

放疗联合培美曲塞、卡铂同期及巩固化疗治疗中晚期食管癌的疗效评价

李丽 王谨 郑远达 喻冰淇 陈建祥

【摘要】目的 评价放疗联合培美曲塞、卡铂同期及巩固化疗治疗中晚期食管癌的有效性及安全性。**方法** 16 例中晚期食管癌患者接受胸部 X 线调强放疗 50~60Gy/5~6 周,同期予培美曲塞(500mg/m²)、卡铂(AUC=5) 化疗,21d 为 1 个周期;放化疗结束后继续原方案巩固化疗 2 个周期。治疗结束后随访 16(13,40)个月,采用实体瘤的疗效评价标准(RECIST1.1)评价疗效,采用常见不良事件评价标准 3.0(CTCAE3.0)评价不良反应。**结果** 16 例患者均完成治疗。完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)15 例;无进展生存(PFS)4 例,病死 12 例(远处转移 8 例、局部进展 3 例、心力衰竭 1 例)。全组患者 1、2 年 PFS 率分别为 44.0%、31.0%,PFS 时间为 9(6,40)个月;1、2 年总生存(OS)率分别为 69.0%、38.0%,OS 时间为 16(10,40)个月。不良反应以 3、4 级中性粒细胞减少为主,在粒细胞-集落刺激因子的支持下均可完成治疗;其次为 2、3 级食管炎。**结论** 放疗联合培美曲塞、卡铂同期及巩固化疗治疗中晚期食管癌疗效可靠,患者耐受性良好。

【关键词】 食管癌 放疗 培美曲塞 卡铂 生存曲线 不良反应

Radiotherapy combined with pemetrexed, carboplatin concurrent and consolidation chemotherapy in patients with unresectable esophageal cancer: a prospective phase II study LI Li, WANG Jin, ZHENG Yuanda, et al. Department of Ultrasonography, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of radiotherapy combined with pemetrexed, carboplatin concurrent and consolidation chemotherapy in patients with unresectable esophageal cancer. **Methods** Sixteen patients with local advanced esophagus carcinoma received 6MV X ray intensity-modulated radiation therapy with a total dose of 60Gy(30 fractions for 6 weeks) from 2009 to 2011. Chemotherapy consisted of pemetrexed 500mg/m² and carboplatin (AUC=5) administered concurrently with radiotherapy and after radiotherapy. Tumor response was evaluated with thoracic CT scans performed 4 weeks after completion of treatment in accordance with RECIST 1.1 criteria. Adverse reaction were evaluated in accordance with CTCAE 3.0. **Results** All 16 patients completed treatment, with 1 case of complete remission (CR) and 15 cases of partial remission(PR). One- and 2-year survival rate was 69% and 38%, and 1- and 2-year progression-free survival(PFS) rate was 44% and 31%, respectively. Twelve patients died, 11 died of cancer, 1 died of other disease, and none died of treatment related toxicities. Seven patients developed grade 3/4 neutrocytopenia, and 7 developed grade 3/4 thrombocytopenia. Grade 3 acute esophagitis and pneumonitis were observed in 4 patients. **Conclusion** For unresectable esophageal cancer, radiotherapy combined with pemetrexed, carboplatin concurrent and consolidation chemotherapy is safe and the short-term outcomes are promising. Further investigations are warranted.

【Key words】 Esophageal cancer Concurrent chemo-radiotherapy Pemetrexed Carboplatin Survival curve Adverse reaction

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.6.2015-1394

作者单位:310022 杭州,浙江省肿瘤医院超声科(李丽,本研究在放疗科轮转期间完成),放疗科(王谨、郑远达、喻冰淇、陈建祥)

通信作者:陈建祥,E-mail:chenjx@zjcc.org.cn

我国是食管癌的高发地区,不少食管癌患者在确诊时已属中晚期,常常不能手术根治。对于不能手术或拒绝手术的食管癌患者,同步放化疗是标准的治疗方法^[1],其中顺铂联合 5-氟尿嘧啶(PF 方案)是最常用的同期化疗方案,但其毒性较大,部分患者不能耐受。目前有研究证实培美曲塞作为一种新型的抗代谢类药物,适用于

非小细胞肺癌、恶性间皮瘤的临床治疗,对食管癌也有一定的疗效^[2-3]。此外,体外实验证实培美曲塞可增强肿瘤细胞对放疗的敏感性^[4];近期临床研究亦表明放疗联合培美曲塞、卡铂同期化疗治疗食管癌具有有效、安全、低毒的优点^[5-6]。因此,我们作了进一步研究,以评价食管癌放疗联合培美曲塞、卡铂同期及巩固化疗治疗中晚期食管癌的有效性及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2009 年 4 月至 2011 年 10 月本院收治的 16 例食管癌患者,其中男 12 例、女 4 例;年龄 42~77 [66.5(57,71)]岁;病灶长度 1.5~12(5.3±3.1)cm;所有患者均无半年内体重下降超过 10%。组织学分类(2002 年 WHO 分类标准):鳞癌 15 例,小细胞癌 1 例;肿瘤分期(2002 年国际抗癌联盟分期标准):Ⅱb 期 8 例,Ⅲ期 6 例,Ⅳa 期 2 例;病变位置:颈段 2 例,胸上段 3 例,胸中段 8 例,胸下段 3 例;入院时美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态评分:0 分 4 例,1 分 8 例,2 分 4 例。入组标准:病理学证实为不可切除的局部晚期食管癌(鳞状细胞癌、腺癌等);ECOG 体力状态评分为 0~2 分;第 1 秒用力呼气量>60.8L;Hb≥100g/L,PLT≥10×10⁹/ml,中性粒细胞绝对计数≥1.5×10⁹/ml;血清肌酐≤1.25 倍的正常值上限值(UNL)或肌酐清除率≥60ml/min;血清胆红素≤1.5 倍的 UNL;AST≤2.5 倍的 UNL,ALT≤2.5 倍的 UNL,ALP≤5 倍的 UNL。排除标准:器官远处转移者;既往患过恶性肿瘤者;有放化疗禁忌证者;既往接受过免疫抑制治疗者;妊娠或哺乳妇女。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)化疗方法:培美曲塞(500mg/m²,21d 为 1 个周期)联合卡铂(AUC=5,21d 为 1 个周期),化疗前 1d 及化疗当天予以水化(培美曲塞用 0.9%氯化钠溶液溶解,卡铂用 5%葡萄糖水溶解)。给药前 7d 肌肉注射维生素 B₁₂ 1 000μg(每 3 个周期 1 次)、每天服用叶酸 400μg,直至化疗结束后 21d。化疗期间预防性应用地塞米松等治疗。同期放化疗结束后休息 1 个月,再应用原方案巩固化疗 2 个周期。(2)放疗:在化疗同一天开始。真空垫或体罩体位固定,增强 CT 模拟定位。制定调强放射治疗计划(IMRT):(a)大体肿瘤体积(GTV):包括原发灶、阳性淋巴结,根据钡餐、CT、内镜、正电子发射型计算机断层显像等检查综合确定;(b)临床靶体积(CTV):在原发灶基础上,上下外扩 3~4cm,包括高危淋巴引流区;(c)计划靶体积(PTV):CTV 外扩 0.8~1cm。采用 95%等

剂量曲线包绕 PTV,用 6MV-X 线直线加速器照射,2Gy/次,1 次/d,每周 5d。PTV 剂量 60Gy,分 30 次给予。对于体质差、预计不能耐受者,PTV 剂量 50.4Gy,分 28 次给予。在满足肺接受≥20Gy 照射剂量的肺体积占双肺总体积的百分比≤30%,平均肺受量≤15Gy,脊髓受照射剂量≤45Gy。

1.2.2 评价标准 治疗结束后随访 16(13,40)个月,采用实体瘤的疗效评价标准(RECIST1.1)评价疗效,评价结果包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、恶化(PD)和稳定(SD)。采用美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院颁布的常见不良反应事件评价标准 3.0(CTCAE3.0)评价不良反应。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料呈偏态分布,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法计算无进展生存(PFS)和总生存(OS),以 PFS 为主要观察终点,不良反应、即时疗效、OS 为次要观察终点。

2 结果

2.1 治疗情况 16 例患者均完成治疗,其中全部患者完成培美曲塞、卡铂同期化疗,13 例患者完成同期放化疗加 2 周期的巩固化疗。PTV 剂量 50.4Gy/28F 1 例、60Gy/30F 15 例。治疗结束时疗效评价结果为 CR 1 例,PR 15 例。

2.2 生存分析 随访期间共有 12 例(75.0%)患者复发,其中局部复发 3 例,远处转移 9 例。生存结局:PFS 4 例,病死 12 例(远处转移 8 例、局部进展 3 例、心力衰竭 1 例)。全组患者 1、2 年 PFS 率分别为 44.0%、31.0%,PFS 时间为 9(6,40)个月,见图 1a;1、2 年 OS 率分别为 69.0%、38.0%,OS 时间为 16(10,40)个月,见图 1b。

2.3 不良反应 不良反应以 3、4 级中性粒细胞减少为主,在粒细胞-集落刺激因子的支持下均可完成治疗;其次为 2、3 级食管炎,见表 1。

3 讨论

基于美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)8501、法国消化肿瘤联盟(FFCD)9102 等研究结果^[7-8],对不可手术或拒绝手术的局部晚期食管癌患者,同期放化疗是标准治疗方法。以上研究采用放疗联合 PF 方案同期化疗,虽然患者的生存期明显延长,但不良反应较为严重。在 RTOG8501 研究中,同期放化疗组中有 64%的患者出现 3 级以上的不良反应,8%出现 4 级以上的不良反应^[8]。此外,有报道放疗联合 PF 方案同期化疗导致超过 90%的患者出现≥3 级的不良反应,其中约 7%的患者

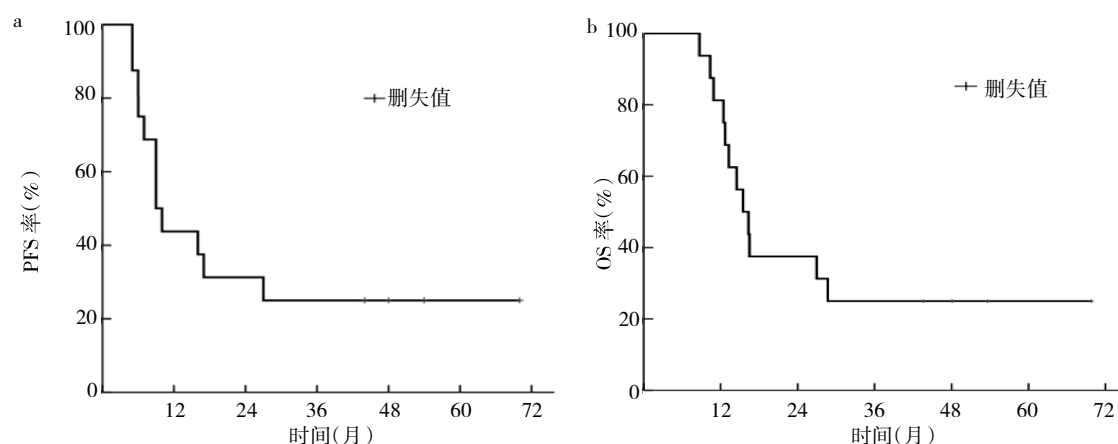


图 1 16 例食管癌患者的生存曲线(a:PFS 曲线;b:OS 曲线)

表 1 16 例食管癌患者放疗联合培美曲塞、卡铂同期化疗的不良反应(例)

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
贫血	5	5	1	0	0
白细胞减少	1	7	6	1	0
中性粒细胞减少	2	4	3	4	0
发热	7	0	0	0	0
血小板减少	4	2	5	1	0
食管炎	6	6	4	0	0
肺炎	6	0	1	0	0
皮疹	0	1	0	0	0
呕吐	2	0	0	0	0

因不良反应病死^[9-10]。我国食管癌以鳞癌为主,初诊时大部分患者明显消瘦、一般情况差^[11]。对这部分患者,采用放疗联合同期 PF 方案化疗可能会导致较多不良反应,影响患者对治疗的依从性。但亦有研究表明,这部分患者若能耐受同期放化疗,生存获益可能与其他患者群体相似^[12]。紫杉醇联合卡铂是一种目前广泛应用的同期化疗方案。相关研究比较新辅助同期放化疗+手术与单纯手术的疗效及不良反应,同期化疗采用紫杉醇联合卡铂,放疗剂量 41.4Gy/23 次,其中 29% 的患者达到 CR;仅 10 例患者出现 WBC 减少,1 例出现 4 级骨髓抑制^[13]。但是,新辅助放化疗的标准方案不一定是根治性放化疗的最优方案,尤其对于拟接受巩固化疗的患者。因为胸部放疗患者心脏已接受高剂量照射,同期及巩固应用紫杉醇可能进一步增加心脏毒性^[14]。亦有研究探索了以依立替康、多西紫杉醇、卡培他滨等为基础的同期化疗方案,但疗效与安全性并无突破,迄今仍无一种“最优”的同期化疗方案^[10]。

因此,本研究对不可手术或拒绝手术的食管癌患者,采用放疗联合培美曲塞+卡铂方案同期化疗;接着行

2 个周期的培美曲塞+卡铂巩固化疗。结果发现 1、2 年 OS 率分别为 69.0%、38.0%,OS 时间为 16(10,40)个月;生存数据与 RTOG8501、FEC9102 的结果接近。此外,本研究中全部患者完成同期放化疗,79.0% 的患者完成同期放化疗+巩固化疗,耐受性较好;不良反应以 3、4 级中性粒细胞减少为主,在粒细胞-集落刺激因子的支持下均可完成治疗;其次为 2、3 级食管炎。Li 等^[5]采用后程加速超分割放疗联合培美曲塞+顺铂同期化疗治疗 26 例局部晚期胸段食管鳞癌,临床分期 T₃₋₄N₀₋₁M₀₋₁a,放疗剂量 40Gy/20 次/4 周,后程加速 19.6Gy/14 次/1.4 周;同期化疗采用培美曲塞+顺铂方案;中位生存期 21 个月,中位 PFS 时间 19 个月;62.0% 的患者发生了超过 3 级的不良反应。Jatoi 等^[15]进行了新辅助放化疗加手术治疗局部晚期食管癌与胃食管交界部肿瘤的 II 期研究,同期化疗采用培美曲塞+卡铂方案,新辅助放疗剂量 50.4Gy/28 次;放疗结束后,27 例患者中有 22 例肿瘤可完全切除,CR 率为 23%(未达预期值 30%,故提前终止);81% 出现超过 3 级不良反应,术后 30d 病死 3 例。以上提示培美曲塞+卡铂可能不作为新辅助放化疗“优选”的同期化疗方案,但在根治性放化疗中,其疗效不良反应可被接受。

综上所述,放疗联合培美曲塞卡铂同期及巩固化疗治疗中晚期食管癌疗效可靠,患者耐受性良好。

4 参考文献

- [1] 王军,于金明,景绍武,等.食管鳞癌同期放化疗荟萃分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2013,22(6):446-49.
- [2] Seiwert T Y, Connell P P, Mauer A M, et al. A phase I study of pemetrexed, carboplatin, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung or esophageal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(2 Pt 1): 515-522.
- [3] 陈建祥,毛伟敏.培美曲塞治疗消化道肿瘤研究进展[J].浙江医学,

2014, 36(3): 245–248.

- [4] Bischof M, Weber K J, Blatter J, et al. Interaction of pemetrexed disodium (ALIMTA, multitargeted antifolate) and irradiation in vitro [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(5): 1381–1388.
- [5] Li B S, Gong H Y, Huang W, et al. Phase I study of concurrent selective lymph node late course accelerated hyper-fractionated radiotherapy and pemetrexed, cisplatin for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2011, 24(4): 251–257.
- [6] Fu C, Li B, Guo L, et al. Phase II study of concurrent selective lymph node late course accelerated hyper-fractionated radiotherapy and pemetrexed and cisplatin for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1037): 20130656.
- [7] Bedenne L, Michel P, Bouche 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): 1160–1168.
- [8] Cooper J S, Guo M D, 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.
- [9] Kleinberg L, Forastiere A A. Chemoradiation in the management of esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(26): 4110–4117.
- [10] Lloyd S, Chang B W. Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2014, 5(3): 156–165.
- [11] 张晓东. 审慎斟酌食管癌二线治疗——值得探讨的问题[C]. 全国临床肿瘤学大会暨 cscO 学术年会, 2012.
- [12] Smith G L, Smith B D, Buchholz T A, et al. Patterns of care and locoregional treatment outcomes in older esophageal cancer patients: the SEER–Medicare Cohort[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(2): 482–489.
- [13] van Hagen P, Hulshof M C, van Lanschot J J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2074–2084.
- [14] Faivre–Finn C. Dose escalation in lung cancer: have we gone full circle?[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 125–127.
- [15] Jatoi A, Soori G, Foster N R, et al. Phase II study of preoperative pemetrexed, carboplatin, and radiation followed by surgery for locally advanced esophageal cancer and gastroesophageal junction tumors[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12): 1994–1998.

(收稿日期: 2015–11–24)

(本文编辑: 陈丹)

(上接第 458 页)

低辐射剂量^[11]。

本研究进一步证实低剂量 CT 结合 IR 技术能在降低受检者辐射剂量的同时, 又能保证图像质量, 可在健康体检筛查早期肺癌中推广应用。

4 参考文献

- [1] 吴光耀, 雷皓. CT 检查辐射风险的研究进展[J]. *临床放射学志*, 2008, 27(7): 978–980.
- [2] 孙连超. 健康体检中胸部低剂量螺旋 CT 扫描的综合应用价值[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2015, 15(35): 146.
- [3] 李德维, 郑晓林, 邓磊, 等. 低剂量迭代重建技术 CT 扫描在颅脑外伤中的临床应用[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(3): 165–168.
- [4] Oaoyu. The research progress of iterative reconstruction algorithm[J]. *China medical equipment*, 2013, 28(3): 23–25.
- [5] 肖慧娟, 侯平, 刘杰, 等. 低剂量 CT 胸部扫描最佳噪声指数及适应迭代重建权重的选择分析[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(37): 3041–3044.
- [6] Winkler A, Karlo C, Puippe G, et al. Raw data–based iterative reconstruction in body CTA: evaluation of radiation dose saving potential[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(16): 2521–2526.
- [7] 石明国. CT 技术发展进入低剂量成像时代[J]. *中国医疗设备*, 2012, 24(1): 875–876.
- [8] Marcus P M, Bergstrahl E J, Fagerstrom R M, et al. Lung cancer–mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended Followup [J]. *Natl Cancer Inst*, 2000, 92(16): 1308–1316.
- [9] Diederich S, Lenzen H, Windmann R, et al. Pulmonary nodules Experimental and clinical studies at low–dose CT[J]. *Radiology*, 1999, 213(1): 289–298.
- [10] Funama Y, Awai K, Liu D, et al. Detection of nodules showing ground–glass opacity in the lungs at low–dose multidetector tom–putedtomography: Phantom and clinical study[J]. *Comput Assist Tomogr*, 2009, 33(1): 49–53.
- [11] 徐新, 李国华, 李云卿. 低剂量 CT 扫描临床应用的可行性[J]. *医学综述*, 2011, 36(4): 258–259.

(收稿日期: 2016–06–21)

(本文编辑: 陈丹)