

同步放化疗 60 Gy 对比 50 Gy 剂量治疗不可手术食管鳞状细胞癌的多中心随机对照研究

徐裕金¹ 朱卫国² Zhongxing Liao³ 孔月¹ 王万伟² 李建成⁴ 黄荣⁵ 何瀚⁵
杨新妹⁶ 刘利萍⁷ 孙宗文⁷ 何慧娟⁸ 包勇⁹ 曾铭¹⁰ 濮娟¹¹ 胡望远¹² 马军¹³
江浩¹⁴ 刘志刚¹⁵ 庄婷婷¹⁶ 谭榜究¹⁷ 杜向慧¹ 裘国勤¹ 周霞¹ 季永领¹
胡晓¹ 王谨¹ 马红莲¹ 郑晓¹ 黄瑾¹⁸ 刘安文¹⁹ 梁晓东²⁰ 陶华²¹ 周菊英²²
刘源²³ 陈明¹

¹中国科学院肿瘤与基础医学研究所,中国科学院大学附属肿瘤医院,浙江省肿瘤医院胸部放疗科,杭州 310022; ²淮安市第一人民医院放疗科,淮安 223300; ³Department of Radiation Oncology, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston 77030, the United States; ⁴福建省肿瘤医院胸部放疗科,福州 350014; ⁵佛山市第一人民医院放疗科,佛山 528000; ⁶嘉兴市第一人民医院肿瘤内科,嘉兴 314000; ⁷济宁市第一人民医院肿瘤科,济宁 272011; ⁸衢州市人民医院放疗科,衢州 324000; ⁹中山大学附属肿瘤医院放疗科,广州 510080; ¹⁰四川省人民医院放疗科,成都 610072; ¹¹涟水市人民医院放疗科,涟水 223400; ¹²金华市中心医院放疗科,金华 321000; ¹³安徽省立医院放疗科,合肥 230001; ¹⁴蚌埠医学院第一附属医院放疗科,蚌埠 233004; ¹⁵湖南省肿瘤医院放疗科,长沙 410013; ¹⁶汕头大学医学院附属肿瘤医院放疗科,汕头 515031; ¹⁷川北医学院附属医院放疗科,南充 637000; ¹⁸常州市第一人民医院放疗科,常州 213003; ¹⁹南昌大学附属第二医院放疗科,南昌 330006; ²⁰浙江省人民医院放疗科,杭州 310014; ²¹江苏省肿瘤医院放疗科,南京 210009; ²²苏州大学附属第一医院放疗科,苏州 215006; ²³广州医科大学附属肿瘤医院放疗科,广州 510095

包勇现在中山大学附属第一医院放疗科,刘志刚现在中山大学附属第五医院肿瘤中心徐裕金、朱卫国和 Zhongxing Liao 对本文有同等贡献

通信作者:陈明, Email: chenming@zjcc.org.cn

【摘要】目的 采用调强放疗(IMRT)技术进行食管鳞状细胞癌同步放化疗,比较60 Gy的放疗剂量是否优于国际标准的50 Gy。**方法** 2013年4月至2017年5月将来自22家医院的331例经病理证实的无法手术的IIA~IVA期食管鳞状细胞癌患者以随机数字表法分为60 Gy和50 Gy两组接受放疗。最后纳入可分析病例305例,其中60 Gy组152例,50 Gy组153例。中位年龄63岁,男242例(79.3%),女63例(20.7%)。原发灶中位长度5.6 cm。两组基础资料具有可比性。所有患者放疗2 Gy/次,每周5次。同步化疗5周,每周1次:多西紫杉醇(25 mg/m²)+顺铂(25 mg/m²);巩固化疗2周期,3周重复:多西紫杉醇(70 mg/m²),d1+顺铂(25 mg/m²),d1~3。首要研究终点为局部区域无进展生存期(LRPFS)。两组分类变量比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher精确检验。**结果** 中位随访27.3个月,60 Gy组疾病进展率为37.5%(57/152),50 Gy组为43.8%(67/153),组间差异无统计学意义($\chi^2=1.251, P=0.263$)。60 Gy组和50 Gy组1、2、3年LRPFS分别为75.4%、56.8%、52.1%和74.2%、58.4%、50.1%($HR:0.95, 95\%CI:0.69\sim1.31, P=0.761$)。两组1、2、3年总生存率分别为84.1%、64.8%、54.1%和85.4%、62.9%、54.0%($HR:0.98, 95\%CI:0.71\sim1.38, P=0.927$)。两组1、2、3年无进展生存分别为70.8%、54.2%、48.5%和65.5%、51.9%、45.1%($HR:0.93, 95\%CI:0.68\sim1.26, P=0.621$)。60 Gy组3级以上肺炎

发生率为 7.2%, 50 Gy 组为 3.3%, 组间差异有统计学意义 ($\chi^2=11.596, P=0.021$), 其他毒副作用两组相似。结论 同步放化疗模式治疗食管癌, 50 Gy 与 60 Gy 的疗效无差异, 推荐 50 Gy 为常用放疗剂量。

【关键词】 食管肿瘤; 鳞状细胞癌; 放射治疗; 放射剂量; 预后

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200303-00574

A multicenter randomized prospective study of concurrent chemoradiation with 60 Gy versus 50 Gy for inoperable esophageal squamous cell carcinoma

Xu Yujin¹, Zhu Weiguo², Zhongxing Liao³, Kong Yue¹, Wang Wanwei², Li Jiancheng⁴, Huang Rong⁵, He Han⁵, Yang Xinmei⁶, Liu Liping⁷, Sun Zongwen⁷, He Huijuan⁸, Bao Yong⁹, Zeng Ming¹⁰, Pu Juan¹¹, Hu Wangyuan¹², Ma Jun¹³, Jiang Hao¹⁴, Liu Zhigang¹⁵, Zhuang Tingting¹⁶, Tan Bangxian¹⁷, Du Xianghui¹, Qiu Guoqin¹, Zhou Xia¹, Ji Yongling¹, Hu Xiao¹, Wang Jin¹, Ma Honglian¹, Zheng Xiao¹, Huang Jin¹⁸, Liu Anwen¹⁹, Liang Xiaodong²⁰, Tao Hua²¹, Zhou Juying²², Liu Yuan²³, Chen Ming¹

¹Institute of Cancer Research and Basic Medical Sciences of Chinese Academy of Sciences, the Department of Thoracic Radiation Oncology, Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences; Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; ²the Department of Radiation Oncology, Huai'an First People's Hospital, Huai'an 223300, China; ³the Department of Radiation Oncology, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston 77030, the United States; ⁴the Department of Thoracic Radiation Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China; ⁵the Department of Radiation Oncology, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, China; ⁶the Department of Medical Oncology, Jiaying First People's Hospital, Jiaying 314000, China; ⁷the Department of Oncology, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China; ⁸the Department of Radiation Oncology, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, China; ⁹the Department of Radiation Oncology, Affiliated Cancer Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; ¹⁰the Department of Radiation Oncology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; ¹¹the Department of Radiation Oncology, Lianshui People's Hospital, Lianshui 223400, China; ¹²the Department of Radiation Oncology, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, China; ¹³the Department of Radiation Oncology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China; ¹⁴the Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China; ¹⁵the Department of Radiation Oncology, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China; ¹⁶the Department of Radiation Oncology, Affiliated Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515031, China; ¹⁷the Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; ¹⁸the Department of Radiation Oncology, Changzhou First People's Hospital, Changzhou 213003, China; ¹⁹the Department of Radiation Oncology, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²⁰the Department of Radiation Oncology, Zhejiang People's Hospital, Hangzhou 310014, China; ²¹the Department of Radiation Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China; ²²the Department of Radiation Oncology, First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China; ²³the Department of Radiation Oncology, Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

Bao Yong is working in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University; Liu Zhigang is working in the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University now

Xu Yujin, Zhu Weiguo and Zhongxing Liao contributed to this article equally

Corresponding author: Chen Ming, Email:chenming@zjcc.org.cn

【Abstract】 **Objective** To determine whether 60 Gy is superior to standard 50 Gy for definitive concurrent chemoradiation(CCRT) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) using modern radiation technology in a phase III prospective randomized trial. **Methods** From April 2013 to May 2017, 331 patients from 22 hospitals who were pathologically confirmed with stage III A – IV A ESCC were randomized to 60 Gy or 50 Gy with random number table. Total of 305 patients were analyzed, including 152 in 60 Gy group and 153 in 50 Gy group. The median age was 63 years, 242(79.3%) males and 63(20.7%) females. The median length of primary tumor was 5.6 cm. The clinical characteristics between two groups were comparable. All patients were delivered 2 Gy per fraction, 5 fractions per week. Concurrent weekly chemotherapy with docetaxel (25 mg/m²) and cisplatin (25 mg/m²) and 2 cycles consolidation chemotherapy with docetaxel (70 mg/m²) and cisplatin (25 mg/m², d1–3) were administrated. The primary endpoint was local/regional progression-free survival (LRPFS). The data were compared with Pearson chi-square test or Fisher's exact test. **Results** At a median follow-up of 27.3 months, the disease progression rate was 37.5% (57/152), 43.8% (67/153) in the high and standard-dose group, respectively ($\chi^2=1.251, P=0.263$). The 1, 2, 3-year LRPFS rate was 75.4%, 56.8%, 52.1% and 74.2%, 58.4%, 50.1%, respectively (*HR*: 0.95, 95%*CI*: 0.69–1.31, *P*=0.761). The 1, 2, 3-year overall survival rate was 84.1%,

64.8%, 54.1% and 85.4%, 62.9%, 54.0%, respectively ($HR: 0.98, 95\%CI: 0.71-1.38, P=0.927$). The 1, 2, 3-year progression-free survival rate was 70.8%, 54.2%, 48.5% and 65.5%, 51.9%, 45.1%, respectively ($HR: 0.93, 95\%CI: 0.68-1.26, P=0.621$). The incidence rates in toxicities between the two groups were similar except for higher rate of severe pneumonitis in high dose group ($\chi^2=11.596, P=0.021$). **Conclusions** The efficacy in disease control is similar between 60 Gy and 50 Gy using modern radiation technology concurrent with chemotherapy for ESCC. The 50 Gy should be recommended as the regular radiation dose with CCRT for ESCC.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Squamous cell carcinoma; Radiotherapy; Radiation dose; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200303-00574

美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)85-01 确立了 50 Gy 常规分割剂量的同步放化疗(CCRT)作为不能手术的局部晚期食管癌的标准治疗模式,但其局部失败率高达 50%^[1-2]。RTOG 94-05 采用 CCRT 对比高剂量(64.8 Gy)与标准剂量(50.4 Gy)对食管癌的疗效,结果表明,剂量递增未改善生存和局部区域控制^[3]。因此,欧美普遍采用 50~50.4 Gy 作为 CCRT 的标准照射剂量。我国学者为了比较 50 Gy 和 70 Gy 对食管癌的效果,开展了多项前瞻性研究,结果表明 70 Gy 并未改善局部控制和生存率^[4-6]。但这些研究开展年代较早,使用的技术落后,治疗模式为单纯放疗。另外,与欧美国家腺癌占比逐年上升不同,中国食管癌 95% 以上为鳞状细胞癌^[7]。因此,我国临床医生认为,尽管美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐 50 Gy 为标准剂量,但 50 Gy 不足以杀灭鳞癌细胞,多数医生坚持以 60 Gy 作为常用剂量。但在我国,以 CCRT 模式治疗食管鳞状细胞癌,至今无可靠证据支持 60 Gy 优于 50 Gy。为回答这一问题,我们进行了一项前瞻性随机对照多中心临床试验,采用调强放射治疗(IMRT)联合同步化疗,比较 60 Gy/30 次与 50 Gy/25 次治疗无法手术的局部晚期食管鳞状细胞癌的疗效和毒性,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

本研究为一项前瞻性随机对照多中心临床试验。2013 年 5 月至 2017 年 5 月,在浙江省肿瘤医院、淮安市第一人民医院、福建省肿瘤医院、佛山市第一人民医院、嘉兴市第一人民医院、济宁市第一人民医院、衢州市人民医院、中山大学附属肿瘤医院、四川省人民医院、涟水市人民医院、金华市中心医院、安徽省立医院、蚌埠医学院第一附属医院、湖南省肿瘤医院、汕头大学医学院附属肿瘤医院、川

北医学院附属医院、常州市第一人民医院、南昌大学附属第二医院、浙江省人民医院、江苏省肿瘤医院、苏州大学附属第一医院、广州医科大学附属肿瘤医院共随机入选 331 例患者,所有病例均符合纳入标准,以随机数字表法 1:1 随机分配,其中 166 例分配到 60 Gy 组,165 例分配到 50 Gy 组。排除未遵循研究方案行同步放化疗的患者 26 例(60 Gy 组 14 例,50 Gy 组 12 例),共 305 例纳入生存和安全性分析。所有患者中位年龄 63 岁,男 242 例(79.3%),女 63 例(20.7%)。原发灶中位长度 5.6 cm。位于上、中胸段食管 267 例(87.5%)。Ⅲ期病变 186 例(61.0%)。本研究得到了各中心伦理委员会的批准(牵头单位浙江省肿瘤医院伦理批号:2013-08-114),所有患者均签署知情同意书。本研究已网络注册(www.clinicaltrials.gov),注册号 NCT01937208。

纳入标准:(1)组织学或细胞学证实的食管鳞状细胞癌;(2)不可切除或拒绝手术;(3)年龄 18~70 岁;(4)Karnofsky 评分(KPS)评分 ≥ 70 分;(5)美国癌症联合委员会(AJCC)第 6 版分期ⅡA~ⅣA 期;(6)既往未接受过任何抗癌治疗,肝、肾、心脏、肺及骨髓功能正常;(7)预期寿命超过 3 个月。

排除标准:(1)影像学证实肿瘤侵犯气管支气管或气管食管瘘;(2)多发食管癌;(3)原发肿瘤延伸至胃食管交界处 2 cm 以内;(4)有皮肤非恶性黑色素瘤以外的第二种恶性肿瘤病史;(5)存在其他放疗禁忌;(6)同时妊娠或哺乳;(7)拒绝参加研究。

二、研究方法

1. 放疗:接受 60 Gy 或 50 Gy 照射,每次 2 Gy,每日 1 次,每周 5 次。放疗采用 IMRT 技术。患者仰卧位行 CT 模拟定位。原发灶大体肿瘤靶体积(GTV-T)包括经 CT、食管钡餐、内镜和 PET/CT 检查发现的食管肿瘤。区域淋巴结大体肿瘤靶体积(GTV-N)定义为:胸腹内最短径 >1.0 cm 的淋巴结,喉返神经旁 >0.5 cm 的淋巴结,以及 PET/CT 显示为 ^{18}F FDG 高摄取者^[8-10]。临床靶体积(CTV)包括

GTV-T 上下外放 3 cm, 前后、左右外放 0.6 cm 及高危淋巴结引流区域。在 CTV 基础上外放 5 mm 生成计划靶体积 (PTV)。周边危及器官剂量限制: 双肺平均剂量 ≤ 15 Gy, V20 (接受 20 Gy 或以上的靶器官占总容积的比例) $\leq 30\%$, V30 $\leq 20\%$, V5 $\leq 60\%$; 心脏平均剂量 ≤ 25 Gy; V40 $< 50\%$; 脊髓 $D_{\max} \leq 45$ Gy。

2. 化疗: 从放疗首日开始, 两组患者都接受每周 1 次的多西紫杉醇 (25 mg/m²) 和顺铂 (25 mg/m²), 总疗程都是 5 周。CCRT 结束后间隔 3~4 周, 行 2 周期巩固化疗, 3 周重复: 多西紫杉醇 70 mg/m², d1; 顺铂 25 mg/m², d1~3。

3. 疗效评估: 近期疗效评价标准以食管造影 X 线结合 CT 扫描为基础^[11]。根据 CTCAE4.0 对治疗相关的毒性进行评估和分级^[12]。首要研究终点为局部无进展生存期 (LRPFS)。

三、统计学方法

假设 2 年 LRPFS 从照射 50 Gy 的 50% 增加到照射 60 Gy 的 65%, 采用优效性检验, $\alpha=0.05$ (双侧), 把握度 90%, 两组脱落率 8%, 总共需随机分配 330 例患者。使用 SPSS 23.0 软件包分析遵照研究方案基本完成治疗计划人群。两组分类变量比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验。组间连续变量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数 (大小范围) 表示, 比较采用独立 t 检验。用 Kaplan-Meier 方法计算两组生存时间, log-rank 检验曲线进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、组间基线均衡性

两组患者的临床基线特征均衡 (表 1)。60 Gy 组和 50 Gy 组放疗完成率分别为 92.8% (141/152) 和 96.7% (148/153) ($\chi^2=2.416, P=0.120$)。2 组完成 5 周同步化疗的比率分别为 61.2% (93/152)、66.7% (102/153) ($\chi^2=1.750, P=0.406$)。

二、组间疗效比较

放化疗后 60 Gy 组和 50 Gy 组客观有效率分别为 90.6% (完全缓解: 25.3%, 部分缓解: 65.3%) 和 93.4% (完全缓解: 26.1%, 部分缓解: 67.3%) ($\chi^2=0.178, P=0.658$)。中位随访时间 27.3 个月 (0.3~69.6 个月), 共死亡 138 例。存活患者中位随访时间 38.5 个月 (24.1~69.6 个月)。共 124 例患者疾病进展。60 Gy 组疾病进展率为 37.5% (57/152), 50 Gy 组为 43.8% (67/153), 组间差异无统计学意义

表 1 2 组食管鳞状细胞癌患者一般临床资料比较
[例 (%), 中位数 (大小范围) 或 $\bar{x} \pm s$]

| 项目 | 60 Gy 组 | 50 Gy 组 | χ^2/t 值 | P 值 |
|------------------------|---------------|---------------|--------------|-------|
| 性别 | | | 0.923 | 0.337 |
| 男 | 124 (81.6) | 118 (77.1) | | |
| 女 | 28 (18.4) | 35 (22.9) | | |
| 年龄 (岁) | 63 (41, 70) | 62 (46, 70) | 0.756 | 0.445 |
| 原发灶长度 (cm) | 5.4 \pm 2.4 | 5.8 \pm 2.3 | -1.485 | 0.139 |
| 肿瘤 TNM 分期 | | | 3.295 | 0.348 |
| II A | 34 (22.4) | 28 (18.3) | | |
| II B | 15 (9.9) | 13 (8.5) | | |
| III | 87 (57.2) | 102 (66.7) | | |
| IV A | 16 (10.5) | 10 (6.5) | | |
| 肿瘤部位 | | | 0.970 | 0.809 |
| 颈部 | 11 (7.2) | 15 (9.8) | | |
| 胸上段 | 75 (49.3) | 77 (50.3) | | |
| 胸中段 | 57 (37.5) | 54 (35.3) | | |
| 胸下段 | 9 (5.9) | 7 (4.6) | | |
| GTV (cm ³) | 48 \pm 36 | 50 \pm 35 | -0.421 | 0.674 |
| PTV (cm ³) | 484 \pm 194 | 548 \pm 661 | -1.110 | 0.268 |

注: GTV 为大体肿瘤靶体积; PTV 为计划靶体积

($\chi^2=1.251, P=0.263$); 两组的中位生存期分别为 49.4 个月和 45.6 个月; 1、2、3 年总体生存率 (OS) 分别为 84.1%、64.8%、54.1% 和 85.4%、62.9%、54.0% ($HR: 0.98, 95\%CI: 0.71 \sim 1.38, P=0.927$) (图 1), 1、2、3 年 LRPFS 分别为 75.4%、56.8%、52.1% 和 74.2%、58.4%、50.1% ($HR: 0.95, 95\%CI: 0.69 \sim 1.31, P=0.761$) (图 2), 1、2、3 年无进展生存分别为 70.8%、54.2%、48.5% 和 65.5%、51.9%、45.1% ($HR: 0.93, 95\%CI: 0.68 \sim 1.26, P=0.621$) (图 3)。

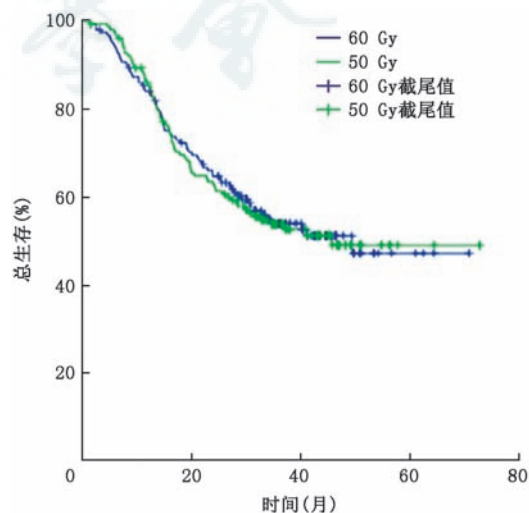


图 1 食管鳞状细胞癌 60 Gy 剂量组与 50 Gy 组同步放化疗 (CCRT) 总体生存曲线

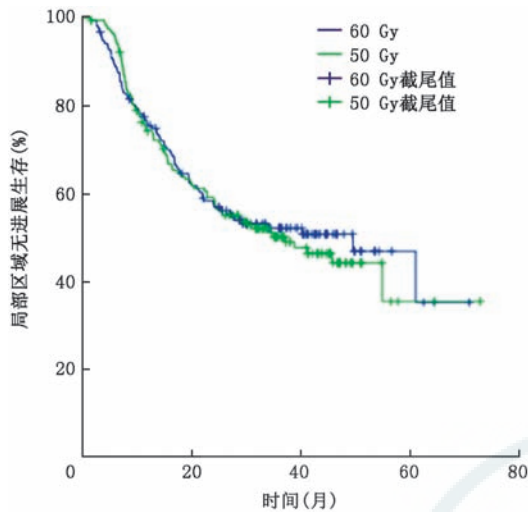


图2 食管鳞状细胞癌 60 Gy 剂量组与 50 Gy 组同步放化疗(CCRT)局部区域无进展生存曲线

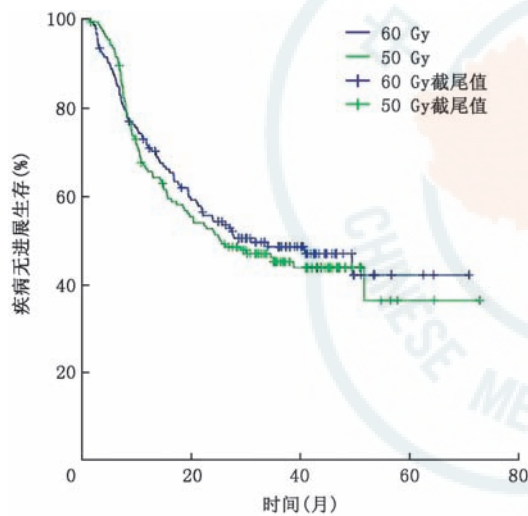


图3 食管鳞状细胞癌 60 Gy 剂量组与 50 Gy 组同步放化疗(CCRT)疾病无进展生存曲线

三、组间安全性比较

与治疗相关的严重不良反应主要有白细胞减少、中性粒细胞减少、肺炎和食管炎(表 2)。60 Gy 组 3 级以上肺炎发生率 7.2%，50 Gy 组为 3.3%，组间差异有统计学意义($\chi^2=11.596, P=0.021$)，其他毒副作用 2 组差异无统计学意义。治疗相关死亡 12 例，其中 60 Gy 组 6 例(3.9%)，50 Gy 组 6 例(3.9%)。与治疗相关的死亡原因包括：肺部感染(每组 2 例)、急性食管瘘(60 Gy 组 4 例，50 Gy 组 3 例)和晚期食管瘘(50 Gy 组 1 例)。

讨 论

本研究是首次使用现代放射技术联合同步化疗，比较无法手术的食管鳞状细胞癌放疗剂量(60 Gy

表 2 2 组食管鳞状细胞癌患者严重治疗相关毒性(≥3 级)对比[例(%)]

| 项目 | 60 Gy 组(n=152) | | | 50 Gy 组(n=153) | | | P 值 |
|---------|----------------|----------|---------|----------------|----------|---------|-------|
| | G3 | G4 | G5 | G3 | G4 | G5 | |
| 白细胞减少 | 23 (15.1) | 13 (8.6) | 0 | 32 (20.9) | 6 (3.9) | 0 | 0.112 |
| 中性粒细胞减少 | 20 (13.2) | 15 (9.9) | 0 | 25 (16.3) | 11 (7.2) | 0 | 0.271 |
| 血小板减少 | 10 (6.6) | 1 (0.7) | 0 | 7 (4.6) | 1 (0.7) | 0 | 0.434 |
| 肺炎 | 9 (5.9) | 0 | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 2 (1.3) | 0.021 |
| 放射性食管炎 | 41 (27.0) | 0 | 4 (2.6) | 38 (24.8) | 2 (1.3) | 3 (2.0) | 0.748 |
| 食管狭窄 | 6 (3.9) | 4 (2.6) | 0 | 6 (3.9) | 3 (2.0) | 1 (0.7) | 0.873 |

比 50 Gy)的多中心、随机对照临床研究。对于中国食管癌人群，许多医生认为在发病因素、病理类型、生物学特性等方面与西方国家都存在明显差异，尤其是在病理类型上，95% 以上的食管癌为鳞状细胞癌，国际指南推荐的 50 Gy 照射剂量对于食管鳞状细胞癌可能是不够的。最佳照射剂量问题一直是困扰临床医生多年的难题。本研究利用放射治疗技术的提升和选择不同的病理类型人群，重新评估增加照射剂量是否可以提高 LRPFS 甚至 OS。

食管癌同步放化疗推荐剂量主要基于 RTOG 94-05 试验的结果，该研究结果显示，无论是 LRPFS 还是 OS，提高照射剂量均未带来获益。因此，确立了 50.4 Gy 的较低剂量作为食管癌 CCRT 的标准剂量。尽管有上述证据和我国上世纪 90 年代的临床研究^[46]，剂量递增是否能改善食管癌放疗的局部区域控制和生存一直存在争议，尤其是三维适形和 IMRT 技术广泛应用于临床之后，人们对使用新的放疗技术进行剂量递增以改善食管癌疗效寄予厚望。在本研究之前，有几个关于这一问题的回顾性研究报道。He 等^[13]报告了 193 例食管鳞状细胞癌患者采用现代放疗技术行根治性 CCRT，结果表明，高剂量组(>50.4 Gy)与 50.4 Gy 组相比，局部失败率显著降低(17.9% 比 34.3%， $P=0.024$)，然而，在区域失败或 5 年 OS 方面，两组间无显著差异。Brower 等^[14]也报告，尽管现代治疗技术先进，但随着放射剂量>50.4 Gy 的增加，患者 OS 并无差异。然而，还有一些回顾性研究表明，增加照射剂量可延长生存期。Chen 等^[15]在基于人群的倾向评分匹配分析中比较了标准剂量(50~50.4 Gy)和高剂量(≥60 Gy)间的死

亡率,结果显示高剂量与标准剂量相比,死亡风险比为 0.75,提示食管鳞状细胞癌接受 CCRT 时,高剂量照射可获得较好的生存率。本研究在使用现代调强放疗技术的基础上,针对中国人食管癌病理类型,重新评估剂量递增是否可提高生存。结果表明,放疗剂量递增依然没有显示出任何优势,与 RTOG94-05 的结果一致。值得注意的是本研究两组生存疗效都明显优于 RTOG94-05 的结果,这可能主要归功于放疗技术的进步和质控水平的提高,也与病理类型和生物学行为不同及后续治疗手段改进等有关。我们的假设是,50 Gy 联合同步化疗可能足以杀死对放射敏感的食管鳞状细胞癌患者的肿瘤细胞,而对于放射抵抗的肿瘤细胞,即使给予 60 Gy 或更高剂量可能也不会杀灭。从分子基因水平在食管癌人群中筛选出对放射敏感或抵抗的患者,并给予个体化治疗是今后的研究方向。

目前高剂量照射不能带来生存获益的生物学机制尚不清楚,由于高剂量照射带来的严重放射性肺炎、食管炎的发生率升高,可能也是影响生存的一个重要因素。虽然本研究未获得阳性结果,但对于解决临床实践中存在的食管癌放疗剂量的争议提供了很好的前瞻性研究数据。

我们的研究存在一些局限性:一是部分患者未按随机方案完成全部放化疗,治疗的均一性有待提高。第二,参与研究的肿瘤中心偏多,研究周期偏长,研究方案没有设置对分中心照射靶区及放疗计划进行中心统一确认,导致放射质量控制可能存在水平参差不齐,但这也从侧面反映了中国食管癌放化疗的治疗现状。

综上所述,现代放疗技术联合同步化疗模式下,60 Gy 和 50 Gy 的疗效相似。考虑到高剂量照射会带来更严重的毒性反应,我们推荐 50 Gy 作为食管鳞状细胞癌同步放化疗的常用照射剂量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(24):1593-1598. DOI: 10.1056/NEJM199206113262403.
- [2] Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group*[J]. *JAMA*, 1999, 281(17):1623-1627. DOI: 10.1001/jama.281.17.1623.
- [3] Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5):1167-1174. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1167.
- [4] 万钧,高淑珍,郭宝仲.食管癌放疗剂量研究的远期结果[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1990, 4(1):2.
- [5] 万钧,刘明,韩春,等.食管癌放疗剂量研究的十年结果[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1996, 10(3):58.
- [6] 沙永慧,李岳虹,王建华.食管癌放射治疗的剂量学研究——附 200 例随机分组报告[J]. *中国放射肿瘤学*, 1990, 4(1):5-7.
- [7] Chen W, He Y, Zheng R, et al. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(1): 19-26. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.01.04.
- [8] Zhao KL, Ma JB, Liu G, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(2):446-451. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.078.
- [9] Kawaguchi Y, Nishiyama K, Miyagi K, et al. Patterns of failure associated with involved field radiotherapy in patients with clinical stage I thoracic esophageal cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(8):1007-1012. DOI: 10.1093/jjco/hyr069.
- [10] Zhang X, Li M, Meng X, et al. Involved-field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 64. DOI: 10.1186/1748-717X-9-64.
- [11] 韩春,任雪姣,王澜,等.钡餐造影结合 CT 评价食管癌放疗近期疗效的研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(1): 26-29. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2013.01.008.
- [12] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0[EB/OL]. [2009-05-28]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
- [13] He L, Allen PK, Potter A, et al. Re-evaluating the optimal radiation dose for definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(9): 1398-1405. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000267.
- [14] Brower JV, Chen S, Bassetti MF, et al. Radiation dose escalation in esophageal cancer revisited: a contemporary analysis of the National Cancer Data Base, 2004 to 2012[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96(5): 985-993. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.016.
- [15] Chen CY, Li CC, Chien CR. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(1): 136-139. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.042.

(收稿日期:2020-03-03)

(本文编辑:霍永丰)