

3种剂量三维适形放疗对III期食管癌患者的疗效与安全性比较

张翠翠, 卢晓军, 赵静

空军军医大学第一附属医院, 陕西 西安 710032

【摘要】目的:比较3种剂量三维适形放疗(3D-CRT)对III期食管癌患者的疗效与安全性。**方法:**前瞻性选取2016年1月至2018年3月期间收治的99例食管癌同期放化疗患者作为研究对象,随机分为低、中、高剂量组,每组33例,分别给予54、62、68 Gy的3D-CRT治疗及同步化疗。比较3组近期疗效、远期生存状况及安全性。**结果:**全部患者放疗2个月后无1例肿瘤进展,疾病控制率100%。低剂量组客观缓解率显著低于高剂量组($P<0.05$)。全部患者均进行定期随访,截止至2020年5月,中位随访时间为20.5个月(2.5~49.5个月),低、中、高剂量组中位总生存时间(OS)分别为15.16个月(95% CI: 8.33~22.89)、28.06个月(95% CI: 13.98~42.09)、23.33个月(95% CI: 10.06~36.80)。中剂量组中位OS显著高于低剂量组($P<0.05$)。安全性方面,全部患者均未出现食管穿孔、放射性脊髓炎等严重并发症,3组患者的不良反应以骨髓抑制最为常见,低剂量组放射性食管炎的发生率显著低于高剂量组($P<0.05$)。**结论:**对于III期食管癌同步放化疗患者,62 Gy放疗剂量的3D-CRT综合效果最优,近期疗效与远期生存时间较满意,且安全性较高。

【关键词】食管癌;三维适形放疗;放疗剂量;同步放化疗;疗效;安全性

【中图分类号】R811.1;R735.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)12-1494-04

A comparative study on efficacy and safety of 3D conformal radiotherapy with three doses for patients with stage III esophageal cancer

ZHANG Cuicui, LU Xiaojun, ZHAO Jing

The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of three-dose 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) for patients with stage III esophageal cancer. **Methods** 99 esophageal cancer patients who were treated with concurrent radiotherapy and chemotherapy from January 2016 to March 2018 were retrospectively selected and randomly divided into low, medium, and high dose groups, with 33 cases in each group. Each group was respectively given 3D-CRT 54, 62, and 68 Gy and concurrent chemotherapy. The short-term efficacy, long-term survival status and safety of the three groups were compared. **Results** There was no tumor progression in all patients after 2 months of radiotherapy, and the disease control rate reached 100%. The objective response rate of the low-dose group was significantly lower than that of the high-dose group ($P<0.05$). All patients were followed up regularly. As of May 2020, the median follow-up time was 20.5 months (2.5-49.5 months), and the median overall survival time (OS) in the low, medium, and high dose groups was 15.16 months, (95% CI: 8.33-22.89), 28.06 months (95% CI: 13.98-42.09), and 23.33 months (95% CI: 10.06-36.80) respectively. The median OS of the middle-dose group was significantly higher than that of the low-dose group ($P<0.05$). In terms of safety, none of the patients had serious complications such as esophageal perforation, radiation myelitis, but the bone marrow suppression was the most common adverse reaction in the three groups. The incidence of radiation esophagitis in the low-dose group was significantly lower than that of the high-dose group ($P<0.05$). **Conclusions** For patients with stage III esophageal cancer with concurrent radiotherapy and chemotherapy, the 3D-CRT 62 Gy has the best comprehensive effect, with satisfactory short-term efficacy and long-term survival time, and high safety.

Keywords: esophageal cancer; 3D conformal radiotherapy; radiotherapy dose; concurrent chemoradiotherapy; efficacy; safety

【收稿日期】2020-08-05

【基金项目】陕西省科技计划项目(2018ZDXM-SF-061)

【作者简介】张翠翠,主管护师,E-mail: 252715937@qq.com

【通信作者】卢晓军,主任医师,研究方向:食管癌、肺癌的放射治疗,E-mail: byiyi198198@163.com

前言

食管癌是一种发生在食管上皮组织的恶性肿瘤,也是我国发病率和死亡率较高的常见肿瘤,其发病率位居恶性肿瘤的第3位,其病因与发病机制尚未完全清

楚,可能与亚硝酸慢性刺激、遗传、炎症、微量元素等有关^[1]。放射治疗利用放射线治疗肿瘤,也是食管癌的重要治疗选择之一,常规二维放疗效果较差,在临床的应用越来越少^[2]。三维适形放疗(3D-CRT)是一种高精度的放疗方法,指根据CT重建的三维图像在不同方向设置一系列不同的照射野,并采用与病灶形状一致的适形挡铅,让高剂量区的分布形状在三维方向(前后、左右、上下)上与靶区形状尽量一致,从而提高放射精度,减少病灶周围正常组织的受量,在食管癌的应用越来越广泛^[3]。食管癌的放疗剂量一直是临床关注的焦点,国外推荐采用50~54 Gy,而国内临床常采用60~70 Gy,放疗剂量与疗效、安全性的相关性仍有争议,尚无国内外公认统一的标准剂量^[4]。本研究前瞻性选取2016年1月至2018年3月期间空军军医大学第一附属医院收治的99例Ⅲ期食管癌患者作为研究对象,随机分为3组,分别给予低、中、高剂量的3D-CRT治疗,比较3种放疗剂量的临床疗效与安全性,为临床干预提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2016年1月至2018年3月期间空军军医大学第一附属医院收治的99例Ⅲ期食管癌同期放疗患者作为研究对象。纳入标准:(1)胃镜下活检标本病理确诊为食管鳞癌;(2)临床分期为Ⅲ期,已无手术机会,拟行3D-CRT放疗+铂类药物化疗;(3)Karnofsky功能状态评分≥70分;(4)无放疗禁忌证。排除标准:(1)入组前已有肿瘤远处转移证据;(2)合并心、肺、肝、肾等脏器的严重疾病或其他恶性肿瘤;(3)既往已接受过放疗、化疗等抗肿瘤治疗;(4)妊娠或哺乳期女性。本研究获得医院医学伦理委员会的批准,所有患者及家属签署知情同意书。采用随机数字表将患者分为低、中、高剂量组,各33例。3组患者的性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤长度等治疗前的基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1),具有可比性。

表1 3组患者治疗前的基线资料比较
Tab.1 Comparison of baseline data of the three groups of patients before treatment

组别	性别[例(%)]		年龄/岁	肿瘤部位[例(%)]				肿瘤长度/cm
	男	女		颈段	胸上段	胸中段	胸下段	
低剂量组($n=33$)	25(75.8)	8(24.2)	61.36±5.89	2(6.1)	15(45.5)	11(33.3)	5(15.2)	6.33±0.50
中剂量组($n=33$)	23(69.7)	10(30.3)	62.89±6.36	3(9.1)	11(33.3)	15(45.5)	4(12.1)	6.43±0.39
高剂量组($n=33$)	25(75.8)	8(24.2)	60.98±6.33	3(9.1)	15(45.5)	10(30.3)	5(15.2)	6.39±0.43
χ^2/t 值	0.417		0.800	2.340				0.680
P 值	0.812		0.452	0.886				0.509

1.2 治疗方法

全部患者均采用6 MV X射线行常规3D-CRT治疗,单次剂量1.8~2.0 Gy,1次/d,5 d/周。放疗科医生在胃镜、食管造影等检查的参考下在CT三维图像上勾画靶区,首先确定肿瘤原发灶,即食管壁厚度超过5 mm或不含气食管直径超过10 mm、食管壁局限性或全周性增厚,以此作为大体肿瘤体积(GTV);临床靶体积(CTV)范围是GTV前后左右向外延伸5 mm,头脚向外延伸20 mm;计划靶体积(PTV)范围是CTV前后左右向外延伸5 mm,头脚向外延伸10 mm。淋巴结方面,区域转移淋巴结的勾画标准为短径超过10 mm,食管旁、气管食管沟、心膈角等特殊部位淋巴结GTV的标准为短径超过5 mm。将低、中、高剂量组患者的放疗处方剂量分别设为54、62、68 Gy,要求超过95% PTV接受处方剂量照射,使双肺接受30、20、

5 Gy剂量的体积分别为≤18%、≤27%、≤55%,心脏接受40 Gy剂量的体积≤45%,脊髓照射的最大剂量<45 Gy。放疗过程中同时行2个周期的静脉化疗,方案为TP(紫杉醇+顺铂)或FP(氟尿嘧啶+顺铂)。同步放化疗期间每周查1次血常规与肝肾功能,酌情给予抗过敏、抗炎、升白、止痛、营养支持等常规处理。

1.3 观察指标

1.3.1 近期临床疗效 全部患者均在放疗结束后2个月复查电子胃镜、食管造影、胸部和上腹部的增强CT检查评估近期临床疗效,按照实体瘤的疗效评价标准(RECIST)1.1版^[5]进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)与进展(PD),比较3组的客观缓解率(ORR)=(CR例数+PR例数)÷总例数×100%,以及疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)÷总例数×100%。

1.3.2 远期生存状况 采用电话、微信、门诊等进行定期随访,治疗后2年内每隔3~6个月复查1次,第3~5年每6~12个月复查1次,以后视情况每年复查1次。复查项目包括血常规、血生化、电子胃镜、CT等。以患者死亡为随访终点,截止时间为2020年5月,统计并比较3组患者的总生存时间(OS)。

1.3.3 安全性 采用美国国家癌症研究所制定的通用毒性标准(CTC)4.0版^[6]进行安全性评价,评估患者有无白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、放射性食管炎、放射性肺炎等不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差表示,多组比较采用方差分析,然后两两比较采用SNK法。计数资料以例数与百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者同步放化疗近期疗效比较

结果(表2)表明,全部患者放疗2个月后无1例出现PD,DCR达到100%。低剂量组的ORR显著低于高剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 3组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of the short-term efficacy in the three groups of patients [case(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
低剂量组($n=33$)	5(15.2)	22(66.7)	6(18.2)	0(0)	27(81.8) ^a
中剂量组($n=33$)	6(18.2)	25(75.8)	2(6.1)	0(0)	31(93.9) ^b
高剂量组($n=33$)	8(24.2)	25(75.8)	0(0)	0(0)	33(100.0)
χ^2 值	7.615				
P 值	0.022				

a, b: 与高剂量组相比, $P<0.05$

2.2 3组患者远期生存状况比较

全部患者均进行定期随访,以患者死亡为随访终点。截止至2020年5月,中位随访时间为20.5个月(2.5~49.5个月),随访期间共有53例患者死亡,死因包括50例死于肿瘤复发或转移,2例死于心肌梗死,1例死于脑卒中。低、中、高剂量组中位总生存时间(OS)分别为15.16个月(95% CI:8.33~22.89)、28.06个月(95% CI: 13.98~42.09)、23.33个月(95% CI: 10.06~36.80),中剂量组的中位OS显著高于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 3组患者不良反应发生率比较

安全性方面,全部患者均未出现食管穿孔、放射性脊髓炎等严重并发症,3组患者的不良反应以骨髓抑制最为常见,以白细胞减少为主。低剂量组放射性食管炎的发生率显著低于高剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

3 讨论

目前国内外均已肯定了放化疗综合治疗在中晚期食管癌的临床价值,以铂类为基础的同步放化疗逐渐成为此类患者的标准治疗方案,得到了广泛的推荐和认可,但关于放疗剂量仍存在一定争议^[7]。2016年食管癌NCCN治疗指南推荐同步放化疗的放疗剂量为50.4~54.0 Gy,而日本、中国等亚洲国家常采用60~66 Gy^[8]。理论上增加放疗剂量可能改善肿瘤的局部控制状况,从而延长生存时间,疗效更加满意,但也可能增加并发症的发生风险。Gemici等^[9]的一项纳入74例食管癌患者的回顾性研究表明,放疗剂量与生存时间呈正相关。但是也有研究表明高剂量(64.8 Gy)与标准照射剂量(50.4 Gy)的放疗联合FP(氟尿嘧啶+顺铂)化疗对食管癌的疗效接近,两者的中位OR、2年生存率、局部治疗失败率等均无差异^[10]。一项Meta分析表明食管癌>60 Gy的放疗剂

表3 3组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of the incidence of adverse reactions among the three groups of patients[case(%)]

组别	白细胞减少	中性粒细胞减少	血小板减少	贫血	放射性食管炎	放射性肺炎
低剂量组($n=33$)	15(45.5)	11(33.3)	6(18.2)	8(24.2)	3(9.1) ^a	2(6.1)
中剂量组($n=33$)	18(54.5)	15(45.5)	10(30.3)	10(30.3)	6(18.2)	5(15.2)
高剂量组($n=33$)	22(66.7)	19(57.6)	11(33.3)	15(45.5)	11(33.3)	8(24.2)
χ^2 值	3.027	3.911	2.139	3.546	6.141	4.243
P 值	0.220	0.142	0.343	0.170	0.046	0.120

a: 与高剂量组相比, $P<0.05$

量对于亚洲人群可能有更好的局部控制与远期生存,而大剂量对对西方国家的人群能否获益仍有争议^[11]。各研究报道的结果不一致,可能与病人分期、肿瘤部位、放化疗的具体方案、种族等因素有关^[12]。在国内,目前关于不同放疗剂量对食管癌预后的影响研究较少,缺乏大样本的随机对照研究结果,临床上放疗剂量也缺乏统一标准,实际剂量为50~70 Gy不等^[13-14]。国内有学者同样推荐食管癌实施60 Gy放疗剂量的同步放化疗^[15]。根据我院的临床经验及既往研究报道,笔者认为食管癌的放疗不应追求高剂量,若剂量超过70 Gy,肺、食管等放射损伤将明显增加,尤其是放射性食管炎。徐志渊等^[16]研究表明>64 Gy的高剂量放疗可能增加放射性食管炎的发生率,却不能改善低放射敏感性食管癌患者的生存期。随着放疗技术的发展,包括3D-CRT、呼吸门控技术、调强放疗技术、固定铅门技术、智能放疗云平台等应用能进一步减少对患者正常组织的放疗剂量,提高放疗的安全性^[17-18]。总之,本研究在严格控制心、肺、骨髓等正常器官或组织受照射剂量基础上采用3种剂量放疗治疗III期食管癌,结果显示62 Gy放疗剂量的3D-CRT综合效果最优,近期疗效与远期生存时间比较满意,且安全性较高,值得临床推广应用。但本研究也有不足之处,其为单中心的前瞻性研究,纳入例数较少,且预后影响因素众多,有待进一步的多中心大样本的研究进行验证。

【参考文献】

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 陈传喜, 杨志勇, 袁红, 等. 三维适形放疗同步化疗治疗中晚期食管癌的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 125-126.
CHEN C X, YANG Z Y, YUAN H, et al. Efficacy observation of three-dimensional conformal radiotherapy and concurrent chemotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2016, 20(3): 125-126.
- [3] 丁柏英, 曾淑超, 郭英杰. 三维适形放疗联合化疗对中晚期食管癌患者预后的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(21): 3812-3815.
DING B Y, ZENG S C, GUO Y J. The effect of three-dimensional conformal radiotherapy combined with chemotherapy on the prognosis of patients with advanced esophageal cancer[J]. Modern Oncology, 2019, 27(21): 3812-3815.
- [4] 刘凯, 黄莉, 李文婷. 多西他赛、奈达铂化疗联合三维适形调强放疗治疗食管癌术后复发的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(3): 330-333.
LIU K, HUANG L, LI W T. Clinical study of docetaxel, nedaplatin chemotherapy combined with three-dimensional conformal intensity-modulated radiotherapy in the treatment of postoperative recurrence of esophageal cancer[J]. Modern Digestion and Intervention, 2020, 25(3): 330-333.
- [5] EISENHAEUER E A, 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.
- [6] CHEN A P, SETSER A, ANADKAT M J, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(5): 1025-1039.
- [7] NISHIMURA Y, KOIKE R, OGAWA K, et al. Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003: the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) Survey[J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(1): 48-54.
- [8] 张安度, 韩晶, 韩春, 等. 食管鳞癌三维适形放疗剂量与疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(10): 703-707.
ZHANG A D, HAN J, HAN C, et al. Analysis of the dose and efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2017, 24(10): 703-707.
- [9] GEMICI C, YAPRAK G, BATIREL H F, et al. Radiation field size and dose determine oncologic outcome in esophageal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 263.
- [10] ECHEVERRIA A E, MCCURDY M, CASTILLO R, et al. Proton therapy radiation pneumonitis local dose-response in esophagus cancer patients[J]. Radiother Oncol, 2013, 106(1): 124-129.
- [11] MENG X, WANG J, SUN X, et al. Cetuximab in combination with chemoradiotherapy in Chinese patients with non-resectable, locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective, multicenter phase II trial[J]. Radiother Oncol, 2013, 109(2): 275-280.
- [12] CHEN Y, ZHU H P, WANG T, et al. What is the optimal radiation dose for non-operable esophageal cancer? Dissecting the evidence in a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 89095-89107.
- [13] ZHAO C, LIN L, LIU J, et al. A phase II study of concurrent chemoradiotherapy and erlotinib for inoperable esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 57310-57316.
- [14] DENG J Y, WANG C, SHI X H, et al. Reduced toxicity with three-dimensional conformal radiotherapy or intensity-modulated radiotherapy compared with conventional two-dimensional radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a secondary analysis of data from four prospective clinical trials[J]. Dis Esophagus, 2016, 29(8): 1121-1127.
- [15] 崔念基, 卢泰祥, 邓小武, 等. 实用临床放射肿瘤学[M]. 广州: 中山大学出版社, 2005: 477-486.
CUI N J, LU T X, DENG X W, et al. Practical clinical radiation oncology[M]. Guangzhou: Sun Yat-sen University Press, 2005: 477-486.
- [16] 徐志渊, 林连兴, 姚二华, 等. 不同剂量放疗治疗食管癌的前瞻性临床研究[J]. 广东医学, 2018, 39(11): 1644-1649.
XU Z Y, LIN L X, YAO E H, et al. Prospective clinical study of different doses of radiotherapy in the treatment of esophageal cancer[J]. Guangdong Medical Journal, 2018, 39(11): 1644-1649.
- [17] 韩建军, 贾霖, 贾利, 等. 食管癌三维适形、调强放疗与常规放疗的临床效果比较[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(13): 1469-1472.
HAN J J, JIA L, JIA L, et al. Comparison of the clinical effects of three-dimensional conformal, intensity-modulated radiotherapy and conventional radiotherapy for esophageal cancer[J]. Journal of Hainan Medical College, 2016, 22(13): 1469-1472.
- [18] 邹勇斌, 曹慧. 替吉奥联合三维适形放疗治疗食管癌的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(5): 98-101.
ZOU Y B, CAO H. Clinical effect of Tiggio combined with three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of esophageal cancer[J]. China Modern Medicine, 2020, 27(5): 98-101.

(编辑:黄开颜)