

· 论著-临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.07.02

动脉灌注化疗联合放射治疗中晚期食道癌 血清标记物及生存率的影响

樊高飞, 刘亚贝, 黄金, 翁呈韬, 张腾跃, 段巧虹

(安徽省肿瘤医院 肿瘤内二科, 安徽 合肥 230031)

摘要: [目的] 研究动脉灌注化疗联合放射治疗中晚期食管癌的临床疗效及对患者血清肿瘤标记物及生存率的影响。[方法] 选择来我院住院治疗的82例中晚期食管癌患者并将其随机分为观察组42例和对照组40例, 2组均给予放射治疗, 观察组在此基础上给予介入化疗, 观察和比较2组的临床治疗效果, 治疗前后血清癌抗原125 (cancer antigen 125, CA125)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、人糖链抗原199 (Carbohydrate antigen 199, CA19-9) 和鳞状细胞癌相关抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC) 水平的变化及1、2、3年的生存率情况。[结果] 治疗后, 观察组完全缓解率和总缓解率均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后1、2和3个月的血清CEA、CA125、CA199和SCC水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 生存率明显高于对照组 (58.62% : 34.78%, 41.37% : 26.08%, 20.69% : 17.39%, $\chi^2 = 2.9199, 1.3253, 0.0898, P > 0.05$)。2组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。[结论] 动脉灌注化疗联合放射治疗中晚期食管癌的临床疗效明显优于单纯放射治疗, 能有效的改善患者的血清肿瘤标记物水平, 提高患者的生存率, 并且不会明显增加患者的不良反应。

关键词: 食管癌; 介入化疗; 血清肿瘤标记物; 生存率

中图分类号: R735.1

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2018)07-0556-04

Influence of arterial perfusion chemotherapy combined radiotherapy on advanced esophageal carcinoma, serum marker and survival rate

FAN Gao-fei, LIU Ya-bei, HUANG Jin, WENG Cheng-tao, ZHANG Peng-yue, DUAN Qiao-hong

(Department of Oncology, Anhui Tumor Hospital, Hefei 230031, China)

Corresponding author: FAN Gao-fei, E-mail: quwwau@163.com

Abstract: [Objective] To investigate clinical efficiency of combined intervention chemotherapy and radiotherapy in treating advanced esophageal carcinoma, and its influence on serum tumor marker as well as survival rate. [Methods] A total of 82 cases with advanced esophageal carcinoma admitted in our hospital were selected and divided into observation group (42 cases) and control group (40 cases). Both of the groups received radiotherapy, while the observation group received intervention chemotherapy on that basis. The clinical effects of two groups were observed and compared; including change of serum CEA, CA125, CA199 and SCC levels, and survival rates of two groups 1, 2 and 3 years after treatment. [Results] After treatment, the complete and total emission rates in observation group were all higher than that in control group ($P < 0.05$); the serum CEA, CA125, CA199 and SCC levels in observation group 1, 2 and 3 months after treatment respectively were 56.75%, 48.65%, 35.13%, which were significantly higher than that of control group ($P < 0.05$); the survival rates in observation group (56.75%, 48.65% and 35.13%) were significantly higher than that of control group (58.62% vs. 34.78%, 41.37% vs. 26.08%, 20.69% vs. 17.39% $\chi^2 = 2.9199, 1.3253, 0.0898, P > 0.05$). The comparative difference between two groups in adverse reaction was not statistically significant ($P > 0.05$). [Conclusion] The application of intervention chemotherapy to advanced esophageal carcinoma can improve clinical effect and enhance level of serum tumor marker; it contributes to increase patients' survival rate.

收稿日期: 2018-04-01

作者简介: 樊高飞, 男, 主治医师, 研究方向: 食管癌的早期诊断与治疗

通讯作者: 樊高飞; E-mail: quwwau@163.com

Key words: Esophageal Carcinoma; intervention chemotherapy; serum tumor marker; survival rate

食管癌(esophageal carcinoma)是临床上最为常见的胃肠道恶性肿瘤之一^[1-2],我国是食管癌高发地区,每年死于食管癌的人数高达15万人,仅次于胃癌^[3]。食管癌早期症状较为隐匿,患者常常在晚期出现吞咽困难等临床表现后才就诊,但是对于中晚期食道癌患者,手术效果不理想,术后生存率较低,因此临床迫切需要一种安全有效可以提高晚期食管癌生存率的治疗方案。本研究采用介入化疗的方案对32例中晚期食管癌患者进行了治疗,并分析了其对患者血清肿瘤生物标志物及生存率的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年2月~2014年2月来我院进行住院治疗的57例中晚期食管癌患者为研究对象,所有研究对象均符合下列标准:①通过病理分析确诊为食管癌,临床分期为III期或IV期;②初治食管癌患者;③临床资料完整。排除标准:①伴有其它恶性肿瘤病史;②具有介入化疗禁忌症的患者。所有研究对象按照数字表随机分组的方案分为观察组(32例)和对照组(25例)。其中,观察组男性22例,女性10例,平均年龄(66.42 ± 4.42)岁;4例为腺癌,25例为鳞癌,3例为未分化癌;对照组男性18例,女性7例,平均年龄(65.64 ± 4.75)岁;2例为腺癌,22例为鳞癌,1例为未分化癌。2组患者年龄、性别、食道癌情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

2组均给予放射治疗,选择X线直线加速器对患者实施体外照射治疗,在放射治疗过程中,照射范围为食管癌病灶的上野3 cm到下野4 cm之间,宽度一般保持在5.0~6.5 cm。观察组在放疗前给予介入治疗2次再行放疗,具体方案:根据食管癌患者癌部位选择对应部分的血管实施穿刺插管,穿刺成功后进行造影确定导管位置正确后经导管注入化疗药物(顺铂(DDP) $60/\text{m}^2$, 5-氟尿嘧啶(5-Fu) $500 \text{ mg}/\text{m}^2$, 醛氢叶酸(CF) $200/\text{m}^2$ 。缓慢的推注到患者体内,并及时观察患者的临床反应。

1.3 观察指标

(1)根据临床疗效标准进行疗效评价,包括:①完全缓解:食管癌病灶表面光滑,黏膜基本恢复正常,食管腔可存在轻度狭窄及弹性较差;②部分缓解:食管癌病灶大部分消失,但是病灶边缘可有小的充盈缺,食管腔可存在明显的狭窄;③疾病稳定无缓解:治疗前后食管癌病灶无明显变化;④疾病进展:食管癌病灶增大,食管管腔较治疗前狭窄加重。总缓解率=(完全缓解+部分缓解)/治疗总数 $\times 100\%$ 。(2)血清学指标变化情况:观察治疗前和治疗后1、2和3个月2组血清癌抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、人糖链抗原199(CA199)和鳞状细胞癌相关抗原(SCC)水平的变化情况,分别采用海西唐生物科技有限公司的对应肿瘤标志物定量检测试剂盒进行检测,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。(3)观察2组患者治疗期间不良反应发生情况。(4)通过门诊和电话对患者进行为期3年的随访,观察患者的死亡率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0进行数据统计,计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床治疗效果的比较

治疗后,观察组完全缓解率和总缓解率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1、图1。

2.2 2组治疗前后相关血清肿瘤标志物水平的比较

治疗前,2组患者血清CEA、CA125、CA199和SCC水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后1、2和3个月,观察组患者血清CEA、CA124、CA199和SCC水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组不良反应发生情况的比较

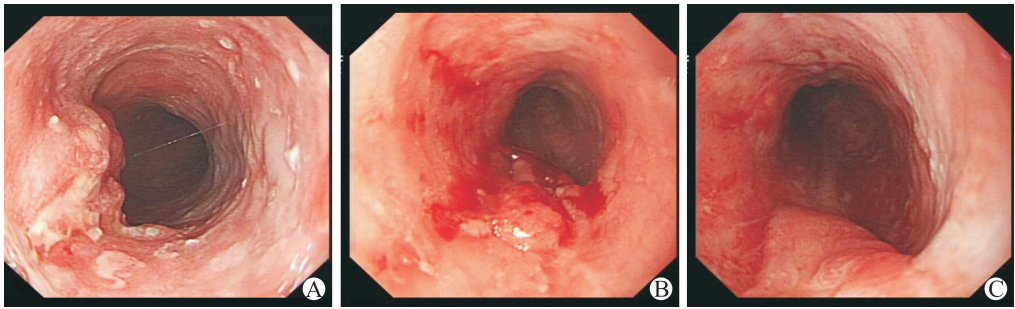
治疗过程中,2组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表1 2组患者的临床疗效比较

例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	疾病进展	总缓解率
观察组	32	15(46.87) ¹⁾	8(25.00)	5(15.62)	4(12.50)	28(87.50) ¹⁾
对照组	25	5(20.00)	7(28.00)	5(20.00)	8(32.00)	17(64.00)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。



A:介入化疗治疗前;B:介入化疗 1 次后;C:介入化疗 2 次后。

图 1 介入化疗治疗前、后胃镜检查情况

表 2 2 组治疗前后相关血清肿瘤标志物水平的比较 $\bar{x} \pm s$

组别	时间	CEA/(ng · ml ⁻¹)	CA125/(U · ml ⁻¹)	CA199/(U · ml ⁻¹)	SCC/(μg · ml ⁻¹)
观察组	治疗前	35.54±3.56	78.23±5.78	86.32±6.53	2.55±0.65
	治疗后 1 个月	23.25±2.54	33.23±3.45	62.23±5.34	1.55±0.36
	治疗后 2 个月	12.43±1.54	27.45±2.76	42.43±4.47	0.85±0.24
	治疗后 3 个月	8.34±1.86	23.34±2.86	33.54±2.44	0.63±0.16
对照组	治疗前	35.34±3.43	78.85±5.67	88.67±8.66	2.63±0.73
	治疗后 1 个月	23.23±2.67 ¹⁾	42.23±2.67 ¹⁾	72.23±7.67 ¹⁾	2.15±0.45 ¹⁾
	治疗后 2 个月	19.73±1.65 ¹⁾	37.75±3.65 ¹⁾	57.75±5.65 ¹⁾	1.25±0.56 ¹⁾
	治疗后 3 个月	12.75±1.46 ¹⁾	29.75±2.45 ¹⁾	42.75±3.45 ¹⁾	1.05±0.34 ¹⁾

与观察组同一时间比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 3 2 组不良反应发生情况的比较 例(%)

组别	例数	胃肠道反应	肾脏毒性	神经毒性	过敏反应	其他
观察组	32	16(50.00)	10(31.25)	7(21.87)	4(12.50)	11(34.37)
对照组	25	11(44.00)	7(28.00)	4(16.00)	2(8.00)	7(28.00)

2.4 2 组患者生存率的比较

对 57 例晚期食道癌患者进行随访,其中观察组失访 3 例,对照组失访 2 例。如图 2 所示,观察组的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 58.62%、41.37%、20.69%,对照组的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 34.78%、26.08%、17.39%,观察组 1 年、2 年、3 年生存率均高于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2 = 2.9199, 1.3253, 0.0898, P>0.05$)。

3 讨论

食管癌是一种临床上常见的消化道肿瘤,目前的治疗方案包括放射治疗、手术切除、全身化疗等^[4-7],其中早期手术切除是唯一能够治愈食管癌的治疗方法,但是食管癌早期症状不典型,部分患者甚至没有任何临床症状,导致临床上 60%~70%的食管癌患者就诊时已经处于中晚期^[8],常常已经丧失了手术治疗的机会,如何使中晚期食管癌患者得到合理有效的治疗延长其生存期是当前食管癌治疗研究领域重点关注的课题之一。

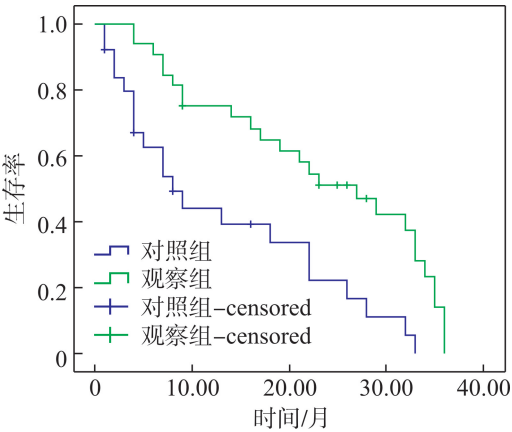


图 2 2 组食管癌患者生存曲线

目前,临床上对于这类患者常常采用局部放射治疗,但是食管癌单纯放射治疗食管癌的长期生存率较低^[9],因此目前临床上常常在放疗的基础上进行介入化疗^[10-11]。食管癌患者食管部位血流丰富,介入化疗给药,可以有效的作用于食管癌局部,局部药物浓度较高,化疗药物作用时间长,病灶局部药物

浓度较高。同时,因为食管部分血流丰富,交通支较多,药物在局部发挥作用的同时也可以进入周围组织,可以有效的预防和治疗远处转移的病灶^[12]。

CEA、CA125、CA199 和 SCC 是消化系统常见的肿瘤标记物^[13-14],上述指标对手术、化疗和放疗在食管癌治疗效果、复发率等方面均有良好的临床参考价值^[15]。本研究结果显示采用介入化疗治疗的中晚期食管癌患者血清 CEA、CA125、CA199 和 SCC 水平在两次介入化疗后水平明显低于单独采用放射治疗的患者。屈中玉等^[16]研究显示复发组 CEA、CA125、CA199 和 SCC 水平明显高于未复发组,复发伴有转移明显高于复发不伴有转移的患者。申景涛等^[17]研究表明血清肿瘤标志物 CEA 和 SCC 水平变化可作为临床诊断食管癌的重要指标,并且有助于对患者预后的判断。本研究结果显示采用介入化疗治疗的中晚期食管癌患者临床疗效及对血清中 CEA、CA125、CA199 和 SCC 水平的改善作用均明显优于单独放射治疗的患者。本研究进一步对 2 组患者进行了为期 3 年的随访观察,结果显示采用介入化疗治疗的中晚期食管癌患者的 3 年生存情况要优于采用单独放射治疗的患者,说明在局部放射治疗的基础上采用介入化疗可以有效改善食管癌患者的预后,本研究 2 组生存率差异无统计学意义,可能与本研究样本含量较小,随访时间较短导致统计学结果出现偏差有关。

综上,动脉灌注化疗联合放射治疗中晚期食道癌的临床疗效明显优于单纯放射治疗,其能有效的改善患者的血清肿瘤标记物水平,提高患者的生存率,并且不会明显增加患者的不良反应。但是本研究样本量较少,随访时间较短,研究结果难免存在偏差,有待于进一步随访观察^[18]。

参考文献

- [1] Tadashi Terada Esophageal Carcinoma with Triplicate Differentiation into Squamous Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma and Adenocarcinoma; a Case Report [J]. *Gastroenterology Res*, 2009;2(2):118—121.
- [2] Krishnamoorthi R, Borah B, Heien H, et al. Rates and predictors of progression to esophageal carcinoma in a large population-based Barrett's esophagus cohort[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2016, 84(1):40—46.
- [3] 姜志勇, 刘福建, 关航. 超声内镜在食管癌术前 TNM 分期中的应用价值分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015 (1):104—106.
- [4] Zhang W Z, Chen, J Z, Li D R, et. al. Simultaneous modulated accelerated radiation therapy for esophageal cancer; A feasibility study[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38):13973—13980.
- [5] Pfau, P R, Pham H, Ellis R, et al., et al. A novel use of endoscopic clips in the treatment planning for radiation therapy (XRT) for esophageal cancer[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 39(5):372—375.
- [6] 冯慧, 王华, 张晓彦, 等. 华蟾素注射液辅助西妥昔单抗注射液交替化疗对胸段食管癌淋巴结转移患者的疗效及安全性评估[J]. *肿瘤药学*, 2017, 7(1):93—98.
- [7] Pasquali S, Yim G, Vohra R S, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2017, 265 (3):481—491.
- [8] 纪红娟. 自拟肺癌方加减联合 TP 方案治疗中晚期非小细胞肺癌患者的疗效观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(6):34—35.
- [9] Tsuchida E. Analysis of factors influencing local control of esophageal carcinoma treated by radiotherapy. [J]. *Biocell: official journal of the Sociedades Latino-americanas de Microscopia Electronica*. et. al, 2011, 33 (3):149—154.
- [10] Gani C, Fischer S G, Zips D. Correlation of locoregional treatment failures with radiotherapy target volumes after radiochemotherapy for esophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4 suppl):166—166.
- [11] Berger B, Stahlberg K, Lemminger A, et al. Impact of radiotherapy, chemotherapy and surgery in multimodal treatment of locally advanced esophageal cancer. [J]. *Oncology*, 2011, 81(5—6):387—394.
- [12] 朱磊, 段巧虹, 范平生, 等. 靶动脉灌注维拉帕米对晚期食管癌介入疗效的临床观察[J]. *安徽医学*, 2011, 32(11):1821—1824.
- [13] Scarpa M, Noaro G, Saadeh L, et al. Esophageal cancer management: preoperative CA19.9 and CEA serum levels may identify occult advanced adenocarcinoma [J]. *World J Surg*, 2015, 39(2):424—432.
- [14] Thomas D S, Fourkala E, Apostolidou S, et al. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples [J]. *British J Cancer*, 2015, 113 (2):268—274.
- [15] 智玲玲, 原园, 李志英. 新辅助化疗联合手术对老年食管癌患者 CEA、CA199 和 CA125 的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(2):224—226.
- [16] 屈中玉, 万里新. 多项肿瘤标志物联合检测在食管癌复发中的诊断意义[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(3):592—593.
- [17] 申景涛, 施鸣, 辛小燕, 等. 食管癌放疗前后血清肿瘤标志物 CEA、SCC 和 CYFRA21-1 水平的变化分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(11):1251—1253.
- [18] 周莹, 张志强. 食管癌的防治进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(4):321—324.