

## • 肿瘤专题

# 中晚期食管癌患者应用替吉奥联合顺铂同步放化疗的效果观察

卢晓艳, 肖庆成, 赵礼达, 宋晓菲

(宿迁市泗阳医院肿瘤内科, 江苏 宿迁 223700)

**【摘要】目的** 探讨替吉奥联合顺铂同步放化疗对中晚期食管癌患者的治疗效果, 以及对其肿瘤标志物水平的影响。**方法** 以随机数字表法将宿迁市泗阳医院于 2020 年 2 月至 2022 年 4 月入院的 80 例中晚期食管癌患者分为对照组 (40 例, 以单纯放疗治疗)、联合组 (40 例, 放疗 + 替吉奥 + 顺铂化疗治疗), 21 d 为 1 个疗程, 均治疗 3 个疗程后评估疗效。对比两组患者临床疗效, 治疗前后肿瘤标志物水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 相比对照组, 联合组患者疾病控制率更高, 但组间比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 与治疗前比, 治疗后两组患者血清肿瘤特异性生长因子 (TSGF)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、肿瘤相关物质 (TAM) 水平均显著降低, 联合组显著低于对照组 (均  $P<0.05$ ); 两组患者贫血、白细胞减少、放射性食管炎、血小板减少等发生率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。**结论** 中晚期食管癌患者接受替吉奥联合顺铂同步放化疗治疗可在不增加不良反应的前提下, 有效增强抗肿瘤效果, 降低 TSGF、CEA、CA199、TAM 水平, 从而控制病情发展。

**【关键词】** 中晚期食管癌; 替吉奥; 顺铂; 放疗治疗; 肿瘤标志物

**【中图分类号】** R735.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.12.0007.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.12.003

食管癌属于消化系统恶性肿瘤, 主要是由于食管黏膜下层有广泛而密集的淋巴网并纵横分布, 这些淋巴管之间相互沟通, 可汇集成输出的淋巴管穿出管壁, 造成食管癌的转移, 使患者预后较差。早期食管癌患者以手术疗法为主, 但由于食管癌发病隐匿, 诸多患者在确诊时已处于疾病的中晚期阶段, 丧失根治性手术治疗机会, 故需要选择单纯放疗或者同步放化疗的方式进行治疗。放疗主要通过放射线发出的能量促使食管癌细胞死亡, 但中晚期患者癌细胞扩散速度较快, 仅进行放疗难以达到理想效果, 临床多与化疗方案进行联合治疗<sup>[1]</sup>。顺铂是一种主要通过破坏食管癌细胞的 DNA, 阻碍癌细胞的生长、分裂的含有金属铂元素的抗肿瘤化疗药物, 减轻癌细胞对机体的损伤; 替吉奥由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成, 其中替加氟能够在体内转化成氟尿嘧啶, 干扰肿瘤细胞的脱氧核糖核酸 (DNA)、核糖核酸 (RNA) 及蛋白质的合成, 进而提高抗肿瘤效果和抗癌活性, 维持较高的血药浓度, 给药方便, 同时与顺铂联合有助于疗效的提升<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨替吉奥联合顺铂同步放化疗对中晚期食管癌患者的效果, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以随机数字表法将宿迁市泗阳医院 2020 年 2 月至 2022 年 4 月入院的 80 例中晚期食管癌患

者分为两组, 各 40 例。对照组患者中女性 12 例, 男性 28 例; 年龄 29~72 岁, 平均  $(50.14 \pm 5.25)$  岁; 病变位置: 胸上段、颈段、胸下段、胸中段患者分别为 16、4、15、5 例; 病变长度:  $>5$  cm 患者 21 例,  $\leq 5$  cm 患者 19 例; 存在溃疡患者 18 例, 无溃疡患者 22 例; TNM 分期<sup>[3]</sup>: III、IV a 期分别为 34、6 例。联合组患者中女性 11 例, 男性 29 例; 年龄 30~73 岁, 平均  $(50.15 \pm 5.27)$  岁; 病变位置: 胸上段、颈段、胸下段、胸中段患者分别为 17、3、16、4 例; 病变长度:  $>5$  cm 患者 22 例,  $\leq 5$  cm 患者 18 例; 存在溃疡患者 19 例, 无溃疡患者 21 例; TNM 分期: III、IV a 期分别为 36、4 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 组间可比。纳入标准: 均与《食管癌诊疗规范 (2018 年版)》<sup>[4]</sup> 中的相关诊断标准相符; 经临床诊断及组织病理学等检查确诊, 且 TNM 分期为 III~IV 期; 预计生存期  $>6$  个月者; 卡氏功能状态标准 (KPS) 评分大于 60 分者等。排除标准: 有食管瘘、食管穿孔者或有穿孔及食管瘘倾向者; 因食管严重狭窄无法吞咽者; 接受器官移植或者同时合并有其他恶性肿瘤者; 碘造影剂过敏者等。患者或家属签署包含放化疗方法、治疗禁忌证等内容的知情同意书, 且此研究经院内医学伦理委员会批准。

**1.2 治疗方法** 对照组患者施以单纯放疗治疗, 协助患者采取仰卧位, 利用热塑体膜完成体位固定, 使用激光

灯系统对患者体表标志点加以明确。合理展开轴位 CT 增强扫描定位操作,控制 5 mm/层。对扫描范围加以明确:向上直至患者环甲膜位置;向下直至患者腹腔干下缘位置;传输图像至放射治疗计划系统。通过对患者实施 MRI、胸部 CT 检查及上消化道钡餐检查,对食管位置和肿瘤靶体积加以明确;同胃镜检查结果加以结合,对可见肿瘤长度加以明确。临床靶体积:主要在肿瘤靶体积上下,分别向外进行 3 cm 扩张;在左右前后方向,分别进行 0.8 cm 向外扩张。对于对应的高危淋巴引流区需要涵盖,并且完成外扩后,需要适当调整解剖屏障。对于计划靶体积,主要在临床靶体积的基础上,向外进行 0.5 cm 扩张。利用医用直线加速器(医科达系统有限公司,型号:Synergy)进行调强适形放射治疗,合理展开 X 线外照射操作,对患者实施常规分割,2.0 Gy/次,5 次/周,对放疗剂量进行合理控制,控制 50.4~64.0 GyDT。对于危及器官受量限制:肺接受 20 Gy 照射的体积占全肺体积的百分比(V20)小于 30%,肺接受 30 Gy 照射的体积占全肺体积的百分比(V30)小于 20%。要求脊髓最大点剂量在 45 Gy 以下;心脏接受 30 Gy 照射的体积占心脏体积的百分比(V30)小于 40%;对于平均剂量,则在 26 Gy 以下。联合组患者施以同步放化疗治疗,放疗方法同对照组保持一致。化疗方案选择顺铂+替吉奥方案:第 1~14 天口服 80 mg/m<sup>2</sup> 替吉奥片(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20140138,规格:每片含替加氟 25 mg 与吉美嘧啶 7.25 mg 与奥替拉西钾 24.5 mg),2 次/d;第 1~3 天静脉注射 75 mg/m<sup>2</sup> 顺铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20213819,规格:50 mL:50 mg),1 个化疗周期为 21 d,共治疗 3 个化疗周期,每个周期结束后停用 7 d 再进行下 1 个周期治疗。

**1.3 观察指标** ①临床疗效,完全缓解(持续 4 周目标病灶及临床症状完全消失)、部分缓解(持续 4 周目标病

灶最大径总和缩小≥30%)、疾病稳定(持续 4 周目标病灶最大径总和缩小<30%或增加<20%)及疾病进展(目标病灶最大径总和增加≥20%)<sup>[5]</sup>。疾病控制率=完全缓解率+部分缓解率+疾病稳定率。②肿瘤标志物,采集患者治疗前后 3 mL 空腹静脉血,经离心(3 000 r/min,10 min)取血清,采用化学发光免疫法对血清肿瘤特异性生长因子(TSGF)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)进行检测,肿瘤相关物质(TAM)采用 TAM 检测试剂盒进行检测。③不良反应,统计患者贫血、白细胞减少、放射性食管炎及血小板减少等发生情况。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料经 K-S 法检验均证实符合正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 相比对照组,联合组患者疾病控制率更高,但组间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

**2.2 两组患者肿瘤标志物指标水平比较** 与治疗前比,治疗后两组患者各项肿瘤标志物水平均显著降低,且两组间比较,联合组各项肿瘤标志物水平降低幅度均更大,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 2。

**2.3 两组患者不良反应发生情况比较** 两组患者贫血、白细胞减少、放射性食管炎、血小板减少等发生率比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 3。

## 3 讨论

大多数食管癌患者确诊时处于癌症中晚期,放化疗为其治疗的主要手段。放疗时,放射线作用在生物体产生刺激电子,通过相邻的原子激发和电离作用产生较多有机的

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	疾病控制
对照组	40	1(2.50)	10(25.00)	15(37.50)	14(35.00)	26(65.00)
联合组	40	3(7.50)	12(30.00)	13(32.50)	12(30.00)	28(70.00)
$\chi^2$ 值						0.228
<i>P</i> 值						>0.05

表 2 两组患者肿瘤标志物指标水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TSGF(U/mL)		CEA(μg/L)		CA199(U/mL)		TAM(U/mL)	
		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	40	78.52±5.13	76.69±2.29*	9.75±1.99	8.79±1.09*	45.19±4.39	30.43±3.29*	120.42±15.43	101.02±12.25*
联合组	40	78.63±4.09	72.79±4.75*	9.49±1.91	6.43±1.02*	45.15±4.39	18.45±3.19*	119.89±14.29	90.43±11.39*
<i>t</i> 值		0.106	4.678	0.596	9.999	0.041	16.534	0.159	4.004
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,\**P*<0.05。TSGF:肿瘤特异性生长因子;CEA:癌胚抗原;CA199:糖类抗原 199;TAM:肿瘤相关物质。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	贫血	白细胞减少	放射性食管炎	血小板减少
对照组	40	10(25.00)	24(60.00)	27(67.50)	10(25.00)
联合组	40	15(37.50)	30(75.00)	30(75.00)	12(30.00)
$\chi^2$ 值		1.455	2.051	0.549	0.251
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

自由基,使食管癌患者肿瘤细胞核中的 DNA 物质发生化学变化,出现碱基损伤、酶损伤、DNA 单链或双链的断裂或交联等,导致 DNA 不能复制,避免肿瘤发展侵犯邻近组织器官。但相关研究显示,放疗会因技术落后、治疗精度不高、治疗范围过大、治疗剂量不足等,导致治疗肿瘤效果差,因此多与化疗药物联合治疗<sup>[6]</sup>。

顺铂的作用靶点为肿瘤细胞 DNA,通过干扰肿瘤细胞内 DNA 的复制,以及与核蛋白、胞浆蛋白进行结合,从而起到抗癌的效果<sup>[7]</sup>。5-氟尿嘧啶是抗代谢类的化疗药物,其抗癌作用机制是进入机体内抑制胸苷酸合成酶的生成,从而使肿瘤细胞 DNA 的合成受到抑制;替吉奥是第四代氟尿嘧啶类药物,其中含有替加氟(5-氟尿嘧啶的前体)和两种生化调节剂(吉美嘧啶和奥替拉西钾),通过发挥对酶的抑制作用使得在体内产生的 5-氟尿嘧啶有效浓度保持更长的时间,抗癌效果更持久;且相较直接静脉输注 5-氟尿嘧啶,替吉奥所产生的骨髓抑制及胃肠道等不良反应发生率降低,且方便服用,可以增加患者的耐受性,提高治疗效果<sup>[8-9]</sup>。本研究中,相比对照组,联合组患者疾病控制率更高,但两组患者疾病控制率及贫血、白细胞减少、放射性食管炎、血小板减少等发生率比较,差异均无统计学意义,提示替吉奥联合顺铂同步放化疗治疗中晚期食管癌的效果较好,且不会明显增加不良反应的发生,安全性良好。

TSGF 检测对各种恶性肿瘤早期及治疗后复发的诊断具有高度敏感性,尤其适合用于肿瘤患者术后及放、化疗后的疗效评估;CEA、CA199 均属于常见的肿瘤检查指标,正常情况下其在机体的水平较低,当机体细胞发生癌变时,其水平则会异常上升;TAM 为特异性肿瘤标志物,主要成分为脂蛋白酶、糖蛋白、氨基酸等,在正常人血液中很少,而在肿瘤患者血液中显著升高。本研究中,与治疗前比,治疗后两组患者血清 TSGF、CEA、CA199、TAM 水平均显著降低,联合组显著低于对照组,提示替吉奥联合顺铂同步放化疗可降低中晚期食管癌患者机体内肿瘤标志物水平,控制病情发展。究其原因,较传统的放射增敏药物 5-氟尿嘧啶,替吉奥的放射增敏性更为理想,通过口服给药,替吉奥在胃肠组织中具有很高的分布浓度,从而延长放射增敏时间,抗癌效果更持久;同时有研究指出,吉美嘧啶作为替吉奥胶囊中一种成分,其抗肿瘤作用主要

通过抑制肿瘤细胞 DNA 双链断裂修复中的同源重组实现,提高放射增敏的作用<sup>[10]</sup>。同步放化疗是利用放射治疗与全身化疗的互补协同作用,提高局部的控制率,减少远处转移,延长生存期,从而提高临床疗效<sup>[11]</sup>。

综上,中晚期食管癌患者接受替吉奥联合顺铂同步放化疗治疗可在不增加不良反应的前提下,有效增强抗肿瘤效果,降低 TSGF、CEA、CA199、TAM 水平,从而控制病情发展,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 翟玉洁,苏毅鹏.替吉奥联合顺铂同步放化疗与单纯放疗治疗局部中晚期食管癌疗效比较[J].中国医药科学,2020,10(12):197-200,204.

[2] 马向民,李立,李雯旭,等.替吉奥联合顺铂新辅助化疗治疗食管癌临床研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(12):1296-1297.

[3] 陈龙奇.制订 2009 第 7 版食管癌 TNM 分期标准[J].中国胸心血管外科临床杂志,2008,15(1):52-55.

[4] 国家卫生健康委员会.食管癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(4):158-192.

[5] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90,111.

[6] 阿合力·那斯肉拉,那·那芹,阿衣古丽·哈热.调强放疗同步替吉奥化疗中晚期食管癌的临床疗效观察[J].新疆医科大学学报,2014,37(6):737-739.

[7] 季从飞,苏小琴,王燕,等.氟尿嘧啶注射液单药与替吉奥单药在晚期高龄食管癌一线治疗中的疗效分析及比较[J].医药前沿,2020,10(33):120-121.

[8] 魏晓梅.替吉奥单药同步放疗与紫杉醇联合顺铂同步放疗治疗局部晚期不可切除食管癌的研究临床研究[D].唐山:华北理工大学,2018.

[9] 许涛,景红霞,曹风军,等.调强放疗联合替吉奥同步治疗非手术老年食管癌的临床疗效[J].中国老年学杂志,2018,38(5):1090-1093.

[10] 刘俊才,吴大鹏,张洪志,等.三维适形放疗联合替吉奥同步化疗治疗老年食管癌疗效观察[J].山东医药,2016,56(3):70-71.

[11] 白启轩,程建平,赵晓琳,等.多西他赛、顺铂化疗联合同步调强放疗治疗食管癌术后复发的疗效分析[J].肿瘤药学,2018,8(4):604-607.