

关于食管鳞癌若干临床问题的思考

李苏宜, 曹 鹏

李苏宜, 东南大学附属中大医院 江苏省南京市 210009
曹鹏, 江苏省中医药研究院细胞与分子生物学实验室 江苏省南京市 210028
李苏宜, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事晚期食管癌内科临床及应用型基础研究.
曹鹏, 博士, 研究员, 主要从事消化系统肿瘤转化医学的研究.
南京市医学科技发展基金资助项目, No. YKK1060
国家自然科学基金资助项目, No. 81274150
作者贡献分布: 本文由李苏宜与曹鹏共同起草并完成写作.
通讯作者: 曹鹏, 研究员, 210028, 江苏省南京市红山路十字街100号, 江苏省中医药研究院细胞与分子生物学实验室.
pcao79@yahoo.com
收稿日期: 2012-08-28 修回日期: 2012-12-02
接受日期: 2012-12-17 在线出版日期: 2012-12-18

Pondering several clinical issues concerning esophageal squamous cell carcinoma

Su-Yi Li, Peng Cao

Su-Yi Li, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China
Peng Cao, Laboratory of Cell and Molecular Biology, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China
Supported by: the Medical Science and Technology Foundation of Nanjing, No. YKK1060; National Natural Science Foundation of China, No. 81274150
Correspondence to: Peng Cao, Laboratory of Cell and Molecular Biology, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. pcao79@yahoo.com
Received: 2012-08-28 Revised: 2012-12-02
Accepted: 2012-12-17 Published online: 2012-12-18

Abstract

Evidence-based medicine is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values. Based on the principle of evidence-based medicine, literature review, and our 20-year experience in clinical oncology, we raise the following clinical issues about esophageal squamous cell carcinoma: What does long-term survival of some patients tell us? What is the cost for local lesion control? Whether should nutrition therapy be a component of comprehensive treatment for esophageal cancer? How is the principle of evidence-based medicine used to formulate the best chemotherapy plan? Is there any preference to methods for chemotherapy dose escalation? The clinical problems on esophageal squamous

carcinoma that need to be solved are far more than these. Although a few problems (e.g., survival extension can achieved by preoperative concurrent chemoradiotherapy) have obtained the best medical evidence support, most needs to be solved based on the doctor's professional knowledge and clinical skills and the patient's willingness. Clueless "clinical innovation" and immature guidelines on esophageal squamous cell carcinoma should be discouraged.

Key Words: Esophageal cancer; Evidence-based medicine

Li SY, Cao P. Pondering several clinical issues concerning esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3413-3416

摘要

循证医学是由最佳研究证据、临床技能和患者价值观三元素构成。基于循证医学原理和文献学习, 结合我们20余年肿瘤内科医教研阅历, 本文认为食管鳞癌临床实践中有诸多问题值得商榷, 如: 部分患者长期存活给我们什么启示? 追逐局部病灶控制, 代价可以是多大? 营养治疗是否应该融入食管癌综合治疗中? 如何利用循证医学原理制定最佳解救化疗方案? 选择提升化疗药物剂量强度的方法是否存在偏好? 然而, 食管鳞癌需要解决的临床问题远不止这些, 其中少数问题, 例如术前同期化放疗的生存期延长等已经具有最佳医学证据的支持, 大多数问题在我国还是需要依据更多非最佳证据、医生的专业知识、临床技能和思维、患者的意愿来逐步解决, 不赞成毫无章法的“临床创新”, 更要放弃权威指南有关食管鳞癌临床路径部分的某些不成熟指引的保守遵循。

关键词: 食管癌; 循证医学

李苏宜, 曹鹏. 关于食管鳞癌若干临床问题的思考. *世界华人消化杂志* 2012; 20(35): 3413-3416
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3413.asp>

0 引言

循证医学(evidence-based medicine, EBM): 审

■背景资料

循证医学是由最佳研究证据、临床技能和患者价值观三元素构成。基于循证医学原理和文献学习, 结合二十余年肿瘤内科医教研经验, 本文认为食管鳞癌临床实践中有诸多问题值得商榷。

■同行评议者

邵先玉, 教授, 泰山医学院附属医院消化内科

■应用要点

解救化疗治疗食管鳞癌作用肯定。对于药物选择和组合方案,应该科学利用已有依据,在传承临床技能及专业理论、缜密思考总结和关注循证证据变迁的基础上进行探索创新发展。

慎、明确和批判地应用现有最佳证据为每个患者制定诊疗决策。实践过程是搜寻并评估相关信息用于医疗方案,并形成循环往复和提升的过程。因而,循证医学是由最佳研究证据、临床技能和患者价值观三元素构成。基于循证医学原理和文献学习,结合二十余年肿瘤内科医教研经验,本文认为在食管鳞癌临床实践中有如下几个问题值得商榷。

1 部分患者长期存活给我们什么启示?

手术联合放疗和化疗的综合治疗是目前食管鳞癌标准治疗模式,5年生存率8%-30%,其中IIA、III期患者5年生存率也在25%左右,10年生存率5.2%-24.0%。不难看出,5年生存者中多数还能再存活5年甚至更长的时间。认识这些长期生存患者临床及分子遗传特征,甄别不良预后患者并探索合理对策,是提高食管癌疗效的切入点之一^[1-3]。

食管鳞癌生物特性异质大,临床上表现为预后转归、化疗疗效等诸多方面迥异,其原因归纳为肿瘤临床因素和肿瘤组织遗传学特征差异。不良预后临床因素包括:III、IV期病例、差分化、髓质型和溃疡型、食管-支气管/纵膈瘘、双源或多源癌、流体食物下咽不利、大气道受压通气障碍者、体质量丢失、血色素下降等。其中部分特征缺乏最佳证据支持,依据专业理论和临床技能可以做出接近甚至完全符合实践规律推断。三十余年的癌组织遗传学特征与不良预后国内外研究,涉及抑癌基因、细胞增生及周期调节、细胞黏附和转移以及血管生成等多个角度,虽说也缺乏最佳证据,却是小样本II期临床研究的数量充分,且其中不乏重复性较佳者:肿瘤组织细胞EGFR、突变型P53、VEGF等蛋白水平的过表达以及Ki-67高分值($\geq 45\%$)等,做出了一些较为明确的提示^[2]。

重视临床预后相关因素的评估,结合遗传学特征改变,在最适合的患者治疗中的最适合的时机采用最适合的方法,获得最佳获益/风险比。

2 追逐局部病灶控制,代价可以是多大?

手术是主要根治性治疗方法。最佳研究证据:治疗非广泛期患者应以局部控制原发灶为重,良好的术前局部病灶控制是延长患者生存期的保障^[4]。为追逐病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的最佳目标,高危患者通常都采用术前同期化放疗+手术、诱导化疗+同期化放疗+手术的方式。术前同期化放疗的有效率在

70%左右(pCR 10%-25%),可以将单纯手术5年生存率20%提高到30%左右,不过相关围手术期死亡率却最高报道超过10%,这与同期化放疗较为突出的血液学和胃肠道毒性有关,在换来疗效有限提高的同时付出代价也是惊人的。另外,其他代价还包括:非致命的手术相关并发症发生也提升,术后患者恢复近远期负面影响(通常是疏于评估的),给化放疗不敏感患者下一步治疗带来的麻烦。代价显然是太高了些^[5]。

应对举措,分析患者及其肿瘤病灶的临床特征和遗传因素特征,从个体化治疗的角度确定是否有必要采用上述高风险治疗模式、预测治疗的肿瘤组织反应性如何以及评估身体承受能力。运用这些临床和遗传特征的循证证据来自最佳证据,或者充足的非最佳证据且重复性强,或者学科理论和临床技能支撑,甚至患者的意愿。以安全有效为出发点,认真平衡治疗代价与生存获益之间的联系,争取最低代价/效益比。

3 营养治疗是否应该融入食管癌综合治疗中?

我国约75%食管癌患者可见热量-蛋白质营养不良,起因于疾病本身和各种抗肿瘤治疗,死亡患者营养不良发生率几乎达100%。肿瘤浸润食管壁约2/3周径/或压迫喉返神经、侵犯膈神经/压迫气道等均可显著直接干扰进食。食管癌荷瘤机体能耗增加明显,脂肪分解加快,蛋白分解率升高。同时,吻合口瘘/狭窄、“反流”等术后并发症和普遍发生的放射性食管炎及化疗消化系不良反应,致患者出现反胃、恶心、食管疼痛、厌食、恐进食,严重干扰热量和营养素摄入。机体呈现消耗增加而热量营养素摄入反而明显减少的异常代谢状态。

2011年ASCO大会公布一项III期临床研究结果(No. 4088),化疗时患者差体力状态(ECOG ≥ 2)、低白蛋白血清水平(≤ 3.5 g/L)及体质量丢失(3 mo内 $\geq 10\%$)分别与差PFS($P < 0.05$)和差OS($P < 0.05$)相关。尽管食管癌患者常现营养不良、贫血、甚至恶病质体征,而我国食管癌临床却普遍忽视营养治疗,很多患者是在这种状态下反复多次地进行化疗、放疗。因机体放疗、化疗耐受性显著下降,抗肿瘤治疗实施受到严重影响,营养不良因此成为食管癌综合治疗疗效提升的瓶颈^[6]。

重视上述现象,树立新理念。营养治疗保证足够热量和营养素摄入满足机体活动、维持正常代谢,改善脏器功能,提高化放疗耐受性,是

另外一条提高疗效的有效途径, 应为食管癌综合治疗不可或缺的组成部分. 最佳医学证据显示营养治疗有助于食管癌放疗患者保持体质量, 保证放疗顺利完成. 众多临床研究均证实, 食管癌患者术后早期营养支持可减少术后并发症^[7]. 食管癌营养治疗分为: (1)支持性营养治疗: 降低营养不良患者手术危险性, 提高对放疗、化疗的耐受性; (2)助性营养治疗: 改善营养状况, 促瘘口、伤口尽快愈合; (3)辅助性营养治疗: 维持患者生命并保持良好营养状态.

4 如何利用循证医学原理制定最佳解救化疗方案?

半数以上晚期和疗后复发患者只能采用解救化疗的治疗方式, 中晚期食管鳞癌解救化疗近期有效率为30%-60%, 中位生存期12 mo左右, 与晚期非小细胞肺癌解救化疗疗效接近, 但起效相对较快, 应属化疗较敏感肿瘤. 不过由于缺乏最佳医学证据的支持, 令许多国内同行在药物及方案的选择方面感到困惑.

无最佳医学证据, 并不意味着解救化疗可肆意选择用药及组合方案, 亦不可机械照搬来自低发地区西方国家的权威指南推荐. 国内外长达40年左右临床研究, 产生众多II期临床研究结果, 其中不乏重复性好的药物及方案, 有些已经得到公认. 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、顺铂的食管鳞癌一、二线化疗中重复性最好, 联合组成方案被公认, 现有非最佳医学证据显示, 含新化疗药物方案均未超越之. 重复性较好的还有紫杉醇(2011年被国家食管癌医保化疗用药收录)、奈达铂, 通常联合5-Fu+/-顺铂. 含长春瑞滨、卡培他滨、S-1联合化疗在东亚裔人种的治疗中也被看好. 欧美地区用伊立替康、多西紫杉醇联合化疗治疗食管鳞癌也获得确切疗效^[3,4]. 充足详实的非最佳医学证据结合高超临床技能和专业知识水准, 国内专业医师目前普遍认可5-Fu、顺铂、紫杉醇、奈达铂和长春瑞滨等的疗效.

总之, 解救化疗治疗食管鳞癌作用肯定. 对于药物选择和组合方案, 应该科学利用已有依据, 在传承临床技能及专业理论, 缜密思考总结 and 关注循证证据变迁的基础上探索创新发展.

5 选择提升化疗药物剂量强度的方法是否存在偏好?

临床普遍可见药物敏感性低、化疗耐受差的患者, 常常因提升单次给药剂量受限而影响疗效. 如何兼顾患者耐受性、药物剂量提升和保证疗

效之间的平衡? 探索低毒高效的化疗药物给药方式显然成为食管鳞癌疗效提升的又一个突破口.

药物剂量本身是由单次给药剂量和给药频次两元素构成, 无论增加单次给药剂量或者提高给药频次(缩短给药的间歇时间)均应被视为增加药物剂量. 细胞周期特异性/非特异性化疗药细胞毒作用分别具有侧重时相依赖性/剂量依赖性的细胞毒作用的特点. 因此, 增加细胞周期特异性化疗药剂量倾向选择增加给药频次方式及延长给药时间的方式, 增加细胞周期非特异性化疗药剂量倾向采取增加单次给药剂量的方式. 令人不解的是, 前者在食管鳞癌化疗临床实践中却很少被人关注.

铂类药物是细胞周期非特异性化疗药物, 呈现明显剂量依赖型的剂量效应特征. 5-Fu、紫杉醇从基础和临床研究角度均支持时相依赖型的剂量效应特点. 5-Fu发挥细胞毒作用途径较多, 主要途径是通过其代谢产物FdUMP致TS酶失活, 抑制DNA合成. 常规注药5-Fu主要以RNA为靶向, 持续滴注才是以DNA为靶向. 5-Fu半衰期短, 具S期特异性, 持续滴注使肿瘤细胞暴露于5-Fu时间延长, 抑制TS酶时间延长, 有显著时间依赖性特点. 近二十年国内外5-Fu长期持续静脉滴注治疗食管鳞癌研究提示“低毒高效”, 基本达到较高“化疗境界”, 尤其适合体弱、年长患者和多线化疗者. 紫杉醇作用于微管蛋白阻断细胞周期G₂/M期, 致有丝分裂停止. 持续滴注可减少肿瘤耐药细胞克隆出现, 且以线性形式自由进入组织, 提高肿瘤组织内分布, 发挥最大抗肿瘤生物学效应. 非最佳临床证据显示, 紫杉醇持续静脉滴注在支气管肺泡癌/非小细胞肺癌^[8,9], 难治性食管鳞癌^[10]化疗中取得令人鼓舞的疗效, 毒性反应不大.

顾及单纯时相依赖性给药可能会带来疾病缓解期短的情况, 联合化疗中可采用剂量依赖联合时相依赖给药方式. 作者将采用剂量依赖给药奈达铂/顺铂, 采取时相依赖给药5-Fu^[11]用于食管鳞癌的化疗初步取得“低毒高效”的结果.

6 结论

食管鳞癌需要解决的临床问题远不止这些, 其中少数问题例如术前同期化放疗的生存期延长等已经具有最佳医学证据的支持, 大多数问题在我国还是需要依据更多非最佳证据、医生的专业知识、临床技能和思维、患者的意愿来逐步解决, 不赞成毫无章法的“临床创新”, 更要

■同行评价
本文有较好的临床意义.

放弃对权威指南有关食管鳞癌临床路径部分某些不成熟指引的保守遵循。

7 参考文献

- 1 张思维, 陈万青, 郑荣寿, 李霓, 曾红梅, 李光琳, 魏文强, 赵平. 2003-2007年中国癌症死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 171-178
- 2 Enzinger PC, Maye Robert J. Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252
- 3 Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, D'Amico TA, Das P, Denlinger CS, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Mulcahy MF, Orringer MB, Osarogiagbon RU, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Shibata S, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD. Esophageal and esophagogastric junction cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 830-887
- 4 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011
- 5 Herskovic A, Russell W, Liptay M, Fidler MJ, Al-Sarraf M. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: review. *Ann Oncol* 2012; 23: 1095-1103
- 6 Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer* 2010; 116: 2511-2518
- 7 沈颖, 许可敏, 邱家学. 食道癌术后不同营养支持方式临床效果的META分析. 中国药物经济学杂志 2010; (2): 11-25
- 8 West HL, Crowley JJ, Vance RB, Franklin WA, Livingston RB, Dakhil SR, Giguere JK, Rivkin SE, Kraut M, Chansky K, Gandara DR. Advanced bronchioalveolar carcinoma: a phase II trial of paclitaxel by 96-hour infusion (SWOG 9714): a Southwest Oncology Group study. *Ann Oncol* 2005; 16: 1076-1080
- 9 Breathnach OS, Georgiadis MS, Schuler BS, Pizzella P, Llorens V, Kasturi V, Steinberg SM, O'Neil K, Takimoto CH, Johnson BE. Phase II trial of paclitaxel by 96-hour continuous infusion in combination with cisplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2670-2676
- 10 林岩, 成红艳, 顾明, 李苏宜. 紫杉醇持续滴注联合方案二线治疗难治性晚期食管鳞癌. 肿瘤学杂志 2010; 16: 889-891
- 11 李苏宜, 万里新, 凌扬, 袁保兰, 顾明, 张丰林, 李醒亚, 童建东, 吴正东, 刘琳, 徐建忠, 汪竹. 减量奈达铂联合顺铂一线治疗晚期食管癌. 肿瘤 2008; 28: 446-449

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 2011-12-02, 一年一度的中国科技论文统计结果由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布树302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。(编辑部主任: 李军亮 2012-12-27)