

· 论 著 ·

食管癌放疗后局部淋巴结转移行伽马刀治疗联合化疗的疗效分析

乐根明¹, 朱 燕², 陈 晨¹, 张超南¹, 朱伯进¹

[摘要] 目的 分析临床无远处转移食管鳞癌患者接受根治性放疗后出现锁骨上或纵隔淋巴结转移行伽马刀治疗联合化疗的疗效和相关不良反应。方法 回顾性分析经治的 45 例接受根治性放疗后出现锁骨上或纵隔淋巴结转移的食管鳞癌患者,分为联合组和对照组;2 组均给予伽马刀治疗,联合组给予紫杉醇和奈达铂化疗。结果 联合组和对照组总有效率分别为 90.9% 和 65.2% ($P < 0.05$);气管受侵或受压变形总缓解率分别为 90.9% 和 50.0% ($P < 0.05$),声音嘶哑、进食梗阻和疼痛总缓解率差异无统计学意义 ($P > 0.05$);1 年总生存率分别为 86.4% 和 56.5% ($P < 0.05$),3 年和 5 年后总生存率差异无统计学意义 ($P > 0.05$);放射性食管炎和放射性肺炎发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),骨髓抑制发生率分别为 72.7% 和 34.8% ($P < 0.05$),消化道反应发生率分别为 72.7% 和 39.1% ($P < 0.05$)。结论 伽马刀治疗联合紫杉醇及奈达铂化疗能显著提高缓解率,缓解气管受侵或受压变形的症状,提高短期生存率,但在提高长期生存率方面无显著优势,有增加骨髓抑制和消化道反应的风险。

[关键词] 食管癌;化疗;淋巴结转移;伽马刀

[中图分类号] R735.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)03-0268-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.03.012

Clinical analysis on the body gamma knife combined with chemotherapy foresophageal carcinoma complicated with loco-regional lymph node metastasis after radiotherapy

YUE Gen-ming¹, ZHU Yan², CHEN Chen¹, ZHANG Chao-nan¹, ZHU Bo-jin¹

(1. Department of Oncology, Yancheng Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Yanchen 224001, Jiangsu, China; 2. Department of Oncology, Dongtai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongtai 224200, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the effects and adverse reactions of the body gamma knife combined with chemotherapy for esophageal carcinoma without of clinical distant metastasis complicated but with supraclavicular or mediastinal lymph node metastasis after radiotherapy. **Methods** 45 patients were divided into combined group and control group. Two groups were treated with the body gamma knife, and combined group were treated with paclitaxel and nedaplatin by intravenous injection. **Results** The short-term effective rates of combined group and control group were 90.9% and 65.2% respectively ($P < 0.05$). The remission rates of tracheal invasion or compression were 90.9% and 50.0% ($P < 0.05$). There was no statistical difference in remission rates of hoarse voice, eating obstruction and pain ($P > 0.05$). The 1-year survival rates were 86.3% and 56.5% ($P < 0.05$), but there was no statistical difference in 3-year and 5-year survival rates ($P > 0.05$). There were no statistical differences in occurrence rates of radiation esophagitis and radiation pneumonitis ($P > 0.05$). The occurrences rate of bone marrow suppression were 72.7% and 34.8% ($P < 0.05$), and the occurrences of digestive tract reaction were 72.7% and 39.1% ($P < 0.05$). **Conclusion** The body gamma knife combined with paclitaxel and nedaplatin can significantly improve short-term effective rate, remission rate of tracheal invasion or compression and 1-year survival rate,

but can't improve long-term survival rate, moreover, it can increase the occurrence rate of bone marrow suppression and digestive tract reaction.

[Key words] Esophageal carcinoma; Chemotherapy; Lymph node metastasis; Gamma knife therapy

作者单位: 1. 224001 盐城,南京中医药大学附属盐城市中医院肿瘤科;2. 224200 东台,东台市中医医院肿瘤科

通信作者: 张超南, E-mail: ZCN001@hotmail.com

引用格式: 乐根明, 朱 燕, 陈 晨, 等. 食管癌放疗后局部淋巴结转移行伽马刀治疗联合化疗的疗效分析 [J]. 东南国防医药, 2017, 19(3): 268-271.

食管癌(esophageal carcinoma)是起源于食管黏膜上皮的恶性肿瘤,是最常见的恶性肿瘤之一,位居我国恶性肿瘤的第四位^[1],约 90%的病理类型是鳞癌^[2]。食管癌的治疗方式主要有手术、化疗、放疗和分子靶向药物等。随着放疗技术的提升,放疗成为食管癌最重要的治疗方式之一。近年来对临床无远处转移的食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)接受根治性放疗的疗效及其预后的报道较多,多数文献报道认为 ESCC 根治性放疗后失败的模式仍以区域性复发为主,其中锁骨上和纵隔淋巴结转移为其主要治疗失败模式之一^[3-6]。本研究对 45 例临床无远处转移 ESCC 患者接受根治性放疗后出现锁骨上或纵隔淋巴结转移行伽马刀治疗联合化疗的疗效进行分析,明确此部分患者接受根治性放疗后出现局部淋巴结转移行伽马刀治疗联合化疗的疗效,为以后此类患者的治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2006 年 5 月至 2011 年 5 月于盐城市中医院肿瘤科接受 ESCC 根治性放疗后出现锁骨上或纵隔淋巴结转移患者中,经专科医师诊断需进行伽马刀治疗者作为研究对象。共收治 45 例患者,其中男 25 例,女 20 例;年龄 42~78 岁,中位年龄 65 岁;复发时间 4~42 个月,中位复发时间 13.2 个月;初次治疗放疗剂量 50~60 Gy,平均剂量 54.6 Gy;食管肿瘤位于颈段 18 例,胸上段 27 例;病理类型均为鳞状细胞癌。随机分为对照组和联合组,对照组 23 例行伽马刀治疗,联合组 22 例行伽马刀治疗联合化疗。临床表现为气管受侵或受压变形 23 例;对照组 12 例,联合组 11 例;声音嘶哑 11 例;对照组 6 例,联合组 5 例;进食梗阻 20 例;对照组 10 例,联合组 10 例;疼痛 7 例;对照组 4 例,联合组 3 例。2 组患者的年龄、性别、相关临床特点经一致性检验,具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:YZYLL200603001),患者均签署知情同意书。

1.2 入组条件 ①食管病变病理类型为鳞状细胞癌;②首次放疗时食管病变为原发灶,且为单发,CT

示病变食管壁厚度 >5 mm;③治疗前行胃镜、CT、MRI 或 PET/CT 等检查排除吻合口复发和锁骨上、纵隔淋巴结转移以外的转移;④2 次放疗间隔时间 ≥ 6 个月,无化疗及放疗禁忌证。

1.3 治疗方法 2 组均采用深圳海博科技有限公司生产的 SGS-1 型立体定向伽马射线全身治疗系统,根据病灶具体部位采用适当仰卧体位、螺旋 CT 5 mm 层厚连续扫描病灶,将获得的定位图像通过扫描仪或网络传输系统输入到伽马刀治疗计划系统,根据病变范围、与周围组织及器官的关系、患者身体状况等情况确定治疗总剂量、治疗次数及分次剂量。用 50%等剂量曲线覆盖整个靶区,周边总剂量 40~48 Gy,单次剂量给予 4 Gy,分割 10~12 次,每周 5 次。联合组先行伽马刀治疗,后行紫杉醇+奈达铂方案化疗。化疗方案具体为:紫杉醇 140 mg/m² 静脉滴注,分 d1、8,奈达铂 90 mg/m² 静脉滴注,分 d1、2,每 4 周为一疗程,化疗 4~6 个疗程。为了预防发生过敏反应,在紫杉醇治疗前 12 h、6 h 分别口服地塞米松 10 mg,治疗前 30~60 min 给予异丙嗪 25 mg 肌注,西咪替丁 400 mg 静注,配合升高白细胞、止吐、护胃、保肝等,并予心电监护。

1.4 随访 治疗结束后第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2~5 年每 6 个月随访 1 次,第 6 年及以后每 1 年随访 1 次。每次随访选择性复查血常规、血生化、肿瘤标志物、胃镜(或上消化道造影组合)、胸增强 CT、腹部 B 超或 CT 或 MRI 等指标。

1.5 疗效及不良反应评价

1.5.1 疗效评价 近期疗效按照实体瘤疗效评定标准(response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)进行评价:完全缓解(CR):全部肿瘤病灶消失;部分缓解(PR):靶病灶最长径总和减少 30%;疾病稳定(SD):病灶变化介于 PR 和 PD 之间;疾病进展(PD):靶病灶最长径总和增加 20%和(或)有新病灶出现和(或)非靶病灶明确进展。通过 CR+PR 计算总有效率,同时观察患者临床症状和体征的变化^[7-8]。远期疗效:1 年、3 年和 5 年生存率。

1.5.2 不良反应评价 放疗不良反应按美国肿瘤放射治疗协作组织(RTOG)标准分为 0~IV 级;化疗

不良反应按照美国国立研究所(NCI)分级分为 0~IV 级。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,计数资料采用例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗结束 3 个月行颈胸部增强 CT 对 2 组患者疗效进行评估,2 组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),气管受侵或受压变形总缓解率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),声音嘶哑、进食梗阻和疼痛总缓解率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、表 2。

2.2 远期疗效 随访截止日期为 2016 年 5 月 31 日,随访满 5 年病例数为 45 例,随访率为 100%。对照组 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 56.5%(13 例)、13.0%(3 例)、0,联合组分别为 86.4%(19 例)、31.8%(7 例)、4.5%(1 例)。2 组 1 年总生存率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),3 年和 5 年后总生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不良反应 联合组和对照组放射性食管炎、放射性肺炎发生率分别为 31.8%(7/22)和 34.8%(8/23)、22.7%(5/22)和 21.7%(5/23),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。骨髓抑制、消化道反应发生率分别为 72.7%(16/22)和 34.8%(8/23)、72.7%(16/22)和 39.1%(9/23),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

放疗是 ESCC 治疗的主要手段之一,其 5 年生存率仅为 10%~15%^[9],大部分患者在 1~2 年内复发。颈段及胸上段 ESCC 向锁骨上及纵隔淋巴结引流区转移的患者复发率较高^[10]。锁骨上淋巴结转移灶多与周围组织发生粘连,常侵犯神经,引起疼痛;纵隔淋巴结转移灶多位于气管、食管及大血管周围,常压迫或侵犯气管、食管、喉返神经等,出现呼吸困难、进食梗阻、声音嘶哑等症状。食管癌放疗后复发目前仍无标准的治疗方案,治疗以化疗及二程放疗为主。复发后治疗疗效较差,这可能与肿瘤中心部位坏死、血液微循环破坏、血液供应差、乏氧、周围组织纤维化、存活肿瘤细胞增殖加速有关^[11]。部分研究证实同步放化疗可以增加缓解率、延长生存期^[12-14]。

本文对 45 例临床无远处转移的 ESCC 患者接受根治性放疗后出现锁骨上或纵隔淋巴结转移行伽马刀治疗联合化疗的疗效及不良反应进行了分析。结果提示伽马刀治疗联合紫杉醇及奈达铂方案化疗与单纯伽马刀治疗相比能显著提高缓解率、缓解气管受侵或受压变形、提高短期生存率,但有增加骨髓抑制、消化道反应等不良反应的风险,可能与伽马刀治疗和紫杉醇、奈达铂的不良反应叠加有关^[15-16],需注意给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)支持及护胃止吐治疗。

表 1 食管癌放疗后局部淋巴结转移患者行伽马刀治疗近期总有效率比较[n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率
对照组	23	3(13.0)	12(52.2)	6(26.1)	2(8.7)	15(65.2)
联合组	22	7(31.8)	13(59.1)	2(9.1)	0(0)	20(90.9)*

与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 食管癌放疗后局部淋巴结转移患者行伽马刀治疗临床症状缓解情况比较[n(%)]

组别	n	气管受侵或受压变形		声音嘶哑		进食梗阻		疼痛	
		发生例数	缓解	发生例数	缓解	发生例数	缓解	发生例数	缓解
对照组	23	12(52.2)	6(50.0)	6(26.1)	3(50.0)	10(43.5)	6(60.0)	4(17.4)	3(75.0)
联合组	22	11(50.0)	10(90.9)*	5(22.7)	4(80.0)	10(45.6)	9(90.0)	3(13.6)	3(100.0)

与对照组比较,* $P < 0.05$

综上所述,临床无远处转移 ESCC 患者接受根治性放疗后易出现锁骨上或纵隔淋巴结转移,本研究结果显示伽马刀治疗联合紫杉醇+奈达铂方案化疗较单纯伽马刀治疗能显著提高缓解率,缓解气管受侵或受压变形症状,增加短期生存率,故在临床上建议同步放化疗治疗模式,但在其他症状的缓解及长期生存率方面没有显著的优势,可能与样本量较小有关,以后可扩大样本量进行进一步的研究。

【参考文献】

- [1] 张思维,张敏,李光琳,等. 2003-2007 年中国食管癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(4):241-247.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [3] 沈文斌,祝淑钗,李娟,等. 93 例可手术切除食管癌三维适形放疗长期生存分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2011, 20(1):32-35.
- [4] 沈文斌,祝淑钗,高红梅,等. 可手术切除食管癌单纯三维适形放疗失败原因分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(3):205-208.
- [5] 李晓宁,王澜,韩春,等. 食管癌 CT 图像 GTV 与三维放疗预后关系分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(1):23-26.
- [6] 苏娜,王雅棣,李成林,等. N₀期胸段食管癌 GTV 长度和最大直径及体积对放疗预后影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(1):27-30.
- [7] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. Bull Cancer, 2000, 87(12):881-886.
- [8] 丁婕,戴旭,孟宪运,等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9):1150-1152.
- [9] 姚阳. 恶性肿瘤的诊断与综合治疗[M]. 上海:复旦大学出版社, 2005:264.
- [10] 高红梅,肖国伟,池书平,等. 初始无转移食管鳞癌化疗后淋巴结转移的临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(9):466-470.
- [11] 王振华,师国珍,武莉萍,等. 低剂量紫杉醇联合调强放疗治疗食管癌放疗后复发疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(6):617-619.
- [12] 仇建波,卢央芳,陆意,等. S-1 联合奥沙利铂同步放疗食管癌术后局部淋巴结复发转移的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(3):271-275.
- [13] 蒋平,宋丹,房振羽,等. 食管癌术后局部复发再次治疗的疗效观察[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(12):1275-1278.
- [14] 葛宁,詹必红,常娜,等. 替吉奥联合伽马刀治疗食管癌腹膜后淋巴结转移的临床观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2015, 40(10):1346-1349.
- [15] 梅静峰,秦叔逵,钱军,等. 奈达铂治疗晚期食管癌的临床观察[J]. 东南国防医药, 2005, 7(4):254-256.
- [16] 李健,张海涛,王翠翠,等. 以曲妥珠单抗联合化疗治疗 HER-2 阳性进展期胃癌的护理[J]. 东南国防医药, 2013, 15(6):640-641.

(收稿日期:2016-11-28; 修回日期:2017-03-29)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)