

姑息性放疗与放化疗治疗伴有吞咽困难的IV_{a/b}期食管癌患者的疗效比较

王 蕾¹ 高 立²

Palliative radiotherapy and chemoradiotherapy for stage IV_{a/b} esophageal cancer patients with dysphagia

Wang Lei¹ ,Gao Li²

¹Department of Oncology No. 515 Hospital of PLA Jiangsu Jiangyin 214431 ,China; ²Department of Radiotherapy Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine Jiangsu Jiangyin 214443 ,China.

【Abstract】 Objective: To compare the efficacy of palliative radiotherapy(RT) and chemoradiotherapy(CRT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma(ESCC) with dysphagia. **Methods:** We enrolled 102 patients with stage IV_{a/b} ESCC. Patients randomly received RT of 50 ~ 60 Gy or CRT of 50 ~ 60 Gy combined with 5 - fluorouracil plus cisplatin chemotherapy. The change in the dysphagia score before and after treatment was assessed and NSFS was evaluated. **Results:** The degree of dysphagia in the CRT group was lower than that in the RT group. Among the patients who did not receive nutritional support initially ,the NSFS in the RT group and the CRT group was 6.0 months and 7.9 months ,respectively($P=0.032$). The median survival time was 9.8 and 10.3 months ,respectively($P=0.245$). The side effects of leukopenia in the RT group were significantly lighter than those in the CRT group. **Conclusion:** Palliative RT and CRT are effective treatment options for ESCC patients with dysphagia. Palliative CRT showed better effect.

【Key words】esophageal squamous cell carcinoma ,palliative radiotherapy ,chemoradiotherapy ,dysphagia

Modern Oncology 2020 28(01) : 0062 - 0065

【摘要】 目的: 比较姑息性放疗与放化疗在伴有吞咽困难的食管鳞状细胞癌患者中的治疗效果。方法: 我们纳入 102 例伴有吞咽困难的IV_{a/b}期食管鳞癌患者, 随机分为放疗(DT 50 ~ 60 Gy) 或放化疗组(DT 50 ~ 60 Gy 放疗联合 5 - 氟尿嘧啶及顺铂化疗), 记录治疗前后吞咽困难评分及无营养支持生存时间。结果: 放化疗组治疗后吞咽困难程度较放疗组治疗后吞咽困难程度轻, 起初未接受营养支持的患者中, 放疗组及放化疗组中位无营养支持生存时间分别为 6.0 个月及 7.9 个月($P=0.032$), 中位生存时间分别为 9.8 个月及 10.3 个月($P=0.245$)。放疗组白细胞减少发生率明显较放化疗组轻, 其余不良反应发生率无统计学差异。结论: 姑息性放疗及放化疗对于伴有吞咽困难的食管鳞癌患者均为有效的治疗手段, 且放化疗效果更佳。

【关键词】食管鳞状细胞癌; 姑息性放疗; 放化疗; 吞咽困难

【中图分类号】R735.1

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.01.015

【文章编号】1672-4992-(2020)01-0062-04

IV_{a/b}期食管癌通常无法手术切除, 预后极差, 中位生存期仅为 6.6 至 13.1 个月^[1,2]。吞咽困难在晚期食管癌患者中是个常见的令人痛苦的症状, 也是 80% ~ 90% 食管癌患者的主诉, 严重影响患者的生活质量及营养支持。吞咽困难可

能迅速进展至患者不能吞咽液体甚至唾液, 使其被迫接受静脉营养支持, 并极易诱发吸入性肺炎^[3]。因此, 治疗的主要目的是使其从长期需要营养支持的吞咽困难中得到缓解, 许多姑息治疗手段已经被应用于伴有吞咽困难的进展期食管癌患者中, 包括外粒子束放疗、腔内短距离放射治疗、内窥镜下消融治疗、腔内置入金属支架以及旁路造瘘手术^[4]。但是, 最佳治疗方案尚未达成一致。

之前的研究显示姑息性放疗及放化疗可以为晚期食管癌患者带来令人欣慰的治疗效果, 哪怕是已经转移的患者^[5]。但是很少有研究评价治疗对于吞咽困难及无营养支持生存时间的改善^[6]。且化疗作为最重要的晚期肿瘤的辅助治疗手段, 关于症状明显的晚期食管癌同期放、化疗的治疗效果是否优于单纯放疗, 哪种治疗方式能为患者带来更好的疗效和生存获益, 目前尚缺乏确切的循证医学证据^[7], 故

【收稿日期】 2019-01-20

【作者单位】 ¹解放军第 515 医院肿瘤科, 江苏 江阴 214431

²江阴市中医院放疗科, 江苏 江阴 214443

【作者简介】 王蕾(1978-), 女, 山东肥城人, 主治医师, 硕士, 主要从事恶性肿瘤的治疗工作。E-mail: zlds1602@163.com

【通讯作者】 高立(1982-), 女, 江苏江阴人, 副主任医生, 硕士, 主要从事恶性肿瘤的综合治疗工作。E-mail: wb201010@sina.cn

本研究的主要目的是评价单独放疗及放化疗在伴有吞咽困难的食管鳞癌患者中的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 研究人群

我们自2013年1月至2017年12月纳入102例伴有吞咽困难的IV_{a/b}期食管鳞状细胞癌患者,随机行姑息性放疗(DT 50~60 Gy)或放化疗(DT 50~60 Gy,同时予以5-氟尿嘧啶及顺铂化疗)。入选标准包括:首诊病理证实IV_{a/b}期^[8]食管鳞状细胞癌,东部肿瘤协作组功能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) 0~3分,伴随吞咽困难主诉,患者不伴有其他部位转移,所有纳入的患者充分知情并签署同意书。研究方案通过我院伦理委员会的审批。两组患者基础状态无明显差异,匹配良好(见表1)。

表1 两组患者基础状态及肿瘤特征比较

Tab. 1 The basic status and tumor characteristics in each group

Items	Radiotherapy group(n = 51)	Chemoradiotherapy group(n = 51)	P
Age(years)	70(35 ~ 88)	71(37 ~ 87)	0. 849
Male	33	31	0. 682
ECOG PS			0. 965
0	6	7	
1	24	22	
2	18	19	
3	3	3	
Tumor site			0. 933
Cervical esophagus	4	5	
Upper thoracic	15	13	
Middle thoracic	20	19	
Lower thoracic	12	14	
Length of tumor(cm)	7. 3(3. 4 ~ 11. 7)	7. 5(3. 7 ~ 11. 2)	0. 327
Tumor size(mm)	36(21 ~ 60)	38(20 ~ 64)	0. 375
T stage			0. 958
T ₂	2	4	
T ₃	16	13	
T ₄	33	34	
Clinical stage			0. 552
IV _a	21	24	
IV _b	30	27	
Dysphagia score			0. 598
1	13	14	
2	6	5	
3	4	6	
4	28	26	

1.2 治疗方法

每组51名患者。放疗组采用DT 50~60 Gy/25~30 f三维适形放疗,放化疗组相同的行3-DRT基础上加用化疗方案,具体为:5-氟尿嘧啶700 mg/m²第1~4天及29~32天+顺铂70 mg/m²第1天及第29天。放疗每周应用5天,范围选择肿瘤上缘上2 cm,下缘下2 cm及外侧缘外1 cm。

根据不良事件通用处理标准4.0版本,如果出现4级血液学毒性及3-4级非血液学毒性,化疗方案的剂量可降低至初始剂量的50%~80%^[9]。如有必要,所有患者随时予以静脉营养支持。上述治疗期间如发生严重毒性或患者主观

要求退出研究。

1.3 随访及评价标准

患者放疗期间每周评价病情,放疗后每月随访,重新进行ECOG PS评分、吞咽困难评分以及毒性评分。吞咽困难通过如下进行评分:0:能咽下普通膳食;1:能够咽下固体食物,但吞咽不畅;2:能咽下任何半固态食物;3:仅仅可以咽下液体;4:不能咽下任何物质。吞咽困难改善被定义为吞咽困难评分下降至少1分。毒性副作用分为急性期或晚期,以治疗后3月为界限。总体生存时间指从放疗开始至末次随访或死亡日期之间的时间。无营养支持生存时间指放疗起始日至开始应用静脉营养之间的时间,若开始即不能吞咽的患者,无营养支持时间为0天。

1.4 统计学分析

总体生存时间及无营养支持生存时间用Kaplan-Meier曲线进行评估。治疗前后的吞咽困难评分、ECOG PS等变量通过Wilcoxon秩和检验进行比较,毒性反应的比较采用卡方检验,所有统计采用SPSS 20.0进行,P<0.05被认为存在统计学差异。

2 结果

2.1 吞咽困难改善情况

两组不同吞咽困难程度患者经过治疗后的具体改善情况见表2,Wilcoxon秩和检验确认了两组治疗后吞咽困难程度均有明显改善(P<0.001),而且放化疗组治疗后吞咽困难程度较放疗组治疗后吞咽困难程度轻(P=0.02)。

表2 两组不同吞咽困难程度患者经过治疗后的具体改善情况

Tab. 2 Specific improvement of patients with different degrees of dysphagia in each group after treatment

Dysphagia score before treatment	Dysphagia score after treatment					Response rate(%)
	0	1	2	3	4	
Radiotherapy group						
1(n = 13)	6	5	2			46. 2
2(n = 6)	1	2	3			50. 0
3(n = 4)	0	2	1	1		75. 0
4(n = 28)	1	5	9	6	7	75. 0
Chemoradiotherapy group						
1(n = 14)	11	2	1			78. 6
2(n = 5)	4	0	1			80. 0
3(n = 6)	1	3	1	1		83. 3
4(n = 26)	4	7	5	7	3	88. 5
P						0. 02

2.2 生存情况比较

图1显示两组初始未进行静脉营养支持患者的无营养支持生存时间曲线,中位无营养支持生存时间分别为6.0个月(放疗组n=23)及7.9个月(放化疗组n=26),存在统计学差异(P=0.032)。图2显示两组患者的总体生存时间曲线,中位生存时间分别为9.8个月(放疗组)及10.3个月(放化疗组),不存在统计学差异(P=0.245)。两组起初即接受静脉营养支持的患者中,放疗组35.7%(10/28)经治疗后可以经口进食,放化疗组64.0%(16/25)经治疗后可以经口进食(P=0.04),治疗开始至可以经口进食的中位时间分别为29天及25天(P=0.351),两组中位生存时间分别为4.5个

月(放疗组)及7.7个月(放化疗组)($P=0.034$)。

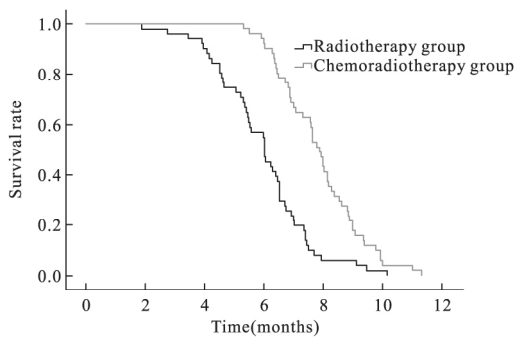


图1 两组初始未进行静脉营养支持患者的无营养支持生存时间曲线

Fig.1 Kaplan - Meier curve of patients who were not initially given intravenous nutrition support

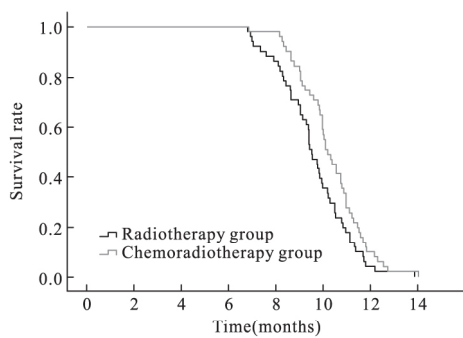


图2 两组患者的总体生存时间曲线

Fig.2 Overall Kaplan - Meier curve of individual group of patients

2.3 不良反应

放疗组及放化疗组急性3-4级不良反应分别为23.5% (12/51, 白细胞减少8例, 食管炎1例, 食管瘘2例, 严重恶心1例)及41.2% (21/51, 白细胞减少13例, 食管炎2例, 食管瘘3例, 严重恶心3例)($P=0.038$)。放疗组及放化疗组各有1例及2例晚期不良反应发生。放疗组白细胞减少发生率明显较放化疗组轻,其余不良反应发生率无统计学差异,见表3。

3 讨论

本研究发现姑息性放疗及放化疗均可作为伴有吞咽困难的食管鳞癌患者的有效治疗选择,而且姑息放化疗预后更好。

之前的研究已经证实了姑息性放疗及放化疗在伴有吞咽困难的晚期食管癌患者中的良好治疗效果,反应率可达35%~75%^[10]。我们的研究所应用的5-氟尿嘧啶、顺铂剂量以及放疗能量属于姑息性治疗剂量范围^[11]。放疗剂量皇家学院分类手册根据D类证据(病例报道,病例队列,专家意见)推荐应用DT 10 Gy或30 Gy。Penniment等人报道姑息性放化疗(5-氟尿嘧啶+顺铂联合DT 30~35 Gy放疗)较等剂量姑息性放疗显示出对吞咽苦难改善更好的趋势,但不存在统计学差异(45% vs 35%; $P=0.13$),且两组的无吞咽困难进展生存时间(定义为吞咽苦难评分较基线水平至少增长1分, A. 1个月 vs 3.4个月; $P=0.58$)及总体生存时间(6.9个月 vs 6.7个月; $P=0.58$)也不存在统计学差

异^[12]。不过在我们的研究中,采取同样的放疗基础上,结合化疗虽然也未能延长患者的总体生存时间,却发现可以显著延长患者的无营养支持生存时间,并优化患者的吞咽困难症状改善情况,这提示对于伴有吞咽困难的晚期食管癌患者,虽然放化疗结合不能延长生存时间,却可以一定程度上提高生活质量,这也起到了姑息治疗的真正目的。除此之外,我们的研究全部纳入食管鳞癌患者,而Penniment教授的研究人群中69%的食管癌患者病理分型为腺癌,这可能会产生异质性,而且Mukherjee等人^[13]报道食管鳞癌无进展生存率更高,且对放化疗反应优于食管腺癌,也可能造成我们的研究与Penniment研究的结果不一致。

表3 两组不良反应发生情况

Tab.3 Adverse reactions in each group

Adverse reactions	Radiotherapy group (n=51)	Chemoradiotherapy group(n=51)	P
Acute toxic side effects			
Dermatitis			0.697
Grade 1-2	3	4	
Grade 3-4	0	0	
Fatigue			0.588
Grade 1-2	7	9	
Grade 3-4	0	0	
Oesophagitis			0.328
Grade 1-2	8	11	
Grade 3-4	1	2	
Nausea			0.067
Grade 1-2	2	6	
Grade 3-4	1	3	
Esophageal fistula			0.691
Grade 1-2	1	1	
Grade 3-4	2	3	
Leukopenia			0.026
Grade 1-2	10	17	
Grade 3-4	8	13	
Late toxic side effects			
Pneumonia			0.980
Grade 1-2	2	1	
Grade 3-4	1	2	

王冬苗医生入选256例III、IV期食管癌患者。对照组采用单纯3-DRT放射剂量3000 cGy/15 f,共15 d,第4周放射剂量1100 cGy/10 f,共5 d,第5周放射剂量1200 cGy/10 f,共5 d,第6周放射剂量1300 cGy/10 f,共5 d。观察组采用紫杉醇+奈达铂化疗1周期后,给予食管癌3-DRT,后期加速超分割,常规放射剂量同对照组,周期为12个月。结果治疗12个月后,观察组近期疗效优于对照组,患者1、3、5年生存率均显著高于对照组,且食管造影病灶长度、肿瘤区体积、纵隔淋巴结数量均低于对照组。但观察组骨髓抑制、≥2级放射性食管炎及≥2级放射性肺炎的发生率均显著高于对照组^[14]。5-氟尿嘧啶加顺铂化疗联合放疗可缩小晚期食管鳞状细胞癌肿瘤体积^[15]。

美国国家综合癌症网络临床实践指南TM v. 4. 2017推荐姑息性治疗作为不可治愈肿瘤患者的标准治疗,其目的包括控制肿瘤生长、改善生活质量以及延长生存时间。武二伟医生^[16]通过收集首次行放化疗的167例中晚期食管癌患者的临床资料,并进行回顾性分析发现,同步放化疗可明显提

高中晚期食管癌患者总生存率,当肿瘤长度 < 5 cm、肿瘤分期越早、放射性肺炎级别越低时患者预后较佳。重庆的研究团队还发现紫杉醇联合奈达铂化疗同步放疗可提高中晚期食管癌患者的近期有效率,有延长期生存的趋势,不良反应虽大于序贯化放疗,但均可耐受^[17]。Hingorani 等人^[18]报道了 IV_b 期食管癌患者在接受了初始化疗之后接受姑息性局部放疗可使病情得到有效控制,总体生存时间及局部进展时间均显著长于单纯化疗患者,结合我们的结果及之前的研究,姑息性放疗,尤其放化疗结合应该被推荐到伴有明显吞咽困难的晚期食管癌患者的治疗中。不过我们未进行单纯姑息性化疗与姑息性放疗或放化疗的比较,这将是今后研究的重点。不过詹树东等人发现与用紫杉醇、顺铂进行单纯化疗相比,用 3-DRT 放疗联合用紫杉醇化疗的方法治疗食管鳞状细胞癌的效果更佳,能有效地提高患者的近期疗效,降低其不良反应的发生率^[19]。

综上所述,姑息性放疗及放化疗对于伴有吞咽困难的食管鳞癌患者均为有效的治疗手段,且放化疗效果更佳。

【参考文献】

- [1] Shinoda M, Ando N, Kato K, et al. Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG0303) [J]. *Cancer Sci* 2015, 106(4): 407-412.
- [2] Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: A randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [J]. *Ann Oncol* 2009, 20(10): 1667-1673.
- [3] Park CH, Lee YT, Yi Y, et al. Ability of high-resolution manometry to determine feeding method and to predict aspiration pneumonia in patients with dysphagia [J]. *Am J Gastroenterol* 2017, 112(7): 1074-1083.
- [4] Freeman RK, Ascoti AJ, Mahidhara RJ. Palliative therapy for patients with unresectable esophageal carcinoma [J]. *Surg Clin North Am* 2012, 92(5): 1337-1351.
- [5] Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia [J]. *Jpn J Clin Oncol* 2011, 41(8): 964-972.
- [6] Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, et al. Palliative radiotherapy in the local management of stage IVB esophageal cancer: Factors affecting swallowing and survival [J]. *Anticancer Res* 2017, 37(6): 3085-3092.
- [7] ZHU WG, ZHOU K, TAO GZ, et al. Analysis of curative effect of simple high-dose or conventional radiation therapy for esophageal cancer with lymph node metastasis [J]. *Chinese Journal of Radiation Mediation and Protection* 2011, 31(4): 460-464. [朱卫国, 周轲, 陶光州, 等. 简单调强高剂量或常规剂量放射治疗伴淋巴结转移的食管癌疗效分析 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2011, 31(4): 460-464.]
- [8] Fang W. Interpretation of 2017 national comprehensive cancer network (NCCN) guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal squamous cell carcinoma through the new TNM staging of esophageal carcinoma (eighth edition) by the Union for International Cancer Control (UICC) and the American Cancer Commission (AJCC) [J]. *Chin J Gastrointest Surg* 2017, 20(10): 1122-1126.
- [9] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. *JAMA Oncol* 2015, 1(8): 1051-1059.
- [10] Akl FM, Elsayed-Abd-Alkhalek S, Salah T. Palliative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced and metastatic esophageal cancer patients with dysphagia [J]. *Ann Palliat Med* 2013, 2(3): 118-123.
- [11] Murray LJ, Din OS, Kumar VS, et al. Palliative radiotherapy in patients with esophageal carcinoma: A retrospective review [J]. *Pract Radiat Oncol* 2012, 2(4): 257-264.
- [12] Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced esophageal cancer: A multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01) [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018, 3(2): 114-124.
- [13] Mukherjee S, Hurt CN, Gwynne S, et al. NEOSCOPE: A randomised phase II study of induction chemotherapy followed by oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel based pre-operative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma [J]. *Eur J Cancer* 2017(74): 38-46.
- [14] WANG DM, LIU Y. Analysis of curative effect and prognostic factors of palliative radiotherapy and chemotherapy for phase III and IV esophageal cancer [J]. *Medical Recapitulate* 2016, 22(07): 1427-1429, 1435. [王冬苗, 刘洋. III、IV期食管癌姑息性放化疗疗效及预后影响因素分析 [J]. *医学综述*, 2016, 22(07): 1427-1429, 1435.]
- [15] QI C, ZHAO XD, LIU B, et al. Effects of orally orally orally combined with radiotherapy and chemotherapy on tumor volume in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Shandong Medical Journal* 2017, 57(38): 66-68. [戚诚, 赵晓东, 刘博, 等. 华蟾素胶囊口服联合放化疗对晚期食管鳞状细胞癌患者肿瘤体积的影响 [J]. *山东医药* 2017, 57(38): 66-68.]
- [16] WU EW, QI HZ, ZHAO HR, et al. The curative effect and prognosis of 167 advanced esophageal cancer by radiotherapy and chemotherapy [J]. *Modern Oncology* 2017, 25(03): 385-389. [武二伟, 齐洪志, 赵化荣, 等. 167例中晚期食管癌放化疗的疗效及预后 [J]. *现代肿瘤医学* 2017, 25(03): 385-389.]
- [17] YANG Y, LI JC, WANG SQ, et al. Clinical observation of concurrent chemoradiation and sequential radiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer [J]. *Chin Clin Oncol* 2018, 23(03): 251-254. [杨燕, 李建成, 王胜强, 等. 同步放化疗与序贯化放疗治疗中晚期食管癌的临床观察 [J]. *临床肿瘤学杂志* 2018, 23(03): 251-254.]
- [18] Hingorani M, Dixit S, Johnson M, et al. Palliative radiotherapy in the presence of well-controlled metastatic disease after initial chemotherapy may prolong survival in patients with metastatic esophageal and gastric cancer [J]. *Cancer Res Treat* 2015, 47(4): 706-717.
- [19] ZHAN SD, XU X, ZHANG Z, et al. Comparison of efficacy between chemotherapy alone and radiotherapy in the treatment of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Contemporary Medicine Forum* 2016, 14(23): 51-52. [詹树东, 徐行, 张智, 等. 用单纯化疗与放化疗治疗食管鳞状细胞癌的效果对比 [J]. *当代医药论丛* 2016, 14(23): 51-52.]

(编校:谈静)