

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.10.026

# 食管癌术后复发患者调强放疗同步化疗 (5-Fu + 奈达铂)的Ⅱ期临床研究

陶 华,孔 诚,陆进成

## Phase Ⅱ Study of Intensity-Modulated Radiotherapy Combined with 5-Fluorouracil and Nedaplatin Chemotherapy in Recurrent Esophageal Carcinoma after Curative Operation

Tao Hua,Kong Cheng,Lu Jincheng

Department of Radiotherapy,Jiangsu Cancer Hospital,Nanjing 210009,China

Corresponding Author:Lu Jincheng,E-mail:lujincheng@msn.com

**Abstract: Objective** To analyze the feasibility and safety of postoperative recurrent esophageal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy combined with 5-Fluorouracil(5-Fu) and nedaplatin chemotherapy. **Methods** Forty-four esophageal carcinoma patients suffered recurrence after their definitive resection in our department from June 2009 to June 2010. Intensity-modulated radiotherapy combined with 5-Fu and nedaplatin chemotherapy was performed in the patients(gross tumor volume,GTV) of IMRT was prescribed to 60 Gy/30f,2.0 Gy/f and 5-Fu and nedaplatin concurrent chemotherapy was used by 5-Fu 750 mg/(m<sup>2</sup> · d),d1~5,nedaplatin 80 mg/(m<sup>2</sup> · d),d1 at week 1 and week 4. The primary endpoint was 1-year survival rate and the second endpoint was toxicity related to the treatment. **Results** The overall response rate (CR + PR) was 86%(38/44). 1- and 2-year overall survival rate was 72.7% and 60%, respectively. 1- and 2-year progression-free survival rate was 63.6% and 36.6%, respectively. Univariate analysis outcome showed that only recurrent site was related with prognosis ( $\chi^2 = 22.848, P = 0.000$ ). All the patients undergone this treatment smoothly. Grade I, II and III leukocytopenia was observed in 16%(7/44),50%(22/44),and 34%(15/44) patients, respectively. Grade I, and II digestive tract toxicity was observed in 45%(20/44),55%(24/44) patients, respectively. Grade I, and II liver/renal toxicity was observed in 77%(34/44),and 23%(10/44) patients, respectively. Over grade 3 digestive tract and liver/renal toxicity were not found. All the toxicities were gone after corresponding therapy. **Conclusion** Concurrent chemotherapy with 5-Fu and nedaplatin plus intensity-modulated radiotherapy is an effective and feasible regimen and would be considered as a better option for postoperative recurrent esophageal carcinoma patients, which could be deserved to be applied to phase III clinical trial.

**Key words:** Esophageal carcinoma; Recurrence; Radiotherapy; Chemotherapy

**摘要:目的** 评价食管癌根治术后复发患者调强放疗同步化疗(5-Fu+奈达铂)的近期疗效和不良反应。**方法** 选取2009年6月—2010年6月44例符合入组条件的食管癌术后复发患者,均采用调强放疗同步化疗(5-Fu+奈达铂)方案进行治疗。调强放疗:GTV给量60 Gy/30 f,2.0 Gy/f;CTV给量54 Gy/30 f,1.8 Gy/f。同步化疗在放疗的第1周和第4周进行,具体为:5-Fu 750 mg/(m<sup>2</sup> · d),d1~5,奈达铂 80 mg/(m<sup>2</sup> · d),d1。主要观察终点是1年生存率,次要观察终点是不良反应。**结果** 全组总有效率为86%(38/44)。1年和2年总生存率分别为72.7%和60%。1年和2年无进展生存率分别为63.6%和36.6%。放化疗期间出现Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ度骨髓抑制的患者分别为16%(7/44)、50%(22/44)和34%(15/44);出现Ⅰ度和Ⅱ度胃肠道反应的患者分别为45%(20/44)、55%(24/44);出现Ⅰ度和Ⅱ度肝/肾功能生化指标异常的患者分别为77%(34/44)、23%(10/44),未发现Ⅲ度及以上胃肠道及肝/肾功能生化指标异常者。所有不良反应经对症处理后均好转,全组患者均顺利完成放化疗计划,无疗程中断或延迟者。

**收稿日期:**2011-11-16;**修回日期:**2012-03-28  
**基金项目:**江苏省肿瘤医院中青年基金资助项目(ZQ200903)  
**作者单位:**210009 南京,江苏省肿瘤医院放疗科  
**通信作者:**陆进成,E-mail:lujincheng@msn.com  
**作者简介:**陶华(1977-),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤的放射治疗工作

**论** 食管癌根治术后复发患者进行调强放疗同步化疗(5-Fu+奈达铂)的近期疗效好,不良反应小,值得进行Ⅲ期临床研究。  
**关键词:**食管癌;复发;放疗;化疗  
**中图分类号:**R735.1 **文献标识码:**A  
**文章编号:**1000-8578(2012)10-1261-04

0 引言

食管癌在世界常见癌症中,其发病率占第八位,死亡率占第六位<sup>[1]</sup>。近年来,食管癌的发病率仍有上升趋势<sup>[2]</sup>。即使进行根治性手术,其 5 年生存率一般不超过 25%<sup>[3]</sup>,而且,超过 50%的食管癌根治术患者会在术后 1 年内复发<sup>[4]</sup>。文献报道,食管癌术后复发患者预后较差,中位生存时间通常小于 1 年<sup>[5]</sup>,该类患者的治疗目前尚无统一标准<sup>[6]</sup>,目前国内大多采用放疗+化疗<sup>[7-8]</sup>。

虽然我们的回顾性研究表明同步放化疗(顺铂+5-Fu)比单纯放疗在生存率上有明显优势,但疗效仍不令人满意<sup>[9]</sup>,1 年和 3 年生存率仅为 62.5%和 10.5%。为寻求更加有效低毒的治疗方案,我们设计了调强放疗同步化疗(奈达铂+5-Fu)的前瞻性Ⅱ期临床试验,以了解该方案对食管癌根治术后复发患者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 入组条件

食管癌根治术后复发的患者,复发证据主要为上消化道造影,颈部+胸部+上腹部 CT 以及食管镜病理检查,其中淋巴结复发的诊断标准为 CT 显示肿大淋巴结短径≥1 cm<sup>[9-10]</sup>;一般状况评估 KPS ≥70 分;血常规、肝肾功能指标未达正常参考值;心电图检查无器质性心脏疾患;签署知情同意书。

1.2 排除标准

根治术前无放化疗史;根治术后至复发前无放化疗史;经 B 型超声,颈部+胸部+上腹部 CT 检查无远处转移。

1.3 疗前一般资料

2009 年 6 月—2010 年 6 月共登记符合入组条件患者 73 例,排除:7 例根治术前有化疗史,15 例根治术后至复发前有化疗史,7 例同时伴有肺、骨转移,最终进入试验的患者共 44 例,其中男 40 例,女 4 例。中位年龄 61 岁,范围 50~76 岁。所有患者均在我院胸外科行食管癌经左胸两野淋巴结清扫根治术,术后病理类型均为鳞癌,根据 2009 年 UICC 分期标准,pT1 有 4 例,pT2 有 11 例,pT3 有 28 例,pT4 有 1 例。pN0 有 30 例,pN1 有 12 例,pN2 有 2 例。Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 30 例,Ⅲ期 10 例,Ⅳ期 1 例。中位复发时间 15 月,范围 2~48 月,复发部位:68%(30/44)患者仅纵隔淋巴结复发,其中 2 区复发 13 例,4 区复发 12 例,7 区复发 5 例;23%(10/44)患者仅吻合口复发;9%(4/44)患者纵隔淋巴结与吻合口同时复发。

1.4 治疗方法

放疗采用调强放疗:患者取仰卧位,真空体膜固定,模拟机下定中心;然后做定位 CT,图像信息传至美国瓦里安 ECLIPSE 精确治疗计划系统;根据 ICRU50 和 ICRU62 号文件勾画靶区,设 GTV 为可见病灶,CTV 为 GTV 外放 1~2 cm,经副主任以上医师确认靶区;最后由副主任以上医师以及高级物理师共同确认治疗计划,要求至少大于 97%体积的处方剂量包含 100%的 GTV,至少大于 95%体积的处方剂量包含 100%的 CTV。GTV 给量 60 Gy/30 f,2.0 Gy/f;CTV 给量 54 Gy/30 f,1.8 Gy/f;危及器官满足 1%脊髓剂量<40 Gy,双肺 V5<50%,V20<26%,V30<20%。由管床医师和物理师共同予患者在模拟机下复核中心后开始执行治疗计划。同步化疗采用 5-Fu+奈达铂,具体为:5-Fu 750 mg/(m<sup>2</sup>·d),d1~5,奈达铂 80 mg/(m<sup>2</sup>·d),d1。化疗在放疗的第 1 周和第 4 周进行。

1.5 评价指标和随访

疗效评价以 WHO 实体瘤总有效率(CR+PR)、1 年总生存率、1 年无进展生存率为评价标准。不良反应按 CTCAE3.0 版为标准。放化疗结束后第 1 月进行第一次随访,以后每 3 月进行一次随访。随访的内容主要包括:体格检查、颈部+胸部+上腹部 CT、腹部 B 型超声、血常规、肝肾功能检查。

1.6 统计学方法

以 SPSS17.0 统计软件包对数据进行处理。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log rank 法进行组间比较。

2 结果

2.1 近期疗效

通过电话及门诊随访记录,随访截至 2011 年 9 月 30 日,随访率为 100%。44 例患者中 16 例死亡,其中死于局部再复发 13 例,死于远处转移 2 例,1 例死于其他。28 例存活,其中带瘤生存 12 例,分别为纵隔淋巴结复发者 10 例,吻合口复发者 2 例,且再次复发均为野内复发。治疗后 CR 有 6 例(13%),PR 32 例(73%),SD 5 例(12%),PD 1 例(2%)。CR+PR 中有 12 例复发,10 例死亡;5 例 SD 均死亡,1 例 PD 死亡。疗后 1 月的总有效率(CR+PR)为 86.4%(38/44)。全组患者 1 年和 2 年总生存率分别为 72.7%和 60%,见图 1。1 年和 2 年无进展生存率分别为 63.6%和 36.6%,见图 2。

2.2 不良反应

放化疗期间患者Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ度骨髓抑制的发生率分别为 16%(7/44)、50%(22/44)和 34%(15/44);Ⅰ度和Ⅱ度胃肠道反应的发生率分别为 45%

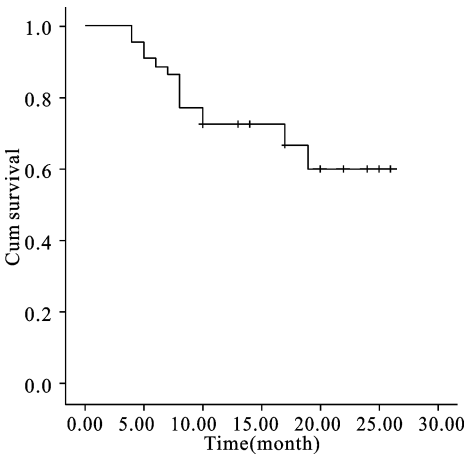


图 1 44 例食管癌术后复发患者调强放疗同步化疗总生存率曲线图

Figure 1 The overall survival rate curve for 44 postoperative recurrent esophageal carcinoma patients after IMRT combined chemotherapy

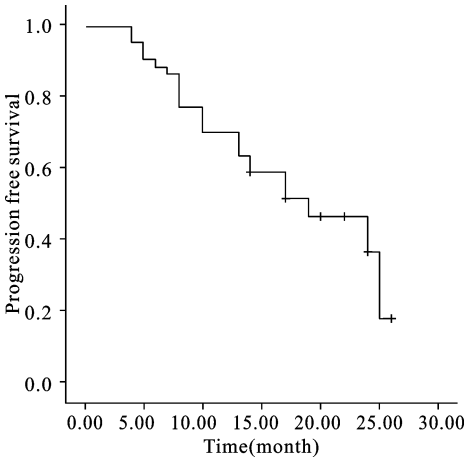


图 2 44 例患者调强放疗同步化疗无进展生存率曲线图

Figure 2 The progression-free survival rate curve for 44 postoperative recurrent esophageal carcinoma patients after IMRT combined chemotherapy

(20/44) 和 55% (24/44); I 度和 II 度肝/肾功能生化指标异常的发生率分别为 77% (34/44) 和 23% (10/44), 未发现 III 度以上胃肠道及肝/肾功能生化指标异常者。所有不良反应经对症处理后均好转, 全组患者均顺利完成放化疗计划, 无疗程中断或延迟者。

3 讨论

食管癌术后复发的治疗效果不佳。由于术后胸腔粘连和器官结构的重建, 如再开胸手术会导致严重的并发症, 因此不建议手术治疗食管癌术后复发患者。Nemoto 等<sup>[11]</sup>曾对食管癌术后复发患者进行

研究, 发现单用放疗中位生存期仅为 7 月, 单用化疗 (以 5-Fu+ 顺铂为化疗方案) 中位生存期仅为 9 月。Raoul 等<sup>[12]</sup>报道食管癌术后复发患者放化疗后 1 年和 3 年生存率分别为 47.1% 和 4.3%。Nishimura 等<sup>[13]</sup>对 18 例食管癌术后复发患者采用放疗 (DT60 Gy) 联合以 5-Fu+ 顺铂为基础的化疗, 2 年生存率为 19%。Lu 等<sup>[9]</sup>回顾性分析了 73 例食管癌术后淋巴结复发患者采用以顺铂和 5-Fu 为基础的同步放化疗与单纯放疗比较, 结果中位生存时间同步放化疗组为 17 月, 单纯放疗组为 9 月, 其 1 年和 3 年生存率分别为 62.5% 和 10.5%, 33.8% 和 0 (P = 0.0049)。急性不良反应在同步放化疗组更为常见, 但晚期不良反应两组差异未发现具有统计学意义, 其结论为同步放化疗对于食管癌根治术后复发患者有效且患者能耐受。以上研究结果的疗效并不能令人满意, 分析原因可能与治疗手段单一或与以顺铂为基础的化疗方案毒性较大有关。

奈达铂是二代铂类, 较一代铂类顺铂有更小的肾毒性, 在预试验和一些临床试验中显示出了与顺铂相似或更好的疗效<sup>[14]</sup>。本组研究中所有患者依从性良好, 无一例因不良反应退组, 所观察到的主要不良反应为骨髓抑制, 对症治疗快捷有效。Nemoto 等<sup>[15]</sup>、Jingu 等<sup>[16]</sup>分别报道了 7 例和 30 例以 5-Fu+ 奈达铂为基础的同步放化疗, 1 年生存率分别为 69% 和 60.6%。而本组研究中, 在以奈达铂为基础的化疗中同步使用调强放疗, 总有效率 (CR+ PR) 为 86%, 1 年总生存率达到 72.7%, 1 年无进展生存率达到 63.6%, 且疗程中未出现因严重放化疗反应中断延迟治疗或退组的情况, 分析原因除调强放疗技术能够使肿瘤靶区在保证所需要的适形度高和剂量分布均匀外, 可最大限度保护正常组织, 从而进一步降低了同步放化疗的不良反应。可能还与调强放疗的勾画范围有关。由于食管癌术后复发的照射范围国内外目前尚无统一观点, 虽然部分学者认为食管癌术后复发应将部分或全纵隔淋巴引流区做为亚临床预防量 50 Gy, 复发部位加量至 60 Gy, 但仅照射复发灶所在区域仍广为接受。理由为临床观察食管癌术后复发再治疗后失败的主要原因仍然是原发病灶, 大野照射必然会造成治疗相关反应的加重, 导致患者耐受性差且并未发现带来近期和远期疗效方面的益处。因此, 本组调强放疗靶区 (GTV) 仅为复发灶, CTV 为 GTV 外放 1~2 cm, 并未进行常规的大野预防照射。同时, 本组研究在放疗过程中加用了化疗, 其目的主要是增强放疗的疗效, 放疗剂量越大肿瘤控制率越高, 但放化疗同时作用也会带来不良反应的增

加,综合文献资料后靶区剂量设为 60 Gy。考虑到本组病例治疗后再次复发的原因可能与靶区剂量有关,因此同步放化疗中增加靶区剂量能否带来治疗益处为下一步研究的内容。

总之,本组前瞻性Ⅱ期临床试验研究结果表明调强放疗同步化疗(5-Fu+奈达铂)近期疗效(1 年生存率 72.7%)好于 5-Fu+顺铂的同步放化疗(1 年生存率平均为 60%),且不良反应未见增加。而是否能够通过增加靶区放疗剂量和化疗药物用量来进一步提高生存率,值得进行Ⅲ期临床研究。

参考文献:

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-49.

[3] Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 349(23): 2241-52.

[4] Abate E, DeMeester SR, Zehetner J, et al. Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing [J]. J Am Coll Surg, 2010, 210(4): 428-35.

[5] Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, et al. Surgical outcomes in esophageal cancer patients with tumor recurrence after curative esophagectomy [J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(5): 802-10.

[6] Wang YX, Zhu SC, Li R, et al. Radiotherapy for postoperative regional recurrence in esophageal carcinoma [J]. Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi, 2005, 14(2): 86-9. [王玉祥, 祝淑钗, 李任, 等. 食管癌术后区域性复发的放疗 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(2): 86-9. ]

[7] Zhang JR, Yang J, Lv Y, et al. Effect of radiotherapy on loco-regional recurrence of esophageal carcinoma after surgery [J]. Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi, 2010, 19(4): 302-5. [张瑾熔, 杨蛟, 吕茵, 等. 91 例术后局部复发转移食管癌放

疗疗效和预后分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(4): 302-5. ]

[8] Jin J, Wang LH, Yin WB, et al. Radiotherap for postoperative anastomosis recurrence in esophageal carcinoma [J]. Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi, 2000, 9(2): 87-9. [金晶, 王绿化, 殷蔚伯, 等. 食管癌根治术后吻合口复发的放疗 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2000, 9(2): 87-9. ]

[9] Lu JC, Kong C, Tao H. Radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for lymph node recurrence after radical surgery of thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(3): 710-4.

[10] Carlisle JG, Quint LE, Francis IR, et al. Recurrent esophageal carcinoma: CT evaluation after esophagectomy [J]. Radiology, 1993, 189(1): 271-5.

[11] Nemoto K, Ariga H, Kakuto Y, et al. Radiation therapy for loco-regionally recurrent esophageal cancer after surgery [J]. Radiother Oncol, 2001, 61(2): 165-8.

[12] Raoul JL, Le Pris   E, Meunier B, et al. Combined radiochemotherapy for postoperative recurrence of oesophageal cancer [J]. Gut, 1995, 37(2): 174-6.

[13] Nishimura Y, Koike R, Nakamatsu K, et al. Concurrent chemoradiotherapy with protracted infusion of 5-Fu and Cisplatin for postoperative recurrent or residual esophageal cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2003, 33(7): 341-5.

[14] Uchida N, Takeda Y, Hojo K, et al. Sequence-dependent antitumour efficacy of combination chemotherapy of nedaplatin, a novel platinum complex, with 5-fluorouracil in an in vivo murine tumour model [J]. Eur J Cancer, 1998, 34(11): 1796-801.

[15] Nemoto K, Matsushita H, Ogawa Y, et al. Radiation therapy combined with cis-diammine-glycolatoplatinum (Nedaplatin) and 5-fluorouracil for untreated and recurrent esophageal cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26(1): 46-9.

[16] Jingu K, Nemoto K, Matsushita H, et al. Results of radiation therapy combined with nedaplatin (cis-diammine-glycoplatinum and 5-Fluorouracil for postoperative locoregional recurrent esophageal cancer [J]. BMC Cancer, 2006, 6: 50.

[编辑校对: 刘红武]