

# 替吉奥联合伽马刀治疗食管癌腹膜后淋巴结转移的临床观察

葛 宁,詹必红,常 娜,臧春宝

**[摘要]** **目的:**探讨替吉奥(S1)联合体部伽马刀治疗食管癌腹膜后淋巴结转移的疗效及不良反应。**方法:**回顾性分析 69 例食管癌腹膜后淋巴结转移患者临床资料,体部伽马刀治疗时用真空垫和三维立体定向体架固定,增强 CT 扫描,肿瘤靶区外扩 10 mm 为计划靶区,50% 等剂量线包绕 95% 计划靶区为处方剂量线,每次 350 ~ 450 cGy,5 次/周。10 ~ 12 次完成。肿瘤靶区总剂量:4 200 ~ 4 950 cGy。69 例中联合组 36 例,行体部伽马刀治疗联合口服 S1 40 mg/m<sup>2</sup>,2 次/天,口服 21 d,28 d 为 1 个周期,口服 4 个周期;对照组 33 例,单纯行体部伽马刀治疗。**结果:**联合组近期总有效率和 1 年生存率分别为 86.11%、77.78%,对照组分别为 63.63%、54.54%,联合组 1 年生存率高于对照组( $P < 0.05$ )。联合组疼痛缓解总有效率为 91.18%,对照组 77.42%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组患者治疗过程中的急性不良反应差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),患者均可耐受,经积极治疗可好转,未发生治疗相关性病死。 **结论:**S1 联合体部伽马刀治疗食管癌腹膜后淋巴结转移可提高 1 年生存率,不良反应无明显增加。

**[关键词]** 食管肿瘤;腹膜后转移瘤;替吉奥;伽马刀

**[中图分类号]** R 735.1 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.017

## The clinical observation of the tegafur combined with body gamma knife in the treatment of esophageal neoplasm complicated with retroperitoneal lymph node metastasis

GE Ning, ZHAN Bi-hong, CHANG Na, ZANG Chun-bao

(Department of Radiotherapy, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei Anhui 230031, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the effects and adverse reactions of the tegafur combined with body gamma knife in the treatment of patients with esophageal neoplasm complicated with retroperitoneal lymph node metastasis. **Methods:** The clinical data of 69 esophageal neoplasm patients with retroperitoneal lymph node metastases were retrospectively analyzed. Fixing vacuum pad and three-dimensional stereotactic body, enhancing CT scan, enlarging the tumor target area for 10 mm as planning target area, 50% dose line embracing 95% planning target area as prescription dose curve and 350 to 450 cGy one time (5 times a week) were implemented at the time of body gamma knife therapy. The treatment was consist of 10 to 12 times, and the total dose of the tumor margin was 4 200 - 4 950 cGy. Among 69 cases, 36 patients (combination group) were treated with the body gamma knife combined with tegafur (40 mg/m<sup>2</sup>, 2 times 1 d, 28 days 1 cycle for 4 cycles), 33 patients (control group) were only treated with the body gamma knife therapy. **Results:** The short-term effective rate and 1-year survival rate in the combination group and control group were 86.11% & 77.78% and 63.63% & 54.54%, respectively. The 1-year survival rate in the combination group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of pain relief in the combination group and control group were 91.18% and 77.42%, respectively, the difference of which was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The difference of the acute adverse reaction between two groups was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The patients could tolerate, and were improved after positive treatment. No case died. **Conclusions:** The treatment of patients with esophageal neoplasm complicated with retroperitoneal lymph node metastasis with tegafur combined with body gamma knife treatment can improve 1-year survival rate, and does not increase the adverse reaction of patients.

**[Key words]** esophageal neoplasms; retroperitoneal lymph node metastasis; tegafur; gamma knife therapy

晚期食管癌腹膜后淋巴结转移引起的疼痛严重影响患者生活质量及生存期。此类患者已失去手术机会,采用单纯化疗疗效欠佳,对患者生存期无明显改善<sup>[1]</sup>。为探索更有效的治疗方案,我们回顾性分析 69 例采用体部伽马刀治疗食管癌腹膜后淋巴结

转移患者的临床资料,其中采用替吉奥(S1)联合伽马刀放疗治疗取得较好疗效,现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 9 月至 2013 年 10 月,选择我院食管癌腹膜后淋巴结转移患者 69 例,男 48 例,女 21 例,年龄 45 ~ 71 岁。肿瘤大小:1.5 ~ 4.5 cm;鳞癌 62 例,腺癌 4 例,小细胞 3 例,均经电子胃镜或手术明确病理。腹膜后淋巴结转移癌经增

强 CT、增强 MRI、PET/CT 影像学检查结合临床病史诊断。患者一般情况卡氏评分在 60 分以上。根据治疗方法的不同,将 69 例分为联合组(36 例)和对照组(33 例),其中联合组采用伽马刀联合 S1 治疗,对照组单纯伽马刀治疗。2 组患者临床资料差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 1),均具有可比性。

表 1 2 组患者临床资料比较

分组	n	年龄/岁	男	女	肿块大小/cm		病理类型		
					<3	3~5	鳞癌	腺癌	小细胞
联合组	36	59±7.33	25	11	25	11	32	2	2
对照组	33	63±6.27	23	10	23	10	30	2	1
合计	69	—	48	21	48	21	62	4	3
$\chi^2$	—	1.31*	0.001		0.001		0.29 $\Delta$		
P	—	>0.05	>0.05		>0.05		>0.05		

\*示 t 值;  $\Delta$  示  $u_c$  值

1.2 治疗方法 体部伽马刀定位时患者平卧于内置真空垫的三维立体定向体架中,双手握定位棒,抽真空固定体位,标记并记录三维摆位点数据。以病变为中心上、下各 100 mm 作为增强 CT 扫描范围,患者平静呼吸,扫描层厚 5 mm。所得 CT 图像及相关数据传输到计划系统。结合之前影像学资料(MRI 或 PET-CT)由临床医生勾画靶区。以可见病灶为肿瘤靶区(GTV),GTV 外扩 10 mm 为计划靶区(PTV),遇危及器官(小肠、脊髓、肾脏)适当减少外扩范围。50% 等剂量线为处方剂量线同时包绕 95% PTV。脊髓  $\leq 4\ 000$  cGy,十二指肠、结肠  $\leq 4\ 500$  cGy,50% 肝脏体积受照射剂量  $\leq 3\ 000$  cGy,30% 双肾体积受照射剂量  $\leq 2\ 000$  cGy。95% PTV 处方剂量每次 350~450 cGy,5 次/周,10~12 次。肿瘤边缘总剂量:4 200~4 950 cGy,2~3 周完成。治疗同时予 S1 40 mg/m<sup>2</sup>,2 次/天,口服 21d,28 d 为 1 个周期,口服 4 个周期。每周复查血常规、肝肾功能,过程中予以止吐、对症治疗。治疗后采取患者治疗前诊断方式进行复查、对比。

1.3 观察指标及评定标准 评定指标包括临床症状及 CT 或 MRI 检查结果(双径测量)。按照 WHO 实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病变稳定(SD)和病变进展(PD)。CR + PR 为有效。放疗不良反应按美国肿瘤放射治疗协会标准分为 0~IV 级。疼痛按数字评分法进行评估。

1.4 统计学方法 采用 t 检验、 $\chi^2$  检验和秩和检验。

## 2 结果

2.1 随访情况 患者治疗时间为 2011 年 9 月至

2013 年 10 月,随访采用电话及网络方式,随访截止时间为 2014 年 12 月,随访中位时间 14 个月,随访率 100.0%。

2.2 2 组患者近期疗效比较 联合组治疗前腹痛及腰背部疼痛 34 例,对照组治疗前腹痛及腰背部疼痛 31 例,联合组疼痛缓解总有效率 91.18%,对照组 77.42%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 2)。联合组患者近期总有效率 86.11%,对照组为 63.63%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 3)。联合组患者 1 年生存率 77.78% (28/36),对照组为 54.54% (18/33),联合组高于对照组( $\chi^2 = 4.18$ ,  $P < 0.05$ )。

表 2 2 组患者疼痛控制效果比较(n)

分组	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率/%	$u_c$	P
联合组	34	16	15	3	91.18		
对照组	31	11	13	7	77.42	1.34	>0.05
合计	65	27	28	10	84.62		

表 3 2 组患者近期总有效率比较(n)

分组	n	CR	PR	SD	PD	总有效率/%	$u_c$	P
联合组	36	8	23	3	2	86.11		
对照组	33	6	15	8	4	63.64	1.62	>0.05
合计	69	14	38	11	6	75.36		

2.3 2 组患者急性不良反应比较 联合组和对照组 I~II 级放射性肠炎及骨髓抑制发生率分别为 5.60%、50.0% 和 3.0%、33.3%,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),2 组患者胃肠道反应差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 4)。联合组发生 1 例 III 级骨髓抑制,对症治疗后好转。2 组均无治疗相关病死。

## 3 讨论

晚期食管癌腹膜后淋巴结转移常见,中、下段食管癌腹膜后淋巴结转移率高达 40%、63%。主要临床症状为腰背部酸胀,当侵及腹腔神经丛会出现较剧烈的腹痛,严重影响患者生活质量及生存期。目前食管癌治疗策略认为联合化疗可增加放疗敏感性,减少远处转移发生,提高肿瘤局控率及患者生存率,成为中晚期非手术食管癌推荐治疗方法<sup>[2]</sup>。体部伽马刀采用多源、多线束或多野三维空间聚焦,剂量线呈锥形聚焦分布。中心剂量高,有利控制转移病灶,采用 50% 等剂量线作为处方剂量线,靶区内

表4 2组患者急性不良反应比较(n)

分组	n	放射性肠炎			骨髓抑制			胃肠道反应		
		0级	I~II级	III~IV级	0级	I~II级	III~IV级	0级	I~II级	III~IV级
联合组	36	34	2	0	17	18	1	11	25	0
对照组	33	32	1	0	22	11	0	15	18	0
合计	69	66	3	0	39	29	1	26	43	0
$u_c$	—		0.49			1.68			1.26	
P	—		>0.05			>0.05			>0.05	

外剂量差异大,靶区内高剂量,靶区外低剂量,靶区外剂量下降陡峭,不增加正常组织照射,有利于对周围危及器官保护<sup>[3]</sup>。多线束或多野三维空间聚焦效率高、时间短,小野集束照射最有临床意义的是转变剂量分割模式,有利于提高单次放疗剂量,缩短疗程同时提高生物剂量,可根治很多初期肿瘤及孤立病灶。S1 胶囊是由替加氟、吉莫斯特、奥替拉西钾组成的复方制剂,口服方便,耐受好。S1 主要作用于S期杀伤肿瘤细胞,通过抑制辐射诱发的缺氧诱导因子-1及诱导内皮细胞凋亡起到放疗增敏作用。替加氟是氟尿嘧啶的衍生物,口服能通过肝脏细胞色素P450在体内转化为氟尿嘧啶,持续口服可维持体内氟尿嘧啶浓度,提高抗癌活性,有效控制食管癌腹膜后淋巴结转移。含有的吉美嘧啶可以降低放疗后肿瘤细胞亚致死损伤的修复起到放疗增敏作用<sup>[4]</sup>。S1的放疗增敏作用在非小细胞治疗中得到显著体现<sup>[5]</sup>。S1与放疗同步亦可提高食管癌放疗的有效率及1年生存率,降低患者SCC水平同时不明显增加放疗的不良反<sup>[6]</sup>。

本研究对69例食管癌腹膜后淋巴结转移采用体部伽马刀治疗,95%PTV处方剂量为每次350~450cGy/次,5次/周,10~12次,肿瘤边缘总剂量:4200~4950cGy。联合组36例近期有效率和1年生存率分别为86.11%、77.78%,对照组33例分别为63.63%、54.54%,联合组1年生存率高于对照组( $P < 0.05$ )。

周诚忠等<sup>[7]</sup>报道采用三维适形(直线加速器实施)立体定向放疗治疗消化道腹膜后转移癌有效率71.8%。任朝英等<sup>[8]</sup>报道体部伽玛刀治疗消化道腹膜后转移癌75.3%,本研究对照组有效率略低于上述报道,联合组总有效率均优于上述报道。不同联合治疗方式方面,于金明等<sup>[9]</sup>报道立体定向放疗结合介入治疗对腹膜后转移癌总有效率83.9%,与本研究联合组相当,但在联合治疗方式上同步口服化疗药物S1较介入疗法创伤小,费用低,患者更容易接受。而在于张新良等<sup>[10]</sup>报道的三维适形同

步化疗疗效相当前提下,体部伽马刀联合S1治疗疗程短,缩短患者住院时间,减少晚期肿瘤患者院内感染可能。对比适形、调强放疗,体部伽马刀采用高剂量直接消融肿瘤的无创外科治疗方法,更适用于孤立、形态较规则的肿瘤病灶。

不良反应方面,联合组与对照组的胃肠道反应、骨髓抑制差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。其中联合组发生1例III级骨髓抑制,对症治疗后好转。2组均无治疗相关病死。联合组不良反应发生率与已有相关报道<sup>[5-6]</sup>相当。

由于本文采用回顾性分析方法,纳入病例数较少,仍需细化食管癌病理类型、免疫组织化学、食管癌发生部位、转移前分期等相关指标进行深入研究。从目前疗效观察,采用体部伽马刀联合S1治疗食管癌腹膜后淋巴结转移优于单纯放疗,同时有效、安全,可作为临床治疗的可选方案,值得进一步研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Janunger KG, Hafström L, Glimedius B. Chemotherapy in gastric cancer; a review and updated meta-analysis [J]. Eur J Surg, 2002, 168 (11): 597-608.
- [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 (1): CD002092.
- [3] 夏廷毅. SBRT临床应用结果的思考 [J]. 医疗装备, 2009, 22 (7): 1-4.
- [4] Zeng L, Ou G, Itasaka S, et al. TS-1 enhances the effect of radiotherapy by suppressing radiation-induced hypoxia-inducible factor-1 activation and inducing endothelial cell apoptosis [J]. Cancer Sci, 2008, 99 (11): 2327-2335.
- [5] Ozaway Y, iuni N, Naitoh T, et al. Phase II study of combination chemotherapy with S-1 and weekly cisplatin in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2009, 63 (1): 68-71.
- [6] 孙瑶, 冯保同, 张士义, 等. 替吉奥胶囊对食管癌适形放疗增敏作用的临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19 (18): 1410-1412.
- [7] 周诚忠, 海海燕, 夏海波, 等. 立体定向适形放射治疗腹膜后转移癌30例近期疗效分析 [J]. 东南国防医药, 2007, 9 (3): 216-217.

## 透明质酸钠联合索利那新减轻化学性膀胱炎症状的疗效观察

曹 勇, 张文峰, 申玉芳, 刘 坤

**[摘要]** **目的:**应用透明质酸钠联合索利那新治疗膀胱肿瘤术后由灌注化疗药物引起的膀胱炎,观察其疗效。**方法:**44 例膀胱癌术后因行化疗药物灌注引起化学性膀胱炎患者,按就诊顺序随机分为对照组和治疗组 2 组各 22 例,对照组单独给予琥珀酸索利那新治疗;治疗组给予透明质酸钠膀胱灌注联合服用琥珀酸索利那新治疗。治疗 4 周后,评价其疗效及安全性。**结果:**2 组患者治疗后平均 24 h 内排尿次数、尿急次数、急迫性尿失禁次数、膀胱区疼痛次数均较治疗前有明显改善( $P < 0.01$ );其中治疗组在改善平均 24 h 内排尿次数和膀胱区疼痛次数方面均优于对照组( $P < 0.01$ ),2 组在改善平均 24 h 内尿急次数和急迫性尿失禁次数方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗组在治疗后 24 h 内平均每次排尿量方面较治疗前有明显改善( $P < 0.01$ ),而对照组治疗前后差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**透明质酸钠联合索利那新治疗由膀胱灌注化疗药物引起的化学性膀胱炎,能明显减轻膀胱刺激症状,增加膀胱容量,减轻患者痛苦,其疗效优于单用索利那新。

**[关键词]** 膀胱肿瘤;透明质酸钠;索利那新;化学性膀胱炎;膀胱灌注

**[中图分类号]** R 737.14 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.018

## The effect of sodium hyaluronate combined with solifenacin on alleviating the symptoms of chemical cystitis

CAO Yong, ZHANG Wen-feng, SHEN Yu-fang, LIU Kun

(Department of Urology, The Donggangqu People's Hospital of Rizhao, Rizhao Shandong 276800, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effects of sodium hyaluronate combined with solifenacin on cystitis caused by chemical drugs. **Methods:** Forty-four patients with chemical cystitis caused by chemical drugs after operation of bladder cancer were divided into the control group and treatment group which were treated with solifenacin and sodium hyaluronate combined with solifenacin, respectively. The clinical efficacy and safety in all patients were evaluated in 4 weeks after treatment. **Results:** Compared with before treatment, the mean number of micturition, urgency episode, urge incontinence and vesical pain per day in two groups were significantly improved after treatment ( $P < 0.01$ ), the improvement in the number of micturition and vesical pain of the treatment group were better than that of the control group ( $P < 0.01$ ), the differences of the number of urgency episode and urge incontinence between two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The mean urine output in treatment group improved significantly after treatment ( $P < 0.01$ ), but it was not statistically significant in control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The treatment of sodium hyaluronate combined with solifenacin can obviously alleviate the bladder irritative symptom, increase bladder capacity, alleviate the suffering of the patients with chemical cystitis, the effect of which is better than that of solifenacin.

**[Key words]** bladder tumor; sodium hyaluronate; solifenacin; chemical cystitis; intravesical instillation

随着我国膀胱肿瘤发病率的逐年上升<sup>[1]</sup>,因术后行化学药物膀胱灌注引起的化学性膀胱炎发病率也逐步增高。其主要表现为排尿时疼痛、排尿次数增多、尿急,部分患者有急迫性尿失禁、血尿、耻骨上

膀胱区疼痛症状。这不仅造成患者痛苦,影响其生活,同时降低其继续膀胱灌注的信心,进而影响到对膀胱肿瘤的治疗。既往对于化学性膀胱炎的治疗方法较多,但效果都不理想。现国内外已有应用透明质酸钠膀胱灌注促进膀胱黏膜修复的报道<sup>[2-3]</sup>,效果良好。本研究采用无菌透明质酸钠膀胱灌注联合服用索利那新治疗化学性膀胱炎,观察其效果。现作报道。

[收稿日期] 2013-08-12

[作者单位] 山东省日照市东港区人民医院 泌尿外科,276800

[作者简介] 曹 勇(1981-),男,硕士,主治医师。

[8] 任朝英,贾漪涛,赵武杰,等. 体部伽玛刀治疗腹膜后淋巴结转移癌 92 例近期疗效观察[J]. 河北医科大学学报,2011,32(12):1463-1464.

[9] 于金明,谢印法,于甬华,等. 立体定向放射结合介入治疗腹膜后转移癌[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2001,10(1):60-61.

[10] 张新良,王晓萍,丁巍,等. 消化道肿瘤腹腔淋巴结转移 3D-CRT 治疗的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2011,18(13):1039-1042.

(本文编辑 刘畅)