

胸中下段局部晚期食管鳞癌术前多西他赛联合奈达铂新辅助治疗的初步疗效评价

杨洪霞 孙折玉 邵云霞 徐 辉 于 兰 韩淑红

摘 要 **目的** 评价多西他赛 + 奈达铂方案新辅助化疗并手术治疗胸中下段局部晚期食管鳞癌的近、远期疗效和安全性。**方法** 2009 年 1 月 ~ 2012 年 1 月 64 例经病理学证实的胸中下段局部晚期食管鳞癌, 采用多西他赛 + 奈达铂方案新辅助化疗, 多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 奈达铂 $80\text{mg}/\text{m}^2$, d2, 每 3 周重复, 应用两周期, 化疗结束后 3 周进行手术评估并行手术治疗。**结果** 新辅助化疗的不良反应多为 1 ~ 2 级反应, 其中 3 ~ 4 度血液学毒性累计: 白细胞计数减少 15.6% (10/64), 血小板计数减少 3.1% (2/64)。化疗有效率为 58.3% (35/64), 手术切除率为 96.7% (60/64), 完全性切除率为 91.7% (56/60), 无围术期死亡, 术后并发症发生率低。定期随访, 随访率为 100%, 1 年、2 年的生存率、无局部、区域复发生存率以及无转移生存率分别为 86.7% (52/60) 和 71.7% (43/60), 73.3% (44/60) 和 65.0% (39/60), 88.3% (55/60) 和 78.3% (47/60)。**结论** 多西他赛联合奈达铂新辅助治疗胸中下段局部晚期食管鳞癌近期疗效高, 两年生存率较高, 不良反应可耐受, 安全性好。

关键词 食管肿瘤 新辅助疗法 多西他赛 奈达铂 毒性不良反应 预后

[中图分类号] R73 [文献标识码] A

Effect Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy with Docetaxel and Nedaplatin for Patients with Middle or Lower Thoracic Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Yang Hongxia, Sun Zheyu, Shao Yunxia, et al. Department of Radiation Oncology, Qingdao Tumor Hospital, Shandong 266042, China

Abstract **Objective** To investigate the efficacy and side effect of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for patients with upper or middle thoracic locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** From January 2009 to January 2012, 64 patients with locally advanced locally advanced esophageal squamous cell carcinoma received docetaxel and nedaplatin neoadjuvant chemotherapy. All patients were taken docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1, nedaplatin $80\text{mg}/\text{m}^2$ on day2. The treatment schedule was recycled every 3 weeks. After 2 cycles, the patients with possibility of surgical resection received surgery. **Results** The overall leukopenia and thrombocytopenia declined in grade 3 and 4 with 15.6% and 3.1% and the overall response rate was 46.1%. Sixty patients underwent resection in 64 cases and 56 patients underwent complete resection. No Perioperative mortality and postoperative complications was low. The follow-up rate was 100% by February 2014. The 1- and 2-year overall survival rate was 86.7% and 71.7%, respectively, while locoregional relapse-free survival were 73.3% and 65.0%, respectively. Meanwhile, the 1- and 2-year distant metastasis-free survival rates were 88.3% and 78.3%, respectively. **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for patients with upper or middle thoracic locally advanced esophageal squamous cell carcinoma can achieve fine result in clinical response and in 2-year local control, so as to survival rate. The side effect is clinically acceptable.

Key words Esophageal carcinoma; Neoadjuvant chemotherapy; Docetaxel; Nedaplatin; Side effect; Prognosis

食管癌是我国常见恶性肿瘤之一, 以鳞癌为主, 约占食管癌的 80% ~ 90%, 与日本相似。早期食管癌以手术治疗为主, 约 2/3 食管癌患者诊断时已是局部晚期, 手术完全切除率低, 单纯手术局部控制率以及生存率低, 5 年生存率只有 10% ~ 30%^[1-3]。因此探索如何提高食管癌手术切除率以及患者生存, 是目前研究的重点。辅助治疗和新辅助治疗成为研究热

点。日本临床肿瘤组 (Japan Clinical Oncology Group, JCOG) 9907 研究采用氟尿嘧啶 + 顺铂 (FP) 方案比较了食管癌新辅助化疗与辅助化疗疗效, 结果是新辅助化疗较辅助化疗提高了患者生存, 因此术前新辅助化疗成为日本局部晚期食管癌的标准治疗^[4]。有报道紫杉类药物联合铂类药物较 FP 方案治疗食管癌有更好的疗效^[5]。因此笔者自 2009 年 1 月 ~ 2012 年 1 月, 采用多西他赛联合奈达铂新辅助化疗治疗胸中下段局部晚期食管癌, 取得了较好的效果, 现报道如下。

作者单位: 266042 山东省青岛市肿瘤医院放疗科

通讯作者: 韩淑红, 电子信箱: shuhonghan@126.com

资料与方法

1. 临床资料:(1)入选标准:①初治患者,既往未行化疗、放疗、手术及分子靶向治疗;②经胃镜活检诊断为食管鳞癌,经上消化道造影,胸部、上腹部增强 CT,颈部、腹部彩超,ECT 或者 PET-CT 诊断为ⅡA、ⅡB 或Ⅲ期(2002 AJCC 分期);③可手术切除的胸中下段食管癌;④原发灶有可测量病灶(根据 RESICT 标准);⑤ECOG 0~1 分,预计生存时间超过 3 个月;⑥血常规,肝、肾功能及心脏功能基本正常;⑦年龄 18~70 岁;⑧签署知情同意书,愿意接受随访,并经医院伦理委员会审核通过。(2)排除标准:①活动性感染;②妊娠、哺乳期;③合并严重的全身疾病;④合并第 2 肿瘤(皮肤基底细胞癌和膀胱癌除外);⑤严重肺气肿、肺纤维化、糖尿病、控制不良的高血压病、3 周内有不稳定心绞痛发作、6 个月内有心肌梗死发作;⑥有可能干扰研究进行的神经病或精神病史;⑦患者主动要求退出而未能按规定完成计划内治疗者。64 例局部晚期食管癌患者,其中男性 50 例,女性 14 例,年龄 35~67 岁,中位年龄 47.7 岁,均为ⅡA、ⅡB、Ⅲ期患者。其中ⅡA 9 例,ⅡB 期 18 例,Ⅲ期 37 例;胸中段 34 例,胸下段 30 例。

2. 治疗方法:(1)新辅助化疗:第 1 天静脉滴注多西他赛 75mg/m²,第 2 天静脉滴注奈达铂 80mg/m²,21 天为 1 个周期。化疗前 30min,应用托烷司琼 5mg 进行常规止吐治疗,奥美拉唑保护消化道黏膜。地塞米松预处理:在多西他赛滴注前 1 天服用,每次 8mg,每日两次,持续服用至少 3 天。所有病例化疗前、后均检查血常规,肝、肾功能,心电图+心功能。两周期化疗后评价近期疗效。(2)手术治疗:新辅助化疗 3 周后行上消化道造影,胸部、上腹部增强 CT,颈部、腹部彩超等再评估肿瘤手术可切除性,并行手术治疗。手术采用开胸食管部分切除术+区域淋巴结清扫术。以肉眼无癌残留和切缘显微镜下阴性为完全切除标准,即 R0 切除。术后是否行放疗由放疗科医师讨论决定。(3)支持治疗:给予患者肠外营养支持治疗或鼻饲、胃肠造瘘等肠内营养治疗,以补充因进食减少引起的热量、蛋白质摄入不足。

3. 观察指标:所有患者化疗前、后均检查血常规,肝、肾功能及心电图,并详细记录化疗不良反应和手术并发症。化疗前、后、手术后均行上消化道造影,胸部、上腹部增强 CT,颈部、腹部彩超等评价客观疗效。治疗后定期随访,随访采用门诊复查、住院复查及电话、信函随访,第 1 年每 3 个月进行 1 次,以后每半年 1 次。复查血常规,肝、肾功能,上消化道造影,胸部、上腹部增强 CT,颈部、腹部彩色超声,胃镜,骨 ECT(远处高危者)。主要研究重点:1、2 年生存率。次要研究重点:1、2 年无局部区域复发生存率及无转移生存率、手术完全切除率(R0 切除率)、有效率(RR)、病理完全缓解率(CR

率)、不良反应、手术并发症。

4. 疗效和不良反应的评价标准:参照日本食管癌疾病协会标准评价肿瘤治疗的病理学变化,将肿瘤对治疗的反应分为 3 级:0 级:未见肿瘤组织坏死;1 级:残留存活肿瘤细胞与肿瘤坏死部分比例>1/3;2 级:残留存活肿瘤细胞与肿瘤坏死部分比例<1/3;3 级:肿瘤完全坏死,无存活肿瘤细胞残留。其中 3 级即病理学完全缓解(CR)。参照 RESICT 客观疗效标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(ND)和进展(PD),有效率(RR)=CR+PR。化疗不良反应按常见术语标准 3.0 版评价。

5. 统计学方法:生存期为化疗开始至死亡或末次随访时间,末次随访时仍存活者生存时间计算截尾值。统计学数据处理采用 SPSS 17.0 软件包,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 *t* 检验。生存率采用 Kaplan-Meire 法,log-rank 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 新辅助化疗不良反应情况:64 例患者均顺利完成两周期的新辅助化疗,无化疗引起的死亡病例。化疗的不良反应主要是血液学毒性、消化道反应、皮肤黏膜反应、肝功能损伤和神经毒性,多为 1~2 级反应,其中 3~4 度血液学毒性累计:白细胞计数减少 15.6%,血小板计数减少 3.1%。均经对症、支持治疗后缓解,化疗不良反应患者可以耐受(表 1)。

表 1 64 例局部晚期食管癌患者新辅助化疗的不良反应分布(*n*)

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞计数减少	18	17	8	2
血红蛋白减少	15	3	0	0
血小板计数减少	14	5	2	0
恶心、呕吐	25	13	0	0
肝功能损伤	5	2	0	0
肾功能损伤	4	0	0	0
神经毒性	7	2	0	0

2. 近期疗效评价:两周期新辅助化疗后近期疗效评价显示,64 例入组患者中 CR 6 例,PR 29 例,SD 25 例,PD 4 例,RR 为 58.3%。其中化疗后 1 例出现肝、骨转移,1 例锁骨上淋巴结转移,1 例腹腔淋巴结转移,1 例肺转移。与新辅助化疗前临床分期比较,新辅助化疗后患者的临床分期明显下降,差异有统计学意义(*P*=0.002,表 2)。

表 2 64 例局部晚期食管癌患者新辅助化疗前后的 TNM 分期变化(*n*)

时间	TNM 分期					
	T ₀ N ₀ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀	T ₂₋₃ N ₀ M ₀	T ₁₋₂ N ₁ M ₀	T ₃ N ₁ M ₀	T ₄ N ₁ M ₀
化疗前	0	0	9	18	37	0
化疗后	6	11	10	13	20	0

3. 手术情况及术后并发症:64 例入组患者中有 4 例(6.3%)患者因新辅助化疗后病情进展放弃手术。其余 60 例患者均行开胸食管部分切除术+区域淋巴结清扫术,手术切除率为 96.7% (58/60), R0 切除率为 91.7% (56/60)。术中发现化疗敏感患者,肿瘤与周围组织界限较清晰,手术易切除。全组患者无围术期死亡。术后吻合口瘘、肺部感染、心律失常、喉返神经损伤、吻合口狭窄和伤口延期愈合发生率分别为 3.3% (2/60)、6.7% (4/60)、3.3% (2/60)、3.3% (2/60)、5.0% (3/60) 和 5.0% (3/60)。

4. 术后病理学变化:60 例手术患者中病理学变化 0 级 5 例,1 级 24 例,2 级 29 例,3 级 2 例,pCR 率为 3.3%。

5. 生存率:随访时间 5~40 个月,中位随访 28 个月。1、2 年的生存率、无局部、区域复发生存率以及无转移生存率分别为 86.7% (52/60) 和 71.7% (43/60)、73.3% (44/60) 和 65.0% (39/60)、88.3% (55/60) 和 78.3% (47/60)。随访至 2014 年 2 月,60 例患者中,16 例局部、区域复发,8 例远处转移,5 例局部、区域复发并远处转移,17 例死亡,其中 7 例死于远处转移,7 例死于局部复发,3 例死于其他并发症(肺部感染、心血管疾病等)。

讨 论

局部晚期食管癌单纯手术切除率低,术后患者生存率低。越来越多研究者探讨食管癌的多学科综合治疗,以提高食管癌的手术切除率,从而提高患者生存,因此新辅助化疗成为研究热点。新辅助化疗的理论学优势是患者耐受性好,新辅助化疗使肿瘤缩小,改善了患者手术前的临床症状,进食改善;降低了食管癌的临床分期,提高手术切除率;最大程度降低术中转移、播散可能;杀灭微转移,降低远处转移,提高患者生存^[6,7]。在此基础上,本研究采用新辅助化疗治疗可手术切除的局部晚期食管鳞癌,期望提高手术切除率,降低局部复发、远处转移,提高患者生存率,使新辅助化疗有可能成为提高局部晚期食管癌患者生存的有效治疗方式。

目前较多关于食管癌新辅助化疗阳性结果的试验报道,其中欧洲医学研究委员会 MRCOE0-2 研究针对可手术切除的 802 例食管癌(腺癌、鳞癌)患者进行了随机对照研究,与单纯手术治疗的患者相比,新辅助化疗组 R0 切除率 60%,而手术组 54% ($P < 0.001$),对术后病理标本比较新辅助化疗组肿瘤较小、周围组织和淋巴结受侵少,两组中位生存时间以

及 2 年生存率分别为 16.8 和 13.3 个月 ($P < 0.004$), 43% 和 34% ($P < 0.004$), 长期随访研究显示对于鳞癌和腺癌均有生存获益^[8,9]。UK 试验包括了 26% 食管癌患者,其中胃食管交接癌(11.5%)、低位食管癌(14.5%),采用 3 周期表阿霉素+顺铂+氟尿嘧啶化疗后手术,结果术前化疗组 5 年生存率为 36%,明显高于单纯手术组的 23%^[10]。而 2012 年 JCOG 9907 研究^[4]入组 380 例食管鳞癌采用两周期 FP 方案化疗后手术,术后淋巴结阳性者行辅助化疗,5 年生存率达到 55%,局部区域复发率 25%,术后 CR 率 2%,完全性切除率为 95%。彭彦等^[11]对 264 例局部晚期食管癌患者随机分为新辅助化疗组(134 例)和单纯手术组(130 例),化疗方案为 FP,结果新辅助化疗组完全性切除率为 83.6%,3、5 年生存率分别为 62.7% 和 41.1%,均明显高于单纯手术组。本研究组患者手术切除率为 96.7%,完全性切除率为 91.7%,术后 pCR 率为 3.3%,与 Ando 试验报道结果一致,完全性切除率高于彭彦等^[11]研究报道,可能与本研究采用更有效化疗方案有关。患者 1、2 年的生存率、无局部、区域复发生存率以及无转移生存率分别为 86.7% 和 71.7%、73.3% 和 65.0%、88.3% 和 78.3%,取得了理想的结果,其 2 年生存率明显高于 MRCOE0-2 研究。

而在西方国家,术前新辅助放化疗是局部晚期食管癌的标准治疗。曹秀峰^[12]总结了国内外新辅助放化疗对食管癌手术及生存率的影响,认为大多数试验发现新辅助放化疗的食管癌患者预后较好,并且 Meta 分析结果显示新辅助放化疗与单纯手术治疗食管癌比较,能提高患者长期生存率,降低肿瘤局部区域复发率,但不容忽视的是,新辅助放化疗治疗食管癌伴随着术后病死率增加的风险,由于文献的研究对象来自不同种族人群,收到多种因素的影响,故仍需要大样本多中心随机对照临床研究进一步论证。然而新辅助化疗与新辅助放化疗的比较研究显示,新辅助放化疗组的手术并发症及手术病死率高于新辅助化疗^[13]。韩国报道的食管鳞癌新辅助放化疗的 pCR 率高达 43%,但未转为生存获益^[14]。而 POET 试验比较了术前新辅助化疗和新辅助放化疗治疗局部晚期食管癌,两组的生存率比较无统计学差异,但新辅助放化疗组术后病死率高,新辅助化疗组的低 pCR 率仍提高了患者生存,而且研究显示高 pCR 率并不是长期生存的指标^[15-17]。因此,在日本,新辅助化疗联合手术成为目前局部晚期食管癌治疗的趋势^[4]。

本研究中,患者新辅助化疗前临床分期为ⅡA 9 例,ⅡB 期 18 例,Ⅲ期 37 例;新辅助化疗后再进行临床分期,则 0 期 6 例,Ⅰ期 11 例,ⅡA 10 例,ⅡB 期 13 例,Ⅲ期 20 例,Ⅵ期 4 例,经比较,新辅助化疗前后临床分期差异有统计学意义($P < 0.05$)。以上结果提示新辅助化疗有助于降低食管癌术前临床分期,由于分期是食管癌预后的独立影响因素。因此本研究认为术前新辅助化疗有可能提高局部晚期食管癌患者生存率。

采用更有效的新辅助化疗方案是提高局部晚期食管癌的一种方法,多西他赛是治疗食管癌的最有效地药物之一。Hara 等采用多西他赛 + 顺铂 + 氟尿嘧啶方案对 44 例局部晚期食管癌化疗有效率为 60%,而且无治疗相关性死亡。顺铂作为第 1 代铂类药物,是多种联合化疗方案的首选药物之一,但消化道反应明显,且有肾毒性。奈达铂是第 2 代铂类化合物,具有化学稳定性好、溶解度高、不良反应少等特点。Taguchi 等最早报道了奈达铂在食管癌中的单药有效率达 51.7%。徐瑞华等进行的奈达铂的Ⅱ期临床研究显示联合氟尿嘧啶治疗食管癌的有效率为 32.1%,而顺铂联合氟尿嘧啶则为 22.7%,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究采用两周期多西他赛联合奈达铂方案新辅助化疗治疗局部晚期食管鳞癌,有效率达 58.3%,化疗的不良反应主要是血液学毒性、消化道反应、皮肤黏膜反应、肝损伤和神经毒性,多为 1~2 级反应,均经对症、支持治疗后缓解,患者对化疗耐受性较好。

综上所述,多西他赛联合奈达铂新辅助化疗治疗胸中下段局部晚期食管鳞癌取得了较好的疗效,两年的生存率为 71.7%。新辅助化疗联合手术可能成为局部晚期食管癌治疗的趋势,是一种很有希望的提高局部晚期食管癌疗效的治疗模式。但对远期不良反应、远期生存以及新辅助化疗药物的剂量、周期数,还需进一步扩大病例数,进行多中心的随机研究来探索和证实。

参考文献

- 1 Almhanna K, Strosberg JR. Multimodality approach for locally advanced esophageal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(40): 5679 - 5687
- 2 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, *et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta - analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 681 - 692
- 3 Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, *et al.* Survival benefits from

- neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: ameta - analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3): 226 - 234
- 4 Ando N, Kato H, Igaki H, *et al.* A randomized trial comparing post-operative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5 - fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 68 - 74
- 5 Hsu FM, Chengl JC, Lin CC, *et al.* Esophageal squamous cell carcinoma treated by definitive or neoadjuvant chemoradiotherapy with or without paclitaxel [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66 suppl 3: 278
- 6 Schena M, La Rovere E, Solerio D, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer: a monocentric study [J]. *Tumori*, 2012, 98(4): 451 - 457
- 7 Worni M, Martin J, Gloor B, *et al.* Does surgery improve outcomes for esophageal squamous cell carcinoma? An analysis using the surveillance epidemiology and end results registry from 1998 to 2008 [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(5): 643 - 651
- 8 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1727 - 1733
- 9 Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, *et al.* Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(2): 305 - 313
- 10 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11 - 20
- 11 彭彦, 杜英波, 马元飞. 局部晚期食管癌术前新辅助化疗的临床分析 [J]. *中华医学实践杂志*, 2007, 6(9): 39 - 41
- 12 曹秀峰. 食管癌新辅助放化疗对手术及生存率的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(24): 2511 - 2514
- 13 Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, *et al.* Improved long - term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(3): 892 - 898
- 14 Lee JL, Park SI, Kim SB, *et al.* A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(6): 947 - 954
- 15 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, *et al.* Preoperative chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTZ) in locally advanced esophagogastric adenocarcinomas: first results of a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S): 4511
- 16 Wang M, Gu XZ, Yin WB, *et al.* Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 16(2): 325 - 327
- 17 Lv J, Cao XF, Zhu B, *et al.* Long - term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(13): 1649 - 1654

(收稿日期: 2014 - 04 - 10)

(修回日期: 2014 - 05 - 05)