

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.06.024

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

张永喜,刘淑媛,李君艳

Clinical Observation on Vinorelbine and SFI Combined with Radiation Therapy for 30 Cases with Elderly Esophageal Cancer

ZHANG Yongxi, LIU Shuyuan, LI Junyan

Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutical effect and side-effect of vinorelbine and Shen Qi Fu Zheng Injection (SFI) combined with Radiation Therapy for elderly esophageal cancer. **Methods** Sixty elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma were randomly divided into the radiotherapy group (RT group, $n = 30$) and Vinorelbine and SFI combined with Radiation Therapy group (CRT group, $n = 30$). Radiation dose was (50.4-54)Gy/(28-30) fraction in CRT group and (63-66.6)Gy/(35-37) fraction in RT group. **Results** Effective rate was 96.67% in CRT group and higher than that in RT group (80.00%, $P = 0.044$). The median survival in CRT patients was longer than that in RT patients (23.0 months vs. 16.5 months). 3-year survival rate in CRT group was increased, compared with RT group (33.33% vs. 10.00%, $P = 0.028$). The incidence of side effects of CRT group was similar to RT group. **Conclusion** CRT group had a longer survival, and acceptable toxicity, compared with RT group. For older patients, radiation therapy combined with vinorelbine and SFI was able to improve their long-term survival.

Key words: Esophageal cancer; Vinorelbine; Shen qi fu zheng injection (SFI); Concomitant radiation therapy

摘要:目的 观察长春瑞滨联合参芪扶正注射液同步治疗老年食管癌的疗效及其不良反应。**方法** 60 例老年食管鳞状细胞癌患者随机分为单纯放疗组(简称 RT 组)30 例和长春瑞滨联合参芪扶正注射液同步放疗组(简称 CRT 组)30 例, CRT 组放疗剂量每 28~30 次(50.4~54.0)Gy; RT 组放疗剂量每 35~37 次(63.0~66.6)Gy。**结果** CRT 组和 RT 组患者的有效率分别为 96.67% 和 80.00%, 差异有统计学意义($P = 0.044$)。CRT 组患者的中位生存期为 23.0 月, RT 组患者的中位生存期为 16.5 月。CRT 组和 RT 组患者的 3 年生存率分别为 33.33% 和 10.00%, 差异有统计学意义($P = 0.028$)。CRT 组和 RT 组患者的不良反应发生率无显著差异。**结论** CRT 组较 RT 组有更好的有效率和长期生存率, 且不良反应并未增加。对于老年食管癌患者, 可采用长春瑞滨联合参芪扶正注射液同步放疗的治疗方法, 以期获得更好的疗效及长期生存。

关键词: 食管癌; 长春瑞滨; 参芪扶正注射液; 同步放疗

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A

0 引言

全球每年食管癌新发病例约 31.04 万, 其中我国为 16.72 万^[1]。其中有近 70% 的患者在确诊时已属中晚期, 大部分患者已不适合手术治疗。随着人类寿命的提高, 大于 70 岁的老年食管癌患者逐年增

多。对老年食管癌患者的治疗应引起重视。我们采用单药长春瑞滨联合参芪扶正注射液同步放疗治疗老年局部晚期食管癌, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

新乡医学院第三附属医院 2005 年 1 月 - 2008 年 12 月收治的颈段和胸中上段食管鳞状细胞癌 60 例。均为经病理确诊的初治患者; KPS 评分大于 70 分, 年龄大于 70 岁; 无放疗禁忌证; 在首次用药前 7

收稿日期: 2012-08-16; 修回日期: 2013-04-22

作者单位: 453003 河南新乡, 新乡医学院第三附属医院肿瘤科

作者简介: 张永喜(1976-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事食管癌的放射治疗研究

天和 3 天内分别完成初始影像学检查和临床评估、检查;根据美国癌症联合委员会(AJCC)2002 年标准,CT 临床分期为 T1~4 N0~1 M0;所有患者均签署知情同意书。将 60 例食管鳞状细胞癌患者采用分层区组随机法分为单纯放疗组(简称 RT 组)30 例和长春瑞滨联合参芪扶正注射液同期放疗组(简称 CRT 组)30 例,两组患者的一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 60 例食管鳞癌患者的临床资料比较

Table 1 Comparison of the clinical data of 60 cases with esophageal squamous cell carcinoma

Clinical data	RT group	CRT group	χ^2	<i>P</i>
Gender				
Male	18	17		
Female	12	13	0.069	0.793
Age				
<80years	22	23		
≥80years	8	7	0.089	0.766
The primary site				
Cervical	3	2		
Upper thoracic	6	7		
Chest segment	13	12		
The lower thoracic	8	9	0.376	0.945
TNM staging				
II	4	3		
III	23	23		
IV A	3	4	0.286	0.867

Note:RT group: radiotherapy group; CRT group: vinorelbine and SFI combined with radiation therapy group

1.2 治疗方法

(1)放疗: CRT 组患者采用两野或三野三维适形常规分割照射,每次 1.8 Gy,1 次/天,5 次/周,每 28~30 次(50.4~54.0)Gy。RT 组患者同样采用两野或三野三维适形常规分割,每次 1.8 Gy,1 次/天,5 次/周,每 35~37 次(63.0~66.6)Gy。
(2)化疗:长春瑞滨 25 mg/m²,第 1、8 天;每 4 周重复,共 4 疗程。于化疗开始前 3 天给予参芪扶正注射液(由丽珠集团利民制药厂生产,每瓶 250 ml,内含党参、黄芪生药各 10 g)每天 1 次,250 ml 静脉滴注,14 天为一疗程。化疗每 4 周一次,共 4 疗程。放疗剂量根据《肿瘤放射治疗手册》^[2]制定,因为研究的对象为老年食管癌患者,食管癌单纯放疗及同步放化疗的剂量适当减低,且选用单药进行同步放化疗。

1.3 疗效评价

放化疗结束后 2 月内按照实体瘤疗效反应的评价标准(RECIST)进行评价。完全缓解(CR)+部分

缓解(PR)为有效。

复查食管钡餐 X 线片和胸部 CT。

1.4 不良反应评价

每次化疗前后各进行一次检查,评价化疗不良反应,放射治疗期间每周五检查 1 次,评估放射治疗毒性。急性和后期放射毒性按照美国放射肿瘤学协作组(RTOG)评分标准,出现≥3 级的放射毒性反应暂停放疗,患者恢复后可再行放疗。与放疗无关的≥3 级毒性反应仅暂停化疗,放疗不受影响,放疗剂量不变。

1.5 随访情况

以门诊复查和电话回访相结合的方法进行随访。生存时间以患者治疗日为起点,以死亡日、失访日或随访截止日为终点,以月为单位计算。末次随访时间为 2011 年 12 月 31 日,失访 2 例(3.33%),平均随访时间为 20.8 月(12~40 月)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。连续变量均数间比较采用 *t* 检验,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

60 例患者均完成了放射治疗。CRT 组中,完成 4 疗程化疗的患者 29 例(96.70%),其中 1 例患者因第三次化疗出现Ⅲ级以上血液学毒性拒绝第 4 次化疗。

2.1 疗效

RT 组患者中,完全缓解(CR)9 例,部分缓解(PR)15 例,稳定(SD)4 例,进展(PD)2 例。CRT 组患者中,CR12 例,PR17 例,SD1 例,PD 0 例。CRT 组患者的有效率(96.67%)显著高于 RT 组(80.0%; $P=0.044$)。

2.2 生存情况

RT 组患者的中位生存期为 16.5 月,CRT 组患者的中位生存期为 23 月,中位生存期延长 6.5 月。RT 组患者的 1、2、3 年生存率分别为 66.67%、30.00%和 10.00%,CRT 组患者的 1、2、3 年生存率分别为 76.67%、50.00%和 33.33%,两组患者的 1、2、3 年生存率比较 *P* 值分别为:0.39、0.436、0.028,CRT 组患者的 3 年生存率明显高于 RT 组。

2.3 不良反应

RT 组和 CRT 组患者的不良反应见表 2。

3 讨论

随着我国人口逐步老龄化,70 岁以上高龄食管

表 2 单纯放疗组和长春瑞滨联合参芪扶正注射液同步放疗组患者的不良反应比较(例)

Table 2 Toxicity comparison of RT and CRT groups (cases)

Toxicity	RT group	CR Tgroup	P
3~4 gastrointestinal reactions	4	6	0.488
1~4 leukopenia	10	14	0.292
3~4 grade esophagitis	4	7	0.317
Radiation-induced pulmonary fibrosis	1	1	1.000

癌患者日渐增多。老年食管癌患者的肿瘤倍增时间相对较长,肿瘤生长速度较慢,恶性程度相对较低^[3]。老年人由于身体生理机能减退,且老年人的神经感觉有一定减退,出现梗阻的临床症状时往往病情已较严重^[4],确诊时大部分已经是中晚期食管癌患者。由于患者年龄较高,身体情况往往较差,大部分同时合并心、肺等脏器的器质性及功能性疾病,韩文周等^[5]报道 63 例老年食管贲门癌手术治疗患者,手术后并发症死亡 5 例,提示大于 70 岁患者手术后心、肺并发症的发生率明显高于小于 70 岁患者,因此放射治疗在老年食管癌治疗中具有重要地位。RTOG 完成的一项多中心随机临床研究,直接比较了同期放化疗与单一根治性放疗的疗效。结果显示,与单一根治性放疗比较,联合放化疗可显著延长患者的中位生存期(14 月:9.3 月);联合放化疗患者和单一根治性放疗患者的 5 年总生存率分别为 27%和 0;接受同期放化疗患者的肿瘤局部复发率和远处转移率均有所下降^[6]。目前,同期放化疗在欧美已成为无法手术的局限性食管癌的标准治疗模式。食管癌 NCCN 指南将同期化放疗作为局部晚期食管癌根治性治疗方法。

同步化放疗治疗食管癌在提高疗效的同时,也增加了许多不良反应^[6]。老年患者由于体质较差,传统的以 5-氟尿嘧啶加顺铂联合方案作为同步化放疗方案对于这部分患者来说,实际运用时往往难以耐受。路平等^[7]研究证明,单药紫杉醇每周方案与 PF 方案(顺铂 30~40 mg/m²;5-氟尿嘧啶 500 mg/m²)相比,在同期化放疗中效果相似,但不良反应明显减轻。紫杉醇是一种细胞周期特异性抗肿瘤药,具有稳定微管和对抗解聚作用,然而长春瑞滨(vinorelbine, NVB)是新一代长春碱类抗肿瘤药物,与紫杉醇作用相反,具有抑制微管聚合的作用。早在 1996 年,欧洲学者 Conroy 等^[8]开始将 VNB 试用于治疗转移性食管癌,单药客观有效率为 7%,中位无进展生存时间(PFS)1.9 月,中位总生存时间(OS)7.8 月。所以我们选用单药长春瑞滨对老年食管癌患者进行同步放化疗并对其疗效及不良反应进

行研究。

参芪扶正注射液是由党参、黄芪两味药物组成的注射液,方中党参能调节脾胃、益气生津;黄芪能升阳举陷、健脾补气、固表利尿。两药性味归经一致,功效基本相同,两者相加,起到君臣相佐、相使的作用。可扶正固本、补脾益气。张燕等^[9]报道,参芪扶正注射液联合化疗可以提高机体免疫系统功能,减轻化疗药物的不良反应,改善化疗患者的生活质量。所以我们在同步放化疗组加入参芪扶正注射液。

为进一步确定联合放化疗方案中的有效放疗剂量,NT-0123 试验^[10]共收治 236 例局部晚期的食管鳞状细胞癌或腺癌患者,采用 DDP + 5-Fu 方案化疗,并随机分组给予 50.4 Gy(1.8 Gy/d,共 28 次)或 64.8 Gy(1.8 Gy/d,共 36 次)的不同剂量放疗。但结果未能证明高剂量放疗可延长患者的生存期或提高生存活率,故我们在设计放疗剂量时应适当降低老年患者的放疗剂量。

本研究的结果显示,CRT 组与 RT 组在基线相似的情况下,RT 组患者的中位生存期为 16.5 月,CRT 组患者的中位生存期为 23.0 月,中位生存期延长 6.5 月;CRT 组患者的有效率(96.67%)明显高于 RT 组(80.00%, $P = 0.044$)。本研究中,由于入组患者的年龄较大,因此,在我们的研究中,CRT 组和 RT 组患者的 3 年生存率分别为 33.33%和 10.00%。本研究结果显示,CRT 组中达到 3 年以上长期生存的患者均完成全部 4 疗程的全身化疗。由此可见,全身化疗对于预防患者局部复发和远处转移有重要作用,这与张汀荣等^[11]的研究结果相类似。

在不良反应方面,与 RT 组比较,CRT 组的Ⅲ级以上血液学毒性发生率增多,但差异无统计学意义,也无治疗相关性死亡情况出现,这可能与参芪扶正注射液的应用有关,降低了同步放化疗的不良反应,使得大部分患者可以完整地完成了 4 周期的化疗。也可能与近年来集落刺激因子、促红素和营养支持治疗的广泛使用有关,也可能与国民寿命的提高及体质的增强有关。两组患者Ⅲ级以上的放射性食管炎和放射性肺炎的发生率无明显差异,与张萍等^[12]报道相同。

本研究结果表明,单药长春瑞滨加参芪扶正注射液同步放疗较单纯放疗治疗老年食管癌有更好的有效率和长期生存率,且不良反应未明显增加。因此,我们推荐对于无法手术的老年食管癌患者,可采用单药长春瑞滨加参芪扶正注射液同步放疗的治疗方法,以期获得更好的疗效和长期生存。

参考文献:

- [1] Chen WQ. Estimation of incidence and mortality in China in 2004-2005[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2009, 31(9): 664-8. [陈万青. 2004-2005 年中国恶性肿瘤发病与死亡的估计[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(9): 664-8.]
- [2] Yin WB, Li YX, Wang LH, *et al.* Manual of radiation oncology treatment [M]. First edition, Beijing: Peking Union Medical College Press, 2009. 106-114. [殷蔚伯, 李晔雄, 王绿化, 等. 肿瘤放射治疗手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009, 106-14.]
- [3] Zhang LJ. Diagnosis and treatment of age-related esophageal cancer [J]. *Zhonghua Lao Nian Duo Qi Guan Ji Bing Za Zhi*, 2005, 4(3): 172-4. [张力建. 老年性食管癌的诊治现状[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2005, 4(3): 172-4.]
- [4] Zhang XL, Wang XP, Zhang DF, *et al.* Study of clinical characteristic and value of radiotherapy for 41 elderly patients with esophageal cancer [J]. *Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2010, 15(3): 239-41. [张新良, 王晓萍, 张道富, 等. 41 例老年食管癌的临床特点和放疗疗效观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(3): 239-41.]
- [5] Han WZ, Li DF, Zhang HW, *et al.* Clinical analysis of 63 cases over the age of 75 elderly patients with esophageal and cardiac surgical treatment [J]. *Zhongguo Min Kang Yi Xue*, 2007, 19(7): 273-4. [韩文周, 李东峰, 张海旺, 等. 63 例 75 岁以上高龄食管贲门癌患者外科治疗的临床分析[J]. *中国民康医学*, 2007, 19(7): 273-4.]
- [6] Cooper JS, Guo MD, Herskovie A, *et al.* Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer; long term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01) [J]. *JAMA*, 1999, 281(17): 1623-7.
- [7] Lu P, Liang QD, Niu HR, *et al.* Radiotherapy weekly paclitaxel with the PF regimen in the treatment of advanced esophageal cancer [J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2007, 16(5): 333-4. [路平, 梁秋冬, 牛红蕊, 等. 放疗同步每周紫杉醇方案与 PF 方案治疗中晚期食管癌疗效比较[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16(5): 333-4.]
- [8] Conroy T, Etienne PL, Adenis A, *et al.* Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(1): 164-70.
- [9] Zhang Y, Guo LL, Zhao SP, *et al.* Effect of Shenqi Fuzheng Injection Combined with Chemotherapy In Treating Colorectal Cancer [J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2010, 3(3): 280-2. [张燕, 郭伶俐, 赵士鹏, 等. 参芪扶正注射液联合手术后化疗治疗结直肠癌疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 3(3): 280-2.]
- [10] Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, *et al.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer; high-dose versus standard-dose radiation therapy [J]. *Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1167-74.
- [11] Zhang TR, Zhao T, Xu X, *et al.* Efficacy and side-effects of docetaxel combined with cisplatin on the treatment of local advanced esophageal cancer with concomitant radiation therapy [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2010, 32(10): 791-4. [张汀荣, 赵韬, 徐昕, 等. 多西紫杉醇联合顺铂同期放疗治疗局部晚期食管癌的疗效及其毒副反应[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(10): 791-4.]
- [12] Zhang P, Xie CY, Wu SX. Concurrent chemoradiation with paclitaxel and platinum for locally advanced esophageal cancer [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2007, 29(10): 773-7. [张萍, 谢聪颖, 吴式琇. 紫杉醇联合铂类与放疗同步治疗局部晚期食管癌的临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(10): 773-7.]

[编辑校对: 周永红]