

· 临床研究 ·

# 多西紫杉醇周剂量化疗同步放疗 治疗老年食管鳞癌

郁汉旭<sup>1</sup>, 王成师<sup>1</sup>, 刘艳艳<sup>1</sup>, 何中洋<sup>1</sup>, 濮娟<sup>1</sup>, 孙新臣<sup>2</sup>

1. 涟水县人民医院放疗科, 江苏 淮安 223400; 2. 江苏省人民医院放疗科, 江苏 南京 210029

**摘要:** **目的** 比较多西紫杉醇周剂量化疗同步放疗与单纯放疗治疗老年食管鳞癌的疗效。**方法** 选取 2016 年 9 月至 2017 年 9 月收治的老年食管鳞癌患者共 80 例, 年龄  $\geq 70$  岁, 随机分为研究组及对照组, 各 40 例。对照组单纯应用调强适形放疗, 肿瘤量 DT:60 Gy/30f, 单次分割剂量:2 Gy/f。研究组在对照组三维适形调强放疗基础上联合多西紫杉醇周剂量同步化疗, 放疗期间予多西紫杉醇 40 mg/次, 每周 1 次, 共 4 周; 对比患者临床疗效[完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)]和毒副反应。**结果** 研究组 CR 19 例, PR 15 例, SD 3 例, PD 3 例; 对照组 CR 14 例, PR 11 例, SD 9 例, PD 6 例。研究组临床总有效率(CR + PR)为 85.0%, 明显高于对照组的 62.5% ( $P < 0.05$ )。研究组 1 年疾病无进展生存率 80.0% 明显高于对照组的 55.0% ( $P < 0.05$ )。同步放化疗组 1~2 级白细胞减少、血小板减少及放射性食管炎较单纯放疗组有所增加, 但经临床处理后均顺利完成治疗。**结论** 多西紫杉醇周剂量化疗同步放疗与单纯放疗治疗老年性食管癌, 疗效较高, 毒副反应能耐受, 可提高患者近期生存率, 远期生存是否得益尚需继续随访观察。

**关键词:** 调强适形放疗; 多西紫杉醇; 化疗; 老年食管鳞癌

中图分类号: R 735.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)10-1361-03

## Weekly docetaxel chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for elderly esophageal squamous cell carcinoma

YU Han-xu\*, WANG Cheng-shi, LIU Yan-yan, HE Zhong-yang, PU Juan, SUN Xin-chen

\*Department of Radiotherapy, Lianshui County People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223400, China

Corresponding author: PU Juan, E-mail: yhxdux@126.com

**Abstract: Objective** To compare the efficacy of weekly docetaxel chemotherapy combined with concurrent radiotherapy and radiotherapy alone in the treatment of patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** Eighty elderly patients with ESCC treated from September 2016 to September 2017 were randomly divided into study group and control group ( $n = 40$ , each). The intensity modulated radiation therapy (IMRT) alone [tumor volume doubling time (DT), 60 GY/30f, single fractional dose: 2 GY/f] was conducted in control group, and concurrent weekly docetaxel chemotherapy (40 mg, once a week for 4 weeks) was performed during radiotherapy in study group. The clinical efficacy and toxicity were compared between two groups. **Results** There were 19 cases of complete response (CR), 15 cases of partial response (PR), 3 cases of stable disease (SD) and 3 cases of progressive disease (PD) in study group and 14 cases of CR, 11 cases of PR, 9 cases of SD and 6 cases of PD in control group. The total clinical effective rate (CR + PR) in study group was significantly higher than that in control group (85.0% vs 62.5%,  $P < 0.05$ ). One-year progression-free survival rate in study group was statistically higher than that in control group (80.0% vs 55.0%,  $P < 0.05$ ). Even though the incidences of grade 1-2 leukopenia, thrombocytopenia, and radiation esophagitis in study group were higher than those in control group, the treatment process was successfully completed after clinical treatment. **Conclusion** Weekly docetaxel chemotherapy combined with concurrent radiotherapy has higher efficacy, tolerable toxic and side effects and improve the short-term survival rate of patients in the treatment of senile esophageal cancer. Whether long-term survival benefits still need to be confirmed by further follow-up observation.

**Key words:** Intensity modulated radiation therapy; Docetaxel; Chemotherapy; Elderly esophageal squamous

cell carcinoma

**Fund program:** Huaian Science and Technology Project in Jiangsu Province (HAS201622)

食管癌发病率随年龄升高逐渐增加,其中 $\geq 70$ 岁患者约占 30%~40%。由于老年人体质差,往往伴有基础疾病,代偿能力差,术后并发症多,手术治疗风险高<sup>[1]</sup>,大多数老年患者无法行手术或拒绝行手术治疗。我国食管癌病理类型多为鳞癌<sup>[2-3]</sup>,放疗较敏感,目前放疗已成为不能手术切除和不愿手术治疗的老年食管癌患者的主要治疗方法,但已有研究报道老年性食管癌单纯放疗的疗效并不令人满意,1 年生存率为 60.8%,5 年生存率仅 10%~20% 左右。食管癌同步放化疗与单纯放疗相比,在治疗原发灶的同时对全身可能存在的隐匿病灶也能进行早期控制,可降低局部复发和发生远处转移的几率,提高疗效。多西紫杉醇对食管癌有较好的疗效还具有放疗增敏作用,并已得到证实<sup>[4-6]</sup>。多西紫杉醇每周给药方案与常规化疗方案相比可延长其与肿瘤的累积接触时间,提高剂量强度,且其常见和严重的不良反应明显降低,特别是对不能耐受手术和常规化疗的老年患者显示出疗效显著、不良反应轻、患者耐受性好等优势。基于上述背景,为观察临床实际疗效,本研究对收治的符合入组条件的部分老年食管鳞癌患者采取了三维适形调强放疗(IMRT)并同步予以多西紫杉醇周剂量放疗。现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 9 月至 2017 年 9 月我院收治的 80 例老年食管鳞癌患者,年龄 $\geq 70$ 岁、KPS 评分 $\geq 60$ 分、预计生存期超过 3 个月、并能顺利完成放疗及多西紫杉醇 4 周期同步化疗的患者。信封法随机抽取后分为研究组和对照组各 40 例。研究组中男性 22 例,女性 18 例;年龄 70~82 (74 $\pm$ 5.82)岁。对照组中男性 21 例,女性 19 例;年龄 70~85 (76 $\pm$ 5.46)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。所有患者都完成上消化道 X 线钡餐、颈胸上腹部增强 CT 及电子胃镜检查,并经病理学检查明确诊断为食管鳞癌。排除标准:合并慢性系统疾病者;出血、恶液质、穿孔征象者;肝肾功能明显异常者;完全不能进食患者;有化疗禁忌证者等。

**1.2 放疗方法** 对照组单纯采取三维 IMRT,患者仰卧位,螺旋 CT 平扫加增强扫描定位,层厚 3 mm。根据胃镜检查及上消化道钡餐显示的病变长度,及直径 $\geq 10$  mm 的纵隔淋巴结作为大体肿瘤体积(GTV)。计划治疗靶区:GTV 外放 8 mm,根据病灶所在食管

分段部位及淋巴转移情况所勾画的高危淋巴引流区。采用 6MV-X 线,肿瘤量 60 Gy,分割剂量 2.0 Gy/次。

**1.3 化疗方法** 研究组在对照组放疗基础上,同步使用多西紫杉醇化疗,40 mg/次,每周 1 次,共 4 周。治疗期间给予止吐、保肝、预防过敏等处理。

**1.4 评价标准** 疗效评价按照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.0 版标准)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。以 CR+PR 计算有效率(RR)。根据 CTCAE 3.0 不良反应分级标准将主要不良反应血液学毒性、消化道毒性、放射性肺炎、放射性食管炎分为 0~5 级。

**1.5 随访** 采取专职科研护士电话随访,随访截止时间 2018 年 9 月,随访率 100%,无 1 例失访。无进展生存(PFS)时间定义为自放化疗开始至疾病进展或随访截止时间。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组  $t$  检验;计数资料采用 $\chi^2$  检验;生存分析采用直接计算法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效** 研究组 RR 为 85.0%,明显高于对照组的 62.5% ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 毒副反应** 两组患者未出现严重不良反应,大多为 1~2 级白细胞减少、血小板减少、消化道反应及放射性食管炎,经积极对症治疗后均可耐受。见表 2。

**2.3 两组 1 年疾病无进展生存率(PFSR)比较** 研究组第 1 年 PFS 32 例(80.0%),对照组第 1 年 PFS 22 例(55.0%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.698, P = 0.017$ )。

## 3 讨论

老年性食管癌患者对手术治疗的耐受性差,并且常易合并其他基础疾病致手术适应证变窄或无手术意愿,放疗是这部分患者的主要治疗手段<sup>[7]</sup>。由于老年人感觉迟钝、出现症状后就诊时一般较晚,诊断时肿瘤体积大、肿瘤负荷高,使得单纯放疗疗效差。

表 1 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
研究组	40	19	15	3	3	85.0
对照组	40	14	11	9	6	62.5
$\chi^2$ 值						5.230
$P$ 值						0.022

表 2 两组毒副反应 (n=40,例)

组别	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
研究组					
白细胞减少	10	7	1	0	0
血小板减少	5	3	0	0	0
消化道反应	12	2	0	0	0
放射性食管炎	15	2	0	0	0
放射性肺炎	1	0	0	0	0
对照组					
白细胞减少	10	3	0	0	0
血小板减少	4	1	0	0	0
消化道反应	8	0	0	0	0
放射性食管炎	13	2	0	0	0
放射性肺炎	0	0	0	0	0

虽然随着先进放疗技术的发展和成熟,IMRT 可有效降低照射野内和周边重要组织和器官如心、肺、脊髓等的损害,给食管局部病灶高剂量放疗提供了可能,一定程度上提高了老年食管癌放疗的局部控制率和远期生存率,但即使如此,食管鳞癌单纯放疗目前 5 年生存率亦仅为 20%<sup>[8]</sup>。

化疗药物能提高肿瘤对放疗的敏感性<sup>[4]</sup>,增强放射线对肿瘤细胞的杀伤作用,并可有效抑制肿瘤的转移。多西紫杉醇作为一种高效的紫杉类药物,与紫杉醇对比,其抗肿瘤作用明显增加 1.3~12 倍<sup>[5]</sup>,主要通过微管系统实现抑制细胞有丝增殖的目的。多西紫杉醇对食管癌有较好的疗效,其单药有效率达 23%,而且多西紫杉醇被公认为细胞周期特异性放射增敏剂<sup>[6]</sup>,具有细胞 G2、M 期阻滞作用,而该期为放疗敏感期;放疗对 S 期细胞无杀伤作用,而多西紫杉醇对 G1/S 期细胞杀伤力大;其还与促进乏氧细胞再氧合有关,从而增加局部肿瘤的放疗敏感性。

食管癌同步放化疗治疗较单纯放疗可显著提高生存期,已成为非老年性食管癌患者非手术治疗的标准方案。于波等<sup>[9]</sup>报道,放疗联合 TP 方案同步治疗食管癌的第 1、2、3 年生存率分别为 78.0%、68.0%、56.0%,毒副反应小,可耐受。而对 ≥70 岁老年患者采用常规化疗方案行同步放化疗常难以耐受,致同步放化疗不能按计划完成。近年来在老年食管癌治疗中多西紫杉醇联合放疗的疗效已得到证实<sup>[10-12]</sup>。同时多西紫杉醇每周给药方案较常规化疗方案可延长其与肿瘤的累积接触时间,提高剂量强度,其常见和严重的不良反应如骨髓抑制及神经毒性明显降低,特别是对不能耐受手术和常规化疗的老年患者显示出疗效显著,不良反应轻,患者耐受性好。

本研究中多西紫杉醇周剂量化疗同步放疗治疗老年晚期食管癌 40 例,其 RR 为 85.0%,单独放疗组其 RR 为 62.5%,差异有统计学意义。同步放化疗组

1 年 PFSR 为 80.0%,单独放疗组为 55.0%,差异有统计学意义。同步放化疗组中患者白细胞、血小板减少,消化道反应及放射性食管炎较单纯放疗组略有增加,但多为 1~2 级,经治疗后患者均能坚持治疗,毒副反应可耐受,与吴磊等<sup>[13]</sup>报道一致。

综上所述,多西紫杉醇周剂量化疗同步放疗治疗老年食管鳞癌,疗效较高且未明显增加毒副反应,有利于提高肿瘤组织局部控制率,降低远处转移率,促进患者病情恢复。但是本研究尚未对远期疗效等指标进行观察,仍需进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, et al. Systematic review and pooled analysis assessing the association between elderly age and outcome following surgical resection of esophageal malignancy[J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(3): 250-262.
- [2] 张思维, 张敏, 李光琳, 等. 2003~2007 年中国食管癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(4): 241-247.
- [3] 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及未来对策[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(7): 501-504.
- [4] 刘志冰, 李静, 朱锡旭. 三维适形放疗联合替吉奥与奈达铂同步化疗治疗局部晚期食管癌的近期疗效评价[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(11): 2283-2286.
- [5] 王枫. 三维适形放疗联合多西紫杉醇、顺铂化疗治疗老年中晚期食管癌患者 80 例[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(1): 179.
- [6] 赵维勇, 张丽珍, 王继荣. 三维适形放疗联合不同化疗方案治疗中晚期食管癌的临床研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(5): 956-958.
- [7] 苗慧, 刘亚洲, 邵卫仙, 等. 累及野放疗联合替吉奥治疗非手术老年食管癌的近期疗效观察[J]. *徐州医科大学学报*, 2017, 37(11): 738-742.
- [8] 张国政. 三维适形放疗联合多西他赛为主的化疗同步治疗局部晚期食管癌疗效观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2012, 25(4): 301.
- [9] 于波, 茅卫东, 林峰, 等. 三维适形放疗联合同步化疗治疗中晚期食管癌的三期临床试验[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(15): 72-74.
- [10] Nabavizadeh N, Shukla R, Elliott DA, et al. Preoperative carboplatin and paclitaxel-based chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: results of a modified CROSS regimen utilizing radiation doses greater than 41.4 Gy[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(6): 614-620.
- [11] Yang J, Wang T, Qiu M, et al. Comparison of efficacy and toxicity profiles between paclitaxel/lobaplatin and cisplatin/5-fluorouracil-based concurrent chemoradiotherapy in advanced inoperable esophageal cancer[J]. *Int Med J*, 2015, 45(7): 757-761.
- [12] Lloyd S, Chang BW. Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2014, 5(3): 156-165.
- [13] 吴磊, 王浩, 惠慧, 等. 三维适形放疗联合多西他赛与顺铂同步治疗中晚期食管癌的疗效观察[J]. *西部医学*, 2013, 25(9): 1334-1336.