

新辅助化疗联合放疗治疗中晚期食管癌的临床分析

石丹丹

(盱眙县中医院肿瘤内科, 江苏 淮安 211700)

【摘要】目的 探究采用顺铂与氟尿嘧啶化疗联合放疗治疗中晚期食管癌患者的临床治疗效果及安全性。**方法** 回顾性分析盱眙县中医院 2019 年 5 月至 2020 年 5 月收治的 57 例食管癌患者的临床资料, 按照治疗方法分为对照组 (27 例) 和治疗组 (30 例)。对照组患者术前只开展局部放疗, 不开展新辅助化疗; 治疗组患者在术前使用新辅助化疗 (顺铂与氟尿嘧啶) 联合局部放疗, 两组患者均治疗 3 个月。比较两组患者治疗总有效率, 治疗前后肿瘤标志物水平, 以及贫血、白细胞减少、放射性食管炎、血小板减少等不良反应的发生率。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者血清肿瘤特异生长因子 (TSGF)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 19-9 (CA19-9)、肿瘤相关物质 (TAM) 水平均降低, 且治疗组均低于对照组 (均 $P < 0.05$); 两组患者治疗总有效率及各项不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 中晚期食管癌患者采用新辅助化疗联合放疗的方式, 能够在一定程度上提高临床疗效, 有效降低血清肿瘤标志物水平, 且并未显著增加不良反应。

【关键词】 新辅助化疗; 放疗; 中晚期食管癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9; 肿瘤相关物质; 肿瘤特异生长因子

【中图分类号】 R735.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.20.0142.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.20.046

食管癌是常见的一种消化道肿瘤, 大部分食管癌患者在出现临床症状时, 肿瘤细胞已经出现了远处转移, 其大部分已经进入中晚期, 肿瘤已经发展到局部浸润的阶段, 此时采取治疗患者的治疗效果及治疗后的预后效果较差^[1]。临床中治疗后 5 年中晚期食管癌患者的生存率远远低于 20%, 这引起临床医师的重视, 许多临床治疗方法也正逐步提高食管癌患者的预后效果^[2]。放疗可通过发挥对肿瘤的局部杀伤作用来减小病灶, 从而更大程度地减轻患者病情以取得更好的疗效; 但部分患者单独进行放疗时, 并不能取得理想的治疗效果, 甚至肿瘤仍出现进展, 因此需联合其他治疗方式进行治疗, 以提高临床疗效。为了有效抑制肿瘤细胞活性, 改善患者预后, 术前常采用新辅助化疗联合放疗的治疗方式。新辅助化疗常使用顺铂与氟尿嘧啶, 其中, 顺铂主要通过破坏肿瘤细胞内部结构, 使其凋亡, 阻止肿瘤细胞出现远处转移的可能性, 达到减轻患者疾病进展的目的; 而作为抗代谢药物的 5-氟尿嘧啶, 其在进入体内后会经历多重代谢途径并最终生成氟尿嘧啶脱氧尿苷酸, 此产物与其他两项共价产物相结合, 便会形成三元复合物。其中, 与之结合的共价产物分别是甲酰四氢叶酸与胸苷, 三者的结合会让胸苷酸合成酶的活性丧失, 因此 DNA 的合成便会受到抑制, 从而达到抗肿瘤的效果。基于此, 本次研究选取了 2019 年 5 年至 2020 年 5 月收治的 57 例中晚期食管癌患者, 观察在局部放疗的基础上采用顺铂、氟尿嘧啶新辅助化疗法联合治疗对中晚期食管癌患者的效果与安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析盱眙县中医院 2019 年 5 月至 2020 年 5 月收治的 57 例中晚期食管癌患者的临床资料, 按照治疗方法分为两组 (对照组与治疗组)。对照组 (27 例) 患者男性 22 例, 女性 5 例; 年龄 54~85 岁, 平均 (58.52 ± 3.18) 岁; 鳞癌 7 例, 腺癌 8 例, 腺鳞癌 5 例, 小细胞癌 7 例; TNM 分期^[3]: III 期 15 例, IV 期 12 例。治疗组患者 (30 例) 男性 24 例, 女性 6 例; 年龄 55~86 岁, 平均 (59.48 ± 4.25) 岁; 鳞癌 6 例, 腺癌 9 例, 腺鳞癌 8 例, 小细胞癌 7 例; TNM 分期: III 期 19 例, IV 期 11 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: ①均符合《食管癌规范化诊治指南》^[4]中关于中晚期食管癌的诊断标准; ②功能状态卡氏评分 (KPS)^[5]评分均大于 70 分; ③未发现存在化疗的禁忌证; 排除标准: ①已进行过相关临床治疗, 可能影响新辅助治疗效果; ②心、肝、肾功能严重障碍; ③患有严重精神疾病。研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 治疗组患者采用新辅助化疗联合放疗的方法, 采用注射用顺铂 [齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20073652, 规格: 10 mg] 20 mg/m² 静脉滴注 d₁₋₄; 注射用氟尿嘧啶 (山西普德药业有限公司, 国药准字 H20051113, 规格: 0.25 g) 0.25 g/(m²·d), 静脉滴注 d₁₋₄, 均治疗 3 个周期 (21 d 为 1 周期)。同时化疗开始的第 1 天, 对 CT、食管钡餐检查结果中所看见的肿瘤范围采取放射治疗的措施, 将可见肿瘤范围作为照射区且照

射区域内包括淋巴结，照射区的范围为患者食管发生病变两端的 3~4 cm，并对两区对等中心的范围采取放疗措施，2 Gy/ 次，总放射剂量为 60~66 Gy,1 次 /d,5 d/ 周期，间隔 2 d 进行下一周期放疗，连续治疗 3 个周期。对照组患者在术前不采取化疗措施，其余的治疗方法与治疗组相同。两组患者均治疗 3 个周期（21 d/1 个周期），术毕继续接受原方案进行治疗。

1.3 观察指标 ①临床疗效。观察并记录两组患者的临床疗效。完全缓解：病灶完全消失，且持续 4 周以上；部分缓解：病灶最大直径之和缩小≥ 50%，且这种症状持续 4 周以上；稳定：当病灶出现缩小的情况，但最大直径之和缩小<50%，而增大<25%的时候；发展：当发生的病灶最大直径之和增大≥ 25%，甚至出现新病灶^[4]。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。②肿瘤标志物。于治疗前后采集患者空腹外周静脉血 3 mL，离心制备血清（离心参数为 3 000 r/min,10 min）采用化学发光免疫法对肿瘤特异生长因子（TSGF）、癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 19-9（CA19-9）进行检测，血清肿瘤相关物质（TAM）采用 TAM 检测试剂盒（上海科艾博生物提供）进行检测。③不良反应。统计并记录治疗后两组患者贫血、白细胞减少、放射性食管炎及血小板减少等发生情况，评价新辅助化疗的安全性。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析，计量资料均符合正态分布，计数资料、计量资料分别采用[例(%)]、($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较分别采用 χ^2 检验、 t

检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗总有效率比较 治疗组患者治疗总有效率较高，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水平比较 治疗后两组患者血清 TSGF、CEA、CA19-9、TAM 水平均显著降低，且治疗组均低于对照组，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率比较 治疗组患者贫血、白细胞减少发生率、放射性食管炎、血小板减少发生率较高，但组间比较，差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ），见表 3。

3 讨论

食管癌是一种高发的消化道癌症，因为食管肌层的外部无浆膜层，黏膜下多淋巴管，故而食管癌极易出现侵犯周围组织和淋巴结转移的情况，且其早期症状不明显，所以食管癌确诊时常已发展至局部中晚期。目前关于食管癌的发病机制还不够明确，大部分研究发现其发生与化学病因、真菌、微量元素、吸烟史、嗜酒、过热食物、龋齿等多种因素相关^[6]。研究发现，食管癌发生又与食管肿瘤细胞内的一些信号通路，如 Ras 蛋白-丝裂原活化蛋白激酶（Ras-MAPK）、磷脂酰肌醇-3- 激酶-丝苏氨酸蛋白激酶（PI3K-Akt）被激活存在紧密关系；也有学者认为食管癌

表 1 两组患者临床治疗总有效率比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	发展	总有效
对照组	27	1(3.70)	10(37.04)	7(25.93)	9(33.33)	11(40.74)
治疗组	30	4(13.33)	13(43.33)	6(20.00)	7(23.33)	17(56.67)
χ^2 值						1.442
P 值						>0.05

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TSGF(U/mL)		CEA(μ g/L)		CA19-9(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	27	78.53 \pm 5.12	76.68 \pm 2.30	9.76 \pm 1.98	8.78 \pm 1.10*	45.18 \pm 4.40	30.44 \pm 3.28*	120.43 \pm 15.42	101.03 \pm 12.24*
治疗组	30	78.64 \pm 4.08	72.78 \pm 4.76*	9.48 \pm 1.90	6.44 \pm 1.01*	45.16 \pm 3.38	18.46 \pm 3.18*	119.88 \pm 14.30	90.44 \pm 11.38*
t 值		0.090	3.868	0.545	8.373	0.019	13.992	0.140	3.385
P 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：肿瘤特异生长因子；CEA：癌胚抗原；CA19-9：糖类抗原 19-9；TAM：肿瘤相关物质。

表 3 两组患者不良反应发生率比较 [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	27	7(25.93)	18(66.67)	18(66.67)	7(25.93)
治疗组	30	11(36.67)	22(73.33)	23(76.67)	9(30.00)
χ^2 值		0.759	0.302	0.704	0.117
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

是由于细胞表面高表达的受体介导而激活细胞内相关信号通路而产生,如表皮生长因子受体(EGFR),胰岛素样生长因子受体(IGFR)等^[7]。当前我国临床中的关于食管癌同期放化疗的放疗剂量、分割方法、化疗给药方法、化疗同期数和药物剂量均存在着较大的差异性,对改善患者的生存效果也不尽相同。因此探讨中晚期食管癌的治疗方案对于改善患者预后具有重要的临床意义。

目前临床对治疗中晚期食管癌患者常采取单纯放疗或放疗前化疗的治疗模式,术前对患者采用新辅助化疗联合放疗为根治性治疗食管癌手术奠定基础,术后再续用化疗是临床食管癌治疗的主流方案^[8-9]。顺铂含有金属铂元素,能够破坏食管肿瘤细胞的DNA,是一种临床常用的抗肿瘤化疗药物,可以有效阻碍癌细胞的分裂,从而降低癌细胞损伤机体的概率。顺铂作用于肿瘤细胞的DNA,与肿瘤细胞中的相关蛋白结合,从而起到抑制肿瘤细胞发生,达到理想的治疗效果。氟尿嘧啶是一种的特异性药,具有较广的抗癌谱,主要作用在细胞周期中S期干扰蛋白质合成。

本研究中,治疗组患者治疗总有效率高于对照组,同时治疗后的相关不良反应也较对照组有所升高,但差异均无统计学意义。提示针对中晚期食管癌患者采取顺铂联合氟尿嘧啶进行辅助化疗,并对局部采取放疗方法,这样能够提升患者的近期临床疗效,且并未显著增加不良反应,治疗安全性良好,患者能够更多获益。目前放射治疗已逐渐转为局部精确治疗模式,能够尽量保护周围正常组织,同时最大限度地提高肿瘤组织的放射剂量,更加高效地提升治疗效率,降低患者由于放射治疗出现的不良反应。同步放化疗是在局部放射治疗的基础上联合全身化疗,减少肿瘤细胞远处转移,控制局部肿瘤细胞的增殖,从而提高患者生存率^[10]。

CEA、CA19-9是很常见的肿瘤标志物,参与食管癌的发生、发展及转移过程;TAM是指恶性肿瘤细胞异常产生和人体正常细胞对肿瘤反应所产生的物质,主要为糖蛋白、脂蛋白、羟脯氨酸等,当发生食管癌时,其水平升高;TSGF是恶性肿瘤细胞及周围血管大量扩增的基础,随着肿瘤的形成和增长逐渐释放到外周血液中。本研究结果显示,治疗后两组患者TSGF、CEA、CA19-9、TAM水平均显著降低,且治疗组更低;说明中晚期食管癌患者联合使用顺铂和氟尿嘧啶进行辅助化疗,能够抑制肿瘤细胞增殖,缩小肿瘤负荷,延缓病情进展。化疗药物能改变细胞周期分布、直接作用于乏氧细胞,从而提高肿瘤的杀灭效应;增强放化疗的协同作用,降低肿瘤分期,提高R0切除率;另外早期、足量进行化疗,也能杀灭微小转移灶,降低部分远处转移^[11-12]。放化综合治疗不仅可控制局部肿瘤发生,还能治疗其他可能发生的隐匿病灶,相应地降低

了肿瘤细胞转移和复发的可能,利于患者远期生存率的提升。本研究中提示部分单纯使用放疗的食管癌患者也是有临床获益的,关于不同中晚期食管癌患者的治疗模式、放疗剂量等仍需研究。

综上,针对中晚期食管癌患者术前采取顺铂联合氟尿嘧啶进行辅助化疗,并对局部采取放疗方法,能够在一定程度上提升中晚期食管癌患者的临床疗效,降低肿瘤免疫相关因子水平,且并未显著增加不良反应,治疗安全性良好,可在临床上进行应用。

参考文献

- [1] 呼秀峰,王玉峰,马明瑛.食管支架置入联合化疗治疗中晚期食管癌的效果[J].临床医学,2023,43(7):21-24.
- [2] 许亚凤,李相勇,周锡建,等.中晚期食管癌三维适形放疗剂量学及五年生存率影响因素分析[J].临床和实验医学杂志,2015,14(4):313-316.
- [3] 谭立君,刘江涛,肖泽芬.食管癌UICC TNM分期的发展及临床应用[J].中华放射肿瘤学杂志,2014,23(4):365-368.
- [4] 赫捷.食管癌规范化诊治指南[M].北京:中国协和医科大学出版社,2013:23-24.
- [5] 张鑫彤,祁兴顺,郭晓钟.卡氏评分预测肝硬化患者出院后死亡风险[J].临床肝胆病杂志,2017,33(2):363.
- [6] 朱琪伟,王向前,杨磊,等.围放疗期全程营养管理在腹部肿瘤领域的应用及对营养现状、T细胞亚群、KPS评分的影响[J].肠外与肠内营养,2021,28(4):211-215.
- [7] 段海瑞.九圣升血颗粒联合新辅助化疗治疗Ⅲ期食管癌的临床观察[D].郑州:河南中医药大学,2021.
- [8] MATSUDA S, KITAGAWA Y, TAKEMURA R, et al. Real-world evaluation of the efficacy of neoadjuvant DCF over CF in esophageal squamous cell carcinoma: propensity score-matched analysis from 85 authorized institutes for esophageal cancer in Japan[J]. Ann Surg, 2023, 278(1): e35-e42.
- [9] 吴朝辉,曹云鹏,林雄.紫杉醇联合奈达铂新辅助化疗对中晚期食管癌围手术期风险及疗效的评价[J].北方药学,2021,18(3):56-57,60.
- [10] 马海琴.三维适形放疗配合新辅助化疗对食管癌患者血清小窝蛋白-1及肿瘤相关物质水平的影响[J].肿瘤基础与临床,2018,31(4):340-342.
- [11] 周育夫,汪庚明,张亚军,等.三维适形放疗联合新辅助化疗对中晚期食管癌患者远期预后的影响相关及因素分析[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(4):36-40.
- [12] 冉刚,周丽珍,周超,等.局部中晚期食管癌术前新辅助放化疗联合食管癌根治术的临床研究[J].中华放射肿瘤学杂志,2017,26(8):874-879.