

术前新辅助放化疗联合手术治疗食管癌与食管及胃交界癌的疗效分析

李瑞晓

(河北省隆尧县医院 胸外肿瘤科, 河北 隆尧 055350)

【摘要】目的: 研究新辅助放化疗在食管癌和食管及胃交界癌临床治疗中的疗效和预后情况。**方法:** 选取2012年3月至2014年3月于隆尧县医院接受治疗的食管癌和食管及胃交界癌患者共292例。根据随机数字表法, 将所有患者随机分为联合组和对照组各146例。联合组给予术前新辅助放化疗联合手术治疗方案, 对照组单纯给予手术治疗, 分析两组的治疗效果及预后情况。**结果:** 联合组患者新辅助放化疗前平均肿瘤直径(5.9 ± 2.8) cm显著高于新辅助放化疗后(3.5 ± 1.2) cm, 差异有统计学意义($t=3.527, P<0.05$); 联合组新辅助放化疗后达到完全缓解标准者15例, 部分缓解68例, 疾病稳定46例, 疾病进展17例, 总有效率为56.8%, 其中鳞癌(55.7%)与腺癌(59.2%)之间的有效缓解率差异无统计学意义($P>0.05$); 部分患者在新辅助放化疗期间出现了不良反应, 但未有3级毒性反应出现, 且给予对症支持治疗后, 均能快速好转并按计划完成整个放化疗; 两组患者术后并发症发生情况对比差异均无统计学意义($P>0.05$); 联合组随访第2年(66.4%)和第3年(44.5%)的生存率均显著高于对照组的43.2%和26.7%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** 术前辅助放化疗能够有效缓解食管癌和食管及胃交界癌病情, 缩小肿瘤体积, 提高手术治疗效果, 显著改善食管癌食管及胃交界癌患者的生存率, 且不会增加术后并发症的发生率, 耐受性较好。

【关键词】 食管癌; 食管及胃交界癌; 新辅助放化疗; 不良反应; 并发症

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)02-0052-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.013

Efficacy of neoadjuvant chemoradiation and surgery in the treatment of esophageal and esophageal and gastric cancer

LI Rui-xiao

(Department of Thoracic Oncology, Longyao County Hospital of Hebei Province, Hebei Longyao 055350, China)

【Abstract】 Objective: To study the curative effect and prognosis of neoadjuvant chemoradiotherapy in clinical treatment of esophageal and cardiac cancer. **Methods:** A total of 292 patients with esophageal and cardiac cancer in Longyao County Hospital were selected from March 2012 to March 2014. Using the random number table method, all patients were randomly divided into the combined treatment group and the control group, with 146 cases in each group. The combined treatment group was given preoperative neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy combined with surgical treatment, and the control group was given surgery alone. The therapeutic effects and prognosis of the two groups were analyzed. **Results:** The mean tumor diameter in the combined treatment group(5.9 ± 2.8) cm was significantly higher than that in the neoadjuvant chemotherapy group(3.5 ± 1.2) cm ($t=3.527, P<0.05$). The total effective rate was 56.8%, including 15 cases of CR, 68 PR, 46 SD and 17 PD. The effective remission rate had no significant difference between squamous cell carcinoma (55.7%) and adenocarcinoma (59.2%) ($P>0.05$). Some patients in the new adjuvant chemotherapy group developed toxic reactions, but without third grade toxic reactions, and improved soon when given appropriate symptomatic support and completed the entire course of radiotherapy and chemotherapy as planned. There was no significant difference between the two groups in postoperative complications ($P>0.05$). The survival rates of the combined treatment group in the second year (66.4%) and the third year (44.5%) were significantly higher than those of the control group (43.2% and 26.7%) ($P<0.05$). **Conclusion:** Preoperative adjuvant radiotherapy and chemotherapy can effectively relieve the condition of patients with esophageal and cardiac cancer, reduce tumor volume, improve the effect of surgical treatment, significantly improve

[收稿日期] 2017-10-08

[作者简介] 李瑞晓, 主治医师; 研究方向: 胸外肿瘤治疗; Tel: (0319)6515322; E-mail: liruixiaotg@163.com

the survival rate, and will not increase the incidence of postoperative complications, with good tolerability.

【Key words】 esophageal cancer; cardiac cancer; neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy; toxicity; complications

食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 多为鳞癌, 一般表现为进行性咽下困难, 该病不仅发病率较高, 还有较高的致死率, 尤其是在国内, 据统计我国已经成为食管癌发病率及死亡率最高的国家^[1-2]。食管及胃交界癌一般发生在胃贲门位置, 即食管与胃交界线下 2 cm 左右, 其多为腺癌, 该病的发病率及致死率在国内恶性肿瘤中位居前列^[3]。食管癌和食管及胃交界癌的高发病率和高死亡率给我国社会带来了沉重的负担, 严重影响患者的正常生活和生命健康, 深入研究食管癌和食管及胃交界癌的发病机制, 提高此类疾病的治疗效果具有重要意义。过往的研究表明, 在直肠癌等恶性肿瘤患者接受手术治疗前, 给予相应的新辅助放化疗能明显减小肿瘤体积, 手术效果得到明显改善^[4], 但是国内外关于新辅助放化疗在食管癌和食管及胃交界癌中的疗效研究较少。基于此, 本次研究对新辅助放化疗在食管癌和食管及胃交界癌临床治疗中的效果进行分析, 以期以后的治疗提供参考, 现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2012 年 3 月至 2014 年 3 月于隆尧县医院 (以下简称本院) 接受治疗的食管癌和食管及胃交界癌患者。纳入标准: ①经病理组织学诊断符合 TNM 分期标准中 IIa~III 期标准的食管癌或食管及胃交界癌; ②年龄 ≤ 70 岁^[5]; ③入组前未接受过放化疗治疗; ④可正常进食半流质饮食; ⑤自愿加入本次研究。排除标准: ①肝肾功能异常者; ②不具备接受放化疗及手术等治疗的患者; ③有食管穿孔或穿孔征兆的患者。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 将观察期间内符合条件的患者作为研究对象, 然后根据随机数字表法, 将所有患者随机分为联合组和对照组。

1.2.2 治疗方法 联合组患者术前给予新辅助放化疗。直线加速器 6MV X 线, 使用真空体膜固定后采用增强 CT 模拟定位并使用 Angelplan 2000 软件

设计进行靶区勾画, 确定肿瘤大概体积, 然后根据这一大概体积周围的高危淋巴引流区和亚临床病灶确定计划靶体积。设 3~5 个适形放疗视野使用三维适形放疗技术, 设计计划靶体积为中心剂量点, 并在计划靶体积内剂量差别不能超过 10%, 每周 5 次, 每次 2.0 Gy, 总剂量不超过 50 Gy/fx, 且脊髓受照剂量不能超过 45 Gy, 肺部受照 20 Gy, 体积不超过全肺的 30%。放疗期间同步进行化疗, 放疗期间共进行 2 个疗程, 3 周一个疗程, 从放疗第 1 天开始。第 1 天静脉滴注顺铂 (DDP) $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 以及氟尿嘧啶 (5-FU) $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第 1~5 天持续滴注。在新辅助放化疗结束后的 2~4 周左右, 择机行食管癌或食管及胃交界癌根治术。对照组给予单纯的食管癌或食管及胃交界癌根治术。

1.2.3 观察指标 记录联合组患者在新辅助放化疗期间的不良反应发生情况, 包括恶性、呕吐、腹泻、血液毒性反应、放射性食管炎和肺炎等, 根据美国国立癌症研究所通用毒性标准 (NCI) 将不良反应分为 0、1、2、3 和 4 个等级^[6], 等级越高, 代表不良反应越强烈。新辅助放化疗结束后, 统计联合组患者的有效缓解率。依据实体瘤疗效评价标准 (RECIST, 2000 年版)^[7], 根据 CT 增强测量的病灶情况, 若所有目标病灶均消失, 则为完全缓解 (complete response, CR), 若目标病灶直径缩小 30% 以上则为部分缓解 (partial response, PR), 目标病灶未见明显变化为疾病稳定 (stable disease, SD), 疾病进展 (progressive disease, PD) 为目标病灶进一步恶化或有新的病灶出现。CR 和 PR 人数之和为总有效缓解人数。对比联合组内腺癌与鳞癌的有效缓解情况。两组患者手术结束后均定期随访, 出院后每 3 个月随访 1 次, 2 年后每半年随访 1 次, 随访 3 年为止, 统计并对比随访期间联合组和对照组患者的术后并发症发生情况, 对比两组患者在随访第 1 年、第 2 年和第 3 年时的生存率。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料用 χ^2 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共研究患者 292 例, 联合组与对照组各 146 例, 其中男 195 例, 女 97 例, 平均年龄 (51.38±9.5) 岁。鳞癌 196 例, 腺癌 106 例。两组患者性别、年龄、病情等一般临床资料对比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组具有可比性, 详见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料

分组	例数 (男/女)	年龄(岁)	TNM 分期 (例)			病理分类 (例)		肿瘤直径 (cm)
			IIa	IIb	III	鳞癌	腺癌	
联合组	101/45	52.7±8.1	22	27	97	97	49	6.2±2.7
对照组	94/52	49.6±9.2	25	23	98	89	57	5.8±3.1
χ^2/t 值	1.352	0.958	1.282			1.381		0.953
P 值	>0.05	>0.05	>0.05			>0.05		>0.05

2.2 联合组患者新辅助放化疗治疗情况及不良反应发生情况

联合组患者新辅助放化疗前, 平均肿瘤直径为 (5.9±2.8) cm, 新辅助放化疗结束后, 手术前, 平均直径为 (3.5±1.2) cm, 差异有统计学意义 ($t=3.527, P<0.05$); 联合组新辅助放化疗后, 达到 CR 标准者 15 例, PR 68 例, SD 46 例, PD 17 例, 总有效率为 56.8%, 其中鳞癌与腺癌之间的有效缓解率对比差异无统计学意义 ($\chi^2=1.367, P>0.05$), 详见表 2; 联合组患者在新辅助放化疗期间部分患者出现了不良反应, 恶心、呕吐和腹泻均为 2 级以下, 未有 3 级不良反应出现, 所有出现不良反应的患者给予适当地对症支持治疗后, 均能快速好转, 并按计划完成整个放化疗, 详见表 3。

表 2 联合组患者新辅助放化疗有效缓解率情况 [n (%)]

分组	CR	PR	SD	PD	总有效率
腺癌($n=49$)	6(8.2)	23(51.0)	15(30.6)	5(4.1)	29(59.2)
鳞癌($n=97$)	9(1.3)	45(44.3)	31(32.0)	12(15.5)	54(55.7)

表 3 联合组患者新辅助放化疗有效缓解率情况 [n (%)]

分级	恶心	呕吐	腹泻	血液学毒性	放射性食管炎	放射性肺炎
0 级	61 (41.8)	102 (41.5)	108 (43.9)	28 (11.4)	14 (5.7)	132 (53.6)
1 级	56 (38.4)	28 (11.3)	25 (10.2)	31 (12.6)	35 (14.2)	14 (5.7)
2 级	29 (19.9)	16 (6.5)	13 (5.3)	69 (28.0)	79 (32.1)	0 (0.0)
3 级	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (7.3)	18 (7.3)	0 (0.0)

2.3 两组患者术后并发症发生情况

两组患者在术后随访期间的并发症发生情况对比, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 4。

表 4 两组患者术后并发症发生情况对比 [n (%)]

分组	切口感染	出血	肺炎	吻合口瘘	乳糜胸
联合组	15 (10.3)	13 (8.9)	15 (10.3)	5 (3.4)	4 (2.7)
对照组	11 (7.5)	10 (6.8)	12 (8.2)	3 (2.0)	3 (2.0)
χ^2 值	1.952	1.357	0.956	1.168	0.893
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 两组患者 3 年生存率对比

两组患者术后第 1 年的生存率对比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 术后第 2 年和第 3 年的联合组的生存率均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 详见表 5。

表 5 两组患者术后 3 年的生存率对比 [n (%)]

分组	1 年	2 年	3 年
联合组 ($n=146$)	125 (85.6)	97 (66.4)	65 (44.5)
对照组 ($n=146$)	118 (80.8)	63 (43.2)	39 (26.7)
χ^2 值	1.528	3.856	4.173
P 值	>0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

食管癌和食管及胃交界癌均在国内有较高的发病率, 据统计, 患者男性略多于女性, 发病年龄多集中在 50~69 岁, 随着人们生活习惯、环境及饮食结构的不断改变, 这两种恶性肿瘤的发病年龄有年轻化的趋势^[8-9]。食管癌和食管及胃交界癌的治疗目前主要以手术为主, 但治疗效果仍不理想, 术后 5 年期生存率较低, 能够根治的患者更是占极少数, 这不仅给患者及其家庭带来了沉重的负担, 也给我国的医疗卫生工作带来了极大的挑战^[10]。新辅助放化疗在直肠癌等恶性肿瘤临床治疗中的成功应用给我们带来了治疗食管癌或食管及胃交界癌的新思路。以往的研究表明, 恶性肿瘤手术治疗失败的主要原因之一就是恶性肿瘤的复发与远处转移,

而通过术前的新辅助放化疗能够提高局控率,尤其是全身的化疗能清除那些手术不能清除的亚临床转移灶,这对控制恶性肿瘤的复发和转移有着重要作用^[11-12]。但国内外关于新辅助放化疗在食管癌与食管及胃交界癌临床治疗中的应用研究较少,需进一步研究来提供参考。

本研究发现,在经过新辅助放化疗治疗后,联合组的肿瘤直径从 (5.9 ± 2.8) cm降低到了 (3.5 ± 1.2) cm,肿瘤体积较治疗前显著缩小,更有15例患者达到了完全缓解的标准,有56.8%的患者肿瘤病情得到缓解。说明术前的新辅助放化疗能缩小肿瘤体积,缓解症状,这有助于提高接下来了的手术效果。而在新辅助放化疗期间,虽然有患者出现了一些毒性反应,但反应不剧烈,且通过对症治疗能有效控制,表明这是一种耐受性较好的治疗方式,患者均能良好的完成计划的疗程,且术后联合组和对照组的并发症发生情况对比无差异。在两组患者3年期的生存率对比中,发现第1年两组未见明显差异,但是第2年与第3年的生存率,联合组均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组取得了更好的治疗效果,有效提高了患者的生存率。这是因为术前的放疗能够缩小肿瘤体积,缓解患者病情;而化疗则能通过全身的治疗方式,能对微小灶与亚临床灶造成杀伤,并控制医源性转移、远处转移和肿瘤扩散^[13],并且有研究表明,新辅助化疗能改变细胞周期分布并能直接作用于缺氧细胞,极大地提高了肿瘤细胞的灭杀效果,术前的放疗和化疗共同作用在统一肿瘤的不同部位,发挥协同作用,使得那些因肿瘤体积过大或局部浸润等因素不能根治切除病灶的患者取得较好的手术根治效果^[14-15],这对控制患者的肿瘤复发及转移有着重要意义,从而提高了患者的生存率。

综上所述,术前辅助放化疗能够有效缓解食管癌和食管及胃交界癌病情,缩小肿瘤体积,提高手术治疗效果,显著改善食管癌食管及胃交界癌患者的生存率,且不会提高术后并发症的发生率,耐受性较好,值得在临床进行应用。

【参考文献】

- [1] 孙小亮,程贵余,孙克林.食管癌食管及胃交界癌术后住院死亡原因分析及对策[J].中华胸心血管外科杂志,2012,28(10):614-616.
- [2] 刘俊峰.食管癌食管及胃交界癌术后残余食管与胸腔胃的功能变化[J].中华胸心血管外科杂志,2012,28(12):755-758.
- [3] 王有贵,洪卫东,卢金山,等.40例高龄食管癌食管及胃交界癌患者的外科治疗临床分析[J].中华全科医学,2013,11(4):567-568.
- [4] 杨光煜,何苒,胡为才,等.53例食管癌食管及胃交界癌术后吻合口瘘及相关并发症的处理[J].中华胸心血管外科杂志,2014,30(1):11-13.
- [5] 陈龙奇.食管癌国际TNM分期第7版解读与评价[J].中华肿瘤杂志,2010,32(3):237-240.
- [6] Uchida N, Kumimoto H, Nishizawa K, et al. Mismatch repair and microsatellite instability in esophageal cancer cells[J]. International Journal of Cancer Journal International Du Cancer, 2015, 91(5):687-691.
- [7] 马建辉.重视实体瘤疗效评价标准的变革——RECIST 概要[J].中华泌尿外科杂志,2006,27(2):77-79.
- [8] 冯鹏才,杨金煜,唐明杰,等.进展期中低位直肠癌新辅助放化疗后肿瘤部位及手术方式对患者预后的影响[J].中国普通外科杂志,2015,24(6):895-898.
- [9] Raymond D P, Seder C W, Wright C D, et al. Predictors of major morbidity or mortality after resection for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Risk Adjustment Model[J]. Annals of Thoracic Surgery, 2016, 102(1):207-214.
- [10] Tan W, Chen G F, Xing D Y, et al. Frequency of CYP2A6 gene deletion and its relation to risk of lung and esophageal cancer in the Chinese population[J]. International Journal of Cancer, 2015, 95(2):96-101.
- [11] 陆建邦,刘志才,马文浩,等.河南食管癌高发区食管癌/食管及胃交界癌早诊早治项目实践与探索[J].中国肿瘤,2012,21(11):828-830.
- [12] 张泳,杨兴武,王建华,等.食管癌食管及胃交界癌切除食管胃吻合器吻合术后吻合口出血8例分析[J].陕西医学杂志,2013,42(7):920.
- [13] 边策,赵霞.新辅助化疗在晚期卵巢癌治疗中的应用[J].实用妇产科杂志,2015,31(4):263-266.
- [14] Tavani A, Negri E, Franceschi S, et al. Risk factors for esophageal cancer in women in northern Italy[J]. Cancer, 2015, 72(9):2531-2536.
- [15] 帅晓明,高金波,刘兴华,等.新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌的疗效分析[J].中华消化外科杂志,2016,15(3):241-246.