Luo HS, Zhang XP, et al. Prognostic Nomogram that predicts survival outcome after chemoradiotherapy for patients with middle thoracic esophageal cancer [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2018, 25(6): 417-421, 427.
- [13] Liao ZX, Cox JD, Komaki R. Radiochemotherapy of esophageal cancer [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(6): 553-568.
- [14] 吴剑,戴慧,翁欣然,等.小剂量顺铂对胸中晚期食管癌放疗增敏作用的近期疗效观察[J].中国肿瘤临床,2006,33(13):768-770.
Wu J, Dai H, Weng XR, et al. Recent observations of low-dose cisplatin in sensitization of radiotherapy on intermediate and advanced esophageal carcinoma [J]. Chin J Clin Oncol, 2006, 33(13): 768-770.
- [15] 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.
- [16] Davenport MH, Campbell MK, Mottola MF. Increased incidence of glucose disorders during pregnancy is not explained by pre-pregnancy obesity in London, Canada [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2010, 10: 85.
- [17] Yardley DA. Nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery [J]. J Control Release, 2013, 170(3): 365-372.
- [18] Loong HH, Chan ACY, Wong ACY. Evolving evidence of the efficacy and safety of nab-paclitaxel in the treatment of cancers with squamous histologies [J]. J Cancer, 2016, 7(3): 268-275.

收稿日期:2021-06-06 编辑:王国品