

# 替吉奥联合 3D-CRT 与微波热疗治疗老年局部晚期食管癌的临床观察

沙莎\*,霍明昌,王茂玉,李茂江(青岛市胶州中心医院放疗科,山东青岛 266300)

中图分类号 R735.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3702-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.33

**摘要** 目的:观察替吉奥联合三维适形放射治疗(3D-CRT)与微波热疗治疗老年局部晚期食管癌的临床疗效及安全性。方法:将48例局部晚期老年食管癌患者按随机数字表法分为A、B、C组,各16例。A组患者给予局部3D-CRT,总剂量60~66 Gy,共治疗6~7周;B组患者在A组基础上口服替吉奥60 mg/(m<sup>2</sup>·d),bid,3周为1个疗程,直到放疗结束;C组患者在B组基础上行微波热疗,3周为1个疗程,直到放疗结束。比较3组患者放疗结束后,临床疗效、1年生存率及吞咽困难、体质量、卡氏(KPS)评分变化情况,并观察3组患者主要毒副反应(放射性食管炎、放射性肺炎、胃肠道反应、骨髓抑制)发生情况。结果:C组患者总有效率为93.75%,1年生存率为87.50%,吞咽困难缓解率为93.75%。明显高于A组的50.00%、50.00%、56.25%和B组的68.75%、68.75%、68.75%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者体质量增加率及KPS评分增加率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。C组患者放射性食管炎、肺炎发生率均显著低于A组和B组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );3组患者胃肠道反应、骨髓抑制发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:替吉奥联合3D-CRT与微波热疗能显著提高老年局部晚期食管癌的临床疗效和生存率,且毒副反应相对较低。

**关键词** 替吉奥;微波热疗;三维适形放疗;局部晚期食管癌;疗效;毒副反应

## Clinical Observation of Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Combined with 3D-CRT and Microwave Hyperthermia in the Treatment of Elderly Patients with Local Advance Esophageal Cancer

SHA Sha, HUO Mingchang, WANG Maoyu, LI Maojiang (Dept. of Radiotherapy, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao City, Shandong Qingdao 266300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of tegafur gimeracil oteracil potassium combined with 3D-CRT and microwave hyperthermia in the treatment of elderly patients with local advance esophageal cancer. METHODS: 48 cases of local advance esophageal cancer were divided into group A, B and C according to random number table method, with 16 cases in each group according to random number table method. Group A was given 3D-CRT with total dose of 60-66 Gy totally for 6-7 weeks; group B was additionally given tegafur gimeracil oteracil potassium 60 mg/(m<sup>2</sup>·d), bid, on the basis of group A 3 weeks for a course of treatment, until the end of radiotherapy; group C was additionally given thermotherapy on the basis of group B 3 weeks for a course of treatment, until the end of radiotherapy. Clinical efficacy, 1-year survival rate, dysphagia, weight and KPS score were compared among 3 groups, and the occurrence of toxic reactions (radioactive esophagitis, radioactive pneumonia, bone marrow suppression and gastrointestinal reaction) were observed in 3 groups. RESULTS: Total effective rate, 1-year survival rate and the remission rate of dysphagia of group C were 93.75%, 87.50% and 93.75%, which were significantly higher than those of group A (50.00%, 50.00% and 56.25%) and B (68.75%, 68.75% and 68.75%), with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the rate of weight gain and KPS score gain among 3 groups ( $P>0.05$ ). The incidence of radioactive esophagitis and radioactive pneumonia in group C were significantly lower than in group A and B, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance in the incidence of gastrointestinal reaction and bone marrow suppression among 3 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Tegafur gimeracil oteracil potassium combined with 3D-CRT and microwave hyperthermia in the treatment of elderly patients with local advance esophageal cancer further improves clinical efficacy and survival rate, but shows low incidence of toxic reaction.

**KEYWORDS** Tegafur gimeracil oteracil potassium; Microwave hyperthermia; 3D-CRT; Local advance esophageal cancer; Efficacy; Toxic reaction

- [1] 彭文豪. 升陷汤加味佐治慢性阻塞性肺气肿急性加重期的疗效及对肺功能的影响[J]. 按摩与康复医学, 2015(22):81.
- [2] 顾润环. 顾维超运用升陷汤治疗心血管病举隅[J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(10):937.
- [3] 刘建伟, 邹海丽. 升陷汤在心血管疾病中的运用[J]. 中医研究, 2015, 28(2):41.
- [4] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:78.
- [5] 朱元珩, 陈文彬. 呼吸病学: 喘证[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:82.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:285.
- [7] 张晓伟. 探讨肺心病合并冠心病心力衰竭的诊断和治疗[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版, 2013, 13(15):64.
- [8] 史苗颜, 宋海峰, 张炜. 景天汤治疗慢性肺源性心脏病急性发作期患者的疗效观察[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(3):36.
- [9] 李春华. 肺源性心脏病的病因病机及中医治疗进展[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(21):28.
- [10] 史伟. 中医治疗慢性肺源性心脏病辨病思路[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(7):65.

\* 住院医师。研究方向:肿瘤放射治疗。电话:0532-58775301。  
E-mail: shasha2628@foxmail.com

(收稿日期:2016-01-18 修回日期:2016-08-09)  
(编辑:黄欢)

食管癌是我国常见消化道恶性肿瘤,因确诊时多数已为中晚期,并发症多,患者体质差,无手术指征,联合放化疗治疗已成为其主要治疗手段,且老年患者难以耐受静脉化疗的毒副作用。三维适形放射治疗(3D-CRT)定位精准,肿瘤靶区剂量集中,能有效提高食管癌局部控制率;新型氟尿嘧啶类口服抗肿瘤药物替吉奥,副反应轻,耐受性好,尤其适用于老年患者;热疗可增加放射敏感性,相对降低放化疗副反应<sup>[1]</sup>。因此,本研究观察替吉奥联合3D-CRT与微波热疗治疗老年局部晚期食管癌的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合食管癌诊断者;(2)食管癌临床分期均分为Ⅱ~Ⅲ期<sup>[2]</sup>;(3)影像学检查有可评估的肿瘤病灶,食管病变长度均>3 cm。排除标准:(1)有化、放疗禁忌者;(2)卡氏(KPS)评分<70分者;(3)既往行放、化疗及手术等特殊治疗者;(4)预计生存期<3个月者;(5)严重肝肾功能障碍者。

### 1.2 研究对象

选取2013年8月—2015年8月我院收治的局部晚期食管癌患者48例,按随机数字表法分为A、B、C组,各16例。3组患者一般资料比较,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批准,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患者的一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 3 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | n  | 性别,例  |   | 年龄,岁     | 病理分型,例 |    | 临床分期,例 |    | 预计生存期,年 |
|------------|----|-------|---|----------|--------|----|--------|----|---------|
|            |    | 男     | 女 |          | 鳞癌     | 腺癌 | Ⅱ      | Ⅲ  |         |
| A组         | 16 | 10    | 6 | 72.3±6.8 | 16     | 0  | 7      | 9  | 1.3±0.7 |
| B组         | 16 | 9     | 7 | 71.8±5.1 | 16     | 0  | 6      | 10 | 1.2±0.9 |
| C组         | 16 | 11    | 5 | 71.7±6.4 | 15     | 1  | 6      | 10 | 1.3±0.8 |
| $\chi^2/t$ |    | 2.681 |   | 2.236    | 2.067  |    | 2.635  |    | 2.734   |
| P          |    | 0.743 |   | 0.914    | 1.015  |    | 0.752  |    | 0.629   |

### 1.3 治疗方法

A组患者采用3D-CRT,脊髓最大剂量不超过45 Gy,心脏1/3体积剂量不超过50 Gy,2/3照射量不超过45 Gy。根据患者的具体情况确定处方照射剂量为60~66 Gy,分次剂量2.0 Gy/次,qd,5次/周,共治疗6~7周。B组患者在A组基础上口服替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20100150,规格:每粒含替加氟20 mg、吉美嘧啶5.8 mg和奥

替拉西钾19.6 mg)60 mg/(m<sup>2</sup>·d),bid,连服14 d,停药7 d后继续第2个疗程,直至放疗结束。C组患者在B组基础上于放疗后2 h内进行体外无创微波聚焦肿瘤热疗,治疗温度控制在42.0~43.0℃,每次30 min/次,隔日1次,3周为1个疗程,直至放疗结束。

### 1.4 观察指标及疗效评价标准

(1)观察3组患者放疗结束后临床疗效。疗效评价标准<sup>[3-4]</sup>——完全缓解(CR):病变完全消失,无新病灶出现,并至少维持4周;部分缓解(PR):病变缩小≥30%,并至少维持4周;稳定(SD):病变缩小未达PR,或未增大;进展(PD):病变增大≥20%,或出现新病灶。总有效率(ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。(2)观察3组患者吞咽困难、体质量及KPS评分变化。(3)观察3组患者主要毒副反应发生情况。(4)3组患者均随访1年以上,并统计1年生存率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例(率)表示,等级资料均采用秩和检验进行组间比较;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;生存分析采用Kaplan-meier法进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者临床疗效比较

C组患者ORR为93.75%,显著高于A组的50.00%及B组的68.75%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者临床疗效比较见表2。

表2 3组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy among 3 groups[case (%)]

| 组别 | n  | CR       | PR        | SD       | PD       | ORR   |       |
|----|----|----------|-----------|----------|----------|-------|-------|
| A组 | 16 | 2(12.50) | 6(37.50)  | 5(31.25) | 3(18.75) | 50.00 |       |
| B组 | 16 | 4(25.00) | 7(43.75)  | 3(18.75) | 2(12.50) | 68.75 |       |
| C组 | 16 | 5(31.25) | 10(62.50) | 1(6.25)  | 0(0)     | 93.75 |       |
| Z  |    |          |           |          |          |       | 8.238 |
| P  |    |          |           |          |          |       | <0.05 |

### 2.2 3组患者吞咽困难、体质量及KPS评分变化

C组患者吞咽困难缓解率为93.75%,显著高于A组的56.25%及B组的68.75%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者体质量及KPS评分变化率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。3组吞咽困难、体质量及KPS评分变化见表3。

表3 3组患者吞咽困难、体质量及KPS评分变化[例(%)]

Tab 3 Comparison of dysphagia, weight and KPS score changes among 3 groups[case (%)]

| 组别 | n  | 吞咽困难      |          |          |           | 体质量      |          | KPS评分     |          |          |
|----|----|-----------|----------|----------|-----------|----------|----------|-----------|----------|----------|
|    |    | 缓解        | 无变化      | 加重       | 增加        | 无变化      | 减轻       | 增加        | 无变化      | 减少       |
| A组 | 16 | 9(56.25)  | 4(25.00) | 3(18.75) | 7(43.75)  | 5(31.25) | 4(25.00) | 11(68.75) | 3(18.75) | 2(12.50) |
| B组 | 16 | 11(68.75) | 3(18.75) | 2(12.50) | 9(56.25)  | 4(25.00) | 3(18.75) | 12(75.00) | 4(25.00) | 0(0)     |
| C组 | 16 | 15(93.75) | 1(6.25)  | 0(0)     | 10(62.50) | 4(25.00) | 2(12.50) | 13(81.25) | 3(18.75) | 0(0)     |
| Z  |    | 3.084     |          |          |           | 2.281    |          | 1.793     |          |          |
| P  |    | 0.028     |          |          |           | 0.614    |          | 0.860     |          |          |

### 2.3 毒副反应

C组患者放射性食管炎、放射性肺炎发生率均显著低于A

组及B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者胃肠道反应和骨髓抑制发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。3组

患者毒副反应发生率比较见表4。

表4 3组患者毒副反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of toxic reactions among 3 groups[case (%)]

| 组别 | n  | 放射性食管炎    | 放射性肺炎    | 胃肠道反应     | 骨髓抑制      |
|----|----|-----------|----------|-----------|-----------|
| A组 | 16 | 11(87.50) | 4(25.0)  | 8(50.00)  | 8(75.00)  |
| B组 | 16 | 8(75.00)  | 3(18.75) | 11(68.75) | 13(81.25) |
| C组 | 16 | 3(68.75)  | 1(6.25)  | 10(62.50) | 14(87.50) |
| Z  |    | 20.274    | 3.897    | 0.947     | 1.497     |
| P  |    | 0.041     | 0.023    | 0.865     | 0.416     |

#### 2.4 3组患者1年生存率比较

C组患者1年生存率为87.50%(14/16),显著高于A组的50.00%(8/16)及B组的68.75%(11/16),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

同期放化疗是未手术中晚期老年食管癌的标准治疗手段,因含铂类方案静脉化疗毒副反应显著,限制了其在老年患者中的临床应用,从而加大了老年食管癌的治疗难度<sup>[6]</sup>。替吉奥是一种由替加氟(FT)、吉美嘧啶和奥替拉西钾(OXO)以1:0.4:1摩尔比组成的新型氟尿嘧啶类口服抗肿瘤药物。其作用机制如下<sup>[6]</sup>:FT是5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物,在体内由肝微粒体酶转化为5-FU,易被肿瘤组织中的二氢嘧啶脱氢酶(DPD)降解而失活,而吉美嘧啶能够抑制5-FU的分解,从而有效提高血浆5-FU浓度,增强抗肿瘤效力。在胃肠道,OXO选择性地作用于乳清酸磷酸核糖基转移酶,可抑制5-FU磷酸化引起的胃肠道毒性,以减轻胃肠道副反应。与5-FU相比,替吉奥不仅毒副反应轻,抗癌活性强,给药方便,而且具有协同增敏放疗作用,疗效可靠<sup>[7]</sup>。

肿瘤热疗已被我国食品药品监督管理局(CFDA)认为是继手术、放疗、化疗和生物治疗之后的肿瘤治疗新手段<sup>[8]</sup>。热疗通过加温后的物理能量提高增殖期细胞放射敏感性,增加肿瘤周边细胞氧含量,抑制放疗后肿瘤细胞亚致死性损伤和潜在损伤修复,以增强放疗效果;同时,通过扩张肿瘤周边血管,提高肿瘤细胞膜通透性,促进药物诱发肿瘤细胞凋亡,以增加化疗效果<sup>[9]</sup>。此外,热疗还能激活机体抗肿瘤免疫,以遏制肿瘤复发、转移,间接降低放化疗的不良副反应<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,C组患者的ORR及1年生存率均显著高于A、B组,说明替吉奥具有协同增敏放疗作用,同时加用热疗更进一步增强放化疗效果,提高了患者的生存率。C组患者

吞咽困难缓解率显著高于A、B组,说明替吉奥联合热疗与3D-CRT可显著改善患者生活质量。本研究未出现IV度毒副反应,C组患者放射性食管炎、放射性肺炎发生率均明显低于A、B组,证实热疗可提高临床治疗的安全性。但本研究未发现热疗在降低化疗副反应方面的优势,可能因样本量较小,所选病例为老年人,合并症多所致。

综上所述,替吉奥联合3D-CRT与微波热疗能显著提高老年局部晚期食管癌的近期疗效和生存率,且毒副反应相对较轻。

### 参考文献

- [1] 张佳慧,秦丽娟.肿瘤热疗的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(9):1424.
- [2] 中国非手术治疗食管癌临床分期专家组.非手术治疗食管癌的临床分期标准:草案[J].中华放射肿瘤学杂志,2010,19(3):179.
- [3] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].5版.北京:人民卫生出版社,2013:152.
- [4] 肖泽芬,殷蔚伯,余子豪,等.肿瘤放射治疗学[M].4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:553.
- [5] 刘小平,施璠,刘锐.三维适形放疗联合替吉奥治疗老年食管癌患者的临床研究[J].现代肿瘤医学,2013,21(12):2721.
- [6] 尹德德,陈勇.替吉奥联合奥沙利铂对比单用替吉奥治疗晚期胃癌的临床观察[J].中国药房,2014,25(44):4160.
- [7] 刘志冰,李静,朱锡旭.三维适形放疗联合替吉奥与奈达铂同步化疗治疗局部晚期食管癌的近期疗效评价[J].现代肿瘤医学,2012,20(11):2283.
- [8] 张文征,张翠莲,陈信义.微波热疗治疗肿瘤的临床应用体会[J].中国医药指南,2012,10(21):70.
- [9] Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, et al. Effector CD8<sup>+</sup>T cell IFN- $\gamma$  production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia [J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(1): 9.
- [10] 米登海,李征,杨克虎,等.热化放三联疗法治疗食管癌的Meta分析[J].实用肿瘤杂志,2013,28(1):28.

(收稿日期:2015-11-19 修回日期:2016-05-27)

(编辑:黄欢)

## 国家卫生计生委主任李斌会见英国牛津大学校长

本刊讯 2016年8月30日上午,国家卫生计生委主任李斌在京会见了英国牛津大学校长路易丝·理查森(Louise Richardson)教授一行。双方就中英卫生交流、医学科研合作等议题交换了意见。国家卫生计生委副主任崔丽陪同会见。

李斌积极评价中英全面战略伙伴关系特别是卫生领域长期保持的友好合作关系。她表示,牛津大学历史悠久,在全球范围内具有重要影响力。中方重视与牛津大学的合作,并围绕医学科研、人才培养、流动人口数据监测等多个领域开展了丰富务实的合作项目,希望今后在传统合作的基础上深化交

流,共同推动中英两国医疗卫生事业不断向前发展。李斌介绍了全国卫生与健康大会的情况,指出当前卫生全球化趋势背景下,包括中英两国在内的国际社会应携手共同维护全球公共卫生安全,期待牛津大学同中国的合作向更高层次、更广领域拓展。

理查森表示,牛津大学重视与中国的合作,与中国医学科学院等知名科研机构建立了密切合作关系,希望今后在医学科研、教育等领域不断加深与中国的合作。