

· 临床研究 ·

# 热疗联合同步放化疗治疗中晚期食管癌的临床研究

曾守群, 陈远航, 何 平, 杨雪梅, 黎 斌, 曾贵林  
(四川省成都市第五人民医院肿瘤科 611130)

**摘 要:**目的 观察热疗联合同步放化疗治疗中晚期食管癌的近期疗效、不良反应。方法 66 例不能手术或不同意手术的中晚期食管癌患者, 随机分成两组, 治疗组应用深部热疗联合同步放化疗, 对照组应用同步放化疗, 比较两组近期疗效和不良反应。结果 治疗组近期疗效高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组在骨髓抑制、胃肠道反应及放射性食管炎发生率方面均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 热疗联合同步放化疗治疗中晚期食管癌疗效优于同步放化疗, 并且降低了放化疗的不良反应, 值得进一步探讨。

**关键词:**食管肿瘤; 高温, 诱发; 放射治疗; 药物治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.30.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)30-3175-02

## Treatment of advanced esophageal cancer with hyperthermia combined with concurrent chemoradiotherapy

Zeng Shouqun, Chen Yuanhang, He Ping, Yang Xuemei, Li Bin, Zeng Guilin

(Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China)

**Abstract:** Objective To observe the efficacy of hyperthermia combined with concurrent chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer. **Methods** 66 patients with advanced esophageal cancer either inoperable or who refused operation were randomized into two groups. Treatment group received hyperthermia combined with concurrent chemoradiotherapy. The control group was treated only with concurrent chemoradiotherapy in the same way. Immediate curative and side effects were evaluated. **Results** The overall response rate of treatment group was higher than that of the control group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). The incidence rate of bone marrow suppression, gastrointestinal reactions and radioactive esophagitis in treatment group was lower than that in the control group, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The clinical effects of hyperthermia combined with concurrent chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer is better than that of concurrent chemoradiotherapy, and hyperthermia can reduce adverse reactions of chemoradiotherapy. So it is well further study.

**Key words:** esophageal neoplasms; hyperthermia, induced; radiotherapy; drug therapy

食管癌是中国常见的恶性肿瘤, 且在四川地区的发病率较高, 一旦确诊, 大部分为中晚期, 多数失去了手术治疗的机会。放化疗在中晚期食管癌治疗中具有相当重要的地位, 如何减轻不良反应及进一步提高疗效值得深入探讨。热疗在肿瘤治疗中的作用越来越重要, 本院 2009 年 11 月至 2011 年 11 月采用热疗联合同步放化疗治疗中晚期食管癌, 疗效满意, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 66 例无手术指征或不愿意接受手术治疗的中晚期食管癌初治患者, 影像学检查有可评估的肿瘤病灶, 无食管穿孔征象或活动性食管出血。采用随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 33 例, 其中, 男 20 例, 女 13 例; 年龄 34~74 岁, 中位年龄 54.3 岁; 鳞癌 29 例, 腺癌 1 例, 腺鳞癌 3 例。对照组 33 例, 其中男 19 例, 女 14 例; 年龄 36~75 岁, 中位年龄 55.4 岁; 鳞癌 28 例, 腺癌 3 例, 腺鳞癌 2 例。按 2002 年美国癌症联合委员会(AJCC)分期标准进行分期, 治疗组: II a 期 2 例, II b 期 5 例, III 期 20 例, IV a 期 6 例。对照组: II a 期 3 例, II b 期 4 例, III 期 21 例, IV a 期 5 例。两组患者 Karnofsky 评分大于或等于 70 分, 预计生存期大于 3 个月。治疗前肝肾功能及心电图均正常, 无重要器官功能障碍及感染征象。两组患者在年龄、细胞类型、临床分期等方面比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 治疗方法** 治疗组应用紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 3 h 第 1 天, 使用前 12 h 口服地塞米松 20 mg, 使用前 30 min 肌肉注射苯海拉明 50 mg, 静脉滴注西咪替丁 300 mg, 顺铂 20 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注第 1~3 天, 同时给予水化, 格拉司琼止吐, 21 d 重复 1 个周期。同期放疗采用中国核动力研究院生产的模拟定

位机定位,<sup>60</sup>钴治疗机放疗, 热塑形膜固定, 前后对穿野照射 38~40 Gy/20 次后改等中心三野照射 30 Gy/15 次, 总剂量 68~70 Gy, 脊髓剂量 42 Gy, 有锁骨上淋巴结转移者, 给予锁骨上淋巴结照射 68 Gy/35 次。热疗采用大连奥瑞科技有限公司生产的 W2102 型高频治疗机热疗, 将热疗机的 2 个极板放置在病变前胸和后背, 温度控制在 40~42 ℃, 热疗时间 60 min, 每周 2 次, 热疗后 30 min 开始放疗。对照组化疗、放疗方法同治疗组。治疗后如有白细胞、血小板减少, 予生白细胞、血小板药物治疗。

## 1.3 判定标准

**1.3.1 近期疗效** 放疗结束后 2 个月复查 CT、X 线钡餐、内镜检查评价近期疗效。疗效评价标准按实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)统一评定。完全缓解(CR): 全部病灶消失, 至少持续 4 周; 部分缓解(PR): 基线病灶最大径之和至少减少 30%, 至少持续 4 周, 无新病灶出现; 进展(PD): 基线病灶最大径之和至少增加 20% 或新病灶出现; 稳定(SD): 基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD。总有效率(RR)为 CR+PR。

**1.3.2 急性不良反应** 根据 WHO 标准和放射治疗肿瘤协会标准(radiation therapy oncology group, RTOG)统一标准分为 0~4 度。

**1.4 统计学处理** 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 应用 SPSS17.0 软件进行处理, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 近期疗效** 全部患者均完成治疗, 无退组病例。治疗组和对照组总有效率分别为 90.9% 和 69.7%, 差异有统计学意

义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者近期疗效比较( $n=33$ )							
组别	CR	PR	SD	PD	RR(%)	$\chi^2$	P
治疗组	11	19	3	0	90.9	4.694	0.030
对照组	8	15	9	1	69.7		

2.2 不良反应 治疗组骨髓抑制、恶心呕吐及放射性食管炎发生例数均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者不良反应比较( $n=33$ )					
指标	程度	A 组	B 组	$\chi^2$	P
骨髓抑制	0	17	8	5.216	0.022
	I	8	7		
	II	6	15		
	III	2	3		
	IV	0	0		
恶心呕吐	0	19	7	9.138	0.003
	I	12	20		
	II	2	6		
	III	0	0		
	IV	0	0		
放射性食管炎	0	18	9	5.077	0.024
	I	5	8		
	II	10	16		
	III	0	1		
	IV	0	0		

### 3 讨 论

食管癌手术治疗有较明确的适应证,如果患者存在明显淋巴结转移或严重的并发症(如严重心脏病)则不适合手术。因此,能根治性手术治疗的患者仅占全部患者的 1/4。放射治疗是目前食管癌主要的、有效的、安全的手段之一,但单纯放疗的 5 年生存率仅为 10%~15%<sup>[1]</sup>,局部未控和复发是主要原因,远地转移也影响患者的长期生存。如何提高不能手术的中晚期食管癌患者放疗的疗效是目前临床研究的热点,同步放化疗是目前局部中晚期食管癌的标准治疗模式<sup>[2]</sup>。但同步放化疗的不良反应也较单纯放疗明显增加,因此,在进行同步放化疗治疗中晚期食管癌时,如何减轻不良反应及进一步提高疗效是目前食管癌临床研究重点和亟待解决的问题。

一般认为肿瘤细胞的热敏感性高于正常细胞,而且正常组织和肿瘤组织在血管结构及微循环上存在一定差别,加热时肿瘤散热困难,热量蓄积,造成肿瘤内部温度高于周围正常组织 3~7℃,当肿瘤组织处于杀伤温度时正常组织的温度可相对较低,由此热疗杀灭肿瘤细胞的同时对周围正常组织不会造成损伤;而且热疗改善了肿瘤的乏氧状态,增加了放疗敏感性,还可抑制放疗后 DNA 单链断裂的修复;S 期细胞对放疗抗拒,对热疗敏感,二者起到优势互补,协同增敏<sup>[3]</sup>。热疗还可增强某些化疗药物的细胞毒作用<sup>[4]</sup>,体外实验加热至 42℃,2 h 能使一些化疗药物抗癌效果增强 10~100 倍<sup>[5]</sup>。此外,热疗还促进化疗药物诱发肿瘤细胞凋亡,可抑制化疗药物引起 DNA 损伤的修复<sup>[6]</sup>。热疗还可使热休克蛋白 HSP70 的表达上调,从而提高抗肿瘤免疫作用,诱导肿瘤细胞死亡<sup>[7]</sup>。

紫杉醇对 G<sub>2</sub> 期和 M 期细胞敏感,体外实验表明紫杉醇具有显著的放射增敏作用<sup>[8]</sup>。紫杉醇、顺铂等药物在温度增高时细胞毒性增高,有协同作用<sup>[6]</sup>,因此,通过热疗联合同步放化疗来提高中晚期食管癌的疗效是可行的。郭克辉等<sup>[9]</sup>报道三维

适型放疗联合射频热疗治疗中晚期食管癌取得了 95.8% 的疗效。方卫宁等<sup>[10]</sup>报道,紫杉醇联合顺铂同步放化疗与单纯放疗比较取得了 88% 的疗效,同样何文美等<sup>[11]</sup>报道紫杉醇加顺铂方案联合同步放疗治疗中晚期食管癌取得了 87.3% 的疗效,因此,将热疗与同步放化疗结合起来更能够提高中晚期食管癌的疗效。本研究的结果显示,热疗联合紫杉醇、顺铂同步放化疗与紫杉醇、顺铂同步放化疗比较,可明显提高中晚期食管癌的近期疗效,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而且热疗降低了放化疗的不良反应。这与尤传文等<sup>[12]</sup>报道的采用射频热疗联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌,并与同步放化疗、单纯性放疗比较的结果,A 组有效率 90.0%,B 组有效率 73.0% 相似。邹静等<sup>[13]</sup>报道热疗联合化疗治疗中晚期食管癌也取得了很好的疗效。因此,热疗联合紫杉醇、顺铂同步放化疗能提高中晚期食管癌的近期疗效,热疗还可降低放化疗的不良反应,值得进一步探讨,远期疗效尚在进一步研究中。

### 参考文献:

[1] 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,2007;466-478.

[2] Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy(without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus[J]. Cochrane Database Syst Rev,2006,18(1):20-23.

[3] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,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;309-315.

[4] Istomin YP, Zhavrid EA, Alexandrova EN, et al. Dose enhancement effect of anticancer drugs associated with increased temperature in vitro[J]. Exp Oncol,2008,30(1):56-50.

[5] 彭楠,赵彼得. 临床肿瘤热疗[M]. 北京:人民军医出版社,2002;66-71.

[6] 李鼎九,胡自省,钟毓斌. 肿瘤热疗学[M]. 2 版. 郑州:郑州大学出版社,2003;83-461.

[7] Ito A, Shinkai M, Honda H, et al. Heat shock protein 70 expression induces antitumor immunity during intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles[J]. Cancer Immunol Immunother,2003,52(2):80-88.

[8] 安永恒,丁爱萍,梁军. 肿瘤合理用药[M]. 北京:人民卫生出版社,2004;202-209.

[9] 郭克辉,柳玉花,李全民. 三维适型放疗联合射频热疗治疗中晚期食管癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志,2011,26(1):76-78.

[10] 方卫宁,吴君心,钱飞宇,等. 中晚期食管癌单纯放疗与同步放化疗疗效比较[J]. 实用癌症杂志,2009,24(4):418-420.

[11] 何文美,鲁广,周建刚. 紫杉醇加顺铂方案联合同步放疗治疗中晚期食管癌临床观察[J]. 重庆医学,2009,38(6):698-700.

[12] 尤传文,温林春,陆锡燕,等. 射频热疗联合同步放化疗治疗局部中晚期食管癌的效果分析[J]. 临床合理用药,2011,4(1):12-14.

[13] 邹静,孟元韬,管宇. 化疗联合热疗治疗中晚期食管癌疗效观察[J]. 新疆医科大学学报,2010,33(6):701-703.