

脉冲式低剂量率放疗在复发食管癌再程放疗中的疗效观察及耐受性分析

汪 瑞 陈 勇

摘 要 **目的** 探讨脉冲式低剂量率放疗在复发食管癌再程放疗中的疗效及耐受性。**方法** 选取2018年1月~2019年12月扬州大学附属医院肿瘤科收治的食管癌患者80例,所有患者既往均接受过胸部放疗且出现照射野内复发,采用简单随机抽样法将其分为两组:试验组和对照组,每组各40例。试验组患者采用脉冲式低剂量率放疗,对照组患者采用常规调强放疗。观察两组患者的疗效及耐受性。**结果** 试验组患者的客观缓解率更高(80% vs 40%, $P=0.010$),常见不良反应发生率更低(5% vs 30%, $P=0.037$),晚期中重度放射性损伤发生率更低(30% vs 75%, $P=0.004$),急性放射性损伤发生率更低(25% vs 65%, $P=0.011$),1年生存率更高(85% vs 45%, $P=0.008$);虽然2年生存率差异无统计学意义(25% vs 5%, $P=0.077$),但试验组仍然高于对照组。**结论** 脉冲式低剂量率放疗具有显著的临床疗效,且对邻近器官有很好的保护作用,带来的不良反应较小,是复发食管癌患者再程放疗的一种更优的选择。

关键词 脉冲式低剂量率放疗 复发食管癌 再程放疗 疗效观察 耐受性分析

中图分类号 R735

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.11.018

Efficacy Observation and Tolerance Analysis of Pulsed Low-dose Rate Radiotherapy in Secondary Radiotherapy for Recurrent Esophageal Cancer. WANG Rui, CHEN Yong. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Jiangsu 225000, China

Abstract **Objective** To investigate the efficacy and tolerance of pulsed low-dose rate radiotherapy in secondary radiotherapy for recurrent esophageal cancer. **Methods** A total of 80 patients with esophageal cancer admitted to Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yangzhou University from January 2018 to December 2019, all of whom had previously received chest radiation therapy and had recurrence in the radiation field, they were divided into two groups by simple random sampling method: experimental group and control group, with 40 cases in each group. The patients of experimental group received pulsed low-dose rate radiotherapy, and the patients of control group received conventional intensity modulated radiotherapy, respectively. The efficacy and tolerance of the two groups were observed. **Results** The patients of experimental group had a higher objective response rate (80% vs 40%, $P=0.010$), and a lower incidence of common adverse effects (5% vs 30%, $P=0.037$). The incidence of late moderate and severe radiation damage was lower (30% vs 75%, $P=0.004$), the incidence of acute radiation damage was lower (25% vs 65%, $P=0.011$), and the 1-year survival rate was higher (85% vs 45%, $P=0.008$). Although there was no significant difference in 2-year survival (25% vs 5%, $P=0.077$), the experimental group was still higher than the control group. **Conclusion** Pulsed low-dose rate radiotherapy has significant clinical efficacy, and has a good protective effect on adjacent organs, and brings less adverse reactions, so it is a better choice of secondary radiotherapy for patients with recurrent esophageal cancer.

Key words Pulse low-dose rate radiotherapy; Recurrent esophageal cancer; Secondary radiotherapy; Curative effect observation; Tolerance analysis

食管癌是常见的恶性肿瘤,在世界范围内,发生率居恶性肿瘤第8位,病死率居第6位^[1]。我国食管癌的发生率和病死率分别居第5位和第4位^[2,3]。食管癌由于早期症状不明显,大部分患者发现时已处于

中晚期^[4]。虽然手术治疗是有效的治疗手段,但很多食管癌患者由于病灶部位、疾病分期、身体状况以及心理、家庭因素,造成患者未能行手术治疗,放疗成为最主要的治疗手段。临床数据显示,食管癌单纯放疗的5年生存率为20%~73%,有75%~96%的患者治疗后出现了局部复发的症状^[5]。

放疗后复发成为食管癌治疗的难点,再程放疗成为食管癌放疗后复发的主要治疗手段。对于肿瘤复发患者而言,再程放疗需要特别注意保护周围的正常

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(BK20191218);江苏省扬州市社会发展基金资助项目(YZ2021086)

作者单位:225000 扬州大学附属医院肿瘤科

通信作者:汪瑞,电子信箱:yzwangrui2005@163.com

组织器官^[6]。2007 年,英国 Wisconsin 大学建立基于胶质瘤细胞株的低剂量超敏现象模型,将每日的 2Gy 的治疗分为 10 次照射,间隔设置为 3min,平均每次的照射剂量为 0.2Gy,总的治疗时间延长至 30min,该种治疗方式命名为脉冲式低剂量率(pulsed low-dose rate, PLDR)放疗方法^[7]。现在在扬州大学附属医院肿瘤科开展的 PLDR 放疗在复发食管癌再程放疗中的应用及疗效报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2018 年 1 月~2019 年 12 月扬州大学附属医院肿瘤科收治的食管癌患者 80 例,所有患者既往均接受过胸部放疗且出现照射野内复发,采用简单随机抽样法将其分为两组,即试验组和对照组,每组各 40 例。试验组患者采用 PLDR 放疗,对照组患者采用常规调强放疗。试验组患者中,男性 26 例,女性 14 例;患者年龄 35~71 岁,平均年龄为 52.18±2.19 岁。对照组患者中,男性 24 例,女性 16 例;患者年龄 32~73 岁,平均年龄为 51.91±2.05 岁。两组患者的上述一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

诊断标准:均符合《非手术治疗食管癌的临床分期标准》的诊断标准,经正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)或增强 CT 和病理确诊为食管鳞状细胞癌且为胸腔内局部复发^[8,9]。纳入标准:①距上次放疗时间≥1 年;②预计生存期>3 个月;③有手术禁忌证或经临床会诊确诊为无法手术治疗患者,或因患方原因拒绝手术治疗者;④美国东部肿瘤写作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~1 分。排除标准:①ECOG 评分≥2 分;②肿瘤广泛转移;③食管非鳞癌;④中度以上肺功能损伤;⑤严重肝脏、肾脏功能障碍者。本研究入组患者均签署知情同意书,且经扬州大学附属医院医学伦理学委员会审核并批准(伦理学审批号:2017120906)。

2. 方法:(1)对照组:患者采用调强放疗,取仰卧位,Medtec 热塑体膜固定,经模拟定位及 CT 模拟扫描,将 CT 扫描图像传输至 Varian 治疗计划系统(treatment planning system, TPS)中,由食管癌亚专科组 2 名医师共同为患者勾画靶区。肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)范围包括增强 CT 和(或)PET/CT 所见复发病灶;计划靶区(planned tumor volume, PTV)包含 GTV 三维外放 0.8cm,同时勾画邻近危及器官(organ at risk, OAR)。OAR 剂量限值:全肺

V20≤25%,脊髓最大剂量(Dmax)≤20Gy,心脏平均剂量(Dmean)≤30Gy。PTV95% 体积达 100% 以上处方剂量照射,95%~107%(均匀性),每次 2.0Gy,每周 5 次,总剂量 50Gy,直线加速器 6MV-X 照射,治疗时长为 5 周。(2)试验组:患者采用 PLDR 放疗,为患者制定治疗计划,95% PTV,DT:50Gy=2.0Gy/f×25f。患者每日照射量为 2Gy,并分 10 次进行照射,每次剂量为 0.2Gy,每次脉冲间隔为 3min,每周照射 5 次,治疗时长为 5 周。对照组及试验组放疗期间均行同步化疗,化疗方案为:5-氟尿嘧啶 750mg/m²(第 1~5 天)+顺铂 75mg/m²(第 1 天)/每 3 周 1 次,共两个周期。

3. 观察指标:(1)近期疗效:疗效判断标准^[10,11]:经胸部增强 CT 扫描和胃镜检查:完全缓解(complete remission, CR):病灶完全消失;部分缓解(partial remission, PR):病灶减小≥30%;疾病稳定(stable disease, SD):病灶体积趋于稳定,无明显增大或变小,病灶减小<30%,病灶增大<20%;疾病进展(progressive disease, PD):病灶增大≥20%或出现新病灶。近期疗效 ORR(objective response rate)=(CR+PR)/总例数×100%。(2)常见治疗不良反应:本研究主要观察消化道肿瘤放疗常见胃肠道反应(呕吐、腹泻)及骨髓抑制。(3)放疗相关不良反应:分为急性放射性损伤(放疗期间及放疗结束 1 个月内)和晚期放射性损伤(放疗结束 1 个月~1 年)。根据美国肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)急性放射损伤分级标准^[12],分为轻度(I/II 级反应)和中重度(III/IV 级反应);根据 RTOG 晚期放射损伤分级标准分为轻度(I/II 级反应)和中重度(III/IV 级反应)。(4)生存率:出院后门诊或电话随访,统计 1 年和 2 年的生存率。

4. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,组间比较采用χ²检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 再程放疗的近期疗效:两组比较,试验组患者近期疗效更高,差异有统计学意义(χ²=6.667, $P=0.010$),详见表 1。

表 1 两组近期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	ORR(%)
试验组	40	22(55.00)	10(25.00)	80.00
对照组	40	8(20.00)	8(20.00)	40.00

2. 常见治疗不良反应发生率:两组比较,试验组患者的常见治疗不良反应发生率更低,差异有统计学意义($\chi^2=4.329, P=0.037$),详见表2。

表2 两组常见治疗不良反应发生率比较[n(%)]					
组别	n	腹泻	骨髓抑制	呕吐	总发生
试验组	40	2(5.00)	0(0)	0(0)	2(5.00)
对照组	40	8(20.00)	0(0)	4(10.00)	12(30.00)

3. 放疗相关不良反应:两组比较,试验组患者的晚期中重度放射性损伤和急性中重度放射性损伤均更低,差异有统计学意义($\chi^2=8.120, P=0.004$; $\chi^2=6.465, P=0.011$),详见表3、表4。

表3 两组晚期放射性损伤发生率比较[n(%)]			
组别	n	轻度损伤	中重度损伤
试验组	40	28(70.00)	12(30.00)
对照组	40	10(25.00)	30(75.00)

表4 两组急性放射性损伤发生率比较[n(%)]			
组别	n	急性轻度损伤	急性中重度损伤
试验组	40	30(75.00)	10(25.00)
对照组	40	14(35.00)	26(65.00)

4. 生存率比较:两组比较,试验组患者的1年生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);虽然试验组患者的2年生存率更高,但差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组生存率比较[n(%)]			
组别	n	1年生存率	2年生存率
试验组	40	34(85.00)	10(25.00)
对照组	40	18(45.00)	2(5.00)
χ^2		7.033	3.137
P		0.008	0.077

讨 论

食管癌是危害人民群众健康的常见恶性肿瘤,在我国尤为高发。根据既有食管癌数据表明,男性的发生率和病死率均高于女性,食管病变部位以中段最为常见。太行山脉区域为我国食管癌高发区域。食管癌的病因学研究表明,食管癌发病原因与患者居住地、生活习惯和环境有密切关系^[13~15]。研究还发现,食管癌发生与长期乙醇摄入过量、大量吸烟、过度肥胖、过量摄入亚硝酸盐、喜食烫食、缺乏维生素等有密切关系^[16, 17]。

食管癌在治疗后,由于有残存的癌细胞,造成了

食管癌局部复发的可能性,多以局部未控或局部复发较为常见^[18, 19]。对于既往接受过胸部放疗且出现照射野内复发食管癌患者,再程放疗时更需特别注意邻近器官及周围正常组织的保护。

目前临床常用放疗设备为医用直线加速器,其剂量率较高,通常为2~6Gy/min。放疗常规分割单次剂量通常为1.8~2.0Gy,分3~7野照射,每次治疗在几分钟内即可完成^[20, 21]。放射生物学研究表明,正常组织细胞受照射后发生的放射性损伤,其损伤的修复对时间的依赖很大,在常规分割放疗间隔时间内来不及修复。PLDR放疗克服了这一缺点,通过延长治疗时间,使正常组织细胞在治疗的过程中有足够时间修复放射性损伤^[22, 23]。

目前临床已有关于PLDR放疗相关研究,主要应用于放疗后复发的患者,研究病种多为头颈部和胸部肿瘤,研究结果显示,部分取得了显著临床效果,可以有效降低并发症的发生,提高患者生活质量^[24]。PLDR放疗优势主要通过以下两种方式来实现:(1)脉冲照射剂量,即肿瘤细胞的低剂量辐射超敏感度(low-dose hyper-radiosensitivity, HRS)/辐射抗性增强(increased radioresistance, IRR)的转变剂量。(2)各脉冲照射之间的时间间隔,其选择的主要根据是正常组织的亚致死损伤修复时间。近年来,国内外有不少关于PLDR放疗的小样本量临床研究,其中一些取得了显著效果。Richards等^[25]利用PLDR放疗来治疗乳腺癌患者,均为局部复发,患者的疗效及耐受性均良好。同样,PLDR放疗应用于胃癌腹膜后淋巴结转移,结果显示,临床效果显著,能够延长患者的生存期^[26]。

本研究结果显示,采用PLDR放疗来治疗复发食管癌的有效率更高,且患者的不良反应更低,且试验组患者的1年生存率所占比例更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。采用PLDR放疗患者有更低的晚期和急性放射性损伤,这可以大大改善食管癌复发患者的生活质量,进而提高患者的治疗依从性和耐受性。较高的生存率也说明PLDR放疗能够延长患者生存期,其原因可能是放射性不良反应的降低,为患者保存了较好的器官功能和身体功能,为复发患者提供了更好的治疗选择。当然,PLDR放疗也有明显的缺陷,如单次治疗时间长,对加速器损耗大,很难在医疗机构大规模开展。

综上所述,PLDR放疗在复发食管癌的再程放疗中效果较好,有效地提高了患者的生存率,改善了患

者的生活质量。但是本研究样本量较小,导致结果可能有一定的偏倚,因此,需要开展更大样本量的研究予以进一步证实。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249
- 2 马东炜. 再程放疗联合紫杉醇(白蛋白结合型)同步化疗治疗食管癌放疗后局部复发患者的临床疗效[J]. *中国现代药物应用*, 2022, 16(7): 128–130
- 3 Zhang S, Sun K, Zheng R, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. *J Natl Cancer Center*, 2021, 1(1): 2–11
- 4 方海城, 陈树群, 陈钢群, 等. 食管癌放疗后局部复发再程三维适形放疗联合每周铂类化疗的疗效及安全性临床研究[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(7): 44–46
- 5 田青, 樊锐太, 张传峰, 等. 替吉奥联合重组人血管内皮抑制素在复发食管癌再程放疗中的疗效观察[J]. *河南医学研究*, 2018, 27(2): 200–202
- 6 顾祥, 陈小军, 宋文博, 等. 再程放疗联合替吉奥治疗局部复发食管癌的临床疗效及安全性[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(11): 661–664
- 7 吴文安, 赵金, 睢岩, 等. 外照射联合⁶⁰Co腔内放疗在食管癌放疗后复发患者中的应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(4): 572–574
- 8 马震宇, 曹海英, 张建宇, 等. 血管内皮细胞生长因子水平与食管癌放疗后吞咽困难及原位复发的相关性[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(3): 351–353
- 9 张万甲, 白玉玲, 薛仕荣, 等. ¹²⁵I 粒子支架对食管癌放疗后病情进展患者治疗的临床研究[J]. *甘肃科技纵横*, 2017, 46(6): 91–93, 68
- 10 张海, 陈颖, 吴波猛, 等. I~III 期胸段食管恶性肿瘤根治术后短期复发模式系列研究[J]. *医学食疗与健康*, 2021, 19(25): 88–89
- 11 常晓松, 甄鹏, 王俊杰. 食管癌放疗后局部复发挽救性治疗的研究进展[J]. *癌症进展*, 2018, 16(13): 1582–1588
- 12 王静怡, 郑保珍. 三维适形放疗联合治疗对于食管癌放疗后复发患者的疗效研究[J]. *饮食保健*, 2017, 4(23): 11–12

- 13 胡兵, 黄伟, 李宝生. 食管鳞癌再程放疗发生食管痿高危因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(7): 537–542
- 14 李文媛, 梁锦, 邓泽林. 三维适形放疗在食管癌首程放疗后局部复发患者中的应用[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38(1): 44–45
- 15 周心怡, 李瑞卿, 曹亮, 等. 食管癌根治性放疗后局部复发再程放疗的研究进展[J]. *社区医学杂志*, 2018, 16(1): 83–86
- 16 Yokoyama A, Kakiuchi N, Yoshizato T, *et al.* Age-related remodeling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers[J]. *Nature*, 2019, 565(7739): 312–317
- 17 赵静颖, 纪爱芳, 程亚平. 食管癌的病因学研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(15): 87–88, 91
- 18 朱光军, 吕燕. 再程放化疗在食管癌放疗后复发患者中的应用研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(12): 706–707
- 19 王军, 魏洁, 项飞, 等. 食管癌根治性放疗后局部复发再程三维适形放疗临床分析[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(2): 99–103
- 20 梁晶, 郭俊俊, 杨怡萍, 等. 血清白蛋白水平与食管癌再程放疗预后关系的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(20): 3249–3251
- 21 张盘德, 周惠嫦, 梁鹏, 等. 舌内外肌群低频脉冲电刺激治疗鼻咽癌放疗后舌运动障碍的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2017, 39(12): 926–929
- 22 陈彩金, 邱玲. 专科护士与临床护士对肿瘤放射治疗中 CT 定位增强扫描碘造影剂外渗的认知调查[J]. *广州医科大学学报*, 2019, 47(6): 142–144
- 23 佟凯军, 刘大振, 汤坤龙, 等. 低剂量率¹²⁵I 近距离放疗治疗中年男性局限性前列腺癌的疗效及风险因素研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(5): 352–356
- 24 赵地. II b~IV a 期宫颈癌患者经 6MV-X 线三维调强放疗+CT 引导下三维插植高剂量率后装近距离放疗的疗效评价[J]. *黑龙江学*, 2021, 45(23): 2484–2485
- 25 Richards GM, Tome WA, Robins HI, *et al.* Pulsed reduced dose-rate radiotherapy: a novel locoregional retreatment strategy for breast cancer recurrence in the previously irradiated chest wall, axilla, or supraclavicular region[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114(2): 307–313
- 26 韦笑, 杜娟, 杨阳, 等. 脉冲式低剂量率放疗治疗胃癌肝门部淋巴结转移 1 例[J]. *床肿瘤学杂志*, 2017, 22(7): 670–672

(收稿日期: 2023-02-04)

(修回日期: 2023-04-03)

(上接第 38 页)

- 19 Jiang J, Ouyang J, Liu S, *et al.* The prognostic impact of pretreatment anemia in patients with gastric cancer and nonhypoalbuminemia undergoing curative resection; a retrospective study[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(13): 1046
- 20 Shen JG, Cheong JH, Hyung WJ, *et al.* Pretreatment anemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(2): 126–130
- 21 Liu X, Qiu H, Huang Y, *et al.* Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2): 360–369
- 22 Wu G, Zhang DY, Duan YH, *et al.* Correlations of hemoglobin level and perioperative blood transfusion with the prognosis of gastric cancer; a retrospective study[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2470–2478

- 23 Xue L, Chen XL, Wei-Han Z, *et al.* Impact of perioperative blood transfusion on postoperative complications and prognosis of gastric adenocarcinoma patients with different preoperative hemoglobin value[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 6470857
- 24 Liu X, Ma M, Huang H, *et al.* Effect of perioperative blood transfusion on prognosis of patients with gastric cancer: a retrospective analysis of a single center database[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 649
- 25 Hsu FK, Chang WK, Lin KJ, *et al.* The associations between perioperative blood transfusion and long-term outcomes after stomach cancer surgery[J]. *Cancers:Basel*, 2021, 13(21): 5438

(收稿日期: 2022-11-09)

(修回日期: 2022-11-22)