

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180094

螺旋断层放疗同步化疗对胸段食管鳞癌淋巴结跳跃性转移的临床疗效

张树民, 曾昭冲*, 朱文超, 胡 永

复旦大学附属中山医院放疗科, 上海 200032

[摘要] **目的:** 评价螺旋断层放疗同步化疗对胸段食管鳞癌伴淋巴结跳跃性转移的疗效。**方法:** 入选 86 例首诊发现淋巴结跳跃性转移的胸段食管癌患者, 均行螺旋断层放射治疗, 每周 5 次。食管肿瘤原发灶治疗剂量 50.0~56.0 Gy, 颈部淋巴结转移灶放疗剂量 55.0~61.6 Gy, 胸部淋巴结转移灶放疗剂量 50.0~56.0 Gy, 腹部淋巴结转移灶放疗剂量 50.0~54.0 Gy; 全食管局部淋巴引流区预防性照射剂量 45.0~50.4 Gy。患者同步行紫杉醇+卡铂化疗。采用 Kaplan-Meier 法计算患者的生存率, 用 Cox 回归模型分析患者的生存影响因素。**结果:** 患者中位生存期(496±233) d。86 例患者中, 19 例存活、56 例死于食管癌原发病和淋巴结转移, 6 例死于治疗相关性疾病、5 例死于非肿瘤性疾病。放化疗不良反应主要为 I 度和 II 度, 其中中性粒细胞下降 46 例(52.3%)、急性放射性食管炎 40 例(46.5%)、急性放射性肺炎 8 例(7.4%); 另有 5 例(5.8%) 患者发生 IV 度食管放射性损伤。Cox 模型显示, T 分期和淋巴结转移数目是影响患者生存的主要因素($P<0.05$)。**结论:** 螺旋断层放疗同步化疗能延长胸段食管癌淋巴结跳跃性转移的患者的生存时间, 患者能耐受放化疗不良反应。

[关键词] 胸段食管癌; 淋巴结跳跃性转移; 全食管淋巴引流区; 螺旋断层放射治疗

[中图分类号] R 735.1 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy of the helical tomotherapy and chemotherapy in the thoracic esophageal squamous carcinoma with lymph nodal skip metastasis

ZHANG Shu-min, ZENG Zhao-chong*, ZHU Wen-chao, HU Yong

Department of Radiotherapy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy of helical tomotherapy combined with chemotherapy in the treatment of thoracic esophageal squamous carcinoma with lymph node skip metastasis. **Methods:** A total of 86 cases of thoracic esophageal carcinoma with lymph node skip metastasis were retrospectively enrolled. Helical tomotherapy was used for all patients at 5 fractions per week. The most commonly prescribed dose were a total dose of 50.0-56.0 Gy for primary esophageal tumor, 55.0-61.6 Gy for the cervical lymph node metastasis, 50.0-56.0 Gy for the thoracic lymph node metastasis, 50.0-54.0 Gy for the abdomen lymph node metastasis, and 45.0-50.4 Gy for the expansively prophylactic esophageal whole regional lymph node. Paclitaxel and cisplatin were concurrently administered. The survival rate was calculated using the Kaplan-Meier method, and the prognostic analysis was assessed by the Cox-regression model. **Results:** The median survival time was 496±233 days for all patients with the node skip metastases. Of the 86 patients, 19 patients were still alive as of the last follow-up, 56 patients died of the primary esophageal cancer and lymph node metastasis, 6 patients died of the treatment-related diseases, and 5 patients died of non-neoplastic diseases. And the most frequent observed toxicity adverse reactions were Grade I or II. Leucopenia was detected in 46 patients (52.3%), radiation-induced pneumonitis in 8 cases (7.4%), and esophagitis in 40 cases (7.4%); Grade IV radiation-induced esophageal toxicity was detected in 5 cases (5.8%). Cox model showed that T stage and the number of metastatic lymph node were the main factors affecting the survival of patients ($P<0.05$). **Conclusions:** Helical tomotherapy combined with chemotherapy could prolong the survival time of esophageal carcinoma patients who had lymph node skip metastasis, and the adverse reactions of radiotherapy and chemotherapy can be tolerated.

[Key Words] thoracic esophageal carcinoma; lymph node skip metastasis; esophageal whole regional lymph node; helical tomotherapy

食管鳞癌是我国高发恶性肿瘤之一。淋巴结转移是食管鳞癌患者预后的主要影响因素。胸段

食管鳞癌可转移到颈部、胸部和腹部的区域淋巴结。多项文献^[1-6]报道, 食管鳞癌肿瘤根治术和局部

[收稿日期] 2018-01-22

[接受日期] 2018-09-03

[作者简介] 张树民, 硕士, 副主任医师. E-mail: zhang.shumin@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990-2763; E-mail: zeng.zhaochong@zs-hospital.sh.cn

淋巴结清扫术后,淋巴结跳跃性转移的比例较高。随着检查手段的进步,淋巴结转移的阳性检出率进一步提高,常首诊时即发现远处淋巴结转移。由于影像学检查对淋巴结跳跃性转移的诊断率较病理学检出率低,美国癌症联合会(AJCC)的第8版TNM分期增加了临床分期(cTNM)^[7]。相对于病理分期,临床分期在食管鳞癌中更加实用。对于食管鳞癌患者,若首诊时同时出现颈部和腹部淋巴结转移灶,则临床分期已为晚期;若不行任何治疗,生存期一般为6个月^[8]。放化疗是治疗食管鳞癌的最有效途径,而发生淋巴结跳跃性转移的食管鳞癌患者可出现放射治疗的超长靶区^[9],目前相关研究较少见。因此,本研究针对淋巴结跳跃性转移食管鳞癌患者的螺旋断层放化疗的疗效进行评价,为该类药物治疗方案的制定提供一定帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年1月至2015年12月在复旦大学附属中山医院放疗科诊治的982例食管癌患者,符合入组标准者86例。入组标准:(1)原发食管肿瘤位于胸段;(2)原发病灶经病理证实为鳞状细胞癌;(3)颈部、胸部和上腹部的各淋巴引流区内至少有一处淋巴结转移;(4)无其他实体脏器的转移;(5)无第2部位原发恶性肿瘤;(6)患者为首诊,未进行其他肿瘤相关治疗;(7)患者Karnofsky功能状态评分(KPS)评分80分以上。患者入院治疗前均行食管内镜检查、病理活检、颈胸腹部CT检查和血液常规检查;首诊时均行PET/CT检查,治疗后半年以上随访时再次检查;放化疗后每间隔1.5~3个月复查颈胸腹部CT。

1.2 放疗靶区的勾画以及治疗剂量 采用TomoTherapy公司Hi-Art螺旋断层放疗系统行放射治疗;定位CT扫描范围自颅底至髂骨上缘。肿瘤靶区(GTV)为食管原发灶和临床淋巴结转移灶;临床靶区(CTV)为全食管淋巴引流区,即自食管开口起始水平至肾门水平范围内淋巴引流区,包括颈胸腹部三区域的食管局部淋巴引流区。根据JSED的标准^[10],淋巴引流分区包括颈部淋巴引流区(101、104),胸部纵隔淋巴引流区(105、106、107、109、110、111、112aoA),上腹部淋巴引流区(1、2、3、7、8、9、11p、12、13、14、15、16a1/a2、16b1、19、20)。放射治疗靶区长度超过35 cm。患者放射治疗中的体位固定及制模过程参考文献^[9]。

放射治疗每周5次,放射剂量如下:食管原发灶GTV为50.0~56.0 Gy,颈部淋巴结转移灶GTV为55.0~61.6 Gy,胸段淋巴结转移灶GTV为50.0~56.0 Gy,腹部淋巴结转移灶GTV为50.0~54 Gy;全食管淋巴引流区CTV预防照射剂量为45.0~50.4 Gy。

1.3 化疗 放疗期间同步行紫杉醇50 mg/m²+卡铂40 mg/m²治疗,每周1次,共6次;放疗结束后第21天再行紫杉醇135 mg/m²+卡铂80 mg/m²治疗,每3周1次,共2次。出现化疗Ⅲ度及以上不良反应时停止化疗,进行对症治疗,待不良反应消失后继续化疗。

1.4 不良反应 放化疗不良反应的评估采用美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)标准^[11],包括血液不良反应和非血液不良反应。血液不良反应见表1。非血液不良反应部位主要包括食管、肺和上消化道。食管:Ⅰ度为轻微吞咽困难,需一般止痛和半流饮食;Ⅱ度为中度吞咽困难,需麻醉药镇痛和流质饮食;Ⅲ度为严重吞咽困难、脱水,须静脉补液;Ⅳ度为食管完全阻塞,存在溃疡、穿孔、窦道。肺:Ⅰ度为轻度干咳或用力性呼吸困难;Ⅱ度为持续咳嗽须止咳,或轻微活动时呼吸困难;Ⅲ度为严重咳嗽而止咳药无效,或休息时呼吸困难,须间隙吸氧或激素治疗;Ⅳ度为严重呼吸困难,须持续吸氧或辅助通气。上消化道:Ⅰ度为厌食和恶心,但不须止呕药;Ⅱ度为厌食和恶心、呕吐,须止呕药;Ⅲ度为恶心、呕吐,须鼻胃管或胃肠外营养;Ⅳ度为肠梗阻胃肠穿孔。

表1 胸段食管癌化疗血液不良反应

指 标	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
白细胞/(×10 ⁹ /L)	3.0~4.0	2.0~3.0	1.0~2.0	<1.0
血小板/(×10 ⁹ /L)	75~100	50~75	25~50	<25 或自发性出血
血红蛋白 mg/g	9.5~11	7.5~9.5	5.0~7.5	<5.0

1.5 放化疗后随访 患者治疗过程中每周随访1次,包括血常规及肝肾功能的血液生化检查。患者放化疗结束后1.5个月首次随访,随后每3个月随访1次,包括血液学和颈胸腹部CT检查。随访截止日期为2017年12月31日。

1.6 统计学处理 应用SPSS 22.0软件进行统计分析。数据以n(%)表示,采用Kaplan-Meier法计算生存率,用Cox回归模型分析患者生存的影响因素。检验水准(α)为0.05。

2 结 果

2.1 患者一般情况 86 例患者中,年龄>70 岁者 20 例(19.41%);男性 64 例,女性 22 例。食管原发灶肿瘤位于胸中段 52 例,位于胸下段 34 例;临床分期 T₃ 者 31 例,T₄ 者 55 例;日本食管疾病学会(JSED)临床分期均为Ⅳ_a 期;仅 4 例患者未完成全部放射治疗和化疗。患者肿瘤特征见表 2。食管肿瘤原发灶中位治疗剂量为 54.0(18.0~58.8) Gy,颈部淋巴结转移灶中位治疗剂量为 62.0(20.7~64.4) Gy,胸部纵隔淋巴转移灶中位治疗剂量为 54.0(18.0~58.8) Gy,上腹部淋巴结转移灶中位剂量为 52.0(18.0~56) Gy;全部食管局部淋巴结引流区预防照射中位剂量为 42.0(18.0~50.4) Gy。

2.2 治疗失败模式 放射治疗后,23 例(26.7%)患者出现远处转移,包括肝、肺等实质脏器的转移和淋巴结转移;38 例(44.2%)患者伴有食管肿瘤原发灶和淋巴结转移灶残留;6 例(6.9%)患者同时出现食管肿瘤局部残留和远处转移。随访结束时,19 例(22.1%)患者存活,67 例(77.9%)患者死亡。56 例(65.1%)死于局部肿瘤和肿瘤转移,其中 15 例(11.4%)死于食管肿瘤原发灶;6 例(6.9%)患者为治疗相关性死亡,其中 5 例(6.6%)因治疗过程中或治疗后出现食管Ⅳ度损伤而死亡、1 例因同时伴随心脏病意外而死亡;5 例(6.6%)患者因中风和肺感染导致肺功能衰竭而死亡。

2.3 患者生存分析 患者生存 146~908 d,平均中位生存时间(496±233)d。放化疗后 1、2、3 年生存率为 73.1%、21.9%、13.1%。生存曲线见图 1。Cox 模型分析(表 3)显示:T 分期和淋巴转移数目是患者生存的影响因素(*P* 值分别为 0.048 和 0.019);跳跃性转移淋巴结数目越多,患者预后越差。

表 2 患者肿瘤特征总结

项 目	<i>n</i> (%)
食管肿瘤 T 分期	
3	31(36.0)
4	55(64.0)
食管肿瘤位置	
胸中段	52(60.5)
胸下段	34(39.5)
肿瘤分化程度	
Ⅱ	18(20.9)
Ⅲ	68(79.1)
食管肿瘤的长度	
<5 cm	37(43.0)
5~10 cm	47(54.7)
>10 cm	2(2.3)
转移淋巴结数目	
3	32(37.2)
4	19(22.1)
5	23(26.7)
6	12(14.0)

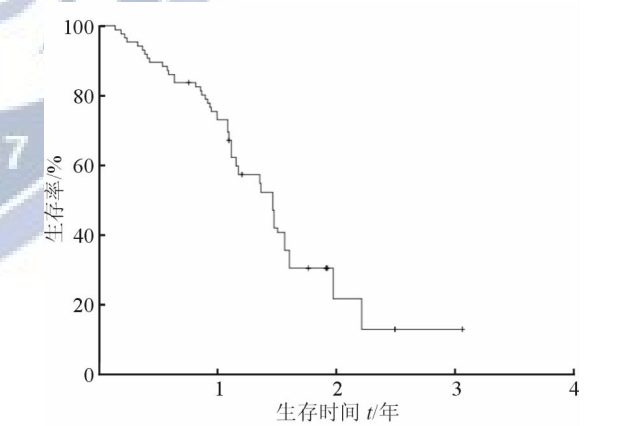


图 1 患者的生存曲线图

表 3 Cox 比例风险回归模型分析患者的生存影响因素

变 量	B	SE	Wald	<i>P</i> 值	OR	95.0% CI	
						下限	上限
食管肿瘤位置	0.412	0.276	2.231	0.135	0.662	0.386	1.137
食管肿瘤长度	0.212	0.276	0.587	0.443	1.236	0.719	2.124
淋巴结转移数目	0.318	0.135	5.518	0.019	1.374	1.054	1.792
食管肿瘤 T 分期	0.199	0.279	0.510	0.048	1.221	0.706	2.110
肿瘤细胞分化程度	0.587	0.334	3.092	0.079	1.799	0.935	3.463

2.4 不良反应 血液系统不良反应中,白细胞下降Ⅰ度或Ⅱ度者 45 例,Ⅲ度或Ⅳ度者 15 例;非血液系统不良反应以放射性食管炎最常见(表 4)。发生血液系统不良反应者接受输全血或相应成份血处理。食管损伤中,5 例Ⅲ度急性放射性食管炎患者接受止痛治疗,2 例Ⅳ度急性放射性食管损伤(食管气管瘘)患者停止放化疗;2 例Ⅲ度食管狭窄患者放

置支架,3 例Ⅳ度慢性放射性食管损伤(食管气管瘘和食管动脉瘘)接受支架植入术。9 例肺损伤患者中,1 例发生Ⅲ度放射性肺炎者接受激素治疗。上消化道急性不良反应中,18 例出现Ⅱ度恶心呕吐,行止吐治疗;4 例出现Ⅲ度恶心呕吐伴体质量下降,行止吐以及肠外营养支持治疗。发生Ⅰ度和Ⅱ度非血液系统不良反应者未接受特殊处理。

表 4 86 例患者的不良反应发生情况

不良反应	急性损伤				慢性损伤			
	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
血液系统								
白细胞下降	29	16	11	4	0	0	0	0
血小板下降	18	11	4	2				
红蛋白下降	20	12	5	0				
非血液系统								
食管	29	11	5	2	2	3	2	3
肺	7	1	1	0	7	0	0	0
上消化道	23	18	4	0	0	0	0	0

3 讨 论

多项文献^[1,2,4-6]报道,食管癌淋巴结转移数目和部位对预后影响比较大,食管黏膜及黏膜下层的毛细淋巴管吻合成致密的淋巴管网,使肿瘤细胞不仅可以沿食管管腔转移至纵隔区域淋巴结,还可以纵向转移至颈深及锁骨上淋巴结、贲门旁及胃左动脉干等处淋巴结。因此,淋巴结转移的部位相对于转移数目对患者预后的意义可能更大。AJCC 和 UICC 的肿瘤 TNM 分期一直采用淋巴结转移的数目^[7],而未关注局部淋巴结转移部位;JSED 采用淋巴结转移的不同部位或区域进行 N_{1~4}分期^[10]。因此,本研究采用 JSED 标准。

淋巴结跳跃性转移是食管鳞癌比较常见的一种淋巴结转移方式,即食管局部或邻近区域无淋巴结转移,而出现远处淋巴结转移^[4-6,12-16]。然而,以往研究中,淋巴结跳跃性转移与预后的关系不一致。文献^[6,12,14]报道,即使出现单个淋巴结远处转移,食管鳞癌患者生存期也会明显下降,说明淋巴结远处转移是预后不良的影响因素。而另有文献^[1,13,15,17]报道,淋巴结跳跃性转移在胸段食管鳞癌中发生率较高,对患者的生存无明显影响,与患者总生存期或无病生存期无相关性。研究^[5]报道,单个淋巴结跳跃性转移与 N₀ 食管鳞癌患者的预后相似。甚至有研究^[4]认为,食管鳞癌根治术后单个

淋巴结跳跃性转移患者的预后优于无跳跃性转移患者,淋巴结跳跃性转移是预后的保护因素。然而,上述研究中淋巴结跳跃性转移均经食管鳞癌肿瘤淋巴结清扫术后病理证实,而临床首诊影像学检查发现淋巴结跳跃性转移的情况与此并不相同。本研究中的患者均为食管鳞癌相邻淋巴结转移同时伴有跳跃性转移,首诊时均为临床晚期,此时手术治疗常不能改善患者的生存^[18]。

对于食管鳞癌伴淋巴结跳跃性转移患者,放射治疗中淋巴结引流预防照射范围较大。本研究中患者放射野的长度大于 35 cm,常规三维适形放射治疗(3DCRT)和调强放疗(IMRT)无法实现。而螺旋断层放疗系统可以 360°旋转聚焦断层照射肿瘤,治疗长度可达 160 cm,无需多个射野间的衔接,对不规则靶区、超长靶区及多靶区的放疗优势明显^[9]。因此,在不增加周围正常组织的放射损伤的情况下,其对胸段食管肿瘤和淋巴结转移灶靶区有较好的适形度和均质度^[19]。本研究采用全食管淋巴引流区预防性照射联合化疗,结果显示,患者的平均中位生存时间为(496±233)d,1、2、3 年生存率为 73.1%、21.9%、13.1%,优于放弃治疗的患者(自然生存期约 6 个月^[8])。同时 Cox 模型分析结果显示,T 分期和淋巴转移明显影响患者的生存(P 值分别为 0.048 和 0.019),是生存预后的不良因素。67 例死亡患者中,38 例有食管肿瘤原发灶和淋巴结转

移灶残留。因此,临床首诊食管鳞癌淋巴结跳跃性转移在放化疗后仍需采取治疗,其手术可能性须经多学科讨论决定,相关研究正在进行。

本研究显示,放化疗不良反应多为Ⅰ度或Ⅱ度,以放射性食管炎、血液系统毒性、放射性肺炎常见。其中,40例患者发生Ⅰ度或Ⅱ度放射性食管炎,8例患者发生Ⅰ度或Ⅱ度急性放射性肺炎,45例出现Ⅰ度或Ⅱ度的中性粒细胞下降,仅5例出现Ⅲ度放射性食管损伤。由此可见,螺旋断层放疗结合化疗并未增加食管鳞癌伴淋巴结跳跃性转移患者正常组织不良反应,符合相关研究结果^[20]。

综上所述,对于淋巴结跳跃性转移的胸段食管鳞癌患者,螺旋断层放射治疗同步化疗对周围正常组织的损伤较小,且能延长患者的生存时间。食管肿瘤原发病灶和淋巴结转移灶残留是不良预后因素,进一步手术切除有待研究。

参考文献

[1] CHEN J, LIU S, PAN J, et al. The pattern and prevalence of lymphatic spread in thoracic oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(3): 480-486.

[2] CHEN J, CAI W, ZHENG X, et al. The pattern of cervical lymph node metastasis in thoracic esophageal squamous cell carcinoma may affect the target decision for definitive radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 123(3):382-386.

[3] XU X L, ZHENG W H, ZHU S M, et al. The prognostic impact of lymph node involvement in large scale operable node-positive esophageal squamous cell carcinoma patients: A 10-year experience[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133076.

[4] PRENZEL K L, BOLLSCHWEILER E, SCHRÖDER W, et al. Prognostic relevance of skip metastases in esophageal cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(5):1662-1667.

[5] 林 森, 沈亚星, 汪 灏, 等. 微创食管手术中食管悬吊法清扫左喉返神经旁淋巴结的临床疗效分析[J]. *中国临床医学*, 2016, 23(4):484-487.

[6] SONG G, JING W, XUE S, et al. The prognostic value of nodal skip metastasis in resectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 2729-2736.

[7] RICE T W, GRESS D M, PATIL D T, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-major changes in the american joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4):304-317.

[8] LAGERGREN J, SMYTH E, CUNNINGHAM D, et al. Oesophageal cancer [J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2383-2396.

[9] 胡 永, 张振宇, 张树民. 超长靶区食管癌螺旋断层放疗时不同体位固定方式效果比较[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(6):546-549.

[10] Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I[J]. *Esophagus*, 2017, 14(1):1-36.

[11] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1341-1346.

[12] WANG F, ZHENG Y, WANG Z, et al. Nodal skip metastasis in esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing three-field lymphadenectomy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(4):1187-1193.

[13] CAVALLIN F, ALFIERI R, SCARPA M, et al. Nodal skip metastasis in thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a cohort study[J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1):49.

[14] LIU J, LIU Q, WANG Y, et al. Nodal skip metastasis is associated with a relatively poor prognosis in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(8):1202-1205.

[15] ZHU Z, YU W, LI H, et al. Nodal skip metastasis is not a predictor of survival in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9):3052-3058.

[16] CASSON A G, RUSCH V W, GINSBERG R J, et al. Lymph node mapping of esophageal cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 1994, 58(5):1569-1570.

[17] HOSCH S B, STOECKLEIN N H, PICHLMEIER U, et al. Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(7): 1970-1975.

[18] ZHENG Y Z, ZHAO W, HU Y, et al. Aggressive surgical resection does not improve survival in operable esophageal squamous cell carcinoma with N2-3 status [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(28):8644-8652.

[19] MARTIN S, CHEN J Z, RASHID DAR A, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, rapidarc, and a novel imrt & arc technique for esophageal carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(3):431-437.

[20] 葛劲松, 王小虎, 李 伟, 等. 质子放疗联合同步化疗治疗食管癌安全性和疗效的系统评价和 Meta 分析[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2018, 44(4):46-52.