

doi:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2012. 08. 030

TP 与 PF 方案同期放疗治疗食管癌的疗效对比

鞠文翠,王牧民,黄 静

Comparison on Therapeutic Efficacy of Combined TP or PF with Concurrent Radiotherapy to Advanced Esophageal Carcinoma

Ju Wencui, Wang Mumin, Huang Jing

Department of Radiotherapy, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471009, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic efficacy and adverse reactions of combined Cisplatin and Paclitaxel (TP regimen) or Fluorouracil (PF regimen) with the synchronous radiotherapy to the advanced esophageal carcinoma. **Methods** Seventy-two cases with esophageal carcinoma were randomly assigned in TP regimen and PF regimen groups. All the patients received conventional radiotherapy at a total dose of 60~66 Gy (in 30~33 fractions). In TP regimen group, the patients received intravenous infusion of Paclitaxel (135~165 mg/m²) for 3h on day 1 and DDP (20~30 mg/m² daily) on days 1~3, with every 21 days as one cycle. PF regimen consisted of cisplatin (20~30 mg/m²) on days 1~3 and of continuous intravenous infusion of fluorouracil (500 mg/m²) for 5 days, with every 21 days as one cycle. **Results** No significant differences were found in the survival rates of 1 and 3 years between the TP regimen group (86% and 53%, respectively) and PF regimen group (83% and 50%, respectively) ($\chi^2 = 0.148, P = 0.701$). The same result was also found in the short-term effect. No marked differences of the incidence of all adverse reactions including radiotherapy-induced esophagitis, gastrointestinal reactions and myelosuppression were observed between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with the treatment of esophageal carcinoma using PF regimen, the treatment of esophageal carcinoma using TP regimen shows the closed therapy efficacy and doesn't increase the adverse reactions.

Key words: Advanced esophageal cancer; Concurrent chemoradiotherapy; Complex treatment; PTX

摘 要:目的 观察紫杉醇加顺铂化疗同步放疗与顺铂加氟尿嘧啶化疗同步放疗治疗中晚期食管癌的疗效和不良反应。**方法** 将 72 例食管癌患者随机分成紫杉醇加顺铂化疗(TP 组)同步放疗组和顺铂加氟尿嘧啶化疗(PF 组)同步放疗组各 36 例。TP 组采用紫杉醇:135~165 mg/m², d1, 顺铂:20~30 mg/m², d 1~3, 21 天一个周期, 共 3~4 周期。PF 组采用顺铂:20~30 mg/m², d 1~3, 氟尿嘧啶:500 mg/m², d 1~5, 21 天一个周期, 共 3~4 周期。两组放疗方法相同, 总剂量 GTV: (60~66)Gy/(30~33)F。**结果** 两组近期疗效比较差异无统计学意义($P = 0.691$)。TP 组和 PF 组的 1 年和 3 年生存率:TP 组分别为 86% 和 53%;PF 组分别为 83% 和 50%。两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.148, P = 0.701$)。不良反应的比较差异无统计学意义。**结论** 紫杉醇加顺铂化疗同步放疗与顺铂加氟尿嘧啶化疗同步放疗食管癌相比疗效相当且不增加不良反应。

关键词: 中晚期食管鳞癌; 同期放化疗; 综合治疗; 紫杉醇

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)08-1005-03

0 引言

食管癌同步放化疗中的标准化疗方案为顺铂(DDP)联合氟尿嘧啶(5-Fu)。紫杉醇(PTX)于 20 世纪 90 年代初用于治疗晚期食管癌,被认为是治疗食管癌最有效的药物之一,目前紫杉醇联合顺铂化疗方案已成为食管癌治疗的主流方案。我们对

2006 年 7 月—2008 年 7 月间收治的 72 例初治的中晚期食管鳞癌患者分别采用紫杉醇加顺铂化疗同步放疗与顺铂加氟尿嘧啶化疗同步放疗进行比较,了解紫杉醇联合顺铂化疗同步放疗对食管癌的疗效及不良反应,进一步探讨含紫杉醇化疗方案同期放疗的临床优势及可行性。

1 资料与方法

1.1 临床资料和入组标准

经病理证实为食管鳞癌的初治患者,年龄≤70 岁,卡氏评份≥70 分,能进流质饮食;食管病灶长度

收稿日期:2011-09-21;修回日期:2012-01-19
作者单位:471009 河南洛阳,洛阳市中心医院放疗科
作者简介:鞠文翠(1978-),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤的放射治疗工作

≤10 cm,无锁骨上淋巴结转移及远处转移,无食管穿孔前征象。血常规正常,心脏、肝脏、肾脏等脏器功能均正常。将符合入组标准的 72 例患者按抽签法随机分为 TP 组和 PF 组,各 36 例。

两组病例的详细资料如下:TP 组男 23 例,女 13 例,平均年龄 59 岁,食管病变长度≤5 cm 者 12 例,病变直径>5 cm 者 24 例,肿瘤部位颈段 2 例,胸上段 11 例,胸中段 19 例,胸下段 4 例;PF 组男 23 例,女 13 例,平均年龄 57 岁,食管病变长度≤5 cm 者共 10 例,病变长度>5 cm 者共 26 例,肿瘤部位颈段 2 例,胸上段 10 例,胸中段 19 例,胸下段 5 例。两组临床资料具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 放疗方法 真空袋体位固定,行 CT 模拟定位扫描,三维治疗计划系统设计放疗计划,靶区勾画参照食管造影和胃镜结果,大体肿瘤体积(GTV)包括食管肿瘤及阳性淋巴结;临床靶体积(CTV)包括食管肿瘤上下各 3~5 cm 正常食管组织、其余方向 0.8~1.0 cm 正常组织,阳性淋巴结四周外扩 1.0~1.5 cm,同时包括淋巴结转移率相对较高的淋巴引流区;计划靶体积(PTV)为 CTV 外扩 0.5~0.8 cm。总剂量 GTV:60~66 Gy/30~33F、PTV:50~60 Gy/25~30 F。正常组织受照剂量脊髓≤40 Gy;全肺 V₂₀(接受 20 Gy 照射的肺体积占肺总体积百分比)≤30%,V₃₀≤20%。

1.2.2 化疗方法 自放疗开始之日开始行化疗,TP 组:PTX 联合 DDP 化疗:PTX:135~165 mg/m²,d1,DDP:20~30 mg/m²,d1~3,21 天一个周期,应用 PTX 前常规预防过敏处理。PF 组应用 DDP:20~30 mg/m²,d1~3,5-Fu:500 mg/m²,d1~5,21 天为一个周期。

全部患者皆于放化疗结束后 1 月进行了食管钡透检查和胸部 CT 检查,评价疗效。并每周 1 次血常规检查,放化疗前后均进行了肝肾功能检查。

1.3 疗效和不良反应评定标准

按 UICC 近期疗效标准分为 CR、PR、SD、PD 进行评定,以(CR+PR)为有效,治疗结束后 1 月进行评价。生存期指从治疗开始至死亡的时间。完全缓解(CR):X 线食管钡餐造影 X 线征消失,基本恢复正常。CT 无肿瘤存在征象,超过 1 月;部分缓解(PR):X 线食管钡餐造影及 CT 可测量肿瘤缩小 50%以上,无新病灶出现,持续超过 1 月;稳定(SD):X 线食管钡餐造影及 CT 可测量肿瘤缩小不足 50%,肿瘤增大不足 25%,持续超过 1 月;进展(PD):X 线食管钡餐造影及 CT 可测量肿瘤增大 25%以上或有新病灶出现。不良反应评价按 1981 年 WHO 抗癌药物不良反应评价标准。

1.4 统计学方法

所有统计处理使用 SPSS13.0 软件包完成,生存分析采用 Kaplan-Meier 法评估。两组总有效率的比较采用 χ^2 检验,不良反应采用秩和检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

两组 72 例,均完成了 2~4 周期的化疗,平均 3.5 个周期。TP 组的缓解率高于 PF 组的缓解率,但两组总缓解率比较差异无统计学意义($P=0.691$),见表 1。

表 1 TP 和 PF 组近期疗效比较($n=36$)
Table 1 Comparison of the therapeutic efficacy between TP group and PF group($n=36$)

Groups	CR(%)	PR(%)	SD(%)	PD(%)	CR+PR(%)
TP+RT	8(22.2)	25(69.4)	2(5.6)	1(2.8)	33(91.7)
PF+RT	6(16.7)	26(72.2)	4(11.1)	0(0)	32(88.9)

Note: TP; Cisplatin + Paclitaxel; PF; Cisplatin + Fluorouracil; RT; radiotherapy

2.2 远期疗效

病例随访截至 2008 年 7 月 31 日,随访率 100%。1 年和 3 年生存率 TP 组为 86%(31/36)和 53%(19/36);PF 组为 83%(30/36)和 50%(18/36),两组中位生存时间分别为 36 月和 34 月,TP 组有延长生存期的趋势,但两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.148,P=0.701$),见图 1。

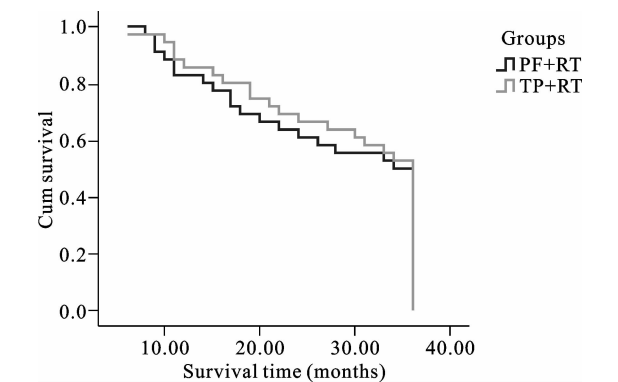


图 1 TP 和 PF 组生存曲线比较
Figure 1 Kaplan-Meier survival curve of TP group and PF group after treatment

2.3 不良反应

两组患者的不良反应以胃肠道反应、骨髓抑制和放射性食管炎为主,多为Ⅰ~Ⅱ度,有部分患者出现Ⅲ~Ⅳ度不良反应。所有出现Ⅲ~Ⅳ度不良反应患者经积极对症支持治疗及适当休息均能恢复正常,并完成 3~4 个周期化疗。TP 组与 PF 组的骨髓抑制、放射性食管炎和胃肠道反应比较差异无统计学意义,见表 2。

表 2 TP 和 PF 组主要不良反应比较 (n = 36)

Table 2 Adverse reactions after concurrent chemoradiotherapy in TP group and PF group (n = 36)

Groups	Gastrointestinal reaction				Myelosuppression				Radiation esophagitis			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
TP + RT	20	8	1	0	6	17	7	1	8	18	3	0
PF + RT	22	7	3	0	8	18	8	0	7	19	4	1
P	0.276				0.256				0.317			

3 讨论

食管癌是局部区域性疾病,又是全身性疾病,尸检证实许多临床上认为局限的食管癌,70%以上有广泛淋巴结转移,50%以上有远处转移,这为同期应用放化疗提供了理论基础^[1]。国内外学者对食管癌同步放化疗与单独手术治疗的效果进行了一些回顾性对照研究^[2,5],结果表明两者的生存率相当。近年来,欧洲两项前瞻性随机分组研究表明,同期放化疗继以手术和单纯同期放化疗之间生存率没有明显差异^[3-4]。

同期放化疗作为非手术适应证局部进展期食管癌标准的综合治疗模式,是由 RTOG85-01 试验确立的^[6],123 名患者被随机分入同期放化疗或单纯放疗组,结果显示同期放化疗组较单纯放疗组中位生存期明显延长(12.5 月 vs. 8.9 月),2 年生存率也显著提高(38% vs. 10%),局部复发和远处转移的发生减少。经长期随访,鳞癌患者的 5 年生存率达到 21%。2008 年 NCCN 指南第 1 版推荐 5-Fu/DDP 方案化疗同期联合放疗治疗食管癌,共识级别为 1 级,在临床治疗中发现这种同期放化疗模式仍存在较大局限性和改进空间,主要表现为治疗后失败模式仍然是局部未控和远处转移。

紫杉醇是新型抗微管药物,通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂,是目前治疗食管癌最有效的药物之一,单药有效率达 32%,联合顺铂的有效率 55%,而且体外实验证明紫杉醇可使细胞中止于对放疗敏感的 G₂ 和 M 期,具有显著的放射增敏作用^[7-8]。本研究使用放疗同期紫杉醇和顺铂对比 PF(顺铂 + 5-Fu)方案治疗局部晚期食管癌,探索提高肿瘤生存率的治疗新方案,结果显示近期总有效率分别为 91.7%和 88.9%(P = 0.691),1 年生存率分别为 86%和 83%,3 年生存率分别为 53%和 50%,TP 方案联合放疗较 PF 方案联合放疗治疗局部晚期食管癌有提高疗效和生存期的趋势,但两者比较差异无统计学意义。

紫杉醇的不良反应主要是过敏、消化道反应和骨髓抑制,通过应用有效的抗过敏药物和止吐药物,TP 组患者未出现过过敏反应而中止化疗的,消化道反应多为可耐受的 I、II 度反应,III 度 1 例,未出现 III 度以上的消化道反应。有 1 例出现 IV 度骨髓

抑制,但经对症治疗后分别完成了 4 周期化疗。TP 方案和 PF 方案联合化疗不良反应比较,差异无统计学意义。

本文结果显示紫杉醇加顺铂化疗同步放疗与顺铂加氟尿嘧啶化疗同步放疗治疗食管癌比较,不良反应、近期疗效和远期生存率均没有显著差别。与以往的研究结果相似此治疗方法并不能显著提高患者的长期生存率,其死亡原因仍是局部复发和远处转移,食管癌长期生存率的提高有赖新的联合治疗方法的研发。

参考文献:

[1] Han QX, Shi XH, Fan KC, et al. Esophageal cancer[M]//Tang ZY. Modern oncology. Shanghai: Shanghai Medical University Press, 1993: 455-84. [韩企夏, 施学辉, 范可成, 等. 食管癌[M]//汤钊猷. 现代肿瘤学. 上海: 上海医科大学出版社, 1993: 455-84.]

[2] Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(2): 425-33.

[3] Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(10): 2310-7.

[4] Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(10): 1160-8.

[5] Chiu PW, Chan AC, Leung SF, et al. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese university research group for esophageal cancer[J]. Gastrointest Surg, 2005, 9(6): 794-802.

[6] Copper 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): 1623-7.

[7] Zhong HJ, Wang JF, Ying JE, et al. Progress of chemotherapy application in comprehensive therapy for esophageal carcinoma[J]. Guo Ji Zhong Liu Xue Za Zhi, 2007, 34(5): 368-71. [钟海均, 王建飞, 应杰儿, 等. 化疗在食管癌综合治疗中的应用进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2007, 34(5): 368-71.]

[8] Zhao BF. Clinical study of paclitaxel in sensitization of radiotherapy on esophageal carcinoma[J]. Zhonghua Fu Bu Ji Bing Za Zhi, 2004, 4(12): 880-3. [赵炳芬. 紫杉醇在食管癌放疗中增敏作用的临床研究[J]. 中华腹部疾病杂志, 2004, 4(12): 880-3.]