

食管癌三维适形常规分割与后程加速超分割放疗的随机对照

王建华, 卢绪菁, 周健, 王峰

■背景资料

随着食管癌发病率的逐年增高, 患者大部分就诊时已属中晚期, 放射治疗为食管癌的主要治疗方法, 近年来疗效未得到明显提高。

王建华, 卢绪菁, 周健, 王峰, 苏州大学附属常州肿瘤医院放疗科 江苏省常州市 213002

王建华, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胸部恶性肿瘤放射治疗临床与基础研究。

作者贡献分布: 王建华与卢绪菁对此文所作贡献均等; 此研究由王建华与卢绪菁共同设计; 研究过程由王建华、卢绪菁、周健及王峰完成; 数据分析由王建华与卢绪菁完成; 本论文写作由王建华、卢绪菁、周健及王峰完成。

通讯作者: 王建华, 主任医师, 213002, 江苏省常州市, 苏州大学附属常州肿瘤医院放疗科。luxujing@cscsco.org.cn

电话: 0519-86868236

收稿日期: 2010-10-19 修回日期: 2010-12-07

接受日期: 2010-12-15 在线出版日期: 2010-12-18

Conventional fractionated versus late course accelerated hyperfractionated three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal cancer: a randomized controlled trial

Jian-Hua Wang, Xu-Jing Lu, Jian Zhou, Feng Wang

Jian-Hua Wang, Xu-Jing Lu, Jian Zhou, Feng Wang, Department of Radiation Oncology, Changzhou Tumor Hospital, Soochow University, Changzhou 213002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Wang, Department of Radiation Oncology, Changzhou Tumor Hospital, Soochow University, Changzhou 213001, Jiangsu Province, China. luxujing@cscsco.org.cn

Received: 2010-10-19 Revised: 2010-12-07

Accepted: 2010-12-15 Published online: 2010-12-18

Abstract

AIM: To compare the efficacy and safety of conventional fractionated (CF) versus late course accelerated hyperfractionated (LCAF) three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for esophageal cancer.

METHODS: Ninety-eight patients with esophageal carcinoma were divided into two groups: 55 treated by CF-3D-CRT (a total dose of 60-68 Gy, 2 Gy/F, 5 fractions a week) and 48 by LCAF-3D-CRT (a total dose of 61-67 Gy, first by CF-3D-CRT to a dose of 40 Gy, followed by LCAF-3D-CRT: 1.5 Gy/F, 2 fractions a day, 21-27 Gy).

RESULTS: The 1-, 2-, and 3-year survival rates were 79.2%, 56.3% and 43.8% in the LCAF group, and 74%, 54% and 36% in the CF group, respectively. The 1-, 2-, and 3-year local control rates were 81.3%, 62.5% and 50% in the LCAF group, and 78%, 58% and 42% in the CF group, respectively. The incidence of radiation-induced esophagitis was significantly lower in the CF group than in the LCAF group (72% vs 93.8%, $P = 0.008$). However, the rate of radiation-induced pneumonitis showed no significant difference between the two groups (10% vs 6.25%, $P = 0.498$).

CONCLUSION: The 1-, 2- and 3-year local control rates and survival rates of patients with esophageal carcinoma treated by LCAF-3D-CRT are superior to those treated by CF-3D-CRT though the incidence of radiation-induced esophagitis is higher in the LCAF group than in the CF group.

Key Words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Conformal radiotherapy; Late course accelerated hyperfractionated; Prognosis

Wang JH, Lu XJ, Zhou J, Wang F. Conventional fractionated versus late course accelerated hyperfractionated three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(35): 3740-3744

摘要

目的: 比较三维适形放疗常规分割和后程加速超分割治疗食管癌患者的疗效和不良反应。

方法: 98例符合入组条件的食管癌患者随机分成两组: 常规分割(CF)组50例, 照射剂量60-68 Gy, 每次2 Gy, 每周5次, 中位剂量64 Gy/32 F/6.4 wk; 后程加速超分割(LCAF)组48例, 前程为传统常规分割放疗, 照射剂量40 Gy/20 F/4 wk, 后程改为加速超分割放疗, 每次1.5 Gy, 每天2次, 照射剂量21-27 Gy, 总剂量61-67 Gy, 中位剂量64 Gy/36 F/5.6 wk。

结果: CF组和LCAF组1、2、3年生存率分别

■同行评议者

程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心; 茅爱武, 主任医师, 上海同仁医院介入诊疗中心; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

为74%、54%、36%和79.2%、56.3%、43.8%、1、2、3年局部控制率分别为78%、58%、42%和81.3%、62.5%、50%，生存率和局部控制率差异均无统计学意义；CF组放射性食管炎发生率较LCAF组低，差异有统计学意义(72% vs 93.8%, $P = 0.008$)，放射性肺损伤发生率分别为10%和6.25%($P = 0.498$)。

结论：食管癌后程加速超分割适形放射治疗的局部控制率和近期生存率稍优于常规适形放射治疗，但其放射性食管炎发生率较高。

关键词：食管肿瘤；放射疗法；适形放疗；后程加速超分割；预后

王建华, 卢绪菁, 周健, 王峰. 食管癌三维适形常规分割与后程加速超分割放疗的随机对照. 世界华人消化杂志 2010; 18(35): 3740-3744

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3740.asp>

0 引言

食管癌是一种常见的恶性肿瘤，放射治疗作为食管癌的主要治疗方法，但效果不佳。近年来，适形放疗技术迅速发展，可以提高照射剂量，那么能否采用后程加速超分割三维适形放疗(late course accelerated hyperfraction 3-dimensional conformal radiotherapy, LCAF)治疗食管癌，以便取得更好的疗效呢？为此，2004-07/2007-06苏州大学附属肿瘤医院对98例食管癌患者进行了常规三维适形放疗(conventional fraction 3-dimensional conformal radiotherapy, CF)和LCAF的随机分组研究，比较2组近期疗效、局部控制率、近期生存率和放疗不良反应，现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2004-07/2007-06苏州大学附属肿瘤医院收治的经病理学证实的食管鳞癌患者98例，卡氏(karnofsky, KPS)评分 ≥ 70 分；能进半流食或流食，放疗前食管钡餐造影检查食管病变长度 ≤ 8 cm，无出血或穿孔征象；临床检查无锁骨上淋巴结转移和远处转移，既往无恶性肿瘤病史或可能影响治疗完成的内科疾病。其中男63例，女35例；中位年龄65(55-74)岁；肿瘤部位：胸上段32例，胸中段53例，胸下段13例。放疗前食管钡餐造影显示肿瘤长度3-8(中位长度4.9) cm。髓质型63例，溃疡型15例，蕈伞型17例，缩窄型3例。CT扫描显示肿瘤长度4-10(中位长度5.4) cm。采用信封法将98例患者随机分为CF组(50例)和LCAF组(48例)并取得患者的知情同意。两组患

者性别、年龄、KPS评分及体质量下降等临床资料具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 三维适形放疗技术：采用热塑体模技术固定体位，Simens sensation 40 CT增强扫描模拟定位，扫描层厚5 mm。图像传入三维适形放疗计划系统(CMS Xio4.3.1)，由副主任医师以上的2名医生根据食管钡餐造影和纤维食管镜显示病变长度以及CT显示的外侵深度范围共同勾画靶区，肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)包括食管病变和纵隔内肿大淋巴结，GTV前后左右方向各外放0.5-0.8 cm，上下方向各外放3.0 cm为临床靶区(clinical target volume, CTV)；CTV再均匀外放0.5 cm为计划靶区(planning target volume, PTV)。通过剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)与平面二维等剂量曲线图选择最佳治疗计划方案，全部计划均经组织非均匀性校正。以90%等剂量线包括PTV，并以此剂量线作为处方剂量，处方剂量60-68(中位处方剂量64) Gy，要求全肺V20 $\leq 25\%$ -30%，V30 $\leq 18\%$ ，心脏平均剂量Dmean < 30 Gy，脊髓最大剂量 < 45 Gy。治疗计划经副主任医师以上医师审核及验证后开始治疗，全部患者均顺利完成治疗。

1.2.2 剂量分割模式：全部患者均全程三维适形放射治疗并采用信封法随机分组为CF组和LCAF组，其中50例全程常规分割治疗，处方剂量60-68 Gy，每次2 Gy，每周5次，中位剂量64 Gy；48例为LCAF组，前程为常规分割放疗，处方剂量40 Gy，每次2 Gy，每天1次，每周5次，后程改为加速超分割放疗，处方剂量21-27 Gy，每次1.5 Gy，每天2次，间隔6 h以上，每周10次，总剂量61-67(中位剂量64) Gy。均采用西门子Primus-H 6MV-X线直线加速器实施治疗。所有患者均没有接受化疗。

1.2.3 评价标准：近期疗效评价采用1989年万钧食管癌放射治疗后近期疗效评价标准；急性不良反应按照世界卫生组织(WHO)和美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)急性放射损伤分级标准评价，分为0-4级。

1.2.4 随访：两组98例患者均顺利地完成了放射治疗，全部随访均达3年，截至2010-06，随访36-58(中位随访45) mo，随访率100%。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析，采用Kaplan-Meier法计算总生存率和局部控制率，Log-rank法检验差异显著性。构成比采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

■**研发前沿**
提高肿瘤局部控制率的同时降低远处转移率从而提高生存率，将是今后的研究方向之一。

■相关报道

李任等通过对120例食管癌患者的非随机研究显示食管癌常规三维适形放疗治疗食管癌的局控率、近期生存率稍优于后程加速超分割放疗;并且其不良反应较LCAF组轻。

表 1 两组患者临床资料比较

特征	CF组	LCAF组	χ^2 值	P值
性别			1.45	0.293
男	35	28		
女	15	20		
年龄(岁)			1.063	0.900
范围	55-74	55-74		
中位值	66	63		
KPS评分			0.17	0.682
70	3	2		
80-100	47	46		
体质量下降			0.113	0.737
有	4	3		
无	46	45		
病变部位			2.553	0.279
胸上段	18	14		
胸中段	28	25		
胸下端	4	9		
病变类型			1.683	0.641
髓质型	32	30		
蕈伞型	8	9		
溃疡型	9	6		
缩窄型	1	3		
病变长度(cm)			3.488	0.480
范围	3-8	3-7		
中位值	5.2	4.9		

2 结果

两组患者临床资料见表1。

2.1 近期疗效 放疗结束及结束后1-3 mo, 根据食管造影片评价近期疗效, 结果显示两组患者治疗后总有效率之间的差异无统计学意义($P = 0.845$, 表2)。

2.2 局部控制率及生存率 CF组和LCAF组1、2、3年生存率分别为74%、54%、36%和79.2%、56.3%、43.8%, 两组患者1、2、3年生存率的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.507$, $P = 0.476$, 图1A); 1、2、3年局部控制率分别为78%、58%、42%和81.3%、62.5%、50%, 两组患者1、2、3年局部控制率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.562$, $P = 0.454$, 图1B)。

2.3 放疗反应 两组患者均顺利完成治疗计划, 治疗中的急性不良反应主要表现为急性放射性食管炎、气管炎及骨髓抑制等, 未发现食管穿孔、出血等严重并发症及 ≥ 4 级放疗反应。LCAF组放射性食管发生率明显高于常规放疗治疗组($P = 0.008$), 需要注意的是接受后程加速超分割的患者在放射治疗结束后, 部分患者出现的急性放射性食管反应持续的时间长于常规放

表 2 两组患者近期疗效比较 $n(\%)$

分组	n	完全缓解	部分缓解	未缓解	有效率
CF组	50	36(72.0)	12(24.0)	2(4.0)	48(96.0)
LCAF组	48	36(75.0)	11(22.9)	1(2.1)	47(97.9)

$\chi^2 = 0.336$.

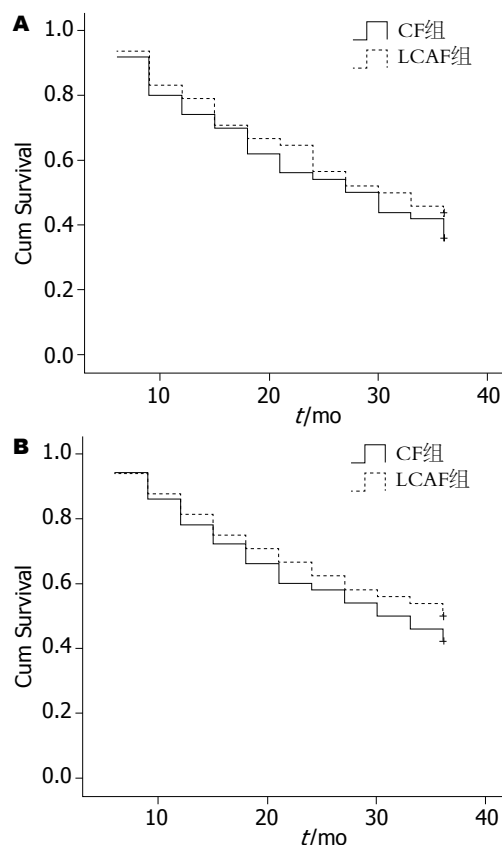


图 1 两组患者1、2、3年生存率、局部控制率曲线比较。A: 生存率; B: 局部控制率。

射治疗的患者, 需要积极的支持对症处理(表3)。

2.4 失败原因 98例患者均随访超过3年, 共死亡59例, 两组治疗失败的主要原因仍是局部复发或未控, CF组死亡32例, 其中1例死于非癌相关疾病, 9例死于远处转移, 其他22例均和局部复发有关; LCAF组死亡27例, 其中2例死于非癌相关疾病, 8例死于远处转移外, 其他17例均和局部复发有关(表4)。

3 讨论

食管癌二维常规分割放疗治疗的疗效多年来无明显提高, 5年生存率约10%^[1], 放疗失败的主要原因为肿瘤局部复发和未控, 高达60%-70%。近年来国内外大量研究表明, 肿瘤干细胞放疗后出现加速再增殖是一些肿瘤放疗失败的主要因

表 3 两组患者放疗反应比较 *n*

	CF组	LCAF组	χ^2 值	<i>P</i> 值
急性气管炎			4.191	0.123
1、2级	24	20		
3、4级	8	16		
急性食管炎			9.724	0.008
1、2级	30	32		
3、4级	6	13		
食管狭窄			0.286	0.867
2级	3	2		
3级	6	7		
肺纤维化			0.459	0.498
2级	5	3		
骨髓毒性			0.488	0.783
1级	3	4		
2级	2	3		

素, 克服肿瘤干细胞的加速再增殖就有希望提高局部控制率和生存率, 研究结果提示大部分肿瘤细胞的加速再增殖时间可能开始于放疗后 3-4 wk, 这为食管癌后程加速超分割治疗提供了理论依据. 自1988年来, 许多报道显示后程加速超分割放射治疗的疗效优于常规分割放射治疗^[2-6], 5年生存率可达30%左右, 5年局部控制率高达70%, 但是后程加速超分割放射治疗后仍有40%-50%的患者表现为局部复发或未控制, 失败原因很多, 其中常规放疗模拟机定位可能使部分肿瘤和(或)部分转移淋巴结漏照或处于低剂量区, 这可能是肿瘤复发或未控的重要原因^[7,8], 局部控制仍是影响食管癌患者生存率的主要问题. 韩春等^[9]在后程加速超分割的基础上, 试图通过增加局部照射剂量的方法来提高食管癌的局部控制率和长期生存率, 结果显示75 Gy组近期疗效与60 Gy组相当, 两组患者1、3、5年局部控制率和生存率无统计学意义, 说明单纯局部加量并不能提高食管癌的长期疗效.

三维适形放疗技术通过适形照射野技术实现高剂量区的分布与靶区在三维空间上的形状一致, 而靶区之外的剂量迅速下降, 在提高肿瘤局部照射剂量的同时能有效保护周围正常组织器官. Bedford等^[10]认为三维适形放疗技术能够在不增加全肺平均剂量的前提下使食管受照剂量增加5-10 Gy, 肿瘤局部控制率提高15%-25%. 三维适形放疗技术可以避免肿瘤靶区漏照或出于低剂量区, 在脊髓和肺等正常组织射线受量无明显增加的前提下使肿瘤靶区得到较高的处方剂量及合理的剂量分布. 王澜等^[11]通过对100

表 4 两组患者失败原因比较 (*n*)

分组	复发/未控	复发+远处转移	区域淋巴结转移	远处转移
CF组	8	9	5	9
LCAF组	5	8	4	8

例首程接受三维适形放疗的患者进行观察, 结果显示1、2、3年局部控制率分别为73.49%、55.21%、42.77%, 1、2、3年总生存率分别为73.25%、48.09%、43.39%, 中位生存期24 mo, 其1、3年生存率与后程加速超分割放疗技术相比似有提高. 国内部分报道也认为食管癌三维适形放射治疗可提高局部控制率和近期生存率, 但不增加放疗不良反应^[12,13].

将后程加速超分割技术与三维适形放疗相结合, 即LCAF, 既能避免肿瘤靶区漏照或处于低剂量区, 又能克服肿瘤干细胞的加速再增殖, 能进一步提高食管癌患者的近期疗效和远期生存率. 李任等^[14]通过对120例食管癌患者的非随机研究显示三维适形放疗常规分割组和后程加速超分割组的1、2、3年局部控制率分别是88.1%、79.0%、74.4%和81.9%、62.9%、47.9%, 1、2、3年生存率分别为76.9%、53.9%、44.9%和69.1%、41.8%、31.8%. 孙新东等^[15]通过对269例可手术食管癌患者进行后程加速超分割适形放射治疗与手术治疗的随机对照研究, 结果显示手术组1、3、5年总生存率分别为93.3%、61.5%和36.9%, 适形放疗组分别为88.6%、56.2%和34.7%, 两者间差异无统计学意义, 表明可手术的食管癌患者采用后程加速超分割适形放射治疗, 其疗效可与手术治疗相当. 本研究中CF组与LCAF组相比均显示出较好的疗效, 但两组患者1、2、3年局部控制率和生存率差异亦无统计学意义, 长期生存率差异是否有统计学意义, 这有赖于长期随访后证实. 本研究LCAF组放射性食管炎发生率93.8%, 明显高于CF组, 差异有统计学意义, 且较常规分割放疗的出现时间早、不良反应重并且持续时间较长. CF组和LCAF组 ≥ 2 级放射性肺损伤的发生率仅分别为10%和6.25% ($P = 0.498$), 这与相关文献报道一致. 从两组患者治疗失败的原因看, CF组与LCAF组相似, 局部/区域未控和复发仍然是治疗失败的主要原因, 失败率分别为44%和35.4%, 死于远地转移分别为36%和33.3%, 为治疗失败的次要原因, 与以往研究结果相比. 两组患者死于

应用要点

食管癌后程加速超分割适形放射治疗的局部控制率和近期生存率稍优于常规适形放射治疗, 但其放射性食管炎发生率较高.

■同行评价

本文可读性较好, 为临床应用提出了新的研究课题即如何避免放射性食管炎.

复发和未控的比率有所下降, 分析其原因可能为采用三维适形放疗技术后, 肿瘤局部照射剂量及其均匀性均有提高, 患者的局部复发和未控风险性降低, 获得了相对较长的生存期限, 延长了观察时间, 因而出现了更多的转移个体. 三维适形放疗技术虽然解决了部分肿瘤和(或)部分转移淋巴结在二维放疗技术时漏照或处于低剂量区的问题, 仍出现较高局部复发和未控的风险, 本组所有局部复发病例均复阅原适形放疗计划, 发现复发部位均在原治疗计划90%剂量曲线内, 可以排除复发属于漏照或低剂量的原因, 应考虑食管肿瘤内在放射敏感性存在差异, 因此从分子生物学角度寻找食管肿瘤易复发和未控的原因, 探寻食管癌放射敏感性的相关因素, 以指导确定临床个体化的放疗靶区、分次剂量和总剂量, 提高肿瘤局部控制率的同时降低远处转移率从而提高生存率, 将是今后的研究方向之一.

4 参考文献

- 1 殷蔚伯, 于子豪, 徐国镇, 胡逸民. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 555-563
- 2 韩春, 万钧, 周道安, 杨香然, 祝淑钗. 100例食管癌后程加速放疗的研究. 中华放射肿瘤学杂志 1997; 6: 16-18
- 3 施学辉, 吴根娣, 刘新伟, 马学军. 后程加速超分割放疗治疗食管癌的长期疗效. 中华放射肿瘤学杂志 1997; 6: 12-15
- 4 盛晓芳, 梅步铎, 柴明礼, 沈学明, 顾怀谷, 宋明珠. 后程加速超分割放疗中胸段食管癌临床Ⅲ期试验. 中华放射肿瘤学杂志 1998; 7: 86-89
- 5 赵快乐, 汪洋, 施学辉. 食管癌后程加速超分割放疗治疗的临床分析. 中华放射肿瘤学杂志 2001; 10: 14-16
- 6 汪洋, 施学辉, 何少琴, 姚伟强, 王颖, 郭小毛. 超分割放疗治疗食管癌的远期疗效和预后分析. 中华放射肿瘤学杂志 2003; 12: 4-8
- 7 肖泽芬, 章众, 张红志, 戴建荣, 梁军, 韩伟. 用三维治疗计划系统评估食管癌常规放疗治疗中肿瘤剂量的分布. 中华放射肿瘤学杂志 2004; 13: 273-277
- 8 王澜, 韩春, 祝淑钗, 迟子峰, 曹彦坤. 食管癌常规照射与三维适形放疗的剂量学研究. 中华放射肿瘤学杂志 2006; 5: 176-180
- 9 韩春, 杨香然, 王军, 麻国新, 肖爱勤, 张辛. 食管癌后程加速超分割照射剂量学研究. 中华放射肿瘤学杂志 2005; 14: 398-400
- 10 Bedford JL, Viviers L, Guzel Z, Childs PJ, Webb S, Tait DM. A quantitative treatment planning study evaluating the potential of dose escalation in conformal radiotherapy of the oesophagus. *Radiother Oncol* 2000; 57: 183-193
- 11 王澜, 韩春, 张辛, 王军, 肖爱勤, 麻国新. 食管癌三维适形放疗疗效观察. 中国肿瘤临床 2008; 35: 424-427
- 12 牛道立, 胡慧玲, 任春丽, 曲智锋. 三维适形放射治疗食管癌临床疗效分析. 中华放射肿瘤学杂志 2004; 13: 193-195
- 13 张宜勤, 陆进成, 翟振宇, 魏青. 三维适形放疗食管癌临床研究的初步结果. 中华放射肿瘤学杂志 2005; 14: 31-34
- 14 李任, 沈文斌, 祝淑钗, 王玉祥, 李娟, 苏景伟. 食管癌三维适形常规分割与后程加速超分割放疗120例初步分析. 临床荟萃 2008; 23: 328-330
- 15 孙新东, 于金明, 范晓丽, 任瑞美, 李明焕, 张国丽. 可手术食管癌采用手术与放射治疗的随机对照研究. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 784-787

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)