

热疗联合同步放化疗治疗III-IVA期食管鳞癌的疗效

黎萍 丁叔波 唐梦君

金华市中心医院 浙江 金华 321000

摘要: **目的:** 分析热疗联合同步放化疗治疗III-IVA期食管鳞癌的疗效。**方法:** 分析对比105例接受同步放化疗的III-IVA期食管鳞癌患者中是否联合热疗的总有效率、毒副反应、生存率。**结果:** (1) 热疗联合同步放化疗治疗III-IVA期食管鳞癌的总有效率达83.8%, 优于放化疗 ($P = 0.003$), 两组毒副反应差异无统计学意义。(2) 热放化疗组1年、3年、5年OS分别为83.50%、41.60%、25.60%, 放化疗组1年、3年、5年OS分别为64.10%、29.50%、15.0%, 热放化疗组优于放化疗组 ($P = 0.028$)。**结论:** 热疗联合同步放化疗治疗III-IVA期食管鳞癌的总有效率优于同步放化疗, 1年、3年、5年OS优于同步放化疗, 两组毒副反应差异无统计学意义。

关键词: 食管鳞癌; 热疗; 同步放化疗; 疗效

统计资料表明, 我国食管癌的新发病例及死亡病例均为全球最高。2018年全球食管癌新发病例57.92万、死亡病例50.88万, 我国新发病例21.41万、死亡病例19.78万^[1], 约占全球一半。我国食管癌病理类型以鳞癌为主, 大部分初诊时已失去根治性手术机会, 只能采取同步放化疗, 总体预后差, 5年生存率约18%^[2]。早在1985年, 肿瘤热疗就已被美国食品药品监督管理局认可, 是除手术、放疗、化疗和生物治疗之外的第五大肿瘤治疗手段^[3]。热疗联合放化疗, 协同杀灭肿瘤细胞、提高放化疗的疗效, 减轻放化疗反应, 抑制化疗耐药蛋白, 提升机体免疫力^[4]。

1 材料与方法

1.1 分析2016年至2024年在金华市中心医院治疗的105例食管癌患者, 37例热疗联合同步放化疗, 68例同步放化疗, 通过医院伦理委员会批准、签署治疗同意书。

1.2 入选标准: 病理确诊食管鳞癌, 按AJCC/UICC第八版分期III-IVA期, PS0-1分, 无法手术切除; 中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $\geq 90g/L$, 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$; 血清肌酐 $\leq 1.5mg/dl$, ALT和AST $\leq 1.5 \times ULN$, 血清Cr $\leq 1.25 \times ULN$ 。

1.3 排除标准: 现有未控的严重感染; 合并未控的第二原发肿瘤; 患有不可控的内科疾病; 加温区有金属物; 食管肿瘤有大而深的溃疡, 管腔扭曲成角、管壁有形成瘘或出血倾向者; 妊娠/哺乳期妇女。

作者简介: 黎萍, 1977年6月, 女, 汉族, 浙江金华人, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤学

丁叔波, 1978年9月, 男, 汉族, 浙江金华人, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 肿瘤学;

唐梦君, 1986年6月, 女, 汉族, 浙江金华人, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤学

1.4 治疗方案

①放疗: 放疗采用累及野照射, 予调强适形放疗, 放疗剂量为50-60Gy/25-30F/5-6W。GTV: 影像学所见食管病变。GTVnd: 阳性淋巴结。CTV1: GTV上下外放3cm, 前后左右外放0.5-0.8cm, GTVnd上下外放1.5cm, 前后左右外放0.5cm, 均不超过解剖屏障。PTV1: CTV1外放0.5cm。

②同步化疗: TP方案, 紫杉醇45-60mg/m²d1, 奈达铂20-25mg/m²d1, 7天1个周期, 共5-6周期; 或PF方案: 奈达铂20-25mg/m²d1, 7天1个周期, 卡培他滨或替吉奥胶囊每日两次, 服药两周停一周; 或F方案: 卡培他滨或替吉奥胶囊每日两次, 服药两周停一周。

③热疗: 深部热疗加热范围; 温度维持41.5-45℃, 每次30-60分钟, 每周2次, 间隔72小时以上, 放疗前或放疗后2小时内完成。

1.5 观察指标及评价标准

①放疗期间复查血常规、肝肾功能, 评估食管炎、肺炎、皮炎及胃肠道反应, 放疗结束第4周、第12周、第24周复查食管增强CT、食道造影。

②ORR、PFS; ORR = 原发灶CR/PR且阳性淋巴结CR/PR; 食管原发灶依据1989年万钧教授提出的食管造影评价标准、阳性淋巴结依据RECIST1.1评价标准结合日本热疗学会的热疗疗效评价标准; 毒副反应依据RTOG放射损伤分级标准及CTC4.0常见药物毒性标准评估。

2 研究结果

表1 食管鳞癌患者热疗联合同步放化疗对比同步放化疗的疗效

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR
热放化	37	6	25	6	0	83.8%*
放化	68	7	29	30	2	52.94%

注: *热放化疗组优于放化疗组 ($P < 0.05$)。

表2 血液毒性 (例)

	白细胞下降				血红蛋白下降				血小板下降				肝肾功能损伤			
	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
热放化	9	4	13	11	12	9	12	4	20	6	7	4	32	2	2	1
放化	21	12	20	15	19	28	12	9	46	8	12	2	54	12	2	0

注: 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表3 非血液毒性 (例)

	放射性食管炎				放射性肺炎				放射性皮炎				胃肠道反应			
	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
热放化	9	23	5	0	32	4	1	0	32	5	0	0	29	7	1	0
放化	27	33	7	1	52	13	3	0	57	11	0	0	52	15	1	0

注: 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 生存结果

接受同步放化疗的105例III-IVA期食管鳞癌患者, 随访截至时间为2024年11月1日, 中位随访时间19.3 (1-104) 个月。截至随访终点, 74例 (70.48%) 患者死亡。热放化

疗组1年、3年、5年OS分别为83.50%、41.60%、25.60%, 放化疗组1年、3年、5年OS分别为64.10%、29.50%、15.0%, $P = 0.028$, 差异有统计学意义, 见图1。

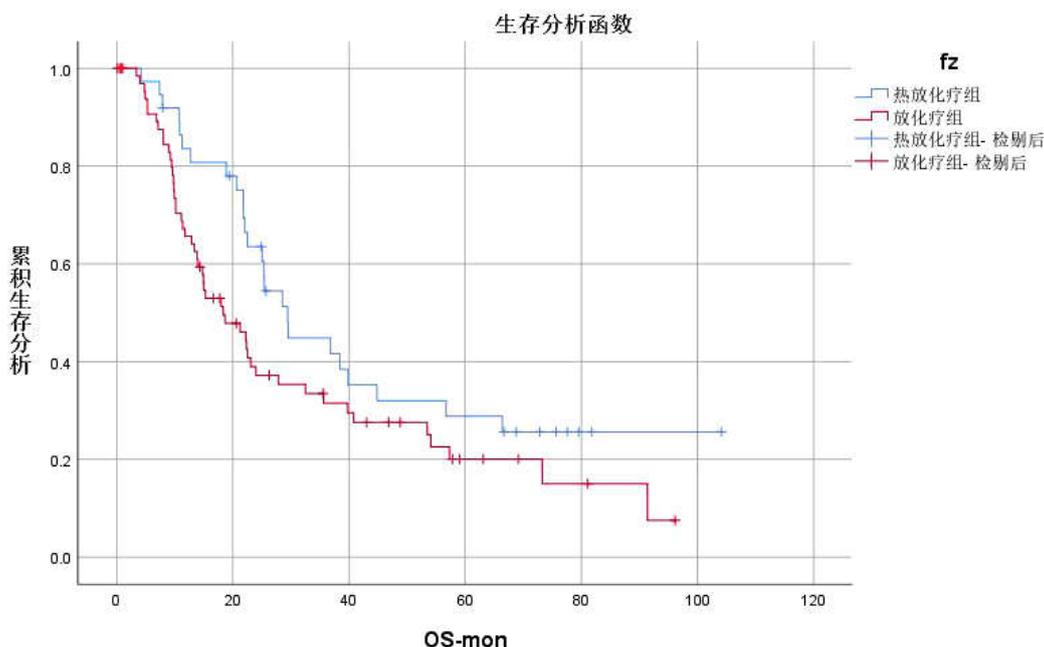


图1 热放化疗及放化疗患者OS生存曲线

4 讨论

国外尤其是欧美各国的食管癌以腺癌为主, 鳞癌的相关研究少见。Nakajima^[5]等2015年报道了24例局部晚期食管鳞癌患者进行深部热疗联合新辅助放化疗的研究结果, 其中17例进行了手术, ORR (客观有效率) 为41.7%, pCR (病理完全缓解率) 为17.6%。无治疗相关的4度不良反应, 2级毒性反应25.0%, 3级别放射性肺炎12.5%。3年和5年OS (生存率) 分别为56.3%和50.0%。国内也有类似发现, 食管癌 (包含IIa期) 同步放化疗联合热疗的研究结果提示ORR可达84%-91.1%^[6-8]。马胜林

等^[9]2017年报道的50例III-IVA期食管鳞癌深部热疗联合同步放化疗的研究结果, ORR为68.0%, 3年PFS (无进展生存率) 和OS分别为34.9%和42.5%, 无治疗相关的4度不良反应, 3级白细胞减少症8.0%、血小板减少症4.0%、皮疹2.0%、疲劳2.0%。田亚丽等^[10]2019年的深部热疗联合放化疗治疗中晚期食管癌的meta分析, 纳入21篇随机对照试验, 共1468例患者, 分析结果显示: 热放化疗组的ORR及1、2、3年OS均高于放化疗组, 而恶心呕吐、放射性食管炎、放射性肺炎、骨髓抑制、放射性皮炎的发生率均低于放化疗组。和上述研究结果相似, 本

研究显示,在同步放化疗的基础上增加热疗,毒副反应无增加,不但提高了近期疗效,而且获得更优的1、3、5年生存率,值得进一步研究。

参考文献

[1]Feng, RM; Zong, YN; Cao, SM; et al.Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics [J].Cancer Commun (Lond).2019,39(1):22.

[2]乔友林.食管癌流行病学研究的重要里程碑[J].中国肿瘤临床,2016,43(12):500-501.

[3]中日医学科技交流协会热疗专业委员会,中华医学会放疗分会热疗专业委员会.中国肿瘤热疗临床应用指南(2017.V1.1)[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,26(4):369-375.

[4]Issels, RD; Hyperthermia adds to chemotherapy.[J].Eur J Cancer.2008,44(17):2546-54.

[5]Nakajima, M; Kato, H; Sakai, M; et al.Planned Esophagectomy after Neoadjuvant Hyperthermo-Chemoradiotherapy using Weekly Low-Dose Docetaxel and Hyperthermia for Advanced Esophageal Carcinomas[J].Hepat

ogastroenterology.2015,62(140):887-91.

[6]吕江,寿文祥,李瑞莹,朱伟良.热疗联合同步放化疗对中晚期食管癌的临床疗效及其对血清血管内皮生长因子的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,(16):1600-1602.

[7]刘晓清,彭苗,王新宁,钟毓平,商谊,王希成.热疗联合同步放化疗治疗中晚期不能手术食管癌的效果[J].广东医学,2015,(16):2471-2473.

[8]廖修用,李飞,冉玉平,刘恩强.放化疗联合热疗用于中晚期食管癌的临床观察[J].中国药房,2015,(32):4560-4561,4562.

[9]Sheng, L; Ji, Y; Wu, Q; et al.Regional hyperthermia combined with radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma with supraclavicular lymph node metastasis[J].Oncotarget.20178(3):5339-5348.

[10]田亚丽,柴晓艳,朱介宾,谷敏.热疗联合放化疗治疗中晚期食管癌的Meta分析[J].中国血液流变学杂志,2019,29(2):180-185.