

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.11.020

放疗联合顺铂-多西他赛或顺铂-氟尿嘧啶治疗 中晚期食管癌临床评价*

项海均¹, 胡善良², 王远飞^{2△}

(1. 黄山首康医院放疗科, 安徽 黄山 245000; 2. 安徽省黄山市人民医院, 安徽 黄山 245000)

摘要:目的 探讨顺铂-多西他赛与顺铂-氟尿嘧啶分别联合放射治疗(简称放疗)中晚期食管癌的疗效及对血清鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)的影响。方法 选取黄山首康医院2014年1月至2016年9月收治的食管癌患者80例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。所有患者均进行放疗,对照组同时采用顺铂-氟尿嘧啶化疗(简称化疗)方案治疗,观察组采用顺铂-多西他赛化疗方案治疗。结果 观察组临床疗效为92.50%,明显高于对照组的75.00%($\chi^2=4.501$, $P=0.034$);治疗后,两组患者SCCA水平均下降,且观察组明显低于对照组($P<0.05$);治疗后,两组患者的 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ 水平出现不同程度下降, CD_8^+ 出现不同程度上升,且观察组改善程度明显优于对照组($P<0.05$);观察组不良反应发生率为17.50%,明显低于对照组40.00%($\chi^2=4.943$, $P=0.026<0.05$)。结论 顺铂-多西他赛作为中晚期食管癌患者放疗时的同步化疗方案,临床效果优于顺铂-氟尿嘧啶的化疗方案,且对免疫功能影响小,安全可靠。

关键词: 中晚期食管癌; 顺铂; 多西他赛; 氟尿嘧啶; 同步放疗; 临床疗效; 鳞状细胞癌相关抗原

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)11-0065-03

Clinical Evaluation on Radiotherapy Combined with Cisplatin-Docetaxel or Cisplatin-Fluorouracil in the Treatment of Advanced Esophageal Cancer

XIANG Haijun¹, HU Shanliang², WANG Yuanfei²

(1. Department of Radiotherapy, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China 245000; 2. Huangshan People's Hospital, Huangshan, Anhui, China 245000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of cisplatin-docetaxel or cisplatin-fluorouracil combined with radiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer and their effects on serum squamous cell carcinoma antigen(SCCA). **Methods** Totally 80 patients with esophageal cancer admitted to Huangshan Shoukang Hospital from January 2014 to September 2016 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 40 cases in each group. All patients underwent radiotherapy, the patients in the control group received cisplatin-fluorouracil chemotherapy regimen, while the patients in the observation group received cisplatin-docetaxel chemotherapy regimen. **Results** The clinical effective rate of the observation group was 92.50%, which was significantly higher than 75.00% of the control group($\chi^2=4.501$, $P=0.034$). After treatment, the levels of SCCA in the two groups were decreased, and that in the observation group was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). After treatment, the levels of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in the two groups were decreased in varying degrees, while the levels of CD_8^+ in the two groups were increased in varying degrees, and the improvement in the observation group was significantly better than that in the control group($P<0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was 17.50%, which was significantly lower than 40.00% in the control group($\chi^2=4.943$, $P=0.026<0.05$). **Conclusion** As a concurrent chemotherapy regimen for patients with advanced esophageal cancer during radiotherapy, the clinical effect of cisplatin-docetaxel is better than cisplatin-fluorouracil. It has little effect on immune function, and it is safe and reliable.

Key words: advanced esophageal cancer; cisplatin; docetaxel; fluorouracil; concurrent radiotherapy; clinical effect; squamous cell carcinoma antigen

食管癌为常见消化道恶性肿瘤,近年来的发病率有所上升^[1]。目前,临床治疗食管癌的最有效方式为手术治疗,效果良好,但手术作为创伤性操作,其不仅对患者本身有危害,同时也是造成术后并发症的主要原因^[2]。因此,对于不具备手术指征和手术治疗效果欠佳抑或拒

绝手术治疗者,可选择放射治疗(简称放疗)及化学治疗(简称化疗)。单一放疗的5年存活率仅为10%左右,失败原因大多与癌症的局部复发和局部未控制有关^[3-4]。因此,要阻止癌症的局部复发并提高局部控制率,化疗是关键,不同化疗方案对患者的疗效及预后生存的影响

*基金项目:安徽省黄山市科技计划项目[2014KG-20]。

第一作者:项海均,男,大学本科,主治医师,研究方向为肿瘤放射治疗和同步放化疗,(电子信箱)1955968176@qq.com。

△通信作者:王远飞,男,大学本科,主任医师,研究方向为肿瘤放射治疗和同步放化疗,(电子信箱)26862278@qq.com。

不同^[5]。本研究中对顺铂、多西他赛与顺铂、氟尿嘧啶 2 种化疗方案同步放疗进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病理及临床确诊为中晚期食管癌;预计生存时间大于 1 年;无肿瘤手术史及放化疗史;功能状态卡氏(KPS)评分 ≥ 60 分;患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:存在其他部位肿瘤;合并严重肝肾功能障碍、凝血功能障碍;合并血液系统、免疫系统疾病;合并精神、神经类疾病、认知沟通障碍;放化疗禁忌证;对本研究所用药物过敏;研究过程中失访。

病例选择与分组:选取黄山首康医院 2014 年 1 月至 2016 年 9 月收治的食管癌患者 80 例,按随机数字表法分对照组和观察组,各 40 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 40$)

项目	对照组	观察组	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女,例)	26/14	27/13	0.056	0.813
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	50.16 $\pm$ 12.10	51.25 $\pm$ 12.12	0.403	0.688
BMI($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	20.25 $\pm$ 2.91	20.31 $\pm$ 2.90	0.092	0.927
TNM 分期(例)				
II 期	6	7	0.212	0.899
III 期	22	20		
IVa 期	12	13		
分化程度(例)				
高分化	1	1	0.092	0.955
中分化	6	7		
低分化	33	32		

注: BMI 为体质质量指数。

1.2 方法

放疗:所有患者均进行三维适形放疗,1 前野+2 后斜野进行三野等中心照射。剂量 DT 每 20 次 40 Gy,4 周完成,后续放疗采用 CT 模拟定位系统设计照射野,进行适形放疗,剂量每次 1.5 Gy,每天 2 次,每次 30 min,总剂量 60 Gy,疗程 6 周。

化疗:对照组采用顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字 H20040813,规格为每瓶 6 mL:30 mg) 20 mg/m² 联合氟尿嘧啶注射液(亚宝药业集团股份有限公司,国药准字 H20057995,规格为每支 10 mL:0.25 g) 400 mg/m²;观察组静脉滴注顺铂注射液 20 mg/m² 与多西他赛注射液(江苏奥赛康药业有限公司,国药准字 H20064301,批号为 E1810022,规格为每支 20 mg) 120 mg/m² 进行同步化疗。两组患者化疗疗程均为 4 周,化疗期间均正常补液,并进行止吐、护胃、利尿、护肝等常规治疗。

1.3 观察指标及疗效评定标准

观察指标:血清鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)水平,

治疗前后抽取患者静脉血液,抗凝、冷冻后保存备用,采用电化学发光免疫分析法测定;免疫功能指标,采用流式细胞术检测,包括 CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺,试剂盒购于深圳品美生物有限公司,按照试剂盒说明书及实验室要求规范操作;不良反应:包括胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少、肝功能异常、全身疼痛及脱发等。

临床疗效^[6]:根据钡餐造影分级法联合 RECIST 评价标准,完全缓解(CR)为所有的靶病灶消失;部分缓解(PR)为靶病灶最长径之和与基线状态比较,至少减少 30%;无反应(NR)为靶病灶最长径之和与基线状态比较减少不到 30%,或增大不超过 20%。有效率 = (CR + PR) / 总例数 $\times$ 100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。观察组不良反应总发生率为 17.50% (7/40), 低于对照组的 40.00% (16/40, $\chi^2 = 4.943$, $P = 0.026 < 0.05$)。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 40$]

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	有效率
对照组	17(42.50)	13(32.50)	7(17.50)	3(7.50)	30(75.00)
观察组	25(62.50)	12(30.00)	2(5.00)	1(2.50)	37(92.50)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.501$, * $P = 0.034 < 0.05$ 。

表 3 两组患者血清 SCCA 水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/L, $n = 40$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	10.92 $\pm$ 3.35	7.73 $\pm$ 2.01*
观察组	11.25 $\pm$ 3.09	5.42 $\pm$ 1.65*
t 值	0.458	5.618
P 值	0.648	< 0.001

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表 5 同。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较(例, $n = 40$)

组别	脱发	胃肠道反应	全身疼痛	肝功能异常	白细胞减少	血小板减少
对照组	2	5	3	3	2	1
观察组	1	2	1	1	1	1

3 讨论

我国是世界上食管癌高发地区,每年平均病死约 15 万人,男性多于女性,发病年龄多在 40 岁以上^[7-8]。造成食管癌的原因诸多,如一些理化因素、生物性因素、遗传因素、生活习惯及机体缺乏某些微量元素等^[9]。食管癌放疗时同步化疗是近年来临床研究的重点,放疗时同步化疗可有效提高疗效,降低复发率,提高生存率^[10]。放疗时同步化疗可产生协同作用,可作用于不同的肿瘤细胞周期,可抑制肿瘤细胞在放射损伤后的修复作用,

表5 两组患者细胞免疫功能指标比较 ($\bar{X} \pm s, n = 40$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60.81 ± 9.25	54.16 ± 6.12*	47.50 ± 5.21	37.17 ± 5.87*	25.21 ± 4.12	36.74 ± 4.67*	2.24 ± 1.26	1.25 ± 0.35*
观察组	60.25 ± 8.92	58.04 ± 7.12*	47.73 ± 5.84	43.52 ± 5.89*	25.57 ± 4.03	27.24 ± 4.15*	2.23 ± 1.44	1.95 ± 0.42*
t 值	0.276	2.614	0.186	4.830	0.395	9.617	0.033	8.098
P 值	0.784	0.011	0.853	<0.001	0.694	<0.001	0.974	<0.001

进而加重放射损伤效果;同时,放疗可加强细胞的毒副作用,对化疗后肿瘤细胞的快速反应与细胞增殖起到明显的抑制作用。化疗可对细胞周期加以诱导,使之与化疗同步,提高细胞的氧合,进而提高对放射线的敏感性。放化疗同步治疗还可对肿瘤转移灶、亚临床病灶进行杀灭,进一步提高放化疗效果,对延缓肿瘤复发、提高生存率效果更好^[11]。目前,放化疗同步治疗已成为食管癌非手术治疗的标准方案。

化疗方案的选择对食管癌的临床效果、预后生存起到了关键作用^[12]。中晚期食管癌患者的化疗,大多以顺铂-氟尿嘧啶为基础而制订化疗方案。顺铂是常用化疗药物,其抗肿瘤机制为破坏肿瘤细胞的DNA碱基,进而使肿瘤细胞的增殖受到抑制;同时还可破坏肿瘤细胞的细胞膜,而杀灭肿瘤细胞。氟尿嘧啶属抗代谢抗肿瘤药,其抗肿瘤机制为对胸腺嘧啶核苷酸合成酶的活性作用产生抑制作用,从而对脱氧核苷酸向胸腺嘧啶核苷酸的转换机制起到阻止作用,进而使肿瘤细胞内DNA的合成受到抑制。此外,氟尿嘧啶对肿瘤细胞内RNA的合成也有一定程度的抑制作用。相关研究表明,放疗时以顺铂-氟尿嘧啶作为同步化疗方案,患者的2年复发率超过40%^[13],表明顺铂-氟尿嘧啶作为食管癌患者的化疗方案,其效果不理想。

多西他赛属于紫杉醇类药物,通过干扰细胞有丝分裂和分裂间期细胞功能所必需的微管网络而起抗肿瘤作用;可对细胞周期的微血管蛋白解聚、细胞分裂进行抑制,进而抑制细胞的新陈代谢。本研究结果表明,观察组的临床疗效优于对照组。提示多西他赛联合顺铂化疗方案的临床效果更佳。

SCCA是一种特异性的鳞癌肿瘤标志物,在恶性肿瘤的诊断与治疗中具有非常重要的意义^[14]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的SCCA水平明显低于对照组,免疫功能明显优于对照组,观察组的不良反应发生率明显低于对照组,表明多西他赛联合顺铂治疗中晚期食管癌临床效果更佳,对免疫功能影响最小,且安全性更高。

综上所述,多西他赛联合顺铂作为中晚期食管癌放疗时的同步化疗方案,临床疗效优于顺铂-氟尿嘧啶的化疗方案,且对免疫功能影响小,安全可靠,不失为食管

癌患者同步放化疗的一种优秀化疗方案。

参考文献:

- [1] 孙雅文,王家林. 食管癌诊断中代谢组学应用进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2017,24(14):1021-1024.
- [2] 罗琼. 后程加速超分割适形放疗联合顺铂、氟尿嘧啶同步化疗对Ⅲ期食道癌患者的临床疗效[J]. 中国医师杂志,2017,19(6):915-917.
- [3] CHEN SZ, CHEN XM, DING Y, et al. Therapeutic effect of combined cisplatin and docetaxel vs fluorouracil regimen with concurrent radiotherapy on advanced esophageal carcinoma[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2011, 31(4):727-729.
- [4] 宋志雨,张耀勇,刘绿花. 多西紫杉醇/氟尿嘧啶联合顺铂同步放疗治疗局部晚期鼻咽癌临床研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2015,18(3):386-390.
- [5] 夏巧清,徐宜武. 调强适形放疗联合紫杉醇加顺铂方案对中晚期宫颈癌患者的临床疗效及鳞状细胞癌抗原的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复,2015,22(11):1296-1299.
- [6] 何瀚. 紫杉醇及顺铂联合三维适形放疗对晚期食管癌患者生存质量的影响[J]. 中国药业,2015,24(21):85-87.
- [7] 代晓辉. 榄香烯口服乳联合顺铂、氟尿嘧啶治疗晚期食道癌64例临床评价[J]. 中国药业,2014,23(20):53-55.
- [8] 李基胜,张汉雄,黎荣光. 三维适形放射治疗联合顺铂和5氟尿嘧啶同步治疗食管癌的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2013,20(7):707-709.
- [9] 杨留中,李秋萍,寇卫政,等. 紫杉醇或顺铂联合氟尿嘧啶同步三维适形放射治疗中晚期食管癌疗效比较[J]. 新乡医学院学报,2013,30(5):381-383.
- [10] TANAKA Y, YOSHIDA K, YAMADA A, et al. Phase II trial of biweekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Chemotherapy & Pharmacology, 2016, 77(6):1143-1152.
- [11] 殷培超,徐永萍. 多西紫杉醇治疗可切除淋巴结阳性乳腺癌30例疗效与安全性观察[J]. 中国药业,2017,26(15):83-85.
- [12] 王志海,纪明,荆航,等. 顺铂化疗联合氟尿嘧啶对食管癌患者血清CEA水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2016,16(24):4787-4790.
- [13] 吴铁鹰,刘永兰,冯燕国,等. 放疗及联合顺铂、氟尿嘧啶方案同步、序贯治疗中晚期食管癌效果分析[J]. 中国综合临床,2014,30(5):530-532.
- [14] 田锦玲,张欢欢. 艾迪注射液联合奥沙利铂、多西紫杉醇方案治疗非小细胞肺癌47例[J]. 中国药业,2014,23(15):83-84.

(收稿日期:2018-09-10)