

紫杉醇联合顺铂新辅助化疗用于进展期食管癌的临床观察

吕会来^{1*}, 张丽², 温士旺¹, 张月峰¹, 李勇¹, 田子强^{1#}(1.河北医科大学第四医院, 石家庄 050091; 2.河北医科大学第三医院, 石家庄 050011)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2500-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.17

摘要 目的:观察紫杉醇联合顺铂新辅助化疗用于进展期食管癌的疗效和安全性。方法:100例拟行手术治疗的进展期食管癌患者随机分为观察组(50例)和对照组(50例)。观察组患者术前给予紫杉醇注射液 175 mg/m², d₁, 静脉滴注+顺铂注射液 20 mg/m², d₁₋₅, 静脉滴注; 5 d 为 1 个疗程, 共 2 个疗程, 并在常规手术治疗后根据疗效以调整用药方案继续化疗 2 个疗程; 对照组患者术后给予紫杉醇注射液(用法用量同观察组)+顺铂注射液(用法用量同观察组), 5 d 为 1 个疗程, 共 4 个疗程。观察两组患者的临床疗效, 治疗前后高迁移率蛋白 B₁(HMGB₁)、癌胚抗原(CEA)及鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)水平, 毒副反应发生率、术后并发症发生率和术后 1、3、5 年生存率。结果:观察组患者客观缓解率显著高于对照组, 观察组患者 HMGB₁、CEA、SCC-Ag 及对照组患者 HMGB₁、CEA 水平均显著低于同组治疗前, 且观察组 HMGB₁、SCC-Ag 低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者疾病控制率、毒副反应发生率、术后并发症发生率和 1、3、5 年生存率及中位生存时间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:紫杉醇联合顺铂新辅助化疗能显著提高进展期食管癌患者的疗效, 降低肿瘤标志物水平, 且安全性较好。

关键词 食管癌; 紫杉醇; 顺铂; 新辅助化疗; 肿瘤标志物; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Taxol Combined with Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Esophageal Cancer

LYU Huilai¹, ZHANG Li², WEN Shiwang¹, ZHANG Yuefeng¹, LI Yong¹, TIAN Ziqiang¹(1.The Forth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091, China; 2.The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the clinical efficacy of taxol combined with cisplatin neoadjuvant chemotherapy in the treatment of esophageal cancer and effects on serum tumor markers in patients with esophageal cancer. **METHODS:** 100 patients with esophageal cancer were randomly divided into control group(50 cases) and observation group(50 cases). Observation group was given taxol+Cisplatin injection (TP) neoadjuvant chemotherapy, given 175 mg/m² taxol by intravenous infusion, d₁₋₅. And every 5 d was a treatment course, the regimen was adjusted based on patients' efficacy; control group was given conventional surgery and TP after surgery, the same usage and dosage as observation group, it lasted for 4 courses. Clinical efficacy, high mobility protein B₁(HMGB₁), carcinoembryonic antigen (CEA) and squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) level in 2 groups before and after treatment were observed, objective response rate, disease control rate, the incidence of toxicity and severe toxicity, incidence of postoperative complications and survival rate of postoperative 1, 3 and 5 years were recorded. **RESULTS:** After treatment, objective response rate in observation group was significantly higher than control group, HMGB₁, CEA and SCC-Ag levels were significantly lower than before and control group, HMGB₁ and CEA levels in control group were significantly lower than before, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); there were no significant differences in the disease control rate, chemotherapy-related toxicity, severe toxicity, incidence of postoperative complications, survival rate of postoperative 1, 3 and 5 years and the median survival time between 2 groups($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Taxol combined with cisplatin neoadjuvant chemotherapy can significantly improve the efficacy of patients with esophageal cancer and reduce the levels of cancer-related indicators, with good safety.

KEYWORDS Esophageal carcinoma; Taxol; Cisplatin; Neoadjuvant chemotherapy; Tumor markers; Efficacy; safety

食管癌是一种总体生存率相当低的恶性肿瘤,其早期症状不明显,就诊时已多表现为进展期病变。食管癌的首选治疗方案是手术治疗,但进展期食管癌患者术后 5 年生存率仅为 30%~40%^[1]。新辅助化疗是在术前进行全身性化学治疗的方法。循证医学证据表明,有效的术前化疗对提高手术成功率、改善患者预后具有积极作用,其应用也日渐得到重视^[2]。相关研究显示,高迁移率蛋白 B₁(HMGB₁)、癌胚抗原

(CEA)与鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)等肿瘤标志物与食管癌进展和预后存在明显相关性^[3]。紫杉醇联合顺铂是治疗食管癌的常规方案之一,但用于食管癌新辅助化疗后对上述肿瘤标志物影响的报道很少。因此,在本研究中笔者观察了紫杉醇联合顺铂新辅助化疗用于食管癌的疗效、安全性及对血清肿瘤标志物的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 10 月—2010 年 10 月河北医科大学第四医院收治的拟行手术治疗的进展期食管癌患者 100 例。其中,男性 68 例,女性 32 例;年龄 46~66 岁,平均(55.36 ± 3.38)岁。所有

* 主治医师。研究方向:胸部肿瘤基础与临床。电话:0311-66696452。E-mail:Lvh12288@163.com

通信作者:主任医师,教授。研究方向:胸部肿瘤基础与临床。电话:0311-66696352。E-mail:Tzq12@vip.163.com

患者均经胃镜及病理学检查确诊为食管鳞癌,术前均行胸部及上腹部CT检查以排除远处转移。按TNM分期为Ⅱ~Ⅲ期,其中Ⅱ期54例,Ⅲ期46例。按随机数字表法将所有患者分为对照组(50例)和观察组(50例)。两组患者性别、年龄、TNM分期等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	TNM分期,例	
				Ⅱ期	Ⅲ期
对照组	50	31/19	54.18±4.03	29	21
观察组	50	37/13	56.33±2.15	25	25

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)有病理组织学或细胞学证实的食管癌进展期患者;(2)预期生存期>6个月;(3)功能状态(KPS)评分>80分;(4)年龄<80岁。排除标准:(1)TNM分期为Ⅳ期的广泛转移者;(2)既往接受过放疗或其他抗肿瘤治疗者;(3)对紫杉醇、顺铂等药物过敏者;(4)心肺功能障碍而难以耐受者。

1.3 治疗方法

观察组患者术前给予紫杉醇注射液(北京协和药厂,规格:10 ml:60 mg,批准文号:国药准字H10980068)175 mg/m²,d₁,静脉滴注+顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司,规格:6 ml:30 mg,批准文号:国药准字H20040813)20 mg/m²,d₁₋₅,静脉滴注。5 d为1个疗程,并根据患者情况行2个疗程的术前化疗,当患者出现骨髓抑制、肝肾功能损害时则给予对症支持治疗。新辅助化疗结束后患者休息1~2周,在排除手术禁忌后行手术治疗。同时,结合新辅助化疗疗效及术后肿瘤病变情况制定针对性的化疗方案。当术前新辅助化疗疗效为完全缓解(CR)或部分缓解(PR)时,则继续采用上述化疗方案治疗2个疗程;当术前新辅助化疗疗效为稳定(SD)或疾病进展(PD)时,则将术后化疗方案更改为复方氟尿嘧啶注射液(沈阳药大雷允上药业有限责任公司,规格:10 ml:40 mg,批准文号:国药准字H21023380)300 mg/m²或注射用亚叶酸钙(北京双鹭药业股份有限公司,规格:按C₂₀H₂₃N₃O₇计100 mg,批准文号:国药准字H20043775)200 mg/m²,d₁₋₅,静脉滴注+注射用奥沙利铂(法国赛诺菲公司,规格:50 mg,批准文号:国药准字J20150117)130 mg/m²,d₁,静脉滴注。5 d为1个疗程,共治疗2个疗程。当术后局部复发转移或未完全切除时,则辅以放射治疗。对照组患者行常规手术治疗,并在术后给予紫杉醇注射液(用法用量同观察组)+顺铂注射液(用法用量同观察组),

表3 两组患者治疗前后肿瘤标志物表达水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

Tab 3 Comparison of tumor markers' expression levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

组别	n	HMGB ₁		CEA		SCC-Ag	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	261.28±20.49	133.74±13.36*	149.37±21.25	44.58±8.83*	88.39±13.27	76.35±15.32
观察组	50	251.57±31.21	99.46±15.53**	122.59±18.40	49.67±11.28*	93.54±15.13	21.38±8.84**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者术后1、3、5年生存率比较

两组均无失访患者,随访率为100%。对照组患者术后1、3、5年生存率分别为90.00%、52.00%、37.00%,中位生存时间为45个月;观察组患者术后1、3、5年生存率分别为93.40%、

5 d为1个疗程,共治疗4个疗程。两组患者均随访6~60个月,或至死亡。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后HMGB₁、CEA、SCC-Ag水平,术后并发症及术后1、3、5年生存率。

1.5 毒副反应

化疗期间及化疗后每周至少复查1次血常规和肝肾功能,观察可能出现的与化疗相关的毒副反应。毒副反应按美国国立癌症研究院通用毒副反应分级标准(NCI-CTC)^[4]分为Ⅰ~Ⅴ度,其中Ⅰ~Ⅱ度为轻微毒副反应,Ⅲ~Ⅴ度为严重毒副反应。

1.6 疗效判定标准^[5]

CR:钡餐造影或增强CT扫描结果显示肿瘤消失;PR:钡餐造影或增强CT扫描结果显示肿瘤直径减小>50%;SD:钡餐造影或增强CT扫描结果显示肿瘤直径减少≤50%或增大≤25%;PD:钡餐造影或增强CT扫描结果显示肿瘤直径增大>25%。客观缓解率(ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者ORR显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者DCR比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR, %	DCR, %
对照组	50	18(36.00)	13(26.00)	14(28.00)	5(10.00)	62.00	90.00
观察组	50	23(46.00)	15(30.00)	8(16.00)	4(8.00)	76.00*	92.00

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后HMGB₁、CEA、SCC-Ag水平比较

治疗前,两组患者HMGB₁、CEA、SCC-Ag水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者HMGB₁、CEA、SCC-Ag和对照组HMGB₁、CEA水平均显著低于同组治疗前,且观察组HMGB₁、SCC-Ag低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗前后SCC-Ag比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

55.80%、38.90%,中位生存时间为53个月。两组患者1、3、5年生存率及中位生存时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 毒副反应

两组患者毒副反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者毒副反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of incidence of toxicity between 2 groups [case(%)]

症状	严重程度	对照组(n=50)	观察组(n=50)
腹胀	I~II度	2(4.00)	2(4.00)
	III~V度	2(4.00)	2(4.00)
腹泻	I~II度	0(0)	2(4.00)
	III~V度	0(0)	0(0)
恶心呕吐	I~II度	4(8.00)	2(4.00)
	III~V度	0(0)	0(0)
食欲减退	I~II度	4(8.00)	4(8.00)
	III~V度	2(4.00)	1(2.00)
粒细胞下降	I~II度	6(12.00)	4(8.00)
	III~V度	2(4.00)	2(4.00)
肝功能异常	I~II度	6(12.00)	6(12.00)
	III~V度	4(8.00)	2(4.00)

2.5 术后并发症

观察组患者术后出现3例伤口延期愈合,2例肺部感染,1例吻合口瘘,发生率为12.00%,无死亡病例;对照组患者术后出现2例伤口延期愈合,2例肺部感染,1例心律失常,发生率为10.00%,无死亡病例。两组患者术后并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

手术是食管癌的首选治疗方案,目前局部晚期食管癌患者多采用手术+术后放化疗的治疗模式,但总体生存率较低^[6]。新辅助化疗又称术前化疗、早期化疗或诱导化疗,其目的是提高手术切除率,消灭亚临床转移病灶以提高总生存率。研究表明,新辅助化疗有利于保持病灶区的血药浓度和氧浓度,降低TNM分期,提高手术切除率,消灭亚临床转移病灶,控制微小转移病灶,其可作为肿瘤对化疗药物敏感性的评价^[7]。

紫杉醇是使用较为广泛的新一代化疗药物,主要通过刺激肿瘤细胞形成大量微管并聚集而干扰肿瘤细胞的有丝分裂,最终导致肿瘤细胞的凋亡^[8]。顺铂是治疗肿瘤的常用药物,其药理作用机制在于干扰肿瘤细胞脱氧核糖核酸(DNA)的模板功能,进一步阻止肿瘤细胞内DNA或核糖核酸(RNA)的合成,从而导致肿瘤细胞凋亡^[9]。

本研究采用ORR及DCR两个指标评价联合用药对原发病的控制情况。前者主要关注的是某种治疗方案对疾病缓解情况的影响,后者侧重于观察疾病是否恶化。本研究结果显示,观察组患者ORR显著高于对照组,差异有统计学意义;两组患者DCR比较差异无统计学意义。这提示,两组患者治疗方案均可防止疾病的进一步恶化,但新辅助化疗能显著提高ORR,对改善患者生存质量具有积极作用,同时也为后续其他治疗提供了时机。

肿瘤负荷越大,血清肿瘤标志物的水平越高,且血清肿瘤标志物水平会随食管癌浸润进展而逐渐升高,有远处转移时升高更为明显^[10]。目前认为, HMGB₁、CEA及SCC-Ag是敏感性较高的肿瘤标志物指标。HMGB₁的高表达可见于多种肿瘤细胞,在肿瘤细胞的浸润、转移、增殖、凋亡中起到重要作用^[11]。食管鳞癌患者血清HMGB₁的表达比较敏感且易于检测,相对于CEA及SCC-Ag而言,在判断食管癌预后方面更具价值^[6]。SCC-Ag是一种分子量为48 kD的糖蛋白,主要存在鳞状细胞癌的细胞内,在食管鳞癌的诊断中具有很高的特异

性^[12]。CEA属免疫球蛋白超家族,在肿瘤细胞的生长和转移中具有重要作用,消化系统肿瘤患者的CEA异常增高,诊断消化系统肿瘤的灵敏度为40%~80%^[13]。本研究结果显示,观察组患者HMGB₁、CEA、SCC-Ag及对照组HMGB₁、CEA水平均显著低于同组治疗前,且观察组HMGB₁、SCC-Ag水平低于对照组,差异均有统计学意义;对照组患者治疗前后SCC-Ag比较,差异均无统计学意义。这表明,紫杉醇联合顺铂能显著降低患者的肿瘤负荷。安全性方面,两组患者术后并发症发生率、1、3、5年生存率及中位生存时间、毒副反应发生率比较,差异均无统计学意义。这提示,紫杉醇联合顺铂新辅助化疗的安全性较好。

综上所述,紫杉醇联合顺铂新辅助化疗能显著提高进展期食管癌患者的疗效,降低肿瘤标志物水平,且安全性较好。本研究纳入的样本量较小,资料的偏倚难以避免,且药物联用的作用机制和长期作用仍有很多值得探讨的地方,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] FU JH, YANG H. Neoadjuvant therapy for esophageal carcinoma[J]. *Chin Oncol*, 2011, 21(7): 518.
- [2] 周俊, 陈宏俊, 夏洪, 等. 新辅助化疗对老年食管癌患者生活质量和手术根治率的影响[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2010, 20(6): 546.
- [3] 卢晨. 食管癌相关血清肿瘤标志物的临床应用[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(2): 192.
- [4] Kaba H, Fukuda H, Yamamoto S, et al. Reliability at the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004, 31(8): 1 187.
- [5] Shu J, Li CG, Liu YC, et al. Comparison of serum associated material (TAM) with conventional biomarkers in cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5): 2 399.
- [6] 陈传贵, 崔林, 唐鹏, 等. 食管鳞癌患者血清高迁移率族蛋白B₁水平检测及临床意义[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(9): 838.
- [7] 李洁, 陆明, 沈琳, 等. 以奥沙利铂为基础的化疗方案治疗晚期胃癌[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(12): 933.
- [8] Fujii K, Luo Y, Sasahira T, et al. Co-treatment with deoxycholic acid and azymethane accelerates secretion of HMGB1 in IEC6 intestinal epithelial cells[J]. *Cell Prolif*, 2009, 42(5): 701.
- [9] 陈丽昆, 程颖, 张红雨, 等. 阿瑞吡坦在中国肺癌患者中预防高剂量顺铂引起恶心和呕吐的疗效[J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(10): 757.
- [10] 孙伟越, 袁琛皓, 董广通, 等. 脾阳虚动物模型的生物学标志研究[J]. *中国药房*, 2014, 25(47): 4 502.
- [11] 焦晓栋, 钱建新, 李睿, 等. 晚期肿瘤患者化疗后肿瘤标记物一过性升高的临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(9): 823.
- [12] 郭冬梅, 袁高岚, 刘静, 等. 三种血清肿瘤标志物联用在食管癌诊断中的临床价值[J]. *临床医学*, 2014, 27(26): 533.
- [13] Antoine DJ, Harris HE, Andersson U, et al. A systematic nomenclature for the redox states of high mobility group box (HMGB) proteins[J]. *Mol Med*, 2014, 20(1): 135.

(收稿日期: 2015-11-19 修回日期: 2016-04-23)

(编辑: 刘明伟)