临床研究 文章编号:0253-3626(2009)08-1108-04

甘氨双唑钠与顺铂对中晚期食管癌放疗增敏的近期疗效比较

任庆兰[1],吴永忠[2],陈晓品[1],李少林[3]

(1. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016; 2. 重庆市肿瘤医院放疗科,重庆 400030;
3. 重庆医科大学基础医学院放射医学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:比较甘氨双唑钠(CMNa)与顺铂(DDP)在食管癌放射治疗(RT)中的增敏作用和副作用。方法:食管癌首程放疗患者 95 例被随机分为 CMNa +RT、DDP +RT 及 RT 组。用药方法:CMNa+RT 组:800 mg/m² 生理盐水 100 ml 静滴,30 min 内输完,1 h 内行放疗。每周一、三、五,至放疗(照射剂量:65 ~ 74 Gy)结束。DDP+RT 组:10 mg⁺ 生理盐水 250 ml 静滴,每周一、四,至放疗结束。结果:CMNa+RT 组和 DDP+RT 组的完全缓解率较 RT 组明显升高($P<0.05$),CMNa 和 DDP 增敏作用比较差异无统计学意义($P>0.05$)。CMNa 组的毒副反应发生率明显低于 DDP 组。结论:CMNa 和 DDP 对食管癌均具有放疗增敏作用,两者无明显差异,而 CMNa 组副作用少,其远期疗效有待进一步研究。

【关键词】甘氨双唑钠;顺铂;食管癌;放射治疗

【中国图书分类法分类号】R737.31 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-03-24

Comparison between DDP and CMNa in radiosensitivity enhancement for patients with intermediate and advanced esophageal carcinoma

REN Qing-lan, et al

(*Department of Oncology, the First Affiliated Hospotal, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To compare radiosensitivity enhancement between DDP(Cisplatin) and CMNa(Sodium Glycididazole) in patients with intermediate and advanced esophageal carcinoma. *Methods*: 95 patients with esophageal carcinoma were randomized into three groups. There were 33 cases in RT (Radiation Treatment) group. There were 30 cases in CMNa +RT group, administrated with CMNa 800 mg/m², every Monday, Wesday, and Friday. The regimen was repeated every week till the end of the radiotherapy (DT:65 ~ 74 Gy). There were 32 cases in DDP+ RT group, administrated with DDP 10mg, d1.4. The regimen was repeated every week till the end of the radiotherapy. *Results*: CMNa and DDP could enhance the radiosensitivity to advanced esophageal carcinoma. The radiosensitivity enhancement of two groups were similar ($P>0.05$). The side-effect in DDP group was more severe than in CMNa + RT group. *Conclusion*: There is no significant difference in radiosensitivity in two groups, but CMNa + RT regimen was more tolerable than DDP+ RT regimen. The long term effect needs further study.

【Key words】CMNa; DDP; Esophageal carcinoma; Radiotherapy

食管癌是我国常见的恶性肿瘤。我科 2005 年 7 月至 2008 年 1 月期间收治中晚期食管癌患者在放射治疗过程中采用甘氨双唑钠或顺铂增敏,将其与单纯放疗组进行随机对照研究,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

病例来源系我科住院并且经病理确诊的 95 例食管癌患者,均为各种原因不能外科手术治疗的中晚期患者,行首程放射治疗,均有原发灶和颈部转移灶有可测量的观察指标。其中男性 68 例,女性 27 例,中位年龄 65 岁(55 ~ 75 岁)。病理类型 90 例为鳞癌,5 例为腺癌。临床分期:Ⅲ期 66 例,Ⅳ期 29 例。Karnofsky 评分≥70 分,预计生存期 >3 个月。全部均为初治病例,治疗前血象和心、肝、肾功能及心电图检查正常。入组病例按性别、年龄、临床分期及体表面积和身体状态评分等随机分为 3 组,相关资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 实验分组

95 例食管癌患者随机分入单纯放疗组(RT)、甘氨双唑钠 + 放疗组(CMNa+RT)及顺铂 + 放疗组(DDP+RT)。具体分

作者介绍:任庆兰(1972-),女,主治医师,博士,
研究方向:肿瘤辐射增敏。

组见表 1。

1.3 治疗方法

CMNa+RT 组：CMNa(广州莱泰制药有限公司生产)按 800 mg/m² 加入生理盐水 100 ml 30 min 内静滴，1 h 内放疗。每周一、三、五用药，持续至放疗结束。DDP+RT 组：DDP 20 mg，每周一、四给药，持续至放疗结束。RT 组单纯常规放疗。三组均在模拟机下定位，采用高能 X 线三野照射，照射剂量为 1.8 ~ 2 Gy/F，5 F/ W，肿瘤照射总量为 65 ~ 74 Gy。照射范围：原发病灶及区域淋巴结引流区。放疗过程中，2 周校正放射野 1 次。2 组治疗过程中处理相应毒副反应，定期查血常规、肝肾功能、心电图等。

1.4 疗效及治疗副反应评价

每周食管吞钡摄片检查，纪录肿瘤大小。锁骨上淋巴结大小通过体检记录配合 B 超检查评估。放疗前后常规食管 CT 检查。放疗结束时按 WHO 治疗恶性肿瘤评定标准判断疗效。完全缓解(CR)：肿块完全消失，时间持续≥1 个月；部分缓解(PR)：肿块缩小≥50%，时间持续≥1 个月；稳定(SD)：肿块缩小<50%，或增大未超过 25%，无新病变出现；进展(PD)：1 个或多个病变增大≥25%，或出现新病变。总有效率 =(CR+PR)/ 病例数 × 100%，临床受益率 =(CR+PR+SD)/ 病例数 × 100%。

放射增敏比(SER)定义为单用放射治疗达 CR(或 PR)时的剂量与加用 CMNa 或 DDP 达 CR(或 PR 时)的剂量(均数)之比。毒副反应按 WHO 分级标准分为 Ⅰ ~ Ⅳ级。

1.5 统计学处理

SPSS10.0 统计软件，计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用 t 检验。

2 结 果

2.1 近期疗效比较

2.1.1 食管原发灶病变疗效 RT 组 33 例中，CR10 例，PR13 例，SD6 例，CR 率 30.3%，总有效率(CR+PR)69.7%，临床受益率(CR+PR+SD)87.9%；CMNa+RT 组 30 例中，CR16 例，PR8 例，SD4 例，CR 率 53.3%，总有效率(CR+PR)80.0%，临床受益率(CR+PR+SD)93.3%； DDP+RT 组 32 例中，CR15 例，PR10 例，SD4 例，CR 率 46.9%，总有效率 78.1%，临床受益率 90.6%。由以上数据可见 CMNa+RT 组和 DDP+RT 组的 CR 率明显高于单纯放疗组，差异具有统计学意义(P<0.05)，而单纯放疗组的总有效率及临床受益率虽低于 DDP+RT 和 CMNa+RT 组，但差异无统计学意义(P > 0.05)。CMNa+RT 组的 CR率、总有效率和临床受益率都比 DDP+RT 组稍高，经统计学处理，差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 2。

2.1.2 锁骨上淋巴结消退情况 RT 组有 26 例锁骨上淋巴结转移病例中，CR9 例，PR12 例，SD2 例，CR 率 34.6%，总有效率(CR+PR)80.8%，临床受益率(CR+PR+SD)88.5%；CMNa+RT 组 24 例中，CR14 例，PR6 例，SD2 例，CR 率 58.3%，总有效率(CR+PR)83.3%，临床受益率(CR+PR+SD)91.7%； DDP+RT 组 25 例中，CR13 例，PR7 例，SD3 例，CR 率 52%，总有效率 80%，临床受益率 92%。由以上数据可见 CMNa+RT 组和 DDP+RT 组的 CR 率明显高于单纯放疗组，差异具有统计学意义(P<0.05)，而单纯放疗组的总有效率及临床受益率低于 DDP+RT 和 CMNa+RT 组，但差异无统计学意义(P > 0.05)。CMNa+RT 组的 CR 率、总有效率和临床受益率都比 DDP+RT 组稍高，经统计学处理，差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 3。

2.2 放射增敏比比较

RT 组、CMNa+RT 组和 DDP+RT 组 3 组原发病灶达到 CR 时所需照射中位剂量分别为 6 400 cGy、5 400 cGy 和 5 600 cGy，CMNa 的放射增敏比为

表 1 实验分组资料

分组	例数	颈部淋巴结转移例数	体表面积	Karnofsky 评分	年龄	性别		临床分期		组织病理类型	
						男	女	Ⅲ	Ⅳ	鳞癌	腺癌
RT	33	26	1.45 ~ 1.74	90 ~ 70	55 ~ 72	27	6	23	10	31	2
CMNa+RT	30	24	1.47 ~ 1.73	90 ~ 70	57 ~ 74	25	5	21	9	29	1
DDP+RT	32	25	1.45 ~ 1.76	90 ~ 70	56 ~ 75	26	6	22	10	30	2

表 2 食管原发病灶情况比较

分组	例数(n)	CR	PR	SD	PD	CR(%)	CR+PR(%)	CR+PR+SD(%)
RT	33	10	13	6	4	30.3	69.7	87.9
CMNa+RT	30	16	8	4	2	53.3[a]	80.0[b]	93.3[b]
DDP+RT	32	15	10	4	3	46.9[ac]	78.1[bc]	90.6[bc]

1.19,DDP 为 1.14。锁骨上转移灶达到 CR 时所需照射中位剂量分别为 6 500 cGy、5 400 cGy 和 5 500 cGy,CMNa 的放射增敏比为 1.20,DDP 为 1.18。见表 4。

2.3 毒副反应比较

RT 组 33 例中出现放射性食管炎 28 例(85%),白细胞下降为 20 例(61%),血小板下降 8 例(24%),血红蛋白下降 12 例(36%),恶心呕吐为 12 例(36%),皮炎为 13 例(39%)。CMNa +RT 组 30 例中出现放射性食管炎 26 例(87%),白细胞下降为 18 例(60%),血小板下降 7 例(23%),血红蛋白下降 10 例(33%),恶心呕吐为 13 例(43%),皮炎为 12 例(40%)。DDP+RT 组 32 例中出现放射性食管炎 29 例(91%),白细胞下降为 30 例(94%),血小板下降 12 例(38%),血红蛋白下降 14 例(44%),恶心呕吐为 24 例(75%),皮炎为 19 例(59%)。CMNa +RT 组出现皮肤瘙痒 2 例,未作特殊处理 1 周内自行缓解。DDP+RT 组中 3 例出现镜下血尿,放疗结束后自行缓解,2 例出现轻度肝功能损害,经保肝治疗后好转。RT 和 CMNa +RT 组副反应无明显差别,而 DDP+RT 组副反应较前两组明显增加,尤其是放射性食管炎、白细胞下降及胃肠道反应的发生率。3 组无治疗相关性死亡发生。见表 5。

3 讨 论

食管癌是我国常见的恶性肿瘤,手术治疗结合放化疗是主要的治疗手段。对失去手术机会的中晚期食管癌患者,常规分割放射治疗的 5 年生存率约为 8%~16%。据文献报道局部未控和复发是食管癌患者放疗失败其主要原因[1],而肿瘤细胞中存在 10%~50%的乏氧细胞,它们对射线具有抗拒作用,也是肿瘤复发和转移的原因之一。

甘氨双唑钠(CMNa)是 5-硝基咪唑类亲电子化合物,是目前国内外正式在临床上使用的高效低毒的放疗增敏剂。CMNa 能选择性增强放射线对乏氧

表 3 淋巴结消退情况比较

分组	例数(n)	CR	PR	SD	PD	CR(%)	CR+PR(%)	CR+PR+SD(%)
RT	26	9	12	2	3	34.6	80.8	88.5
CMNa+RT	24	14	6	2	2	58.3a	83.3b	91.7b
DDP+RT	25	13	7	3	2	52.0ac	80.0bc	92.0bc

a: 和 RT 组比较, $P<0.05$; b: 和 RT 组比较,$P>0.05$; c: 和 CMNa+RT 组比较, $P>0.05$

表 4 放射增敏比比较

照射部位	组别	达 CR 例数	中位剂量(cGy)	SER
原发病灶	RT	10	6400	
	CMNa+RT	16	5400	1.19
	DDP+RT	15	5600	1.14
锁骨上转移灶	RT	9	6500	
	CMNa+RT	14	5400	1.20
DDP+RT	13	5500	1.18	

表 5 毒副反应比较例(%)

	RT 组	例数(%)		CMNa+RT	例数(%)		DDP+RT	例数(%)	
毒副反应	Ⅰ~Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ~Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ~Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
白细胞下降	15(75)	4(20)	1(5)	14(78)	3(17)	1(5)	15(50)	10(33)	5(17)
血小板下降	7(88)	1(12)	0	6(86)	1(14)	0	10(83)	2(17)	0
血红蛋白下降	10(83)	2(17)	0	9(90)	1(10)	0	12(86)	2(14)	0
恶心、呕吐	11(92)	1(8)	0	11(85)	2(15)	0	20(83)	4(17)	0
皮炎	10(77)	3(23)	0	10(83)	2(17)	0	14(74)	4(21)	1(5)
食管炎	24(86)	4(14)	0	23(88)	3(12)	0	24(83)	5(17)	0

细胞 DNA 双链的损伤,从而在分子水平提高肿瘤乏氧细胞对辐射的敏感性,有效杀灭肿瘤乏氧细胞。该药对正常组织无放射增敏效应,在组织内无蓄积,不增加对正常组织的毒性。在本研究中我们观察到放疗过程用 CMNa 增敏后能使食管原发病灶的完全缓解率由单纯放疗的 30.3% 提高至 53.3%,淋巴结完全消退缓解率由 34.6% 提高至 58.3%,其放射增敏比分别达到 1.19 和 1.20,但总有效率和临床受益率与放疗组比较无显著差异。通过对患者外周血象、放射性食管炎及胃肠道反应等毒副反应的观察,未发现 CMNa 会增加放疗副反应的发生率。

顺铂(DDP)是细胞周期非特异性药物。本研究中使用顺铂增敏,在一定程度上可理解为放化疗同步治疗。顺铂与射线作用于肿瘤细胞的不同亚群,同时能干扰细胞周期进程,使肿瘤细胞周期同步化,可使更多的 G_0 期细胞进入增殖周期,有利于放射治疗[2]。它还可缩小肿瘤体积改善肿瘤的微环境和氧合状态,从而达到辐射增敏的作用。由于临床很多患者不能耐受常规剂量顺铂与放疗同步治疗,所以使用小剂量顺铂增敏。已有实验证明顺铂放射增敏对宫颈癌[3,4]、头颈部肿瘤[5]及肺癌等[6]有效。我们观察到放疗过程用 DDP 增敏后能使食管原发病灶的完全缓解率由单纯放疗的 30.3% 提高至 46.9%,淋巴结完全消退缓解率由 34.6% 提高至 52%,其放射增敏比分别达到 1.14 和 1.18,但总有效率和临床受益率与放疗组比较无显著差异。通过对患者外周血象、放射性食管炎及胃肠道反应等毒副反应的观察,发现 DDP 能显著增加放疗副反应,尤其是放射性食管炎、白细胞下降及胃肠道反应的发生率。

本临床试验中我们比较了 CMNa 与 DDP 对中晚期食管癌的放射增敏作用。实验结果说明两者都具有放射增敏作用。通过 CR 率、总有效率、临床受益率和 SER 等指标说明 CMNa 增敏效果似乎更强,但经统计学处理并未发现 2 组间有显著差异。但有一点是肯定的,DDP 组会明显增加放疗副反应,导致患者身体状态下降,而 CMNa 增敏更安全有效。CMNa 与 DDP 增敏效果的比较还需更广泛应用后加以验证,两者的远期疗效也有待进一步随访观察。

参 考 文 献

[1] 殷蔚伯.食管癌的放射治疗进展[J].实用肿瘤杂志,2006,20(2):99-102.

[2] Asaka-Amano Y,Takiquchi Y,Yatomi M,et al. Effect of treatment schedule on the interaction of cisplatin and radiation in human lung cancer cells[J]. Radiat Res,2007,167(6):637-644.

[3] 焦桂青,杨晓峰. 顺铂联合放疗治疗晚期子宫颈癌的临床分析[J]. 河北北方学院(医学版),2007,24(5):23-25.

[4] Huang H,Huang S Y,Chen T T,et al. Cisplatin restores P53 function and enchances the radiosensitivity in HPV16 E6 containing SiHa cells [J]. J cell Biochem,2004,91(4):756-765.

[5] Munshi A,Pandey K C,Susheela S P. Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers : a phase Ⅱ trial[J]. Radiother Oncol,2006,78(1):109-110.

[6] 廖小方,郑勤红,何慧娟,等. 每日低剂量顺铂同步放疗非小细胞肺癌临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2006,15(3): 232-233.

(责任编辑:冉明会)

读者·编者·作者

作者书写中图分类号须知

为便于论文分类索引,本刊设中国图书分类法分类号。按《中国图书馆分类法》(第 4 版)标注,一般只标注 1 个即可,若一篇论文涉及多个学科,主分类号之后还可以标注 1~3 个相关学科的分类号。论文分类号放在中文关键词的下方,单独起行,不需标注英文分类号。

本刊编辑部