

替吉奥联合三维适形放射治疗中晚期食管癌的临床观察

刘艳艳^{1*}, 孙颖川^{2#}(1. 许昌学院发展规划处, 河南 许昌 461000; 2. 许昌市中心医院肿瘤科, 河南 许昌 461000)

中图分类号 R735.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1991-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.34

摘要 目的: 观察替吉奥联合三维适形放射治疗中晚期食管癌的临床疗效及安全性。方法: 选取2013年8月—2016年3月许昌市中心医院收治的中晚期食管癌患者88例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各44例。两组患者在抗炎、平喘等对症治疗的基础上, 行三维适形放射治疗。对照组患者给予氟尿嘧啶80 mg/m², ivgtt, d1+奈达铂70 mg/m², ivgtt, d1~d5; 观察组患者给予替吉奥胶囊60 mg, bid, 连用5 d, 休息2 d。3周为1个疗程, 共治疗3个疗程。观察两组患者临床疗效及治疗前后血清炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8]、实验室检查指标[血管内皮生长因子(VEGF)、糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原(CEA)]和生存质量测定表(QLQ-C30)评分, 记录两组患者不良反应发生情况。结果: 观察组患者总有效率为88.64%, 显著高于对照组的68.18%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者血清炎症因子水平、实验室检查指标水平和QLQ-C30评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者血清炎症因子和实验室检查指标水平显著降低, QLQ-C30评分显著升高, 且观察组显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 替吉奥联合三维适形放射治疗中晚期食管癌疗效较好, 能明显降低患者血清炎症因子和相关实验室检查指标水平, 提高患者生存质量, 且不增加不良反应。

关键词 替吉奥; 三维适形放射治疗; 食管癌; 炎症因子; 生存质量

Clinical Observation of Tegafur Combined with Three Dimensional Conformal Radiotherapy for Advanced Esophageal Carcinoma

LIU Yanyan¹, SUN Yingchuan²(1. Dept. of Planning Division, Xuchang University, Henan Xuchang 461000, China; 2. Dept. of Oncology, Xuchang Central Hospital, Henan Xuchang 461000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of tegafur combined with three dimensional conformal radiotherapy for advanced esophageal carcinoma. **METHODS:** Totally 88 cases of advanced esophageal carcinoma admitted into Xuchang central hospital during Aug. 2013-Mar. 2016 were selected and divided into control group and observation group according to random number table, with 44 cases in each group. On the basis of anti-inflammatory, relieving asthma and other symptomatic treatment, two groups accepted three dimensional conformal radiotherapy. Control group was given fluorouracil 80 mg/m², ivgtt, d1+nadeplatin 70 mg/m², ivgtt, d1-d5. Observation group was given Tegafur capsules 60 mg, bid, continuous use 5 days, rest for 2 days. A treatment course lasted for 3 weeks, and they received 3 courses of treatment. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as serum inflammatory factors (TNF- α , IL-6, IL-8), lab indexes (VEGF, CA125, CA199, CEA), QLQ-C30 scores before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded in 2 groups. **RESULTS:** The total response rate of observation group was 88.64%, which was significantly higher than 68.18%, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in serum inflammatory factor levels, lab index levels and QLQ-C30 scores between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, serum inflammatory factor levels and lab index levels of 2 groups were significantly decreased, while QLQ-C30 scores were decreased significantly; the observation group was significantly better than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Tegafur combined with three dimensional conformal radiotherapy shows good therapeutic efficacy for advanced esophageal carcinoma, can significantly reduce serum inflammatory factor levels and lab index levels and improve life quality but do not increase the occurrence of ADR.

KEYWORDS Tegafur; Three dimensional conformal radiotherapy; Esophageal carcinoma; Inflammatory factor; Life quality

retrospective study of the association of emotional stress and alcohol and tobacco consumption with benign migratory glossitis and cutaneous psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(3):533-536.

* 讲师, 硕士。研究方向: 医学教育。电话: 0374-2968866。E-mail: huluy11@163.com

通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 肿瘤学。电话: 0374-3353000。E-mail: xcszyywb@126.com

[13] 高玉峰, 王光, 张琦慧, 等. 核酸检测技术在蝇类、蜚蠊携带病原体检测中的应用[J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2016, 39(1):69-72.

[14] Singh S, Nivash S, Mann BK. Matched case-control study to examine association of psoriasis and migratory glossitis in India[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79(1):59-64.

(收稿日期: 2016-06-02 修回日期: 2016-10-06)

(编辑: 胡晓霖)

食管癌是消化内科发病率较高的恶性肿瘤。因为食管独特的生理结构,内部淋巴管网丰富,易出现其他地方转移,特别是纵隔淋巴结转移,是影响食管癌患者治疗和预后的重要因素^[1]。手术为其首选治疗方案,然而对于非手术的半晚期食管癌患者,单纯放疗5年内生存率低,易因局部复发、远处转移而导致治疗失败^[2]。随着对肿瘤机制研究地深入,同步放化疗成为治疗的首选方案,放化疗治疗方案种类较多,然而长期化疗易导致肿瘤耐药,并对其他类型药物产生交叉耐药性,最终导致治疗失败^[3]。靶向治疗中研究最多的是表皮生长因子受体(EGFR)^[4],替吉奥可以特异性选择EGFR作用位点,并与之结合,使肿瘤细胞死亡^[5]。因此,本研究观察了替吉奥联合三维适形放射治疗中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《食管癌规范化诊疗指南》^[6]中关于食管癌的临床诊断与分期标准者;(2)年龄41~77岁,卡氏(KPS)评分>70分,预计生存期≥3个月;(3)不宜或不愿行手术切除治疗者;(4)遵医嘱按时服药者。

排除标准:(1)合并心、肝、肾等器质性病变者;(2)合并远处转移者;(3)对本研究药物有禁忌证者;(4)近期接受过其他相关药物治疗者;(5)妊娠或哺乳期妇女、精神障碍者。

1.2 研究对象的选择

选取2013年8月—2016年3月许昌市中心医院收治的中晚期食管癌患者88例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各44例。其中,对照组男性21例,女性23例,年龄42~77岁,平均年龄(58.71±6.08)岁;13例食管肿瘤为胸下段,21例为胸中段,10例为胸上段。观察组男性22例,女性22例;年龄41~76岁,平均年龄(58.91±6.13)岁;14例食管肿瘤为胸下段,18例为胸中段,12例为胸上段。两组患者性别、年龄等一般资料比较,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批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

治疗期间均停用其他对疗效有影响的药物,停止原有治疗方案,行常规肝肾功等实验室指标检查,并予以抗炎、平喘、化痰等对症治疗,两组患者均进行三维适形放射治疗。对组患者给予氟尿嘧啶80 mg/m², ivgtt, d1+奈达铂70 mg/m², ivgtt, d1~d5;观察组患者于放疗第1天给予替吉奥胶囊(日本 Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.,注册证号:H20130811,规格:20 mg)60 mg, bid,连用5 d,休息2 d。3周为1个疗程,共治疗3个疗程。治疗过程中,护士时刻关注患者心理变化,鼓励其积极参与治疗。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床疗效。疗效评价标准^[6]——

完全缓解(CR):肿瘤减小>75%或彻底消失;部分缓解(PR):肿瘤减小50%~75%;疾病稳定(SD):肿瘤减小<50%或病变进展程度<25%;疾病进展(PD):病变进展程度>25%或出现新病灶。总有效=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。(2)观察两组患者治疗前后血清炎症因子水平[肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6、IL-8]、实验室检查指标[血管内皮生长因子(VEGF)、糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原(CEA)]。(3)观察两组患者生存质量测定表(QLQ-C30)评分。QLQ-C30包括躯体、角色、社会、情绪和认知等五方面,评分越高,表明患者生存质量越高。(4)记录两组患者不良反应情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0软件对所有数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,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

观察组患者的临床总有效率为88.64%,显著高于对照组的68.18%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups(case (%))

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	44	11(25.00)	19(43.18)	8(18.18)	6(13.64)	30(68.18)
观察组	44	15(34.09)	24(54.55)	4(9.09)	1(2.27)	39(88.64)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子比较

治疗前,两组患者TNF-α、IL-6和IL-8水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述炎症因子水平显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血清炎症因子比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab 2 Comparison of serum inflammatory factors between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	时期	TNF-α	IL-6	IL-8
对照组	44	治疗前	5.21±0.83	19.35±7.61	401.32±58.69
		治疗后	4.23±0.81*	12.86±6.52*	297.41±50.27*
观察组	44	治疗前	5.19±0.79	20.08±7.73	397.64±60.13
		治疗后	3.69±0.71**	6.12±6.07**	189.33±47.72**

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 两组患者治疗前后实验室检查指标比较

治疗前,两组患者VEGF、CA125、CA199和CEA水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述实验室检查指标均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of lab indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	VEGF	CA125, U/mL	CA199, U/mL	CEA, $\mu\text{g/L}$
对照组	44	治疗前	89.36 ± 6.17	70.12 ± 11.34	74.15 ± 13.06	34.61 ± 7.52
		治疗后	70.21 ± 11.36*	45.57 ± 8.26*	54.17 ± 9.30*	25.59 ± 6.83*
观察组	44	治疗前	88.37 ± 7.12	69.83 ± 10.87	73.89 ± 12.37	33.89 ± 7.24
		治疗后	56.47 ± 12.33**	37.41 ± 7.20**	34.26 ± 8.65**	13.47 ± 6.57**

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, ** $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后生存质量比较

治疗前,两组患者躯体、角色、社会、情绪、认知等生存质量评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者上述生活质量评分均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后生存质量比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 4 Comparison of life quality between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	时期	躯体功能	角色功能	社会功能	情绪功能	认知功能
对照组	44	治疗前	59.53 ± 11.37	46.23 ± 11.25	49.25 ± 16.41	62.53 ± 13.80	63.50 ± 12.32
		治疗后	68.94 ± 13.58*	57.86 ± 17.41*	59.76 ± 17.58*	71.22 ± 16.21*	70.13 ± 14.44*
观察组	44	治疗前	60.13 ± 11.26	46.35 ± 12.45	50.47 ± 16.23	61.35 ± 12.95	64.02 ± 13.56
		治疗后	76.29 ± 14.20**	66.42 ± 19.74**	68.91 ± 17.60**	80.44 ± 16.83**	72.31 ± 15.63**

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, ** $P < 0.05$

2.5 不良反应

两组患者白细胞下降、放射性食管炎、恶心呕吐等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 5 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups [case (%)]

组别	n	白细胞下降	放射性食管炎	恶心呕吐
对照组	44	12(27.27)	8(18.18)	15(34.09)
观察组	44	10(22.73)	9(20.45)	11(25.00)

3 讨论

食管癌恶性程度高,预后较差,在一定情况下同步放化疗在食管癌患者治疗中具有明显优势,国内外许多报道均证实了联合放化疗对患者所带来的益处^[7-8]。然而多药耐药现象是食管癌放化疗治疗中遭遇的最大障碍,包括药物转运蛋白的外排作用、靶酶变化及其他相关因素,严重影响临床放化疗的效果^[9]。随着对肿瘤分子生物学机制研究的不断深入,利用新分子靶点药物提高化疗药物的敏感性成为治疗的主流方式。该方式具有靶点明确、特异性强、不易耐药、对转移部位肿瘤也有较好的效果等特点。替吉奥能特异性选择EGFR作用位点,这有助于临床用药时降低药物剂量,减少毒副作用^[10]。

TNF- α 由巨噬细胞分泌。抗原激活后,杀伤T细胞(Tc)和自然杀伤(NK)细胞也可分泌TNF- α ^[11]。有研究表明,食管癌术后发生转移患者的血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平较非转移患者显著升高,说明血清相关炎症因

子与肿瘤发生发展具有较高的相关性^[12]。随着分子靶向药物治疗研究的不断深入,替吉奥胶囊联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌具有较好的临床疗效,且患者不易耐受^[13]。本研究结果显示,观察组患者治疗后TNF- α 、IL-6、IL-8水平降低,且低于对照组,说明二者联合可以降低血清炎症因子,更好地控制肿瘤转移和肿瘤生长。

CA125、CA199、CEA为临床诊断食管癌常用的肿瘤标志物,其检测结果能较好的反映食管癌的发展与转归,以及治疗的有效性和相关有效程度,是近年来肿瘤治疗的重点^[14]。VEGF表达与食管癌呈显著正相关,是评价放射治疗敏感性和预测食管癌患者的近期疗效的重要参考指标^[15]。VEGF是重要的促淋巴管生成因子,其含量增加可促进肿瘤周围组织淋巴管扩张及新的淋巴管生成^[16]。本研究结果显示,观察组患者治疗后VEGF、CA125、CA199及CEA水平显著降低,且低于对照组,说明替吉奥能提高放疗的效果,同时还有助于直接杀伤局部及远处转移的肿瘤细胞。

食管癌治疗目的为减轻症状,改善生存质量。本研究结果表明,观察组患者的总有效率显著高于对照组,说明替吉奥有协同作用,可提升放疗的敏感性和临床疗效。提高局部中晚期肿瘤患者生存质量已成为食管癌治疗的重要目的^[17]。本研究结果显示,观察组患者治疗后躯体、角色、社会、情绪、认知等生存质量评分均明显升高,且高于对照组,说明二者合用能获得较好的治疗效果,并可提高患者生存质量。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明替吉奥并不会增加不良反应的发生率。

综上所述,替吉奥联合三维适形放射治疗中晚期食管癌疗效较好,能明显降低患者血清炎症因子和相关实验室检查指标水平,提高患者生活质量,且不增加不良反应。然而本研究时间、样本量有限,有待后续研究扩大样本继续探讨。

参考文献

- [1] 马晓洁,胡劲,谭榜宪.同期放化疗联合深部热疗治疗食管癌术后纵膈淋巴结转移的临床观察[J].成都医学院学报,2014,9(1):41-43.
- [2] 陶华,陆进成,陆昕.胸段食管癌伴纵膈淋巴结转移调强放疗疗效分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(18):1371-1374.
- [3] 徐兵河.肿瘤化疗药物耐药的概念与现状[J].中国医刊,2005,40(11):12-15.
- [4] 周一,黄镜.食管癌的靶向治疗现状[J].癌症进展,2011,9(6):677-682.
- [5] 佐志刚,潘东风,蔡晓军,等.替吉奥化疗联合三维适形放射治疗56例中晚期食管癌[J].第三军医大学学报,2010,32(22):2446-2447.
- [6] 中国抗癌协会食管癌专业委员会.食管癌规范化诊疗指南[M].2版.北京:中国协和医科大学出版社,2013:178-190.
- [7] 花勤亮,李小瑞,李四清,等.同步放化疗治疗食管癌纵膈

临床药师干预骨折内固定装置取出术预防使用抗菌药物的效果评价与分析^Δ

魏 静^{1,2*}, 孙晓雯³, 陈婉琦¹, 李 歆^{1,3#} (1. 南京医科大学药学院, 南京 211166; 2. 南京医科大学附属明基医院器材管理部, 南京 211166; 3. 南京医科大学医政学院, 南京 211166)

中图分类号 R969.3; R978.1; R192.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1994-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.35

摘要 目的:评价临床药师干预骨折内固定装置取出术预防使用抗菌药物的效果。方法:选取某“三甲”医院2015年3—7月行骨折内固定装置取出术的患者117例为干预前组,2015年8月—2016年5月行上述手术的患者266例为干预后组。临床药师以该院《骨折内固定装置取出术预防使用抗菌药物合理性评价标准》为依据进行干预,比较干预前后两组患者预防使用抗菌药物的情况。结果:干预前后均未发现单次给药剂量不合理或需求中追加给药的患者。干预后,患者预防用抗菌药物使用率、无指征使用抗菌药物的比例、用药持续时间超过24h的比例分别由干预前的84.6%、71.8%、48.7%下降至17.3%、9.8%、4.9%,且患者平均抗菌药物费用、全部药品费用占住院费用的比例和抗菌药物占全部药品费用的比例均较干预前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而干预前后药物选择不合理、首次预防用药时机不合理、联合用药不合理的患者比例,使用不同抗菌药物品种的比例,平均住院费用以及平均药品费用比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:临床药师的干预显著降低了骨折内固定装置取出术患者预防用抗菌药物的使用率,并改善了无指征用药情况,提高了预防使用抗菌药物的合理性;但仍然存在用药时机不合理、持续时间超过24h等现象,仍需后续持续干预。

关键词 临床药师;预防用药;抗菌药物;骨折内固定装置取出术;干预效果

Effects Evaluation and Analysis of Clinical Pharmacists' Intervention on Prophylactic Use of Antibiotics in Removal of Internal Fixation Device for Fracture

WEI Jing^{1,2}, SUN Xiaoluan³, CHEN Wanjqi¹, LI Xin^{1,3} (1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 2. Resource Manage Division, Nanjing BenQ Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 3. School of Health Policy and Management, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

- 转移的临床疗效分析[J].中国肿瘤临床与康复,2007,14(5):420-422.
- [8] 卢衡凭.同步放化疗治疗食管癌纵隔转移的临床疗效分析[J].中国医药指南,2015,13(6):177.
- [9] 张宏鑫,张颖.食管癌多药耐药机制的研究进展[J].现代药物与临床,2015,30(6):742-746.
- [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] 杨立伟,国建飞,何明,等.IL-2、IL-4、GM-CSF对食管癌引流淋巴结细胞生长及分泌细胞因子的影响[J].山东医药,2008,48(36):18-20.
- [12] 刘恩强.顺铂联合多西他赛对食管癌术后转移患者血清转移相关因子及肿瘤标志物的影响观察[J].海南医学院学报,2013,19(5):21.
- [13] 沙莎,霍明昌,王茂玉,等.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[J].中国药房,2016,27(26):3702-3704.
- [14] 张靖.食管癌根治术前后炎症及肿瘤标志物变化的研究[J].海南医学院学报,2013,19(2):216-223.
- [15] 朱兆峰,卢鑫,肖宝荣,等.COX-2和VEGF在食管癌中的表达及其与放射敏感性的关系[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(1):27-30.
- [16] 王艳,庞雅青,王跃,等.食管癌组织中VEGF-C的表达与淋巴结转移的关系[J].中国肿瘤临床,2010,37(9):504-506.
- [17] 缪捷飞.GT方案与XT方案治疗复发转移性乳腺癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2015,23(23):3442-3445.

(收稿日期:2016-08-21 修回日期:2016-12-20)

(编辑:黄 欢)

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院
昆明贝克诺顿制药有限公司

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.71673147);国家自然科学基金青年项目(No.71003055)

* 硕士研究生.研究方向:药事管理学、临床药学。电话:025-52238800。E-mail:604260563@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药事管理学、临床药学。电话:025-86868477。E-mail:xinli@njmu.edu.cn