

· 临床研究 ·

紫杉醇或5-氟尿嘧啶联合顺铂同步放疗方案治疗老年中晚期食管癌患者的临床效果及安全性

渠红*, 刘敏, 谢枫

(新疆生产建设兵团医院肿瘤科, 乌鲁木齐 830002)

【摘要】目的 比较紫杉醇或5-氟尿嘧啶联合顺铂同步放疗方案治疗老年中晚期食管癌患者的效果及安全性。**方法** 选择2016年5月至2018年6月在新疆生产建设兵团医院进行治疗的102例老年中晚期食管癌患者为研究对象, 将患者随机分为紫杉醇组($n=52$)和5-氟尿嘧啶组($n=50$)。比较2组患者的治疗效果、2年生存率、胃肠道副反应、肝肾功能损伤及骨髓抑制情况。采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。分类资料采用 χ^2 检验和Fisher精确检验, 临床疗效及安全性评价采用Kaplan-Meier分析和Log-rank检验。**结果** 紫杉醇组和5-氟尿嘧啶组治疗有效率分别为65.38%(34/52)和62.00%(31/50), 差异无统计学意义($P>0.05$); 控制率分别为94.23%(49/52)和70.00%(35/50), 差异有统计学意义($P=0.032$); 2年生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。紫杉醇组患者恶心呕吐和骨髓抑制的发生率分别为40.38%(21/52)和67.31%(35/52), 与5-氟尿嘧啶组的74.00%(37/50)和28.00%(14/50)比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 肝、肾功能损伤的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 紫杉醇联合顺铂同步放疗方案治疗老年中晚期食管癌患者的疗效与5-氟尿嘧啶联合顺铂同步放疗相近, 且不易引起胃肠道不良反应和骨髓抑制。

【关键词】 老年人; 食管癌, 中晚期; 紫杉醇; 5-氟尿嘧啶; 顺铂; 同步放化疗

【中图分类号】 R735.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.06.091

Clinical efficacy and safety of cisplatin combined with paclitaxel or 5-fluorouracil and concurrent radiotherapy for elderly patients with advanced esophageal cancer

QU Hong*, LIU Min, XIE Feng

(Department of Oncology, Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Urumqi 830002, China)

【Abstract】Objective To compare the efficacy and safety of cisplatin combined with paclitaxel or 5-fluorouracil and concurrent radiotherapy for elderly patients with advanced esophageal cancer. **Methods** A total of 102 elderly patients with advanced esophageal cancer who were treated in our hospital from May 2016 to June 2018 were recruited as the research objects, and then randomly divided into paclitaxel group ($n=52$) and 5-fluorouracil group ($n=50$). The therapeutic efficiency, 2-year survival rate, gastrointestinal side effects, kidney and hepatic impairment and bone marrow suppression were compared and analyzed between the two groups. SPSS statistics 25.0 was used to perform the statistical analysis. *Chi-square* test and Fisher exact test were employed for data analyses, and Kaplan-Meier analysis and Log-rank test were adopted to evaluate clinical efficacy and safety of the regimens. **Results** The efficiency rate was 65.38% (34/52) and 62.00% (31/50) respectively in the paclitaxel group and 5-fluorouracil group ($P>0.05$). But the control rate was 94.23% (49/52) and 70.00% (35/50) respectively, with statistically difference between the two groups ($P=0.032$). There was no significant difference in 2-year survival rate ($P>0.05$). The incidences of nausea and vomiting, and bone marrow suppression were 40.38% (21/52) and 67.31% (35/52) respectively in the paclitaxel group, and 74.00% (37/50) and 28.00% (14/50) in the 5-fluorouracil group ($P<0.05$). The incidences of kidney and hepatic impairment did not differ between two groups. **Conclusion** The regimen of paclitaxel combined with cisplatin and concurrent radiotherapy shows a similar therapeutic efficacy as the regimen with 5-fluorouracil+cisplatin+concurrent radiotherapy for the elderly patients with advanced esophageal cancer, and causes less adverse reactions in gastrointestinal tract and less bone marrow suppression in the patients.

【Key words】 aged; esophageal cancer, advanced; paclitaxel; 5-fluorouracil; cisplatin; concurrent chemoradiotherapy

Corresponding author: QU Hong, E-mail: quhong527@163.com

收稿日期: 2020-08-19; 接受日期: 2020-11-24

通信作者: 渠红, E-mail: quhong527@163.com

食管癌是一种发病率极高的消化道恶性肿瘤,其成因与生活环境、饮食习惯等关系密切。食道是人体维持生命的重要器官,食管癌也是全球六大死亡率最高的癌症之一^[1],因为侵袭性和治疗预后较差,食管癌患者生存率相对较低。我国自 2000 年逐步进入老龄化社会,老年人口比重不断攀升,食管癌患者中≥65 岁的老龄患者数量也相应增加^[2]。老年食管癌患者多数处于中晚期,多伴随并发症,且机体功能退化严重,因此他们对治疗的耐受性差,导致治疗手段受限,疗效较差。临床上常采用化疗药物顺铂和 5-氟尿嘧啶治疗食管癌,有效治疗率为 25%~30%^[3],且患者很难完全治愈。单一放疗或化疗往往需要较高的剂量才能达到有效治疗,且长期放疗或化疗容易使肿瘤细胞产生耐药性,同时由于临床上大部分化疗药物缺乏对肿瘤部位的特异性及靶向性,患者的正常组织器官也会受到一定程度的毒副作用。因此,需要开发新的临床治疗方案治疗食管癌,该方案在利用放疗和化疗优势的同时,还克服单一放疗或化疗带来的弊端。相关研究显示,化疗同期辅助放射治疗,并使用具有放疗增敏效果的化疗药物,可显著提高患者治愈率^[4],并且放射疗法与手术或化疗相结合,还能在一定程度上缓解放疗和化疗所导致的毒副作用,降低癌症复发率,预后较好^[5]。本研究选择紫杉醇联用顺铂及 5-氟尿嘧啶联用顺铂的临床化疗方案,并同期给予患者放射治疗,分析两种治疗方案治疗老年中晚期食管癌患者的临床疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 5 月至 2018 年 6 月在新疆生产建设兵团医院进行治疗的 102 例老年食管癌患者为研究对象,将患者随机分为紫杉醇组($n=52$)和 5-氟尿嘧啶组($n=50$)。比较 2 组患者的治疗效果、2 年生存率、胃肠道副反应、肝肾功能损伤及骨髓抑制情况。

纳入标准:(1)年龄 60~85 岁;(2)符合国际抗癌联盟(union for international cancer control, UICC) 1997 国际食管癌肿瘤转移(tumor node metastasis, TNM)分期标准,经病理学切片确诊为食管癌鳞癌,且经影像学(上消化道钡餐透视、CT 或 PET-CT 等)证实属于中晚期食管癌(Ⅱ~Ⅳ期);(3)≥1 个可测量病灶;(4)临床资料完整且预计生存期≥3 个月,卡式评分(Karnofsky)≥70 分。

排除标准:(1)其他肿瘤病史;(2)胸部放疗及

化疗史;(3)肝肾指标不正常且患有其他内科疾病;(4)放疗及化疗禁忌。

2 组患者性别比例、ECOG 分数、肿瘤原发部位、肿瘤分化程度和 TNM 分期等一般比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 患者一般资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Paclitaxel group ($n=52$)	5-fluorouracil group ($n=50$)	<i>P</i> value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	72.14±2.34	71.92±1.78	0.672
Gender(male/female, n)	36/16	37/13	0.357
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	20.45±1.38	21.07±2.21	0.418
ECOG score(n)			1.000
1	39	38	
2	13	12	
Tumor primary site(n)			0.549
Neck	3	6	
Upper chest	13	14	
Middle chest	27	22	
Lower chest	9	8	
Tumor differentiation(n)			0.685
Highly differentiated	0	0	
Moderate differentiation	6	7	
Poorly differentiated	46	43	
TNM stage(n)			0.762
Phase Ⅱ	9	9	
Phase Ⅲ	26	23	
Phase Ⅳ	17	18	

BMI: body mass index; ECOG: Eastern cooperative oncology group; TNM: tumor node metastasis.

1.2 药物治疗

紫杉醇组方案:第 1 天静脉滴注紫杉醇(135 mg/m^2);第 1~4 天静脉滴注顺铂(20 mg/m^2), 4 周为 1 个疗程,共进行 2 个疗程。因临床上使用紫杉醇可能导致患者产生急性过敏症状,所以需要进行药物预处理,患者需于紫杉醇静脉注射前服用地塞米松(10 mg)或其他可缓解过敏症状的药物。

5-氟尿嘧啶组方案:第 1~5 天静脉滴注 5-氟尿嘧啶(500 mg/m^2);第 1~3 天静脉滴注顺铂(30 mg/m^2), 4 周为 1 个疗程,共进行 2 个疗程。如果治疗过程中发现患者出现Ⅲ、Ⅳ级骨髓抑制,立即进行治疗至症状缓解,并于下一个疗程减少化疗药物用量。对于出现恶心、呕吐、肝肾功能异常或二级放射性食管炎患者,立即给予输液止吐及保肝药物治疗至症状缓解。

1.3 放射治疗

患者均采用仰卧姿势,并使用热塑模固定患者体位,随后使用 16 排螺旋 CT 扫描患者颈部至上腹

部,扫描深度约 5 mm。将扫描采集的图像数据信息输入治疗计划系统,勾描出患者肿瘤靶标区域及照射的外轮廓,随后将患者的脊髓等主要脏器遮挡保护,最终选择大约 6 个照射野。治疗中,为提高患者的组织耐受性,可使用常规分割剂量进行治疗(每周总剂量不变,分 5 次进行照射),1.8~2.0 Gy/次,1 次/d,5 次/周,总量为 50~60 Gy,共进行 6 周放射治疗。因放射疗法对患者产生一定的副作用,因此操作时应仔细观察患者有无不良反应并及时调整治疗方案。

所有患者均完成 2 个疗程的化疗及同期放疗。如果患者在治疗过程中出现骨髓抑制等严重不良反应则适当减少剂量。所有患者在结束放疗后继续进行 2 个疗程的化疗来巩固疗效。

1.4 疗效评价

所有患者在接受两种治疗方案前后需分别接受胃镜、食管钡餐透视及胸部 CT 检查。在治疗 3 个月统计患者肿瘤进展情况,评价近期疗效。依据 WHO 实体瘤疗效评价标准,将患者的治疗情况归类为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (stable disease, SD) 及进展 (progressive disease, PD)。通过公式计算治疗方案总有效率及控制率。总有效率 (overall response rate, ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数 × 100%, 控制率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 × 100%。

治疗结束后,对 2 组患者的远期疗效进行比较。对患者进行电话随访,统计生存状况。其中,总生存期 (overall survival, OS) 为患者接受治疗开始至患者因病或其他原因死亡的时间;无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为患者接受治疗至疾病发生新进展或因其他原因死亡的时间;中位生存期 (median survival time, MST) 为有半数患者仍生存时所对应的时间。随访截止时间为 2020 年 6 月。使用 Origin 9.0 软件对患者生存率-时间作图。

1.5 安全性评价

主要观察患者在临床放化疗中产生的恶心、呕吐等胃肠道不良反应,骨髓抑制及肝肾功能损伤情况。患者治疗期间每周检查 1 次血常规,每 2 周检

查 1 次生化指标,记录并观察各项数据波动是否处在正常范围内。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。分类资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。临床疗效及安全性评价采用 Kaplan-Meier 分析和 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者近期与远期疗效比较

紫杉醇组与 5-氟尿嘧啶组治疗有效率分别为 65.38% 和 62.00%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 疾病控制率分别为 94.23% 和 70.00%, 差异有统计学意义 ($P = 0.032$; 表 2)。紫杉醇组与 5-氟尿嘧啶组 PFS 分别为 (15.54 ± 0.82) 和 (14.72 ± 0.31) 个月, MST 分别为 (25.35 ± 0.54) 和 (26.17 ± 0.65) 个月, 差异均无统计学意义 ($P = 0.079, 0.132$)。

2.2 2 组患者 2 年生存率比较

紫杉醇组与 5-氟尿嘧啶组 2 年生存率分别为 53.85% (28/52) 和 58.00% (29/50), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 图 1)。

2.3 2 组患者治疗安全性比较

紫杉醇组与 5-氟尿嘧啶组恶心呕吐发生率和骨髓抑制发生率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。紫杉醇组与 5-氟尿嘧啶组肝、肾功能损伤的发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

3 讨论

我国是食管癌高发病率国家, 相关数据显示, 我国食管癌患者的死亡率居全国恶性肿瘤死亡率的第 2 位^[6]。食管癌早期不易察觉, 被诊断时往往已经进入晚期阶段^[7]。中老年晚期食管癌患者常发生淋巴结转移或向周围组织器官浸润, 通过手术方式不能完全治疗^[8]。与此同时, 单一使用传统化疗方案或放射疗法不仅无法取得较好的效果, 还会对机体正常组织器官造成不可逆的损伤, 不适用于中老年患者^[9]。老年食管鳞癌患者常因身体退行性病变或器质性改变, 生理储备功能下降, 整体反应能力

表 2 2 组患者近期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term efficacy between two groups

Group	n	CR	PR	SD	PD	Efficiency rate(%)	Control rate(%)
Paclitaxel	52	28	6	15	3	65.38	94.23
5-fluorouracil	50	21	10	4	15	62.00	70.00
P value						0.478	0.032

CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progressive disease.

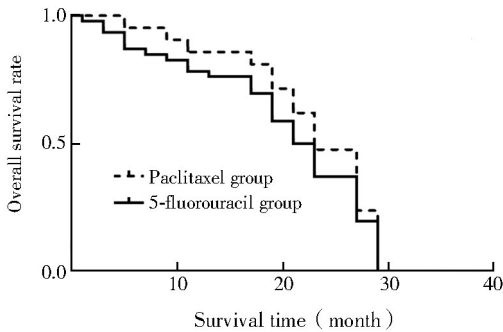


图 1 2 组总生存率-生存时间曲线

Figure 1 Overall survival rate-survival time curve of two groups

表 3 2 组患者不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison of adverse reactions between two groups [n(%)]

Item	Paclitaxel group (n=52)	5-fluorouracil group(n=50)	P value
Nausea and vomiting	21(40.38)	37(74.00)	0.028
Bone marrow suppression	35(67.31)	14(28.00)	0.041
Liver and kidney function damage	8(15.38)	7(14.00)	0.685

低。化疗是一种全身性治疗,可一定程度上减少全身多处转移,但全身反应、毒性较大,老年患者不易耐受高强度化疗或同步放化疗方案及各种毒副反应,并且身体恢复慢。目前,使用联合化疗同步放疗的治疗方案在多种肿瘤临床治疗中取得了一定成效,相较于单一的放疗或化疗有显著优势,可将患者的 5 年生存率提高至 20%,同时也提高了患者的治疗有效率^[10]。同步放化疗方案中,放疗可有针对性的作用于局部病变,而化疗可同时作用于原发灶与转移病灶。

顺铂是是临床上治疗实体肿瘤的一线化疗药,其抗癌谱广,治疗效果显著^[11]。顺铂通过与细胞核 DNA 形成交联产物,从而阻碍 DNA 复制、转录的过程,最终杀伤肿瘤细胞^[12]。紫杉醇是一种临床上常见的天然药物,具有周期特异性。紫杉醇抗癌谱广,且具有极强的抗肿瘤活性,可抑制细胞的有丝分裂过程,触发细胞凋亡,发挥其抗肿瘤功能。紫杉醇还可将迅速增殖的肿瘤细胞阻滞在 G2/M 期,此时的射线对细胞作用最强,因此紫杉醇可作为放疗增敏剂,增强放射疗法对肿瘤的杀伤能力^[13]。5-氟尿嘧啶是临床上治疗食管癌的常用药物,一方面可发挥抗代谢物作用杀伤 DNA 合成期的肿瘤细胞,另一方面可使肿瘤细胞停滞在 G1 期,此时的食管癌细胞对化疗药物顺铂最为敏感,因此 5-氟尿嘧啶可发

挥与顺铂的化疗协同功能^[14]。此外,肿瘤微环境是一个乏氧环境,此时射线对 G1 期细胞作用较强,故 5-氟尿嘧啶也可发挥放疗增敏作用^[15]。但以上 3 种化疗药物在发挥各自强大的肿瘤细胞杀伤作用时也会对患者造成毒副损伤,导致患者顺应性降低,生存状态较差。故本研究在统计患者临床疗效及生存状况之外,也对治疗期间和治疗后的安全性进行考察。

本研究结果显示,紫杉醇组与 5-氟尿嘧啶组均有较好的近期治疗有效率,且远期疗效及 2 年内生存率也相近,差异均无统计学意义($P>0.05$),但两种治疗方案对于肿瘤的控制率差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,紫杉醇联用顺铂或 5-氟尿嘧啶联用顺铂并同期进行放疗方案对于老年晚期食管癌患者有一定疗效,可有效控制癌症原位病灶并减少其向周边组织及远端侵袭,可改善患者的生存状况,延长患者的存活时间。其中,紫杉醇组治疗方案显著提高了肿瘤控制率,且胃肠道不良反应优于 5-氟尿嘧啶组。但紫杉醇组化疗时更易造成骨髓抑制,需要在治疗中给予药物处理,尽可能降低不良反应。由于本研究病例样本量相对较小,且生存统计时间较短,为了更深入地进行分析与研究,需进一步增加样本量并延长随访时间。

【参考文献】

[1] Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment[J]. Asian J Surg, 2018, 41(3): 210-215. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.10.005.

[2] 李晓宁, 徐志宏, 王涛. 紫杉醇联合顺铂与顺铂联合 5-氟尿嘧啶同步放疗治疗局部中晚期食管癌的疗效及安全性评价[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(6): 618, 621.

Li XN, Xu ZH, Wang T. Efficacy and safety evaluation of paclitaxel combined with cisplatin and cisplatin combined with 5-fluorouracil concurrent radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal cancer[J]. Chin J Ctrl Endem Dis, 2017, 32(6): 618, 621.

[3] Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 61(6): 330-335. DOI: 10.1007/s11748-013-0246-0.

[4] 刘金安, 王兆星, 王经建. 放疗加卡铂治疗中晚期食管癌 208 例前瞻性随机研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1993, 3: 147-148.

Liu JA, Wang ZX, Wang JJ, et al. A prospective randomized study of 208 cases of advanced esophageal cancer treated with radiotherapy plus carboplatin[J]. Chin J Radiat Oncol, 1993, 3: 147-148.

[5] Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal cancer[J]. Am

Fam Physician, 2017, 95(1):22-28.

[6] 杨留中, 李秋萍, 寇卫政, 等. 紫杉醇或顺铂联合氟尿嘧啶同步三维适形放射治疗中晚期食管癌疗效比较[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(5): 381-383, 386.

Yang LZ, Li QP, Kou WZ, *et al.* Paclitaxel or cisplatin combined with fluorouracil concurrent three-dimensional radiotherapy for treatment of advanced esophageal cancer[J]. J Xinxiang Med Coll, 2013, 30(5): 381-383, 386.

[7] Nakamura K, Kato K, Igaki H, *et al.* Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) *versus* docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) *versus* radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study) [J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(7): 752-755. DOI: 10.1093/jjco/hyt061.

[8] Sawayama H, Ogata Y, Ishimoto T, *et al.* Glucose transporter 1 regulates the proliferation and cisplatin sensitivity of esophageal cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(5): 1705-1714. DOI: 10.1111/cas.13995.

[9] 倪明立, 王玉慧, 吕红琼, 等. 紫杉醇或 5-氟尿嘧啶联合顺铂同步放疗治疗中晚期食管癌的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3994-3995. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.16.057.

Ni ML, Wang YH, Lyu HQ, *et al.* Clinical efficacy of paclitaxel or 5-fluorouracil combined with cisplatin concurrent radiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer[J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(16): 3994-3995. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.16.057.

[10] Kubo Y, Miyata H, Sugimura K, *et al.* Prophylactic effect of premedication with intravenous magnesium on renal dysfunction in preoperative cisplatin-based chemotherapy for esophageal cancer[J]. Oncology, 2019, 97(6):319-326. DOI: 10.1159/000501966.

[11] Hardie ME, Kava HW, Murray V. Cisplatin analogues with an increased interaction with DNA: prospects for therapy[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(44): 6645-6664. DOI: 10.2174/1381612822666160831101529.

[12] Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 740: 364-378. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.

[13] Chen Y, Ye J, Zhu Z, *et al.* Comparing paclitaxel plus fluorouracil *versus* cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: a randomized, multi-center, phase III clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(20): 1695-1703. DOI: 10.1200/JCO.18.02122.

[14] Mahlberg R, Lorenzen S, Thuss-Patience P, *et al.* New perspectives in the treatment of advanced gastric cancer: S-1 as a novel oral 5-FU therapy in combination with cisplatin[J]. Chemotherapy, 2017, 62(1): 62-70. DOI: 10.1159/000443984.

[15] Pons-Fuster López E, Gómez García F, López Jornet P. Combination of 5-Fluorouracil and polyphenol EGCG exerts suppressive effects on oral cancer cells exposed to radiation[J]. Arch Oral Biol, 2019, 101: 8-12. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.02.018.

(编辑: 郑真真)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn