

多西他赛联合顺铂治疗同步放疗中晚期食管癌的疗效观察

王伟华, 陈 前, 江道文

上海市闵行区中心医院, 上海 201199

摘要: **目的** 探讨多西他赛联合顺铂治疗同步放疗中晚期食管癌的临床疗效和安全性。**方法** 选取 2009 年 3 月—2011 年 3 月上海市闵行区中心医院收治的中晚期食管癌患者 112 例, 随机分为对照组 (56 例) 和治疗组 (56 例)。两组患者均行放疗治疗, 对照组在放疗基础上静脉滴注顺铂注射液 25 mg/m^2 , 1~3 d; 静脉滴注氟尿嘧啶注射液 500 mg/m^2 , 1~5 d。治疗组静脉滴注多西他赛注射液 20 mg/m^2 , 1~3 d; 静脉滴注顺铂注射液 25 mg/m^2 , 1~3 d。两种方案均自放疗第 1 天开始, 连续治疗 21 d 为 1 个疗程。治疗 2 个疗程后评价近期临床疗效, 同时随访 24~48 个月, 计算患者生存率和无进展生存率。**结果** 治疗组和对照组的有效率分别为 91.07%、80.36%, 两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组 2、3、4 年生存率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组 III~IV 度恶心、呕吐、放射性食管炎、口腔炎的发生例数明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 多西他赛联合顺铂治疗同步放疗中晚期食管癌具有较好的临床疗效, 对远期生存率也具有较好的效果, 值得临床应用。

关键词: 多西他赛注射液; 顺铂注射液; 氟尿嘧啶注射液; 食管癌; 放疗

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)11-1270-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.11.019

Clinical observation of docetaxel combined with cisplatin in treatment of advanced esophageal cancer with synchronous radiotherapy

WANG Wei-Hua, CHEN Qian, JIANG Dao-wen

Central Hospital of Minhang District in Shanghai, Shanghai 201199, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect and safety of docetaxel combined with cisplatin in treatment of advanced esophageal cancer with synchronous radiotherapy. **Methods** Patients with advanced esophageal cancer who came to the Central Hospital of Minhang District in Shanghai from March 2009 to March 2011 (112 cases) were randomly divided into control (56 cases) and treatment (56 cases) groups. Patients in two groups were given radiotherapy. The patients in the control group were iv administered with Cisplatin Injection (25 mg/m^2) for 1 — 3 d and Fluorouracil Injection (500 mg/m^2) for 1 — 5 d on the basis of radiotherapy. The patients in the control group were iv administered with Docetaxel Injection (20 mg/m^2) for 1 — 3 d and Cisplatin Injection (25 mg/m^2) for 1 — 3 d. Two treatment options started since the first day of radiotherapy, and continuous treatment of 21 d was as one course. Short-term clinical effect was evaluated, while followed up for 24 — 48 months, and the survival rate and progression-free survival rate were calculated. **Results** The efficacies in the treatment and control groups were 91.07% and 80.36%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.01$). Survival rates of 2, 3, 4 years in the treatment group were obviously higher than those of the control group ($P < 0.05$). The occurrence of III - IV nausea, vomiting, radioactive esophagitis, and stomatitis in the treatment group was significantly lower than that in the control group, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Docetaxel combined with cisplatin has good clinical effect in treatment of advanced esophageal cancer with synchronous radiotherapy, and also has a good effect for long-term survival, which is worthy of clinical application.

Key words: Docetaxel Injection; Cisplatin Injection; Fluorouracil Injection; esophageal cancer; radiotherapy

流行病学调查显示^[1], 我国是世界上食管癌发病率和死亡率最高的国家之一, 每年约有 16.7 万新发病例, 占全世界新发病例一半以上。由于食管癌发病隐匿, 多数患者发现时已到中晚期, 失去手术

收稿日期: 2014-08-13

作者简介: 王伟华, 男, 工作于上海市闵行区中心医院胸外科。Tel: 18117378430 E-mail: wangweihuamh@163.com

机会。放疗成为其治疗的首选方法^[2]。但近年来研究发现^[3]，单纯放疗效果不佳，5 年生存率仅为 10% 左右。因此许多学者认为，对晚期食管癌应以放疗同期化疗进行治疗，以提高治疗效果，减少肿瘤转移和复发^[4]。为进一步探讨不同化疗方案同步放疗治疗中晚期食管癌的疗效和安全性，上海市闵行区中心医院对目前应用较广的多西他赛联合顺铂方案或氟尿嘧啶联合顺铂方案进行了同期随机对照研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准：参考国际抗癌联盟食管鳞癌 TNM 分期第 7 版标准^[5]，患者均经病理学或细胞学检查，确诊为食管鳞癌患者；初诊患者或停用放、化疗 1 个月以上的复治患者；患者已失去手术机会或拒绝接受外科手术；临床分期 II 期以上；Kamofsky 评分 70 分以上，预计生存期 3 个月以上；外周血白细胞 $4.0 \times 10^9/L$ 以上，血小板 $1.0 \times 10^{11}/L$ 以上，血红蛋白 100 g/L 以上；心、肝、肾功能正常。

排除标准：孕妇、哺乳期妇女、有放、化疗禁忌症患者、有其他需住院治疗疾病患者及治疗过程中出现上消化道出血或穿孔、溃疡患者。所有患者均明确本研究利弊，并签署放疗、化疗知情同意书。

选取 2009 年 3 月—2011 年 3 月上海市闵行区中心医院收治的中晚期食管癌患者 112 例作为研究对象，其中，男 69 例，女 43 例，年龄 55~74 岁，平均年龄 (60.6±9.4) 岁，病程 3 个月~1 年，中位病程 5 个月，肿瘤原发部位颈段 16 例，上胸段 47 例，中胸段 45 例；TNM 分期 II 期 26 例，III 期 51 例，IV 期 35 例。

1.2 药物

多西他赛注射液由扬子江药业集团有限公司生产，规格 0.5 mL : 20 mg，产品批号 070321；顺铂注射液由南京制药厂有限公司生产，规格 20 mL : 20 mg，产品批号 092003CE；氟尿嘧啶注射液由上海旭东海普药业有限公司生产，规格 10 mL : 0.25 g，产品批号 08071181。

1.3 治疗方法

按照随机数字表法将所有患者随机分为对照组和治疗组，每组 56 例。其中，对照组男 35 例，女 21 例；平均年龄 (60.2±10.3) 岁；肿瘤原发部位颈段 9 例，上胸段 23 例，中胸段 24 例；TNM 分期 II 期 14 例，III 期 25 例，IV 期 17 例。治疗组男 34 例，女 22 例；平均年龄 (60.8±12.4) 岁；肿瘤原

发部位颈段 7 例，上胸段 24 例，中胸段 25 例；TNM 分期 II 期 12 例，III 期 26 例，IV 期 18 例。两组患者各方面比较差异均无统计学意义，具有可比性。

两组患者均采用三维适形调强放疗技术，患者卧于真空垫上，螺旋 CT 连续扫描，并静脉注射造影剂动态扫描。获取定位图像后，三维重建靶体位置、大小，根据射野方向观和剂量体积直方图确定照射野角度及治疗计划。临床靶体积在大体肿瘤体积基础上，前、左、右各外放 1 cm，上下各放 3.0 cm，后放 0.5 cm，视野内含阳性淋巴结，常规分割，4~6 个共面照射野，剂量 1.8~2 Gy/次，5 次/周，共 30~33 次，总疗程 42~48 d，总剂量 50~60 Gy。

对照组在放疗基础上静脉滴注顺铂注射液 25 mg/m²，1~3 d；静脉滴注氟尿嘧啶注射液 500 mg/m²，1~5 d。治疗组静脉滴注多西他赛注射液 20 mg/m²，1~3 d；静脉滴注顺铂注射液 25 mg/m²，1~3 d。两种方案均自放疗第 1 天开始，连续治疗 21 d 为 1 个疗程，至少治疗 2 个疗程后评价。化疗前均给予常规支持治疗，可预防性给予地塞米松预防水钠潴留，如果出现骨髓抑制则给予粒细胞刺激因子或白细胞介素-11 等。

1.4 临床疗效判定标准

放疗结束 1 个月后进行近期疗效评价。根据患者临床症状、影像学检查及病理学检查结果，参考 WHO 实体瘤疗效评价标准^[6]，分为完全缓解 (CR)：病灶消失，保持时间 4 周以上；部分缓解 (PR)：病灶最大单径之和减少 30% 以上，保持时间 4 周以上；稳定 (SD)：达不到 PR 标准但尚未出现进展者；进展 (PD)：最大单径之和增加 20% 或出现新病灶。

$$\text{有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

1.5 随访观察

随访截止日期为 2014 年 4 月 1 日。所有患者均获得随访，随访时间 24~48 个月，记录患者生存期并计算生存率。其中总生存期 (OS) 为研究开始至患者死亡或研究终止时间，无进展生存期 (PFS) 为研究开始至出现肿瘤病变进展时间或研究终止时间。无进展生存率即为 PFS 期间生存率。

1.6 毒副作用

毒副反应按照 WHO 抗癌用药物急性与亚急性毒性反应分级标准^[6]分为 0~IV 度。

1.7 统计学分析

所有数据均以 SPSS 19.0 软件包进行分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，并采用 *t* 检验进行分析，计

数资料采用 χ^2 检验, Log-Rank 检验进行生存资料的比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组 CR 19 例, PR 32 例, 有效率 91.07%, 对照组 CR 21 例, PR 24 例, 有效率为 80.36%, 两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 两组毒副作用比较

两组毒副反应主要以白细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐、放射性食管炎、口腔炎、周围神经毒性为主; 对较为严重的 III~IV 度不良反应分析发现,

治疗组恶心、呕吐、放射性食管炎、口腔炎的发生例数明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者随访结果比较

对照组患者的 1、2、3、4 年生存率分别为 64.3%、32.1%、8.9%、7.1%, 治疗组分别为 73.2%、41.1%、23.2%、16.1%, 治疗组 2、3、4 年生存率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。对照组患者的 1、2、3、4 年无进展生存率分别为 32.1%、17.9%、8.9%、3.6%, 治疗组分别为 30.4%、19.6%、10.7%、5.4%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%
治疗	56	18	33	3	2	91.07**
对照	56	21	24	7	4	80.36

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组患者毒副作用比较

Table 2 Comparison on side effects of two groups after chemotherapy

组别	n/例	白细胞减少						血小板减少					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	III+IV/例	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	III+IV/例
治疗	56	17	8	9	14	8	22	37	8	6	2	3	5
对照	56	15	10	11	12	8	20	32	10	8	4	2	6

组别	n/例	恶心、呕吐						放射性食管炎					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	III+IV/例	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	III+IV/例
治疗	56	5	22	16	6	7	13*	27	11	10	5	3	8*
对照	56	5	17	11	12	11	23	20	12	9	6	9	15

组别	n/例	口腔炎						周围神经毒性					
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	III+IV/例	0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	III+IV/例
治疗	56	18	15	13	6	4	10*	20	19	13	3	1	4
对照	56	10	16	13	7	10	17	15	15	20	3	3	6

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组随访结果比较

Table 3 Comparison on follow-up results between two groups

组别	n/例	生存率/%				无进展生存率/%			
		1 年	2 年	3 年	4 年	1 年	2 年	3 年	4 年
治疗	56	73.2	41.1*	23.2*	16.1*	30.4	19.6	10.7	5.4
对照	56	64.3	32.1	8.9	7.1	32.1	17.9	8.9	3.6

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

多数食管癌患者发现时已失去手术机会, 临床多以放射治疗进行肿瘤控制。但近年来研究发现, 单纯放疗肿瘤局部控制率和转移率高, 难以获得满意的治疗效果^[7]; 另外, 也有资料显示放疗时剂量控制不当可造成机体放射性损伤, 并导致严重的并发症^[8]。随着化疗药物的不断开发, 放、化疗综合治疗成为中晚期食管癌患者的新选择。Díaz-Rubio 等^[9]研究发现, 同步放化疗对食管鳞癌具有接近于手术的治疗效果, 可以使患者死亡风险减少 70%。而赵东等^[10]对 68 例食管癌同步放化疗的研究认为, 综合治疗能够使患者 3 年生存获益 3.8%。顺铂联合氟尿嘧啶是最为常用的化疗组合, 利用顺铂对氟尿嘧啶的修饰性, 造成细胞蛋氨酸转运障碍, 从而使细胞内高半胱氨酸合成蛋氨酸过程代偿性增加, 使氟尿嘧啶活性增加, 进而造成胞内还原型叶酸增加, DNA 合成受到抑制。Lin 等^[11]报道, 顺铂联合氟尿嘧啶对 41 例晚期食管癌患者放化疗的 I 期临床试验发现, 治疗总有效率可达 45% 以上。鲁高峰等^[12]则认为, 氟尿嘧啶联合铂类药物对放疗具有增敏作用, 可以将肿瘤细胞阻滞在 G1 期, 使射线对肿瘤细胞发挥最大杀灭作用。

随着药理学技术的发展, 人们越来越不满足于顺铂联合氟尿嘧啶治疗食管癌不足 50% 的有效率。多西他赛作为半合成紫杉醇类药物, 抗癌作用也越来越受到人们重视; 具有良好的胞内溶解性, 能够与游离微管蛋白结合, 增强微管的稳定性并减少其解聚, 使胞内微管蛋白数量降低, 肿瘤分裂受到抑制^[13]。而 Schull 等^[14]对多西他赛与放疗的协同作用研究发现, 多西他赛可以使肿瘤细胞周期同步化, 使细胞滞留于对放射线敏感的 G2/M 期, 加强了放疗的杀灭作用。本研究结果也显示, 与顺铂联合氟尿嘧啶相比, 多西他赛联合顺铂治疗有效率明显提高, 且 2、3 年生存率也得到相应提高。

食管癌的复发或局部控制失败是治疗的主要障碍。何柳杨等^[15]认为在治疗有效的患者中约有 62.5% 的患者 5 年内会出现肿瘤复发或进展。本研究随访 24~48 个月的结果显示, 治疗组患者 3 年疾病无进展生存率 (10.7%) 高于对照组 (8.9%), 两组差异虽无统计学意义, 但考虑到本研究中主要为中晚期食管癌患者, 疾病无进展生存率提高约 2% 仍具有较大的临床应用价值。

对不同治疗毒副反应, 各研究差异较大。邱嵘

等^[16]认为多西他赛联合顺铂方案并不增加患者不良反应程度, 张歌萌等^[17]认为虽然多西他赛联合顺铂骨髓抑制发生率较高, 但患者仍可耐受。本研究显示, 对 III~IV 度严重不良反应而言, 治疗组发生率并不高。与对照组方案相比, 治疗组方案具有更大的安全性。

有学者报道多西他赛对食管鳞癌和腺癌均具有良好的疗效^[18], 但也有学者^[19]对此观点持谨慎态度。考虑到研究严谨性, 本研究中并未纳入腺癌患者, 仅对鳞癌患者进行分析。

综上所述, 多西他赛联合顺铂治疗同步放疗中晚期食管癌具有较好的临床疗效, 对远期生存率也具有较好的效果, 值得临床应用。

参考文献

- [1] 邹小农. 食管癌流行病学 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(18): 1-4.
- [2] 靳桂红. II~III 期食管癌治疗模式探讨 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2011, 27(12): 121-123.
- [3] 魏玲, 李苏宜. 铂类药物治疗食管癌的临床研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2010, 26(4): 118-120.
- [4] 王世忠, 刘立群, 杨兆禄, 等. 新辅助放化疗联合手术治疗 III 期食管癌效果观察 [J]. 山东医药, 2012, 29(34): 361-363.
- [5] 方文涛. 第 7 版国际抗癌联盟食管鳞癌 TNM 分期解读 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 15(3): 423-427.
- [6] 任中海, 张成辉, 全运科, 等. WHO 标准和 RECIST 标准评价食管癌化疗疗效的比较 [J]. 肿瘤, 2006, 26(9): 313-315.
- [7] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] 谭勇, 彭晶晶, 程朋. 放化疗联合治疗晚期食管癌的近期临床疗效观察 [J]. 浙江临床医学, 2010, 24(10): 2854-2856.
- [9] Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4224-4230.
- [10] 赵东, 班新能, 冯志刚, 等. 69 例中、晚期食管癌放化疗治疗的临床评价 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 34(11): 458-461.
- [11] Lin Q, Gao X S, Qiao X Y, et al. Phase I trial of

- escalating dose cisplatin with 5-fluorouracil and concurrent radiotherapy in Chinese patients with esophageal cancer [J]. *Acta Med Okayama*, 2009, 62(1): 37-44.
- [12] 鲁高峰, 毛伟敏, 祝鑫海, 等. 顺铂联合 5-FU 方案同步放化疗治疗食管癌的临床疗效观察 [J]. *海峡药学*, 2010, 23(5): 128-129.
- [13] 徐晓梅, 谭本仁, 赖水招, 等. 多西他赛联用替吉奥或卡培他滨治疗胃癌的成本-效果分析 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(4): 256-260.
- [14] Schull B, Kornek G V, Schmid K, *et al*. Effective combination chemotherapy with bimonthly docetaxel and cisplatin with or without hematopoietic growth factor support in patients with advanced gastroesophageal cancer [J]. *Oncology*, 2011, 65(3): 211-217.
- [15] 何柳杨, 黄白云. 放疗联合多西他赛+奈达铂 (DN) 或顺铂+氟尿嘧啶(PF)方案治疗局部晚期食管癌的临床分析 [J]. *中国医药指南*, 2013, 62(23): 295-297.
- [16] 邱 嵘, 王 军, 王玉祥, 等. 三维适形与调强放疗治疗食管癌的临床对照研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 62(1): 85-87.
- [17] 张歌萌, 韩良辅, 张双燕, 等. 多西他赛联合顺铂同步放化疗治疗局部晚期食管癌的疗效分析 [J]. *中国医药科学*, 2012, 2(22): 14-17.
- [18] 叶宏勋, 赵 莺, 张 锐, 等. 调强放疗同步 PF 方案化疗治疗食管癌的近期疗效观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 34(11): 118-121.
- [19] 王翠微. 放化疗联合治疗中晚期食管癌 35 例临床观察 [J]. *社区医学杂志*, 2010, 47(16): 316-318.