

- J Allergy Clin Immunol Pract, 2017,5(3):649-659.
- [16] WANG S, PAN Y, ZHANG Z. Relationship between 25-hydroxyvitamin D levels and inflammatory factors in children with asthma attack[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 4743-4748.
- [17] JIANG YJ. Correlation between the pathogenesis of bronchial asthma and serum expressions of IL-4, IL-12, IL-37 and 25-(OH)D [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(3): 889-894.
- [18] QIU YY, ZHOU XY, QIAN XF, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 reduces mouse airway inflammation of neutrophilic asthma by transcriptional modulation of interleukin-17A [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(12): 5411-5421.
- [19] MOHAMED NA, ABDEL-REHIM AS. Influence of vitamin D receptor gene FokI and ApaI polymorphisms on glucocorticoid response in patients with asthma [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(4): 556-563.
- [20] RODRIGUES SIMOUES TM, SILVA RDA, BIANCO B, et al. Vitamin D levels, frequency of vitamin D receptor gene polymorphisms, and associations with overweight and asthma in Brazilian schoolchildren [J]. Ann Nutr Metab, 2019, 75(4): 238-245.
- (收稿日期: 2020-05-09, 修回日期: 2020-07-18)

引用本文: 刘伟, 周银银. 奈达铂+紫杉醇化疗联合胸腹两切口食管切除术治疗食管鳞癌40例的疗效[J]. 安徽医药, 2022, 26(3): 568-571. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.035.

◇临床医学◇



奈达铂+紫杉醇化疗联合胸腹两切口食管切除术治疗食管鳞癌40例的疗效

刘伟¹, 周银银²

作者单位:¹枣阳市第一人民医院心胸外科, 湖北 枣阳 441200;

²枣阳市妇幼保健院手术室, 湖北 枣阳 441200

摘要: **目的** 探究奈达铂+紫杉醇新辅助化疗联合胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术对食管鳞癌病人疗效的影响。**方法** 抽签选取2014年2月至2016年3月枣阳市第一人民医院收治的食管鳞癌病人80例, 根据治疗方式不同分为观察组与对照组, 各40例。两组手术方式相同, 对照组直接行胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术, 观察组在术前采用奈达铂+紫杉醇新辅助化疗, 对比两组病人手术相关指标、临床疗效、并发症发生情况及3年随访情况。**结果** 观察组客观缓解率90.00%显著高于对照组70.00% ($P<0.05$); 观察组手术时间明显长于对照组 ($P<0.05$), 两组病人术中出血量、ICU停留时间、住院时间与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组病人总并发症发生率22.50%明显低于对照组45.00% ($P<0.05$); 观察组远处转移率显著低于对照组 ($P<0.05$), 两组局部复发率、局部复发并远处转移率及3年生存率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 奈达铂+紫杉醇新辅助化疗联合胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术对食管鳞癌可明显提高临床疗效, 促进术后恢复, 抑制复发与转移, 提高远期生存率。

关键词: 食管肿瘤; 癌, 鳞状细胞; 奈达铂; 紫杉醇; 食管切除术; 化学疗法, 辅助

Effect of nedaplatin+paclitaxel neoadjuvant chemotherapy combined with two-thoracoabdominal-incision resection of esophageal squamous cell carcinoma in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A report of 40 cases

LIU Wei¹, ZHOU Yinyin²

*Author Affiliations:*¹Department of Cardiothoracic Surgery, The First People's Hospital of Zaoyang, Zaoyang, Hubei 441200, China;²Operating Room, Maternal and Child Health Hospital of Zaoyang, Zaoyang, Hubei 441200, China.

Abstract: **Objective** To investigate the effects of nedaplatin+paclitaxel chemotherapy combined with resection of upper and middle esophageal squamous cell carcinoma via two thoracoabdominal incisions on the efficacy of the disease. **Methods** Eighty patients with esophageal squamous cell carcinoma treated in Zaoyang First People's Hospital from February 2014 to March 2016 were selected by lots, and they were assigned into observation group ($n=40$) and control group ($n=40$) according to different treatment schemes. The two groups had the same surgical options; the control group underwent direct resection of upper and middle esophageal squamous cell carcinoma via two thoracoabdominal incisions, while the observation group received neoadjuvant chemotherapy of nedaplatin+paclitaxel before surgery. Related surgical indicators, clinical efficacy, complications and 3-year follow-up were compared between the two

groups. **Results** The objective response rate of the observation group was significantly higher than the control group (90.00% vs. 70.00%; $P < 0.05$). The operation time of the observation group was significantly longer than that of the control group ($P < 0.05$), while there were no significant differences in intraoperative blood loss, ICU stay time and hospitalization time between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of total complications in the observation group was lower than that in the control group (22.50% vs. 45.00%; $P < 0.05$). The distant metastasis rate of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in local recurrence rate, local recurrence and distant metastasis rate and 3-year survival rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Nedaplatin+paclitaxel neoadjuvant chemotherapy combined with resection of upper and middle esophageal squamous cell carcinoma via two thoracoabdominal incisions can significantly improve the clinical efficacy, promote postoperative recovery, inhibit recurrence and metastasis, and improve long-term survival rate.

Key words: Esophageal neoplasms; Carcinoma, squamous cell; Nedaplatin; Paclitaxel; Esophagectomy; Chemotherapy, adjuvant

食管鳞癌为食管上皮恶性肿瘤,发病率与病死率较高,相关数据显示^[1],5年生存率仅为10%。食管鳞癌以手术治疗为主,单纯手术5年生存率约为60%,但易发生局部复发与转移,ⅡB期、Ⅲ期5年生存率仅为20%^[2]。可见,单纯手术治疗效果不理想。近年来,术前新辅助化疗治疗局部食管癌的效果已得到临床实践证实,术前放化疗联合手术的治疗模式引起临床学者广泛关注。有报道指出,手术切除治疗食管癌前进行放疗与化疗可有效杀死癌细胞,改善预后^[3]。本研究食管鳞癌病人采用奈达铂+紫杉醇新辅助化疗联合胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术治疗与单纯手术治疗比较,现将具体情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 抽签选取2014年2月至2016年3月枣阳市第一人民医院收治的食管鳞癌病人80例,根据治疗方式不同将病人分为观察组与对照组,每组40例。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合食管鳞癌诊断标准^[4],且经病理学证实为鳞状细胞癌,声带无麻痹症状;②能够耐受化疗及手术治疗;③无锁骨上淋巴结转移、远处转移;④血常规、生化指标显示正常;⑤既往1个月内未接受试验药物之外的其他抗肿瘤药物治疗;⑥入选病人均知晓本研究详情并自愿参与。

排除标准:①对本研究化疗药物过敏;②依从性差,不能主动配合治疗;③存在凝血功能障碍;④心肺肝肾等脏器功能较差,无法耐受化疗;⑤有活动性食管出血、合并严重急性感染或化脓性感染。

1.3 方法 对照组直接行胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术,采取全身麻醉,取左侧卧位,于右第5肋间后外侧做切口,切断奇静脉弓,探查病变位于食管中上段,游离癌肿,游离胸段食管至胸膜顶,清扫全纵隔淋巴结,扩大食管裂孔约4指宽,于贲门处

离断食管;转换体位,经上腹部正中切口,游离全胃,避免损伤胃右及胃网膜右血管,清扫腹部淋巴结,胃左动脉旁及其相关淋巴结达D2程度,放置腹腔引流管,自贲门口塞入吻合器主机,将胃经食管裂孔上提与食管近端在胸膜顶行端侧机械吻合。食管床无活动性出血后使用纱布填塞食管床。胸腔放闭式引流管,逐层关闭右胸和上腹部切口;术后密切进行心电监护与生命体征监测,观察引流情况。

观察组术前给予奈达铂+紫杉醇新辅助化疗,奈达铂(南京先声东元制药有限公司,批号H20064295,批次20130517,规格:10 mg)80~100 mg/m²静脉滴注,注射用紫杉醇(海口市制药厂有限公司,批号H20030884,批次20120904,规格:5 mL:30 mg)150~175 mg/m²静脉滴注。采用标准放化疗方案,计算机定位设计,6~8 MeV单光子直线加速器中心照射,总剂量64 Gy/32 f/6~7周。化疗结束后再行根治性手术切除。

1.4 观察指标 ①手术相关指标:记录两组手术时间、术中出血量、ICU停留时间、住院时间。②记录两组并发症发生情况。③对两组实施3年随访,统计复发、远处转移及生存率。

1.5 临床疗效 参照RECIST 1.1版评价近期临床疗效^[5],完全缓解(CR):CT或食管吞钡检查肿瘤征象消失,食管边缘光滑,管壁可稍显强直,管腔无明显狭窄,黏膜基本恢复正常或增粗;部分缓解(PR):检查显示病变消失超过50%,未向腔外溃疡,钡剂通过顺利,但边缘欠光滑,或边缘虽光滑,但管腔存在明显狭窄;疾病稳定(SD):病变消失超过20%,仍有充盈缺损及完影;疾病进展(PD):管腔狭窄加重,肿瘤体积增加。客观缓解率=(CR+PR)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0软件处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料采用百分数描述,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

2.1 两组病人一般资料比较 两组食管鳞癌病人性别、年龄、癌肿部位、临床分期相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 两组病人临床疗效比较 观察组客观缓解率显著高于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 两组食管鳞癌病人临床疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	客观缓解
对照组	40	12(30.00)	16(40.00)	9(22.50)	3(7.50)	28(70.00)
观察组	40	19(47.50)	17(42.50)	4(10.00)	0(0.00)	36(90.00) ^①

注:CR为完全缓解,PR为部分缓解,SD为疾病稳定,PD为疾病进展。

①与对照组比较, $\chi^2=5.00$, $P=0.025$ 。

2.3 两组病人手术相关指标比较 观察组手术时间明显长于对照组($P<0.05$),两组病人术中出血量、ICU停留时间、住院时间与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组食管鳞癌病人手术相关指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	手术时间/ min	术中出血量/ mL	ICU停留 时间/d	术后住院 时间/d
对照组	40	216.55±20.69	130.72±17.43	1.82±0.54	13.24±3.89
观察组	40	245.73±18.46	125.46±22.75	1.67±0.51	12.78±4.22
<i>t</i> 值		6.66	1.16	1.28	0.51
<i>P</i> 值		0.000	0.249	0.205	0.614

注:ICU为重症监护室。

2.4 两组病人并发症发生情况比较 观察组病人总并发症发生率明显低于对照组($P<0.05$),见表4。

表4 两组食管鳞癌病人并发症发生情况比较/例(%)

组别	例数	吻合口漏	声音嘶哑	乳糜胸	心脏并发症	总发生
对照组	40	2(5.00)	5(12.50)	6(15.00)	5(12.50)	18(45.00)
观察组	40	1(2.50)	4(10.00)	3(7.50)	1(2.50)	9(22.50)
χ^2 值		1.00	1.00	0.48	0.20	4.53
<i>P</i> 值		0.500	0.500	0.241	0.100	0.033

2.5 两组病人随访情况比较 观察组远处转移率显著低于对照组($P<0.05$),两组局部复发率、局部复发并远处转移率及3年生存率比较 $P>0.05$,见表5。

表5 两组食管鳞癌病人随访情况比较/例(%)

组别	例数	局部复发	远处转移	局部复发并远处转移	生存
对照组	40	6(15.00)	10(25.00)	11(27.50)	30(75.00)
观察组	40	2(5.00)	2(5.00)	5(12.50)	35(87.50)
χ^2 值		0.26	4.80	2.81	2.05
<i>P</i> 值		0.132	0.028	0.094	0.152

3 讨论

食管癌以鳞状细胞癌多见,多采用手术切除治疗。胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术野暴露良好,食管中段解剖位置周围有较多重要组织与器官,经右胸切口可暴露整个胸段食管,能够更好地游离血管、组织与肿瘤^[6]。经上腹正中切口可充分暴露胃部,有利于清扫淋巴结,避免胃损伤。有研究者指出,胸腹两切口切除术可有效抑制病情进展,减少吻合口漏^[7]。但单一使用胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术局部复发与远处转移率发生较高,病人远期生存率不理想。近年来,放化疗与食管癌切除术相结合已成为治疗食管癌的突破性进展。陈从华^[8]指出,食管癌病人术前进行新辅助化疗,对抑制食管癌细胞的侵袭及增殖有帮助。田敬荣等^[9]研究中将奈达铂联合5-氟尿嘧啶新辅助化疗方案用于食管癌手术病人中,显著提高手术根治性切除率,并在一定程度上提高3年生存率。

术前新辅助化疗的作用主要在于降低肿瘤细胞活力,化疗有助于增加肿瘤组织中巨噬细胞浸润数量,从而升高血清中血管内皮生长因子水平,减少肿瘤组织中的血管生成^[10-11]。奈达铂为治疗中晚期食管癌的常用化疗药物,能够与DNA碱基相结合,阻碍DNA复制,从而抑制癌细胞增殖^[12-13]。紫杉醇为抗微血管形成的药物,作用靶点是构成细胞骨架的微管,可改变细胞有丝分裂过程,诱导细胞凋亡,并具有放射治疗增敏作用^[14]。紫杉醇新辅助化疗方案是用来治疗经PF方案(顺铂+5-氟尿嘧啶)治疗失败的晚期食管鳞癌失败的常用方案。奈达

表1 两组食管鳞癌病人一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	癌肿部位/例			临床分期/例		
		男	女		胸上段	胸中段	胸下段	I期	II期	III期
对照组	40	23	17	64.02±5.53	12	19	9	6	8	26
观察组	40	26	14	63.48±5.47	8	22	10	3	11	26
$t(\chi^2)[Z]$ 值		(0.47)		0.44	(1.07)			[0.63]		
<i>P</i> 值		0.491		0.662	0.585			0.526		

铂化合物的药品是继顺铂、卡铂后第3代铂类抗肿瘤药物,抗癌谱广,效果优于顺铂,且水溶性好,无肾毒性与神经毒性。临床研究显示,紫杉醇治疗上消化道恶性肿瘤效果确切,有效率高达20%~31%,与奈达铂联用可提高疗效且无交叉耐药性^[15]。

本研究中食管鳞癌病人采用奈达铂+紫杉醇新辅助化疗联合胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术治疗,结果显示,观察组客观缓解率90.00%显著高于对照组70.00%,手术时间明显长于对照组。这表明奈达铂+紫杉醇新辅助化疗有助于提高食管鳞癌病人近期疗效,但手术时间较长。原因可能在于,术前化疗可杀死癌症细胞因子,抑制癌细胞扩散,提高手术治疗效果。化疗药物可引起肿瘤细胞崩解破裂,导致炎性细胞和炎性因子浸润,最终导致癌细胞周围纤维化,组织纤维化可导致手术难度增加,从而使手术时间延长^[16]。两组病人术中出血量、ICU停留时间、住院时间相比差异无统计学意义。这表明奈达铂+紫杉醇新辅助化疗不会增加术中出血量。可能因为化疗后局部组织炎症反应及纤维组织的收缩不会增加病人出血量,且有助于术后恢复^[17]。

本研究结果显示,两组局部复发率、局部复发并远处转移率及3年生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与本研究样本量较少或部分病人的化疗耐受性差有关。但有报道显示,新辅助化疗组与单纯手术组相比,在提高5年生存率同时,也使住院病死率增加^[18-19]。另有研究指出,紫杉醇新辅助化疗虽然临床证实有效,但能否改善长期生存仍需进一步研究^[20]。

综上所述,奈达铂+紫杉醇新辅助化疗联合胸腹两切口食管中上段鳞癌切除术治疗食管鳞癌疗效确切,有助于术后恢复,抑制复发与转移,提高远期生存率,可为食管癌治疗方案的选择提供一定参考价值。但由于本研究选取样本量较少,仍需后续扩大样本量做进一步探究。

参考文献

- [1] 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协作组,中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组,中华医学会消化病学分会消化病理学组.中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015年·北京)[J].中华内科杂志, 2016, 55(1): 73-85.
- [2] 李绪渊,罗何三,王鸿彪,等.胸段食管鳞癌手术治疗或根治性放化疗后复发和生存分析[J].肿瘤防治研究, 2017, 44(4): 286-289.
- [3] 商迪,尹胜杰,季洪波,等.多西他赛或吉西他滨联合替吉奥二线治疗晚期食管鳞癌的临床疗效和安全性分析[J].癌症进展, 2017, 15(4): 405-407, 453.

- [4] 中国抗癌协会食管癌专业委员会.食管癌规范化诊治指南(第2版)[M].北京:中国协和医科大学出版社, 2013: 3-4.
- [5] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [6] 孙明,余兵,刘继辉,等.空肠造瘘行肠内营养在经右胸、腹部两切口食管癌根治术中的应用[J].中国医师进修杂志, 2016, 39(6): 504-506.
- [7] 钟钊,胡杰伟,周海宁,等.右胸和左胸入路食管癌切除术治疗老年胸中下段食管鳞癌的疗效比较[J].局解手术学杂志, 2018, 27(7): 490-494.
- [8] 陈从华.术前紫杉醇+顺铂新辅助化疗对食管癌病灶内癌细胞增殖、侵袭的影响[J].海南医学院学报, 2018, 24(4): 515-518.
- [9] 田敬荣,苗毅,何新梅,等.奈达铂联合5-氟尿嘧啶新辅助化疗食管癌手术患者的疗效观察[J].河北医科大学学报, 2016, 37(8): 897-899.
- [10] JING SW, QIN JJ, LIU Q, et al. Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a meta-analysis[J]. Future Oncol, 2019, 15(20): 2413-2422.
- [11] TOMASELLO G, GHIDINI M, BARNI S, et al. Overview of different available chemotherapy regimens combined with radiotherapy for the neoadjuvant and definitive treatment of esophageal cancer[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017, 10(6): 649-660.
- [12] 靳义,康聪,郭占领,等.光动力疗法联合奈达铂和5-Fu治疗顺铂耐药性晚期食管癌患者的疗效[J].医学临床研究, 2018, 35(1): 155-157.
- [13] ZHU H, GE X, LU Y, et al. Nedaplatin-based chemotherapy regimens combined with concurrent radiotherapy as first-line treatment for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 594-602.
- [14] MÜNCH S, PIGORSCH SU, DEVEČKA M, et al. Comparison of definite chemoradiation therapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/5-fluorouracil in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1): 139.
- [15] 刘先芳,梁敬钰,孙建博.紫杉醇:具有里程碑意义的天然抗癌药物[J].世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(6): 941-949.
- [16] 杨国华,秦长江,刘培杰.腹腔镜联合同步新辅助放化疗治疗中低位局部进展期直肠癌的疗效观察[J].腹腔镜外科杂志, 2018, 23(5): 353-356.
- [17] 李瑞晓.术前新辅助放化疗联合手术治疗食管癌与食管及胃交界癌的疗效分析[J].临床药物治疗杂志, 2018, 16(2): 52-55.
- [18] 李德龙.重组人血管内皮抑制素联合顺铂胸腔热灌注治疗对晚期非小细胞肺癌患者血清促红细胞生成素及其受体水平的影响[J].中国药物与临床, 2019, 19(10): 1697-1699.
- [19] 杜鲁豫,陈怀博.新辅助化疗方案联合手术治疗晚期宫颈癌的效果及安全性探讨[J].癌症进展, 2016, 14(3): 245-247.
- [20] 强勇,杨楠,董国华,等.紫杉醇联合顺铂新辅助化疗对Ⅲ期食管癌手术风险及预后的影响[J].临床肿瘤学杂志, 2016, 21(2): 166-169.

(收稿日期:2020-03-06,修回日期:2020-04-20)