

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.34.028

术后放化疗对淋巴结阳性食管鳞癌患者的临床意义*

刘玉辉 马楠 陈晓夏 徐龙 刘兆喆 谢晓冬[△]

(沈阳军区总医院肿瘤科 辽宁 沈阳 110016)

摘要 目的:探讨术后放化疗在治疗淋巴结阳性食管鳞癌中的毒副作用、临床预后及可能影响因素。**方法:**选择淋巴结阳性食管鳞癌患者为研究对象,纳入研究患者共计 64 例,术后放疗剂量为 50 Gy,化疗方案为顺铂联合紫杉醇(21 d 方案),观察并记录患者不良反应情况,分析患者 3 年无瘤生存情况,并进一步探讨可能影响预后的相关因素。**结果:**患者出现骨髓抑制(白细胞下降),其中 I / II 度骨髓抑制 39 例(61.0%),III / IV 度骨髓抑制 19 例(29.7%);胃肠道反应 I / II 度 15 例(23.4%),III / IV 度 6 例(9.4%);无肝肾功能障碍或明显过敏反应;I / II 度放射性食管炎和放射性气管炎分别为 18 例(28.1%)和 14 例(21.9%),晚期肺损伤 III / IV 度 2 例(3.1%)。64 例患者的 3 年无瘤生存期为 28.8 个月,无瘤生存率为 46.9%。本研究未发现明显影响术后放化疗治疗淋巴结阳性食管鳞癌患者预后的相关因素($P>0.05$)。**结论:**淋巴结阳性食管鳞癌患者术后放化疗的不良反应主要为白细胞下降、胃肠道反应和放射性损伤等,患者均可耐受,且 3 年无瘤生存显著改善,可用于淋巴结阳性食管鳞癌患者治疗。

关键词:食管鳞癌;淋巴结阳性;术后放化疗

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)34-6705-03

Clinical Significance of Postoperative Radiation and Chemotherapy in Patients with Esophageal Squamous Carcinoma Positive-Lymph Node*

LIU Yu-hui, MA Nan, CHEN Xiao-xia, XU Long, LIU Zhao-zhe, XIE Xiao-dong[△]

(Oncology Department, General Hospital of Shenyang military command, Shenyang, Liaoning, 110016, China)

ABSTRACT Objective: To explore the side effects, clinical outcomes and possible influencing factors of postoperative chemoradiotherapy in treatment of lymph node positive esophageal squamous cell carcinomas. **Methods:** As research objects, the selected lymph node positive esophageal squamous carcinoma patients, in a total of 64 cases of patients, were given the postoperative radiotherapy dose of 50 Gy and chemotherapy regimens for cisplatin plus paclitaxel (21 d scheme), and to observe and record adverse reactions, 3 year disease-free survival in patients and further exploring the related factors affecting the prognosis. **Results:** Patients performed with bone marrow suppression (a decrease in white blood cells), including 39 cases (61.0%) of I / II and 19 cases (29.7%) of III / IV degree of bone marrow inhibition; 15 cases (23.4%) of gastrointestinal reaction I / II degree, 6 cases (9.4%) of III / IV degrees; without liver and kidney dysfunction or significant allergic reaction; 18 cases (28.1%) and 14 cases (21.9%) respectively of I / II degree of radioactive esophagitis and bronchitis, late lung injury III / IV degree in 2 cases (3.1%). Disease-free lifetime of 3 years in 64 cases was 28.8 months, and disease-free survival rate was 46.9%. The present study found no significant postoperative chemoradiotherapy treatment factors in relative to the prognosis of patients with lymph node positive esophageal squamous carcinoma ($P>0.05$). **Conclusion:** Postoperative chemoradiotherapy in lymph node positive esophageal squamous carcinoma patients had adverse reactions tolerated mainly for white blood cells decline, gastrointestinal reaction and radiation damage, and improved the 3-year disease-free survival of patients, can be used in treating patients with lymph node positive esophageal squamous carcinoma.

Key words: Esophageal squamous carcinoma; Positive lymph node; Postoperative chemoradiotherapy

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)34-6705-03

前言

在我国食管癌是常见恶性肿瘤,居恶性肿瘤死亡第四位,鳞癌是其主要病理类型,且绝大多数发生于胸段食管^[1]。手术依然是食管癌首选治疗方式,但术后的复发和转移是其治疗失败主要原因^[2]。目前认为术后放化疗能有效降低食管癌复发或转移,并可能提高总体生存率^[3-6]。但目前对于淋巴结阳性食管鳞

癌患者术后放化疗的临床疗效鲜有报道^[3,7],本研究回顾了本院既往收治的 64 例淋巴结阳性胸段食管鳞癌患者术后放化疗的不良反应及其临床疗效,以期获得有价值的淋巴结阳性患者临床治疗相关理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

* 基金项目:2012 年辽宁省科技攻关计划课题(2012225019)

作者简介:刘玉辉(1973-),男,博士,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤

[△]通讯作者:谢晓冬,电话:13309888150

(收稿日期:2014-04-19 接受日期:2014-05-15)

研究对象为本院 2008 年 1 月至 2011 年 4 月期间收治的 64 例淋巴结阳性食管鳞癌患者,均经术后病理检查明确诊断,由于胸段食管鳞癌占发病绝大多数,故本研究已将颈段食管癌患者排除。具体纳入标准为:在我院进行首次治疗,且已行根治性胸段食管鳞癌切除和三野淋巴结清扫术,清除淋巴结数 ≥ 10 个;患者均未进行术前放化疗或其他任何肿瘤治疗;无远隔转移出现;入组患者心肺功能和肾功能无明显异常;KPS 评分在 60-80 分之间。其中男性 51 例,女性 13 例;平均年龄 55.1 ± 12.4 岁;胸上段 10 例,胸中段 49 例,胸下段 5 例;II B 期 4 例,III 期 13 例,IV A 期 25 例,IV B 期 22 例。所有入组患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方式

1.2.1 手术 本研究所有患者均行加三野淋巴结清扫的胸段食管鳞癌根治术^[8],待患者术后恢复良好后给予术后辅助治疗。

1.2.2 放疗 术后放疗采用“T”型野进行照射,范围为双侧锁骨上区、中上纵隔淋巴结引流区,以及原食管鳞癌病灶区,平均放疗剂量为 50 Gy,每天 2 Gy,每周 5 次,大约 5 周完成放射治疗^[9]。

1.2.3 化疗 化疗方案^[10]为静脉滴注顺铂 80 mg/m²,第 1 至 3 天给药;静脉滴注紫杉醇 135 mg/m²,第 1 天给药。在紫杉醇给药前口服地塞米松 10 mg,静脉滴注 >3 h 时需用心电监护,常规给予胃复安等止吐,并进行升白等支持对症治疗,21 d 化疗方案。于术后约 4 周开始化疗,放疗在第 1 个周期化疗结束后开始。

1.3 毒副反应观察

仔细观察和记录患者治疗毒副反应情况,化疗不良反应参照 CTC 2.0 标准进行评定^[11],放疗不良反应参照 RTOG/E-ORTC 标准进行评定^[12],参评率达 100%,无失评出现。

1.4 随访分析

本研究对 64 例患者进行为期 3 年的随访记录,无失访出现,随访率达 100%,随访方式主要为门诊与电话,随访内容包括放疗后晚期反应,转移或复发,以及患者死亡情况。

1.5 统计学处理

本研究采用 SPSS 11.5 统计学软件进行分析,患者无瘤生

存率和生存期计算用 Kaplan-Meier 法进行,预后影响因素采用 Cox 生存风险模型分析, $P < 0.05$ 的差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 毒副反应

患者骨髓抑制最为常见,且主要为白细胞减少,有 58 例(90.6%)患者出现,其中有 I/II 度骨髓抑制 39 例(61.0%),III/IV 度骨髓抑制 19 例(29.7%),并且常在化疗开始后一周左右出现,通常患者在应用重组人粒细胞集落刺激因子后恢复正常;胃肠道反应也较常见,共 21 例(32.8%)出现,其中 I/II 度胃肠道反应 15 例(23.4%),III 度 6 例(9.4%),无 IV 度胃肠道反应出现;无明显肾功能异常;均未见严重过敏反应出现;放射性食管炎和放射性气管炎 I/II 度发生情况分别为 18 例(28.1%)和 14 例(21.9%);晚期放疗不良反应主要表现为放射性肺损伤,有 2 例出现 III 度以上肺损伤(3.1%),均未见消化道出血或穿孔等严重不良反应。

2.2 无瘤生存情况

所有患者均可耐受术后放化疗,且经对症处理后均顺利完成治疗。将肿瘤复发、转移及患者死亡定义为生存终点事件,经生存分析后示患者 3 年无瘤生存率为 46.9%,3 年无瘤生存期约为 28.8 个月,64 例患者的 3 年无瘤生存曲线详见图 1。

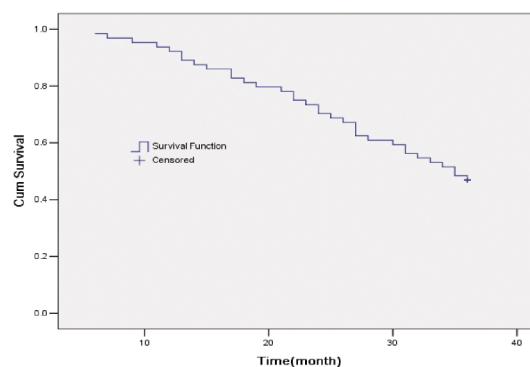


图 1 64 例无瘤患者的 3 年生存曲线

Fig. 1 Disease-free survival curves of 3 years in 64 patients

表 1 64 例患者预后影响因素的 Cox 分析

Table 1 Cox analysis of influencing factors in prognosis of 64 patients

Variable	Beta	Waldx ²	P	RR	RR 95%CI
Age	-0.126	0.251	0.781	0.631	0.366-3.346
Sex	-0.442	0.312	0.499	0.472	0.283-4.152
Tumor site	-0.641	0.294	0.313	0.413	0.081-3.511
TNM-staging	-1.460	3.211	0.077	1.085	0.448-2.417

2.3 归因分析

为进一步寻找可能影响淋巴结阳性食管鳞癌患者术后放化疗预后的因素,本研究对 64 例患者的 3 年无瘤生存时间、生存结局及其影响因素(年龄、性别、肿瘤部位和 TNM 分期)进行了 Cox 生存风险模型分析,结果如表 1 所示,患者的 3 年临床预后(无瘤生存)未见与人口统计学和临床参数等因素相关($P > 0.05$)。

3 讨论

在临床诊治过程中,由于食管癌患者早期无明显临床症状或体征,常常在临床诊断时已被确诊为中晚期,伴有淋巴结转

移,淋巴结阳性食管鳞癌患者占大多数,而术后放化疗是已被证实的治疗食管癌有效治疗方式^[13-16]。因此,本研究旨在探讨和明确术后放化疗治疗方式在淋巴结阳性患者中的治疗意义。

目前认为,紫杉醇联合顺铂的化疗方案并同步给予放疗,治疗有效率高,黏膜反应较轻,患者耐受可且依从性好,已逐步取代氟尿嘧啶联合顺铂的同步放疗方式,成为非手术,甚至术后中晚期食管癌患者的一线治疗方案^[17-19]。由于食管癌淋巴结清扫根治术的手术创伤大,如果再辅助性给予术后放化疗,可能机体损伤较大,所以掌握治疗中的不良反应具有重要的临床意义。

紫杉醇联合顺铂化疗的主要不良反应为白细胞下降、胃肠

道反应和肝肾功能损害等^[17-19],所有患者能否有效度过化疗毒副作用成为顺利完成治疗方案的关键。本研究总体出现白细胞减少达 90.6%,其中Ⅲ/Ⅳ级患者占到 29.7%,且以第一周期后逐渐趋于明显,所以建议常规预防性给予粒细胞集落刺激因子进行升白处理,而对于出现较重骨髓抑制的患者,则需预防性抗感染治疗,并予床边的消毒隔离处理。本研究胃肠道反应较轻,无重度不良反应出现,这可能与预防性给予 5-羟色胺受体拮抗剂止吐、地塞米松及胃复安等有关。本研究也未出现明显肝肾功能异常和严重过敏反应,这可能与预防性给予保护肝肾的支持药物和抗过敏处理相关。本研究的放射性食管炎和气管炎患者一般在使用激素等对症处理后均能有效缓解,少见晚期肺损伤。

本研究对 64 例患者的术后放化疗毒副作用的观察总体显示,患者虽然出现了不同程度的骨髓抑制、消化道反应和放射性损伤,但均未见严重治疗不良反应出现,且患者在经对症或支持治疗处理后均可顺利完成治疗方案。再有,在一项临床研究^[9]中显示,淋巴结阳性食管癌患者术后给予放疗联合紫杉醇加顺铂的辅助化疗较单纯术后放疗能显著提高其生存率和降低复发率。在本研究中也发现,64 例纳入研究患者 3 年无瘤生存率达 46.9%,3 年无瘤生存期约为 28.8 个月,这一结果也与其他临床研究基本一致^[20],且较单纯手术组的生存情况明显改善。本研究在进一步归因分析中并未找到可能显著影响术后放化疗淋巴结阳性患者预后的因素。

综上所述,淋巴结阳性胸段食管鳞癌患者术后放化疗的主要不良反应为白细胞下降、胃肠道反应和放射性损伤等,且发现此辅助治疗方案可能获得较好的临床疗效,但尚需进一步多中心、大样本的长期随访比较研究证实。

参考文献(References)

- [1] 郭梅,赵一电,杨海军,等.食管肿瘤 5406 例临床病理特点对比分析[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(1): 54-56
Guo Mei, Zhao Yi-dian, Yang Hai-jun, et al. Analysis of clinicopathological characteristics for 5 406 cases of esophageal neoplasm [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008, 15(1): 54-56
- [2] Nakagawa S, Kanda T, Kosugi S, et al. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after extended radical esophagectomy with three-field lymphadenectomy [J]. J Am Coll Surg, 2004, 198(2): 205-211
- [3] 陈俊强,潘建基,李建成,等.淋巴结阳性胸段食管鳞癌术后放化疗临床研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2011,20(4): 287-290
Chen Jun-qiang, Pan Jian-ji, Li Jian-cheng, et al. Positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma lymphatic chemotherapy after clinical study of [J]. Chinese Journal of radiation oncology, 2011, 20(4): 287-290
- [4] Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 126(5): 1590-1596
- [5] Bedard EL, Incullet RI, Malthaner RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma[J]. Cancer, 2001, 91(12): 2423-2430
- [6] Li Y, Guo H, Dong D, et al. Expression and prognostic relevance of cyclophilin A and matrix metalloproteinase 9 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Diagn Pathol, 2013, 18,8:207
- [7] Xu Y, Liu J, Du X, et al. Prognostic impact of postoperative radiation in patients undergoing radical esophagectomy for pathologic lymph node positive esophageal cancer[J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 116
- [8] Chen J, Liu S, Pan J, et al. The pattern and prevalence of lymphatic spread in thoracic oesophageal squamous cell carcinoma [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 36(3): 480-486
- [9] Chen J, Zhu J, Pan J, et al. Postoperative radiotherapy improved survival of poor prognostic squamous cell carcinoma esophagus [J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(2): 435-442
- [10] Liu Y, Chen J, Shao N, et al. Clinical value of hematologic test in predicting tumor response to neoadjuvant chemotherapy with esophagealsquamous cell carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1): 43
- [11] 陈俊强,潘建基,刘健,等.食管鳞癌根治术后放化疗的不良反应观察及对策[J].中国癌症杂志,2012,22(8): 605-608
Chen Jun-qiang, Pan Jian-ji, Liu Jian, et al. Observation and the adverse reaction of chemotherapy and the Countermeasures after radical resection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. China Oncology, 2012, 22(8): 605-608
- [12] Liu H1, Wang Q, Jia X, et al. Early-stage esophageal squamous cell carcinoma treated with californium-252 neutron brachytherapy: clinical report on 16 cases[J]. Tumori, 2013, 99(2): 172-175
- [13] Lu JC, Tao H, Chen ZZ, et al. Prognostic factors of radiotherapy in patients with node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma after radical surgery [J]. Dis Esophagus, 2009, 22(6): 490-495
- [14] Hurmuzlu M, Øvrebø K, Monge OR, et al. High-dose chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone in esophageal cancer: a retrospective cohort study [J]. World J Surg Oncol, 2010, 8: 46
- [15] Daiko H, Hayashi R, Sakuraba M, et al. A pilot study of post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the cervical esophagus[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(4): 508-513
- [16] Shimada H, Kitabayashi H, Nabeya Y, et al. Treatment response and prognosis of patients after recurrence of esophageal cancer [J]. Surgery, 2003, 133(1): 24-31
- [17] Polee MB, Tilanus HW, Eskens FA. Phase II study of neo-adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin given every 2 weeks for patients with a resectable squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Ann Oncol, 2003, 14(8): 1253-1257
- [18] Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma [J]. Cancer, 2003, 98(10): 2177-2183
- [19] Orditur M, Galizia G, Napolitano V, et al. Weekly chemotherapy with cisplatin and paclitaxel and concurrent radiation therapy as preoperative treatment in locally advanced esophageal cancer: a phase II study[J]. Cancer Invest, 2010, 28(8): 820-827
- [20] Hsu PK, Huang CS, Wang BY, et al. Survival Benefits of Postoperative Chemoradiation for Lymph Node-Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. Ann Thorac Surg, 2014, 95(5): 1734-1741