

## γ-刀与卡莫氟联合治疗食管癌的临床研究

李 劲, 吴天机

**摘要:** 目的 观察伽玛刀治疗同时口服卡莫氟(HCFU)治疗食管癌的近期疗效及放射增敏价值。方法 2004年3月至2005年3月,对91例食管癌病人随机分为伽玛刀治疗的对照组43例和卡莫氟联合伽玛刀治疗的治疗组48例。对照组应用50%剂量曲线包绕计划靶区,靶区周边剂量为每次2.5~2.8Gy,4次/wk,共12~14次。治疗组:于放疗前1wk应用卡莫氟200mg,3次/d,应用1wk无化疗反应,开始γ-刀放疗,方法同对照组。放疗结束,停用卡莫氟。结果 对照组和治疗组局部控制率分别为86.0%、95.8%,两组有显著差异( $P<0.05$ )。治疗组不良反应高于对照组,但无显著性差异( $P>0.05$ )。结论 伽玛刀治疗同时口服卡莫氟有一定放射增敏作用,取得了满意的近期疗效。

**关键词:** 食管癌; 卡莫氟; 伽玛刀; 治疗

**中图分类号:** R735.1 **文献标识码:** A

### Clinical study of HCFU combined with γ-knife in esophagus carcinoma LI Jin, WU Tian-ji

(Department of Oncology, the people's Hospital of Yangjiang City, Guangdong Province, 529500 China)

**Abstract: Objective** To observe the shortterm curative effects and enhancing radiosensitivity value of radiotherapy combined with HCFU in treating esophagus carcinoma. **Methods** 91 patients with esophagus carcinoma were treated from March, 2004 to March, 2005. They were divided into two groups randomly. There were 43 patients in γ-knife group and 48 patients in HCFU combined with γ-knife group. Two groups were treated with the same methods of γ-knife, the planning target was surrounded by 50% isodose curve, and the peripheral irradiation doses of the clinical planning target ranged from 2.5Gy to 2.8Gy each time, four time a week, for 12~14 times totally. The HCFU combined with γ-knife group took HCFU tid. from one week before treatment till end. **Results** The 6 months total control rates in γ-knife group was 86.0%, HCFU combined with γ-knife group was 95.8%. There were a significant difference between the two groups ( $P<0.05$ ). The side-effect of two groups was lightly, and there were not significant difference between the two groups. **Conclusions** HCFU combined with γ-knife could increase radiosensitivity and show a better shortterm curative effects.

**Key words:** Esophagus carcinoma; HCFU; γ-knife; treatment

食管癌放射治疗后5年生存率约为10%<sup>[1]</sup>,治疗失败的主要原因是局部未控和远处转移<sup>[2]</sup>。为提高疗效,我中心从2004年3月开始应用γ-刀与卡莫氟联合的方法治疗食管癌,治疗组疗效显著优于对照组,故加以总结。

**1.1 对象** 91例均为初治病人,拒绝手术治疗,经食管造影、食道镜、活检确诊为食管癌,影像学无远处转移,无穿孔征象,病变长度≤7cm,除外溃疡型食管癌,年龄≤75岁,卡氏评分≥70,病人血常规、肝肾和心肺功能正常,无放、化疗禁忌症。

### 1 对象和方法

表1 两组病例临床资料比较 (n=91)

Table 1 Comparison of clinical data in two groups(n=91)

组别	性别		年龄		卡氏评分		病理类型		病变部位			病变长度(cm)		
	男	女	范围	中位值	范围	中位值	鳞癌	腺癌	颈段	胸上段	胸中段	胸下段	3~5	5.1~7.0
治疗组	27	21	46~72	58	75~95	85	46	2	3	19	21	5	22	26
对照组	25	18	45~70	57	75~95	85	42	1	2	17	20	4	20	23

收稿日期: 2006-01-08; 修回日期: 2006-02-18

作者单位: 广东省阳江市人民医院 肿瘤科, 广东 阳江 529500

作者简介: 李劲(1964-), 男(汉族), 广东省阳江市人, 大学本科学历, 学士学位, 主治医师, 科主任。主要研究方向: 肿瘤的诊治。

## 1.2 方法

1.2.1 分组 采用信封法随机分为对照组 43 例, 治疗组 48 例。两组临床资料相近 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

1.2.2 治疗 对照组: 应用 LUNA™-260 伽玛射线立体定向回转聚焦放疗机, 肿瘤边缘以 50% 剂量曲线包绕, DT2.5Gy~2.8Gy, 4 次/wk (周一、二、四、五), 总量 32~35Gy, 分 12~14 次/2.5~3wk; 治疗组: 于放疗前 1wk 应用卡莫氟 200mg, 3 次/d, 连续应用, 3 次/d, 应用 1wk 无化疗反应, 开始  $\gamma$ -刀放疗, 方法同单放组, 放疗结束, 停药卡莫氟。

1.2.3 观察指标 完全缓解 (CR): X 线钡餐所示粘膜基本恢复正常或稍增粗。食管钡餐造影充盈片示食管边缘光滑, 钡剂通过顺利, 但管壁稍显强直, 管腔无狭窄或稍显狭窄, 病变上部最宽处横径与病变最狭窄处横径之比小于或等于 1.5。部分缓解 (PR): 食管钡餐片示食管无明显扭曲或成角、无明显溃疡、钡剂通过顺利, 但边缘欠光滑, 有小的

充盈缺损和 (或) 小龛影, 或边缘虽然光滑, 但管腔有明显狭窄, 病变上部最宽处与病变最狭窄处横径之比大于 1.5。无缓解 (NR): 食管钡餐片示病变仍有残留或看不出病变有明显好转, 仍有明显充盈缺损及龛影或狭窄加重。

1.2.4 毒副反应 按 WHO 标准分 0~4 级, 随时观察记录消化道反应情况, 定期检查血常规、肝肾功能、心电图。

1.2.5 随访 全部病例随访至 2005 年 9 月, 随访率 100%。

## 2 结果

2.1 疗效 治疗组的近期疗效明显优于对照组 ( $\chi^2=2.71, P<0.05$ ), 详见表 2。

2.2 毒副反应 造血系统反应、气管反应及食管炎的发生率, 治疗组高于对照组, 但无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 两组之间三种不良反应比较,  $\chi^2$  值分别为 2.08, 1.10, 0.04,  $P$  值均  $>0.05$ , 详见表 3。

表 2 6mo 后两组病例疗效比较 (n=91)

Table 2 Comparison of efficacy after 6 months in two groups (n=91)

组别	例数	完全缓解 例数 (%)	部分缓解 例数 (%)	无缓解 例数 (%)	总缓解率 例数 (%)
治疗组	48	18 (37.5)	28 (58.3)	2 (4.2)	46 (95.8)
对照组	43	14 (32.6)	23 (53.5)	6 (13.0)	37 (86.0)

表 3 两组病人的毒副反应比较 (%) (n=91)

Table 3 Comparison of adverse reaction in two groups (%) (n=91)

组别	例数	白细胞下降				气管反应				急性放射性食管炎			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
治疗组	48	16	9	4	0	7	5	3	0	24	10	4	0
对照组	43	18	11	3	0	9	6	3	0	22	9	6	0

## 3 讨论

食道癌治疗大致分为外科治疗、放疗、化疗和免疫治疗, 临床实践证明, 每种方法都有一定的优缺点。放疗、外科治疗对于全身扩散无能为力, 化疗和免疫治疗对肿瘤中心部分供血不足的乏氧细胞作用差。大量的研究和临床实践证明, 采用综合治疗是提高疗效的最佳途径<sup>[3]</sup>。

近年来, 化疗和放疗联合应用治疗食管癌显示可以明显提高生存率。其最大优点在于早期阶段给予肿瘤较大冲击, 不仅作用于局部还是作用于全身。因此, 比较外科手术、放疗、化疗与放化疗联合对食管癌的疗效已成为研究热点<sup>[4]</sup>。

LUNA™-260 伽玛射线立体定向回转聚焦放疗机, 综合了直线加速器和其它类型伽玛刀的优越性, 即机械主体为开放式 C 形臂结构, 与治疗床旋转运动配合, 借鉴加速器或 X-刀具有可选择射束入射回

转区域的优点, 42 枚钴源单排扇形面排布, 源体和准直体设计为扇形体, 治疗头可实现在病人的左右侧拉弧照射, 最大限度地避免正常组织受到不必要的照射, 更加有效的保护正常组织。应用伽玛刀治疗食管癌, 首先经过 CT 精确定位, 确定食道病变的范围和邻近器官的关系, 然后利用三维治疗计划系统软件 (TPS), 对相关的体表、靶区、敏感组织等相关结构进行重建, 对食道癌病人均采用 4 或 5 号准直器布靶, 使肿瘤边界获得相适形的高剂量曲线。再优化、分割病变和邻近重要组织器官间的剂量分布。其特点定位准确, 高剂量、高疗效、低损伤。

本研究结果显示, 单放组食道癌总缓解率为 86.0%, 综合治疗组总缓解率为 95.8%, 两组之间差异显著 ( $P<0.05$ ), 这可能与放疗同时口服卡莫氟化疗达到两种治疗效应, 而起到直接叠加甚至协同增

效作用, 增加局部肿瘤控制率。卡莫氟<sup>[5]</sup>是直接水解释放的氟脲嘧啶衍生物, 它们在胃肠道迅速吸收后, 在体内缓慢释放5-Fu而发挥疗效。具有抗瘤谱广, 化疗指数高, 使用方便, 非肝脏代谢依赖, 骨髓抑制及胃肠反应较轻, 对消化道肿瘤疗效确切等特点。卡莫氟于放疗1wk前口服, 可达到诱导化疗作用, 预先有效的杀灭抗放射的肿瘤细胞和化疗敏感细胞, 使细胞周期再分布, 同时可使瘤体缩小, 改善血供再充氧使G<sub>0</sub>期细胞进入增殖周期, 增加化疗敏感性, 提高治疗效应。本研究结果进一步显示, 治疗组白细胞下降、气管反应及食道反应高于对照组, 但无显著性差异 ( $P>0.05$ ), 都在药物预防和减轻范围, 病人均可耐受。

综上所述, 应用 $\gamma$ -刀与卡莫氟联合治疗食道癌

近期疗效明显提高, 虽然毒副作用增加但在耐受范围之内, 至于其远期疗效有待进一步观察。

#### 参考文献:

- [1] 盛晓芳, 梅步铎, 柴明礼, 等. 后程加速超分割放疗中胸段食管癌临床III期实验[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1998, 7(2): 86-87.
- [2] 肖宝荣, 李瑞卿, 张光明, 等. 食管癌体外后程加速超分割放疗加腔内微波热疗的临床研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2002, 14(3): 177-178.
- [3] A lber t sson M, Chemo radio therapy of esophageal cancer[J]. A cta O nco l, 2002, 41(2): 118-123.
- [4] Geh J I, The use of chemo radio therapy in oesophageal cancer[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(2): 300-313.
- [5] 罗兴喜. 氟尿嘧啶类抗癌药物新发展[J]. 岭南现代外科, 2004, 4(4): 299-301.

(上接第40页)

此要求的细胞, 我们拟对该株细胞中四环素调控下调亡素基因的表达作进一步研究。

目前, 原发性肝癌仍是临床工作的一大难题, 尚无有效的治疗方法。在本研究中, 我们利用Rev Tet-Off系统, 在人肝癌细胞HepG2中建立了可经四环素调控表达凋亡素基因的基因治疗体系, 为凋亡素在原发性肝癌临床基因治疗中的应用提供了有意义的实验基础。

#### 参考文献:

- [1] Paulus W, Baur I, Boyce FM, et al. Self-contained, tetracycline-regulated retroviral vector system for gene delivery to mammalian cells[J]. J Virol, 1996, 70(1): 62-67.
- [2] 顾红祥, 朱惠明, 蔡筱彦. 可经四环素调控表达凋亡素基因的逆转录病毒载体的构建[J]. 广东医学, 2003, 24(7): 338-339.
- [3] 奥斯特伯, 金斯顿著, 颜子颖, 王海林. 精编分子生物学实验指南[M]. 北京: 科学出版社, 1998. 1: 317-319.

- [4] Danen-Van Oorschot AA, Zhang Y, Erkeland SJ, et al. The effect of Bcl-2 on Apoptin in 'normal' vs transformed human cells[J]. Leukemia. 1999, 13(1): 75-77.
- [5] Noteborn MH. Chicken anemia virus induced apoptosis: underlying molecular mechanisms[J]. Vet Microbiol, 2004, 98(2): 89-94.
- [6] Zhang YH, Abrahams PJ, van der Eb AJ, et al. The viral protein Apoptin induces apoptosis in UV-C-irradiated cells from individuals with various hereditary cancer-prone syndromes[J]. Cancer Res, 1999, 59(12):3010-3015.
- [7] Noteborn MH. Apoptin acts as a tumor-specific killer: potentials for an anti-tumor therapy[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2005, 51(1): 49-60.
- [8] 孙晗笑, 陆大祥, 刘飞鹏. 转基因技术理论与应用[M]. 河南医科大学出版社, 2000. 1: 200-204.
- [9] Gossen M, Freundlieb S, Bender G, et al. Transcriptional activation by tetracyclines in mammalian cells[J]. Science, 1995, 268(5218): 1766-1769.