

3种化疗方案用于小细胞食管癌的疗效和安全性比较

郝雁冰*, 王 丽, 容 宇, 魏 东, 李彦明, 陈万生(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

中图分类号 R735.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1623-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.12

摘要 目的:比较不同化疗方案用于小细胞食管癌的疗效和安全性。方法:回顾性分析58例小细胞食管癌患者资料,按化疗方案的不同分为A组(18例)、B组(26例)和C组(14例)。A组患者静脉滴注顺铂注射液 75 mg/m^2 , $d_{1,3}$ +紫杉醇注射液 175 mg/m^2 , $d_{1,3}$ 。B组患者静脉滴注顺铂注射液 30 mg/m^2 , $d_{1,3}$ +依托泊苷注射液 100 mg/m^2 , $d_{1,3}$ 。C组患者静脉滴注酒石酸长春瑞滨注射液 25 mg/m^2 , $d_{1,3}$ +注射用盐酸吉西他滨 $1\ 000\text{ mg/m}^2$, $d_{1,3}$ 。3组均以21 d为1个周期,共治疗2个周期。比较3组患者的临床疗效及1、2、3年生生存率及Ⅲ~Ⅳ度毒性反应(咳嗽、高热、咳痰、气促、乏力、胸痛、骨髓抑制、消化道反应)发生情况。结果:总有效率及1、2、3年生生存率C组>B组>A组,Ⅲ~Ⅳ度咳嗽、高热、咳痰、气促、乏力、胸痛发生率C组<B组<A组,差异均有统计学意义($P<0.05$);3组患者Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制、消化道反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:长春瑞滨联合吉西他滨治疗小细胞食管癌疗效及1、2、3年生生存率均显著高于顺铂联合紫杉醇或依托泊苷,且安全性优于顺铂联合紫杉醇或依托泊苷。

关键词 顺铂;紫杉醇;依托泊苷;长春瑞滨;吉西他滨;小细胞食管癌;疗效;安全性

Comparative of Therapeutic Efficacy and Safety of 3 Chemotherapy Regimens in the Treatment of Small Cell Esophageal Cancer

HAO Yanbing, WANG Li, RONG Yu, WEI Dong, LI Yanming, CHEN Wansheng (The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare therapeutic efficacy and safety of different chemotherapy regimens in the treatment of small cell esophageal cancer. METHODS: In retrospective analysis, 58 patients with small cell esophageal cancer were divided into group A (18 cases), B (26 cases) and C (14 cases) according to chemotherapy regimens. Group A was given Cisplatin injection 75 mg/m^2 intravenously, $d_{1,3}$ +Paclitaxel injection 175 mg/m^2 , $d_{1,3}$. Group B was given Cisplatin injection 30 mg/m^2 intravenously, $d_{1,3}$ +Etoposide injection 100 mg/m^2 , $d_{1,3}$. Group C was given Vinorelbine tartrate injection 25 mg/m^2 intravenously, $d_{1,3}$ +Gemcitabine hydrochloride for injection $1\ 000\text{ mg/m}^2$, $d_{1,3}$. A treatment course of 3 groups lasted for 21 d, and they all received 2 cycles of treatment. Clinical efficacies, 1, 2, 3-year survival rate and the incidence of III-IV degree toxic reaction (cough, fever, expectoration, shortness of breath, fatigue, chest pain, bone marrow suppression, gastrointestinal reactions) were compared among 3 groups. RESULTS: Total response rate and 1, 2, 3-year survival rate were in descending order: group C>group B>group A; the incidence of III-IV degree cough, fever, expectoration, shortness of breath, fatigue, chest pain were in ascending order: group C<group B<group A, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of III-IV degree myelosuppression and digestive tract reaction among 3 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy and 1, 2, 3-year survival rate of vinorelbine combined with gemcitabine are significantly higher than those of cisplatin combined with paclitaxel or etoposide with better safety.

KEYWORDS Cisplatin; Paclitaxel; Etoposide; Vinorelbine; Gemcitabine; Small cell esophageal cancer; Therapeutic efficacy; Safety

食管癌是一种常见的恶性肿瘤,尤以鳞状细胞癌最为常见;而小细胞食管癌是一种非常罕见的食管癌类型,但近年来小细胞食管癌的发病率有上升趋势^[1]。目前,手术联合化疗仍是治疗小细胞食管癌的主要方案,其临床疗效值得肯定^[2],但临床上对化疗方案的选择尚无统一标准。何亚龙等^[3]研究发现,顺铂联合多西他赛治疗晚期食管癌的有效率可达46%。冯献明等^[4]研究认为,顺铂联合紫杉醇能够提高食管癌患者的临床疗效和生存率。为此,在本研究中笔者比较了不同化疗方案治疗小细胞食管癌的疗效和安全性,旨在为临床提供

*副主任医师,硕士生导师。研究方向:肺癌、食管癌的诊断与治疗。E-mail:40186401@qq.com

参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2011年2月—2013年5月我院接受化疗的58例小细胞食管癌患者资料,其中男性36例,女性22例;年龄38~74岁,平均 (59.2 ± 4.7) 岁;单纯型52例,混合型6例;临床分期:局限期39例,广泛期19例。将所有患者按化疗方案的不同分为A组(18例)、B组(26例)和C组(14例)。A组男性11例,女性7例;年龄38~72岁,平均 (58.4 ± 4.1) 岁;单纯型16例,混合型2例;临床分期:局限期12例,广泛期6例。B组男性16例,女性10例;年龄39~74岁,平均 (59.1 ± 5.2) 岁;单纯型23例,混

合型3例;临床分期:局限期18例,广泛期8例。C组男性9例,女性5例;年龄39~73岁,平均(60.2±4.7)岁;单纯型13例,混合型1例;临床分期:局限期9例,广泛期5例。3组患者性别、年龄、临床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。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①经病理活检确诊为小细胞食管癌;②年龄≥18岁。排除标准:①妊娠期或哺乳期妇女;②精神病者;③合并其他恶性肿瘤者;④未行化疗者;⑤临床资料不完整者。

1.3 治疗方法

A组患者静脉滴注顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司,规格:6 mL:30 mg,批准文号:国药准字H20043888)75 mg/m²,d₁₋₃+紫杉醇注射液(F. H. Faulding & Co. Ltd. Trading as David Bull Lab.,规格:30 mg:5 mL,注册证号X20010120)175 mg/m²,d₁₋₃。B组患者静脉滴注顺铂注射液30 mg/m²,d₁₋₃+依托泊苷注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:0.1 g:5 mL,批准文号:国药准字H32025583)100 mg/m²,d₁₋₃。C组患者静脉滴注酒石酸长春瑞滨注射液(法国皮尔法伯制药公司,规格:1 mL:10 mg,注册证号H20030660)25 mg/m²,d₁₋₃+注射用盐酸吉西他滨(ELI LILLY AND COMPANY,规格:200 mg,注册证号H20160224)1 000 mg/m²,d₁₋₃。3组均以21 d为1个周期,共治疗2个周期。

1.4 观察指标

观察3组患者1、2、3年生存率。

1.5 毒性反应

按世界卫生组织(WHO)制定的抗癌药物毒性反应评估标准^[5],评估Ⅲ~Ⅳ度毒性反应。

1.6 疗效判定标准

参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[6]分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展。总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。

表3 3组患者Ⅲ~Ⅳ度毒性反应发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of III-IV degree toxic reaction among 3 groups [case(%)]

分组	n	咳嗽	高热	咳嗽	气促	乏力	胸痛	骨髓抑制	消化道反应
A组	18	7(38.89)	5(27.78)	5(27.78)	12(66.67)	12(66.67)	7(38.89)	2(11.11)	3(16.67)
B组	26	6(23.08) [#]	3(11.54) [#]	3(11.54) [#]	13(50.00) [#]	14(53.85) [#]	5(19.23) [#]	3(11.54)	4(15.38)
C组	14	2(14.29) ^{##}	1(7.14) ^{##}	1(7.14) ^{##}	6(42.86) ^{##}	6(42.86) ^{##}	2(14.29) ^{##}	2(14.29)	2(14.29)

注:与A、B组比较,* $P<0.05$;与A组比较,[#] $P<0.05$

Note:vs. group A, B, * $P<0.05$; vs. group A, [#] $P<0.05$

3 讨论

小细胞食管癌主要来源于Kultschitsky细胞,发病率较低,但恶性程度极高,临床治疗难度较大。与食道鳞

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 $\bar{x}±s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;生存状况采用Kaplan-Meier法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床疗效比较

总有效率C组>B组>A组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 3组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies among 3 groups [case(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率,%
A组	18	0(0)	5(27.78)	9(50.00)	4(22.22)	27.78
B组	26	2(7.69)	10(38.46)	9(34.62)	5(19.23)	46.15 [#]
C组	14	1(7.14)	8(57.14)	3(21.43)	2(14.29)	64.28 ^{##}

注:与A、B组比较,* $P<0.05$;与A组比较,[#] $P<0.05$

Note:vs. group A, B, * $P<0.05$; vs. group A, [#] $P<0.05$

2.2 3组患者1、2、3年生存率比较

1、2、3年生存率C组>B组>A组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 3组患者1、2、3年生存率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of 1, 2, 3-year survival rate among 3 groups [case(%)]

组别	n	1年	2年	3年
A组	18	9(50.00)	4(22.22)	2(11.11)
B组	26	18(69.23) [#]	10(38.46) [#]	5(19.23) [#]
C组	14	11(78.57) ^{##}	8(57.14) ^{##}	5(35.17) ^{##}

注:与A、B组比较,* $P<0.05$;与A组比较,[#] $P<0.05$

Note:vs. group A, B, * $P<0.05$; vs. group A, [#] $P<0.05$

2.3 毒性反应

Ⅲ~Ⅳ度咳嗽、高热、咳痰、气促、乏力、胸痛发生率C组<B组<A组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);3组患者Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制、消化道反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

癌不同,小细胞食管癌更易发生早期淋巴结转移,具有生长迅速、扩散范围大的特点。多数小细胞食管癌患者在就诊时已经出现远处转移,单纯的手术治疗无法取得

满意的治疗效果。李进东等^[7]研究发现,原发性小细胞食管癌患者在接受单纯的手术治疗后预后不佳,但联合顺铂、依托泊苷化疗后能明显提高临床疗效和生存率。化疗周期、化疗时机、化疗方案的选择均是影响患者预后的重要因素。目前,临床上治疗小细胞食管癌的主要化疗方案为顺铂联合紫杉醇或其他化疗药物,但亦有采用环磷酰胺联合阿霉素^[8]。

长春瑞滨是一种广谱抗癌药物,主要通过抑制着丝点微管蛋白的聚合,使细胞分裂停止于有丝分裂中期;长春瑞滨符合三室模型,血浆清除率较高,主要通过粪便和尿排泄。张永喜等^[9]采用长春瑞滨联合参芪扶正注射液治疗老年食管癌,中位生存期为23.0个月,3年生存率达33.3%。刘建军等^[10]在长春瑞滨联合顺铂的二线治疗中发现,该化疗方案总有效率为36.6%,近期疗效较好。

吉西他滨是一种破坏细胞复制的二氟核苷类抗代谢物抗癌药,对多种实体瘤均具有良好疗效,该药能降低DNA合成所需的脱氧核苷酸总量,并通过阻碍DNA链合成促使DNA断裂和细胞死亡。蒋丽媛等^[11]认为,吉西他滨治疗晚期食管癌具有一定疗效,患者临床获益率可达72.4%,提示吉西他滨治疗食管癌的疗效肯定。本研究结果显示,总有效率C组>B组>A组,差异均有统计学意义。这提示,长春瑞滨联合吉西他滨治疗小细胞食管癌的疗效显著优于顺铂联合紫杉醇或依托泊苷。

本研究结果显示,1、2、3年生存率C组>B组>A组,差异均有统计学意义。这提示,长春瑞滨联合吉西他滨能提高小细胞食管癌患者的生存率。陆向东等^[12]在一项吉西他滨联合长春瑞滨治疗乳腺癌的研究中发现,该化疗方案对紫杉类耐药的乳腺癌疗效显著,患者耐受性较好。铂类化疗药物存在时间效应,使用一段时间后化疗效果明显降低,这也是造成患者预后不佳的重要原因之一,而吉西他滨能够增加癌细胞的敏感性,提高化疗效果。冯高华等^[13]认为,长春瑞滨和吉西他滨具有协同作用。

本研究结果显示,咳嗽、高热、咳痰、气促、乏力、胸痛发生率C组<B组<A组,差异均有统计学意义;3组患者骨髓抑制、消化道反应发生率比较,差异均无统计学意义。这可能是由于顺铂可引起恶心、呕吐等胃肠道反应,而长春瑞滨对轴突微管的亲和力较低,只有在浓度较高时才会对轴突微管产生影响。

综上所述,长春瑞滨联合吉西他滨治疗小细胞食管癌疗效及1、2、3年生存率均显著高于顺铂联合紫杉醇或

依托泊苷,且安全性优于顺铂联合紫杉醇或依托泊苷。由于本研究纳入的样本量较小,且长春瑞滨、吉西他滨应用时间较短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 朱向高,李金鑫,陈彬璞,等.三维适形放疗中应用榄香烯对食管癌治疗效果的影响[J].中国药房,2016,27(14):1963-1966.
- [2] Wani S, Drahos J, Cook MB. *et al.* Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(2):224-232.
- [3] 何亚龙,朱海峰.多西他赛与顺铂化疗联合放疗治疗食管癌的疗效分析[J].实用临床医药杂志,2013,17(23):99-100.
- [4] 冯献明,陈小兵,刘红亮,等.放疗同步顺铂+紫杉醇化疗对食管癌患者免疫功能的影响[J].宁夏医科大学学报,2016,38(4):423-425.
- [5] 项威,陈东,胡继良,等.贝伐单抗联合化疗治疗复发高级别胶质瘤的疗效观察及安全性分析[J].临床神经外科杂志,2015,12(4):269-273.
- [6] 任伟,闫婧,钱晓萍,等.食管癌放疗后近期疗效评价标准的研究进展[J].中华肿瘤杂志,2014,36(9):641-644.
- [7] 李进东,李印,李东方,等.原发性小细胞食管癌外科治疗预后分析[J].中国肿瘤临床,2015,42(3):177-181.
- [8] 申威,邓文英,李宁,等.不同化疗方案对小细胞食管癌预后的影响[J].中华肿瘤杂志,2015,37(10):780-783.
- [9] 张永喜,刘淑媛,李君艳,等.长春瑞滨联合参芪扶正注射液同步放疗治疗老年食管癌30例临床观察[J].肿瘤防治研究,2013,40(6):604-607.
- [10] 刘建军,崔林,周向荣,等.长春瑞滨联合顺铂二线治疗晚期食管癌的临床观察[J].肿瘤研究与临床,2013,25(12):844-845.
- [11] 蒋丽媛,赵彩霞,冯艳光,等.吉西他滨联合替吉奥胶囊治疗晚期食管癌患者的临床观察[J].实用肿瘤学杂志,2014,28(1):30-33.
- [12] 陆向东,茅卫东,林峰,等.吉西他滨联合长春瑞滨治疗蒽环类和紫杉类耐药的晚期乳腺癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2013,21(5):1029-1031.
- [13] 冯高华,陈晓峰.不同化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物水平的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(23):6601-6603.

(收稿日期:2016-08-17 修回日期:2017-02-19)

(编辑:陈宏)