

TP 诱导联合 DDP 同期放化疗治疗局部晚期食管癌临床研究

郑明章 黄利生 林柏翰 伍方财 陈创珍 庄婷婷 陈志坚

摘要 **目的:** 研究不适手术的局部晚期食管癌患者行 TP 方案诱导化疗联合 DDP 同期放化疗的毒性及疗效。**方法:** 33 例胸段食管鳞癌 T₃N₀M₀ ~ T₄N₂M₀ 期患者 (不包括腹腔淋巴结转移), 第 1 天和第 22 天行 TP 方案诱导化疗, 多西他赛 (艾素) 75 mg/m², DDP 75 mg/m²。第 43 天开始放疗, 采用三维适形放疗, 总剂量 60 Gy, 2 Gy/次, 5 次/周。同期化疗: DDP 30 mg/m², 1 次/周, 放疗开始的第 1、8、15、22、29、36 天给药。**结果:** 诱导化疗 IV 级骨髓毒性为 12.12% (4/33), 无 III 级或以上的肝、肾毒性。同期放化疗骨髓毒性最高为 III 级, 红细胞、粒细胞、血小板 III 级毒性分别为 21.21% (7/33)、15.15% (5/33)、3.03% (1/33), 无 II 级以上的肝肾毒性。III 级放射性食管炎为 9.10% (3/33), 未发现 III 级以上的放射性食管炎及 I 级以上的急性放射性肺炎。治疗结束评价显效 (CR+PR) 84.85% (28/33), 稳定 (SD) 12.12% (4/33), 进展 (PD) 3.03% (1/33); 治疗后 2 个月评价显效 (CR+PR) 75.76% (25/33), 稳定 (SD) 9.10% (3/33), 进展 (PD) 15.15% (5/33)。全组死亡病例 15 例。1 年生存率 66.4%, 最主要失败模式是局部失败 46.67% (7/15), 局部+远处失败 26.67% (4/15)。**结论:** 局部晚期食管癌患者行 TP 方案诱导化疗+DDP 同期放化疗的毒性可以耐受, 局部失败仍然是主要的失败模式。

关键词 食管肿瘤 放射疗法 三维适形 同期放化疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20130397

The clinical trial of induction chemotherapy with cisplatin and docetaxel followed by radiation concurrent with weekly cisplatin for locally advanced esophageal cancer

Mingzhang ZHENG, Lisheng HUANG, Bohan LIN, Fangcai WU, Chuangzhen CHEN, Tingting ZHUANG, Zhijian CHEN

Correspondence to: Mingzhang ZHENG; E-mail: mzhzhengmd@163.com

Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515031, China

Abstract **Objective:** To assess the safety and efficacy of induction chemotherapy with cisplatin and docetaxel followed by radiation concurrent with weekly cisplatin for unresectable, locally advanced esophageal cancer. **Methods:** Thirty-three patients with T₃N₀M₀ to T₄N₂M₀ thoracic esophageal squamous cell carcinoma without celiac lymph node metastasis were included in the study. They were treated with cisplatin (75 mg/m² d1, d22) and docetaxel (75 mg/m² d1, d22) neoadjuvant chemotherapy followed by three-dimensional conformal radiotherapy (60Gy/30F/6w) concurrent with cisplatin (30 mg/m² d1, 8, 15, 22, 29, 36 from the beginning of radiation). **Results:** Grade 4 hematological toxicities were observed in 13.33% (4/33) of the patients after the neoadjuvant chemotherapy. No grade 3 or above hepatic or renal toxicities were found. During concurrent chemoradiation, the highest grade 3 hematological toxicities were observed in the erythrocyte, granulocyte, and macrophage at 21.21% (7/33), 15.15% (5/33), and 3.01% (1/33), respectively. No grade 2 or above hepatic or renal toxicities were observed. Grade 3 radiation esophagitis was observed in 9.1% (3/33) of the patients, whereas grade 3 and above radiation esophagitis or grade 1 and above acute radiation pneumonitis did not occur. The evaluation results after treatment completion were 84.85% (28/33), 12.12% (4/33), and 3.03% (1/33) for CR+PR, SD, and PD, respectively. Two months after treatment completion, the results changed to 75.76% (25/33), 9.10% (3/33), and 15.15% (5/33), respectively. Overall, 15 patients died. The one-year survival rate was 66.4%. Local failure was approximately 46.67% (7/15), whereas the local+distant failure was approximately 26.67% (4/15). Therefore, local failure is the main pattern of failure in esophageal cancer. **Conclusion:** The results indicate that neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and docetaxel followed by radiotherapy concurrent with weekly cisplatin for locally advanced esophageal cancer is safe. Local failure remains the main pattern of failure in esophageal cancer.

Keywords: esophageal cancer, radiotherapy, three-dimensional conformal radiotherapy, concurrent chemotherapy

对于不能手术的晚期食管癌, 放射治疗是主要的
治疗手段。北美地区晚期食管癌的标准治疗方案

是放疗剂量为 50.4 Gy, 同期 PF 方案化疗 2 个疗程, 再
加 PF 方案辅助化疗 2 个疗程。在我国及亚洲地区,

作者单位: 汕头大学医学院附属肿瘤医院 (广东省汕头市 515031)

通信作者: 郑明章 mzhzhengmd@163.com

放疗剂量一般达到60 Gy以上,即使同期化疗也要达到该剂量。随着技术的进步和综合治疗的应用,现在晚期食管放疗的5年生存率已经达到25%以上^[1],但局部未控或复发仍然是治疗失败的主要因素,继续提高治疗强度或改变综合治疗方案是巩固疗效的可能途径。同期化放疗后加辅助化疗患者的依从性和耐受性差,在鼻咽癌、肺癌的经验也提示辅助化疗未能明显提高生存率^[2-3]。

诱导化疗后加同期放化疗有更好的耐受性和依从性,在肺癌中也得到证实^[4],行多西他赛+顺铂诱导化疗后,每周多西他赛同期放化疗较单纯放疗有较好的反应率^[5]。诱导化疗后肿瘤体积缩小也有利于放疗时正常组织的保护。食管癌术前放化疗的Ⅱ期临床研究提示多西他赛+DDP同期放化疗有25%的病理完全缓解率^[6],而伊立替康+DDP术前放化疗只有16%的病理完全缓解率^[7]。因此本研究设计了该Ⅱ期临床研究,目的是评价多西他赛+DDP诱导化疗后,同期DDP每周化疗+放疗的治疗毒性、耐受性和治疗有效性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

病理确诊的首治胸段食管鳞癌患者,年龄18~65岁,中位年龄57(45~65)岁。根据非手术治疗食管癌的临床分期^[8]分为T₃N₀~T₄N₀₋₂期(临床Ⅱ~Ⅲ期),无腹部淋巴结转移及远处转移。患者签署知情同意书。计划综合研究病例40例,因征集速度过缓,完成36例后提前结束研究。

1.2 方法

1.2.1 诱导化疗 多西他赛(艾素)75 mg/m²,DDP 75 mg/m²,第1天和第22天用药。

1.2.2 放疗 第43天开始放疗,采用三维适形放疗,详细方法见本院既往报道方法^[1]。靶区定义:GTV包括原发食管肿瘤和转移淋巴结。CTV:食管GTV前后左右外扩5~8 mm、上下包括3cm正常食管;淋巴结前后左右扩5~8 mm、上下外扩10~20 mm。PTV在CTV基础上外扩5~8 mm。PTV剂量60 Gy,2 Gy/次,5次/周。

1.2.3 同期化疗 DDP 30 mg/m²,1次/周,开始放疗的第1、8、15、22、29、36天给药。

1.2.4 毒性评估及方案调整 药物毒性评估参照CTCAE V3.0标准。放疗毒性评估参照RTOG急性放射损伤标准。诱导化疗期间,Ⅰ级血液学毒性:100%剂量,预防使用粒细胞刺激因子。Ⅱ、Ⅲ级血液学毒性:粒细胞刺激因子支持,超过1周化疗剂量降低25%。Ⅳ级血液学毒性:停止化疗。放疗同期DDP用量调整:Ⅰ级毒性:100%剂量。Ⅱ级毒性:推迟至Ⅰ度

或正常,超过1周剂量降低25%。Ⅲ级毒性:推迟至小于Ⅱ级并降低25%。Ⅳ级毒性:停药。

治疗中出现Ⅲ级以上放疗相关急性毒性(食管炎或肺炎),积极对症处理暂停放疗,症状低于Ⅲ级后恢复放疗。出现Ⅳ级放疗相关毒性反应,终止治疗。出现Ⅳ级血液学毒性,暂停放疗,积极处理(包括造血刺激因子支持),恢复至低于Ⅲ级后恢复放疗。治疗期间,患者要求退出,或者主治医师认为不合适继续该方案治疗,则可以退出。

1.2.5 化放疗后临床疗效评价标准 CR:所有目标病灶消失,食管吞钡X线示病灶消失,食管壁柔软,钡剂通过顺利,胸部CT扫描食管壁无明显增厚,管壁厚度<5 mm,原肿大淋巴结消失,无新病灶出现,并维持4周以上;PR:根据食管吞钡X线、胸部CT扫描测得所有基线目标病灶最长径总和减少≥30%,并维持4周以上;SD:根据食管吞钡X线、胸部CT扫描测得所有基线目标病灶减少未达PR,或增大未达PD;PD:根据食管吞钡X线、胸部CT扫描测得所有基线目标病灶最长径总和增大≥20%,或出现一个或多个新病灶。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,用Kaplan-Meier法统计生存率。

2 结果

从2009年10月至2011年4月共完成病例36例,一般临床资料见表1。

表1 36例患者一般临床资料

Table 1 Patient characteristics

Characteristics		No.
Sex	Male	25
	Female	11
Stage	Ⅱ	9
	Ⅲ	27
Pathological type	Squamous carcinoma	36
	adenocarcinoma	0

共4例未完成第二周期诱导化疗。1例为诱导化疗一周期后拒绝进一步治疗,1例是化疗间歇期自杀死亡,2例是因药物不良反应未完成第二周期诱导化疗。12例未能完成同期6次/周DDP化疗,原因是骨髓毒性6例,黏膜反应2例,肝脏毒性2例,营养不良2例。按计划完成全部同期化疗为64.7%(22/34)。

1例放疗40 Gy后梗阻症状无缓解,拒绝继续放疗,其他患者完成全部放疗。除去2例未进行放疗者,1例是颈段食管癌侵犯下咽者不符合入组条件,可进行评价为33例。实际按计划完成放疗97%(32/33)。

全部治疗结束评价:CR 6例,PR 22例,SD 4例,PD 1例(肺转移)。并发症:食管气管瘘1例。2个月后评价:CR 7例(21.21%),PR 18例(54.55%),SD 3例(9.10%),PD 5例(15.15%)。诱导化疗Ⅳ级骨髓毒性为13.33%(4/36),无Ⅲ级或以上的肝、肾、胃肠毒性。同期放化疗骨髓毒性最高为Ⅲ级,红细胞、粒细胞、血小板Ⅲ级不良反应分别为21.21%(7/33)、15.15%(5/33)、3.03%(1/33),无Ⅱ级以上的肝肾毒性。Ⅲ级放射性食管炎为9.10%(3/33),未发现Ⅲ级以上的放

射性食管炎及Ⅰ级以上的急性放射性肺炎。其他不良反应:脱发30例,乏力22例,发热2例,静脉炎3例,便秘1例(表2,3)。

至末次随访,全组已经有15例死亡,死于局部失败46.67%(7/15),死于局部+远处同时失败26.67%(4/15),死于远处转移20.00%(3/15),死于食管气管瘘所致肺炎6.67%(1/15)。

本组患者1年生存率66.4%,95%可信区间17.367~26.143。生存曲线见图1。

表2 33例食管癌患者诱导化疗的毒性

Table 2 Toxicities of neoadjuvant chemotherapy

Grades	Myelotoxicity			Hepatotoxicity	Nephrotoxicity	Gastrointestinal toxicity
	Hemoglobin	Neutrophils	Platelets			
0	26	13	33	30	32	10
I	3	3	0	2	1	14
II	2	7	0	1	0	9
III	2	6	0	0	0	0
IV	0	4	0	0	0	0

表3 33例食管癌患者同期放化疗的毒性

Table 3 Toxicities of concurrent chemotherapy

Grades	Myelotoxicity			Hepato-toxicity	Nephro-toxicity	Gastrointestinal toxicity	Radiation esophagitis	Radiation pneumonitis
	Hemoglobin	Neutrophils	Platelets					
0	11	5	26	31	28	13	7	19
I	8	14	5	1	5	18	14	14
II	7	9	1	1	0	2	9	0
III	7	5	1	0	0	0	3	0
IV	0	0	0	0	0	0	0	0

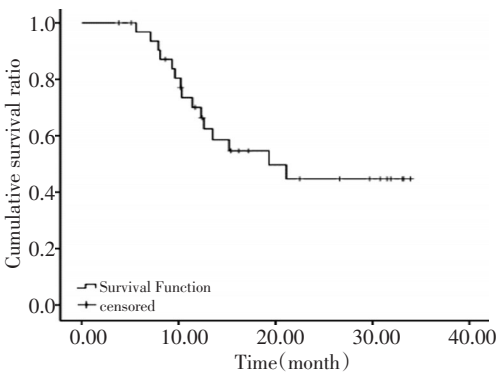


图1 33例食管癌患者生存曲线

Figure 1 Survival function

3 讨论

鉴于 RTOG9405 研究提示进一步提高放疗的剂量难以继续提高疗效^[9],国内 80 年代河北肿瘤医院的研究显示 50 Gy 和 70 Gy 的疗效相同。在保持现有放疗剂量的同时提高化疗的强度或改变化放疗组合方式是提高食管癌放疗疗效的另一途径。目前放疗

和化疗结合有四种形式,即化疗+放疗的序贯治疗;同期放化疗;同期放化疗+辅助化疗;诱导化疗+同期放化疗。第一种形式毒性小,依从性好,化疗减少了肿瘤负荷,减少放射体积,进而提高放疗疗效,提高肿瘤控制,但延长了治疗时间,不能达到最大杀瘤效应。第二种方式可达最大杀瘤效应,但增加了毒性,耐受性差。第三种形式不但延长了治疗时间,且辅助化疗缺少了协同作用,主要潜在益处是控制远处转移病灶,对于 70%患者治疗后局部失败的食管癌这种组合显然不合适。第四种方式最大限度提高了治疗强度,亦增加了治疗毒性。如何将化疗、放疗有机结合起来,既提高疗效,又将毒性控制在可耐受范围,多种肿瘤治疗的经验是辅助化疗疗效不肯定;化放疗序贯或同期放化疗优于单纯放疗;同期放化疗的疗效又优于化放疗序贯。基于以上思路,本研究设计了多西他赛+DDP 的 TP 方案诱导化疗 2 个疗程后放疗加每周 DDP 同期化疗的治疗方案。

在药物方面,已经证实TP方案对多种肿瘤的疗效优于DDP+5-FU的PF方案(如非小细胞肺癌、头颈肿瘤)。有研究发现含紫杉类药物方案用于食管癌同期放化疗较PF方案有较高的病理完全缓解率(41% vs. 30%)和局部无进展生存率(64% vs. 25%)^[10],中山大学用放疗联合同期多西紫杉醇和顺铂化疗治疗不能手术的食管癌有较高的局控率,1年和3年的局部无进展生存率为73%和60%^[11]。

病理TNM分期是食管癌分期的“金标准”,但仅适应于手术患者,对于临床上占据多数的非手术患者,因缺乏实体标本而无法进行准确的TNM分期,目前无食管癌非手术分期的统一标准,因此采用了2009年11月在石家庄召开的第五届全国食管癌放疗研讨会上通过的“非手术治疗食管癌的临床分期标准”。

RTOG 8501经典研究中因治疗毒性只有约68%完成原计划治疗^[12],本研究虽然只有66.67%(22/33)完成同时6次/周DDP化疗,但是97.0%(32/33)无中断、无延期完成放疗,3例Ⅲ级放射性食管炎给予激素及消炎药后第2天症状即有缓解,故未延迟放疗。未完成放疗1例不是由于治疗毒性引起。同期每周化疗完成率不高,是因为要保证在食管癌非手术放疗中处于更主要地位的方法放疗得以按时完成,而严格控制化疗毒性所致。

在胸部肿瘤放疗中,肺是一个需要小心的剂量限制器官,通常将肺的限制剂量设定在V20<30%来控制急性放射性肺炎。在食管癌中很难控制肺V20<30%。对于无合并肺部疾患的患者,肺的限制剂量应该适当提高。王谨等^[13]建议从MLD、V20、V30选择1、2种,V40、V50选择1种用于预测急性放射性肺炎和优化计划。

通过先行2个周期诱导化疗,缩小了GTV,显然可以减少肺的照射。遗憾的是,诱导化疗前的CT图像不能导入本院的放射治疗计划系统,不能用该系统测出诱导化疗前的GTV大小,从而无法给出诱导化疗后GTV减少的数值。

本研究为小样本的Ⅱ期临床研究,不良反应完全可以耐受,近期疗效与放疗联合同期多西紫杉醇和顺铂化疗治疗不能手术的食管癌^[3]相似,需要Ⅲ期的临床研究来继续验证该治疗方法的疗效。

参考文献

- 1 Chen CZ, Chen JZ, Li DR, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for patients with esophageal cancer following radiotherapy[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(10):1639-1644.

- 2 Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2):163-171.
- 3 Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U. S. Oncology[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(35):5755-5760.
- 4 Tawfik HA, Taha Ael-H, Attia GA. Induction docetaxel and cisplatin followed by weekly docetaxel and cisplatin with concurrent radiotherapy in locally advanced stage III non small cell lung cancer (LA-NSCLC)—a phase II study[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2007, 19(1):15-20.
- 5 Scagliotti GV, Szczesna A, Ramlau R, et al. Docetaxel-based induction therapy prior to radiotherapy with or without docetaxel for non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 94(10):1375-1382.
- 6 Lin CC, Hsu CH, Cheng JC, et al. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer[J]. Ann Oncol, 2007, 18: 93-98.
- 7 Knox J, Wong R, Visbal AL. Phase 2 trial of preoperative irinotecan plus cisplatin and conformal radiotherapy, followed by surgery for esophageal cancer[J]. Cancer, 116(17):4023-4032.
- 8 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组.非手术治疗食管癌的临床分期标准[J].中华放射肿瘤学杂志,2010,19(3):179-180.
- 9 Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5):1167-1174.
- 10 Hsu FM, Chengl JC, Lin CC, et al. Esophageal squamous cell carcinoma treated by definitive or neoadjuvant chemoradiotherapy with or without paclitaxel[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66 suppl 3:278.
- 11 李巧巧,胡永红,刘孟忠,等.放疗同期多西紫杉醇和顺铂化疗不能手术食管癌的疗效观察[J].中华放射肿瘤学杂志,2009,18(5):375-378.
- 12 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.
- 13 王 谨,庄婷婷,何智纯,等.非小细胞肺癌同期放化疗后急性放射性肺炎的预测因素[J].中华放射肿瘤学杂志,2012,21(4):326-329.

(2013-03-11收稿)

(2013-04-09修回)

(本文编辑:杨红欣)