

论著·临床研究

选择性动脉灌注化疗栓塞联合全身化疗治疗晚期食管癌的临床研究*

郝华鑫, 戚馨月, 刘天隆, 宋荣乔

(甘肃省中医药大学第三附属医院/白银市第一人民医院介入医学科, 甘肃 白银 730900)

[摘要] 目的 评价选择性动脉灌注化疗栓塞术(SAPCT)联合全身化疗(SC)治疗晚期食管癌的短期及远期疗效及安全性。方法 选取2017年6月至2019年6月该院收治的112例晚期食管癌患者,将其分为试验组(57例)和对照组(55例)。试验组患者给予SAPCT联合SC(5-氟尿嘧啶/顺铂方案)治疗,对照组患者给予SC(5-氟尿嘧啶/顺铂方案)治疗,2组患者均化疗2个周期。对比2组患者短期、远期临床疗效及不良反应发生情况。结果 化疗1周期后,试验组患者吞咽困难缓解程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。化疗2周期后,试验组患者部分缓解率和进展率优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);试验组患者远期疗效PFS和OS优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。结论 SAPCT联合SC治疗晚期食管癌不仅可以明显缓解患者吞咽困难症状,而且可显著改善患者的预后。

[关键词] 食管癌; 选择性动脉栓塞; 化疗; 联合治疗; 吞咽困难; 晚期

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.009

中图法分类号:R659

文章编号:1009-5519(2024)05-0766-05

文献标识码:A

Clinical study of selective arterial infusion chemoembolization combined with systemic chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer*

HAO Huaxin, QI Xinyue, LIU Tianlong, SONG Rongqiao

(Department of Interventional Medicine, the Third Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine/the First People's Hospital of Baiyin, Baiyin, Gansu 730900, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the long-term efficacy and safety of selective arterial perfusion chemoembolization technique (SAPCT) combined with systemic chemotherapy(SC) in the treatment of advanced esophageal cancer. **Methods** A total of 112 patients with advanced esophageal cancer admitted to this hospital from June 2017 to June 2019 were divided into the experimental group (57 cases) and the control group (55 cases). The experimental group was given SAPCT combined with SC (5-fluorouracil/cisplatin), while the control group was given SC (5-fluorouracil/cisplatin). All patients in the two groups received two cycles of chemotherapy. The short-term and long-term clinical efficacy and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After one cycle of chemotherapy, the relief of dysphagia in the experimental group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After two cycles of chemotherapy, there were statistically significant differences in partial remission rate and progression rate between the two groups ($P < 0.05$). The long-term curative effects of PFS and OS in the experimental group were better than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** SAPCT combined with SC in the treatment of advanced esophageal cancer can not only significantly relieve dysphagia symptoms, but also significantly improve the prognosis of patients.

[Key words] Esophageal cancer; Selective arterial embolization; Chemotherapy; Combination therapy; Dysphagia; Later period

食管癌是世界第六大常见癌症^[1]。我国食管癌患病率和病死率较高,占全球该病发病率和病死率的50%以上^[2]。食管癌也是西方世界发病率增长最快的癌症之一^[3-4]。我国90%以上的食管癌病理分型为

鳞状细胞癌。食管癌患者的总生存期较差,5年生存率为10%~15%,而在接受根治性手术的患者中则可增至40%^[5-6]。然而,局部晚期食管癌患者即使手术后预后仍然很差,5年生存率仅为25%^[7]。

* 基金项目:甘肃省白银市第一人民医院内科科研培育基金项目(2021PY-05)。

作者简介:郝华鑫(1985—),硕士研究生,主治医师,主要从事外周介入医学方向研究。

经肝动脉化疗栓塞术(TACE)是将介入导管插入供血肿瘤动脉分支,栓塞物质和化疗药物通过导管直接进入肿瘤的手术方式。从减少肿瘤血液供应和化疗药物直接作用于肿瘤组织 2 个方面来达到杀伤肿瘤细胞的作用^[8]。近年来,大量的研究证实 TACE 可以使晚期肝细胞癌患者生存获益^[9-13],同时也证实 TACE 是一种行之有效的恶性肿瘤患者的治疗选择^[14-16]。KARALLI 等^[17]前瞻性评估了经动脉化疗栓塞术治疗肾细胞癌的可行性、安全性,结果显示此项技术治疗肾细胞癌安全,具有明显杀伤肿瘤细胞的作用,并可显著提高患者 5 年生存率。

由于经动脉化疗栓塞术可以极大提高局部药物的浓度,增强化疗药物的抗肿瘤作用;同时阻断肿瘤血液供应致肿瘤组织缺血坏死瘤体缩小,可以达到解除食管癌的梗阻。本研究旨在探讨选择性动脉灌注化疗栓塞术(SAPCT)联合全身化疗(SC)应用于晚期食管癌的安全性及近、远期疗效。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 本研究纳入 2017 年 6 月至 2019 年 6 月在本院就诊的 112 例晚期食管癌患者的临床资料。采用随机数字表法将其随机分为试验组 57 例和对照组 55 例。所有患者均有之前在三甲医院就诊的详细病历资料,包括主要的病理诊断及影像学资料。此次入院后重点再次完善胸腹部 CT 及上消化道钡餐造影以评估患者食管癌的进展及病理分期;其次完善心电图、血生化、凝血功能及感染疾病筛查等基础检查。本研究提交医院医学伦理委员会审核并通过(审核编号:YL-KY-2021-031),向所有患者及其家属详细交代本研究的内容及目的并征得同意。

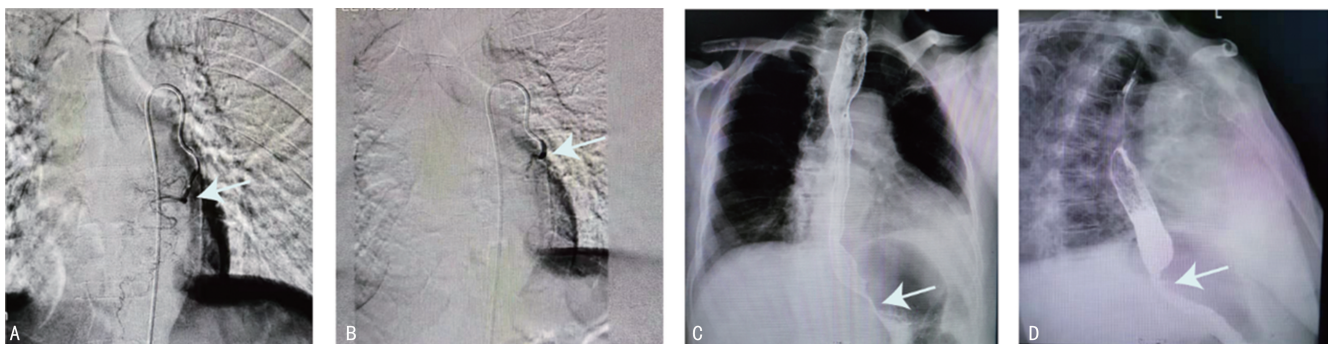
1.1.2 纳入标准 (1)晚期复发或转移的食管癌,一线治疗失败,病理 TNM 分期为 III A(T₃N₁M₀)~IV

期;(2)至少有 1 个可测量的病灶,可根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价疗效;(3)有化疗适应证并只接受化疗;(4)预计生存期大于 3 个月;(5)功能状态评估采用 Karnofsky 功能状态评分标准(KPS 评分),评分大于 70 分;(6)体力状况采用美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分标准 Zubrod-ECOG-WHO (ZPS, 5 分法)评估,评分为 0~2 分。

1.1.3 排除标准 (1)有严重心肺疾病患者;(2)肝肾功能异常,不能耐受化疗者;(3)患者凝血功能异常,有出血倾向;(4)合并其他原发肿瘤患者;(5)患有精神疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 试验组患者给予 SAPCT 联合 SC (5-氟尿嘧啶/顺铂方案)进行治疗,对照组患者给予 SC(5-氟尿嘧啶/顺铂方案)进行治疗。SC 方案 3 周为 1 个周期,2 组患者均持续化疗 2 个周期。患者治疗期间若发现不良反应,可以调整剂量或暂停用药。同时,2 组患者常规给予抑酸、水化、保肝等对症治疗,具体实施如下。试验组患者选择经股动脉途径插管,先行选择性动脉造影,明确病变具体位置、大小及血供情况。采用 4F 或微导管超选择性插管至肿瘤供血动脉,将导管尖端置于肿瘤的直接供血动脉,行 0.25 g 顺铂灌注,后使用吸收性明胶海绵距肿瘤染色 2~5 cm 处进行栓塞,栓塞前后影像资料见图 1。介入栓塞后第 3 天开始 SC,方案为:5-氟尿嘧啶(规格:0.25 g/支,哈药集团三精制药有限公司,国药准字:H23021689)750 mg/m² 第 1~5 天平均分配静脉滴注,每次静脉滴注 6~8 h;顺铂(规格:20 mg/支,齐鲁制药有限公司,国药准字:H20023461)75~100 mg/m² 在第 1~5 天平均分配静脉滴注。对照组患者同试验组 SC 方案。



注:A. 栓塞前血管造影;B. 栓塞前血管造影;C. 栓塞后食道造影;D. 栓塞后血管造影;白色箭头为肿瘤区域。

图 1 食管癌患者介入栓塞前后影像

1.2.2 观察指标 化疗 1 周期后根据欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)食管癌患者吞咽困难量表 QLQ-OES18、QLQ-OG25 评估患者吞咽困难缓解情况。问卷包括 3 个问题:可进食固体食物、半固体食物和流

质饮食。患者完成问卷后结果被线性转化为 0~100 分的分数,评分分值越高,提示症状越严重。

1.2.3 疗效判断标准 化疗 2 周期后再次行 CT 复查依据 RECIST 评价临床疗效,分为完全缓解(CR)、

部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。之后每 2 个月复查 1 次 CT 以评估肿瘤进展情况。应用无进展生存率(PFS)及总生存率(OS)进行远期疗效评价。

1.2.4 不良反应 观察 2 组患者不良反应(胃肠道反应、骨髓抑制、恶心呕吐)发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理。定性资料以率或构成比表示,行 χ^2 检验;定量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行配对样本 t 检验,不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行统计描述;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 Log-rank(Mantel-Cox) test 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者基线资料比较 试验组 5 例患者退出介入治疗,4 例患者未完成 2 个周期化疗;对照组 3 例患者未完成 2 个周期化疗。最后纳入统计分析的试验组 48 例、对照组 52 例,具体研究流程图见图 2。2 组患者年龄、性别、体重指数(BMI)、病理类别、肿瘤位置及 TNM 分期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 2 组患者近期疗效及不良反应发生情况比

较 化疗 1 周期后,试验组吞咽困难患者、所有患者吞咽评分均低于对照组,吞咽困难缓解程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。化疗 2 周期后,试验组患者 PR、PD 情况明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),2 组患者均无 CR 情况,且 SD 情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

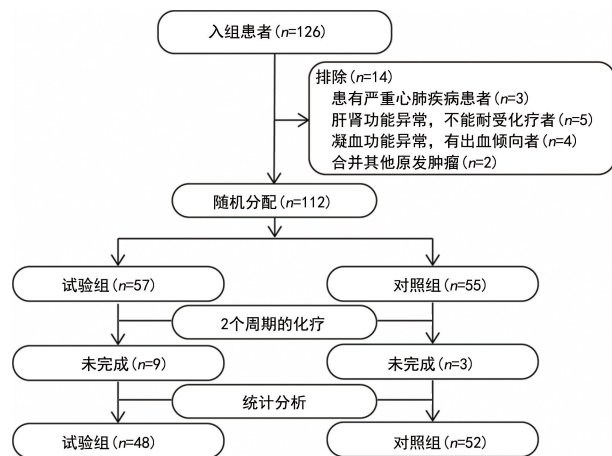


图 2 研究流程图

表 1 2 组患者基线资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别[n(%)]		BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病理类别[n(%)]	
			男	女		鳞癌	腺癌
试验组	48	62.2 ± 8.9	34(70.8)	14(29.2)	22.6 ± 2.0	42(87.5)	6(12.5)
对照组	52	61.7 ± 9.0	37(71.2)	15(28.8)	22.5 ± 2.1	47(90.4)	5(9.6)
t/χ ²	—	0.289	0.001		0.473	0.212	
P	—	0.773	0.972		0.764	0.645	

组别	n	肿瘤位置[n(%)]			TNM 分期[n(%)]			
		上段 15	中段 50	下段 30	Ⅲ A	Ⅲ B	Ⅲ C	Ⅳ
试验组	48	7(14.6)	26(54.2)	15(31.2)	16(33.3)	12(25.0)	14(29.2)	6(12.5)
对照组	52	10(19.2)	25(48.1)	17(32.7)	13(25.0)	17(32.7)	15(28.8)	7(13.5)
t/χ ²	—	0.515			1.126			
P	—	0.773			0.771			

注:—表示无此项。

表 2 2 组患者化疗 1 周期后吞咽困难情况比较

组别	n	治疗前			化疗 1 周期后		
		吞咽困难 [n(%)]	吞咽困难患者吞咽 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	所有患者吞咽评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	吞咽困难 [n(%)]	吞咽困难患者吞咽 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	所有患者吞咽评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
试验组	48	42(87.5)	38.2 ± 10.5	33.6 ± 16.2	27(56.3)	28.0 ± 5.8	15.8 ± 14.7
对照组	42	45(86.5)	36.5 ± 8.5	31.6 ± 14.9	38(73.1)	32.2 ± 6.2	23.5 ± 15.4
χ ² /t	—	0.020	0.820	0.661	3.107	2.579	2.504
P	—	0.886	0.415	0.510	0.078	0.008	0.011

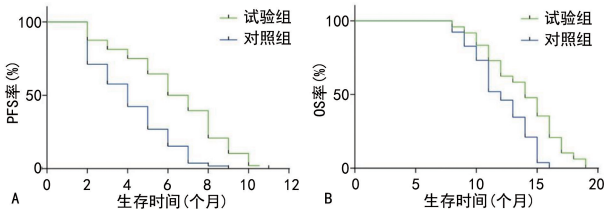
注:—表示无此项。

表 3 2 组患者化疗 2 周期后临床疗效及不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	临床疗效				不良反应			
		CR	PR	PD	SD	胃肠道反应	骨髓抑制	恶心呕吐症状	总发生
试验组	48	0	25(52.1)	6(12.5)	17(35.4)	7(14.6)	6(12.5)	8(16.7)	21(43.8)
对照组	52	0	14(26.9)	15(28.8)	23(44.2)	8(15.4)	5(9.6)	11(21.2)	24(46.2)
χ^2	—	—	6.642	4.020	0.808	—	—	—	0.058
P	—	—	0.010	0.045	0.369	—	—	—	0.809

注：—表示无此项。

2.3 远期疗效对比分析 所有纳入研究患者均无失访。PFS 随访时间 9 个月,试验组和对照组 PFS 率分别为 18.8%、1.9%,2 组比较,差异有统计学意义($\chi^2=22.17, P<0.001$);OS 随访时间 15 个月,试验组和对照组 OS 率分别为 7.9%、21.2%,2 组比较,差异有统计学意义($\chi^2=14.8, P<0.001$)。试验组 PFS、OS 明显优于对照组,生存曲线见图 3。



注:A 为 PFS;B 为 OS。

图 3 2 组患者 PFS 及 OS 生存曲线

3 讨论

本研究将介入医疗技术联合化疗应用于肿瘤治疗,旨在评估 SAPCT 在治疗晚期食管癌中的疗效及安全性。本研究通过应用 SAPCT 联合 SC(试验组)对晚期食管癌患者进行治疗,并与单独 SC 治疗(对照组)的患者进行对比。结果显示,试验组在吞咽困难缓解率方面明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。同时远期疗效对比分析结果显示,试验组中位 PFS、OS 率均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。另外,试验组与对照组治疗期间的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明 SAPCT 治疗创伤小,无显著的不良反应。

SAPCT 联合 SC 治疗晚期食管癌,一方面从阻断瘤体血供达到瘤体快速缩小解除食道梗阻的作用;另一方面局部应用化疗药物提高药物浓度增强抗肿瘤疗效。刘增荣等^[18]使用动脉灌注与栓塞技术治疗中晚期食管癌,结果显示不但病灶瘤体出现不同程度的缩小,而且患者的 3 年生存率显著延长。说明介入栓塞在治疗中晚期食管癌中的价值。考虑到晚期食管癌进展一方面是瘤体增大对食管的压迫,另一方面是远处转移,因此本研究使用 SAPCT 联合 SC 对晚期食管癌的患者进行治疗,由于纳入研究的均为一线治疗失败后晚期复发或转移的食管癌患者,身体整体状况较差,考虑 SC 耐受的问题给予 2 个周期化疗。本

研究结果也证实对于这部分患者,2 个周期的化疗大部分是可以耐受的。

目前,针对晚期食管癌伴吞咽困难的患者,治疗手段主要考虑胃造瘘术和食管支架置入术。食管支架可以快速缓解吞咽困难症状,但是其只是解除了食管梗阻,随着肿瘤组织向腔内生长可出现再次狭窄^[19]。国内研究显示,支架置入术后 3 个月内再次狭窄的发生率为 26.09%^[20]。本研究中 SAPCT 联合 SC 治疗晚期食管癌,缓解吞咽困难的同时通过阻断瘤体血供和直接杀死肿瘤细胞达到减缓肿瘤进展的目的。理论上,对于 SAPCT 治疗后再次发生吞咽困难的患者还可以行食管支架置入术。然而,支架置入术后再次狭窄的患者就很难缓解吞咽困难症状。因此,SAPCT 联合 SC 治疗晚期食管癌具有显著的优越性。

本研究表明,SAPCT 联合 SC 治疗晚期食管癌不仅在缓解吞咽困难症状及短期疗效方面明显优于单纯 SC 治疗,而且在远期疗效上也明显优于 SC 治疗。本研究纳入的均为能耐受化疗的患者,对于部分患者不能耐受化疗也可以考虑单独使用 SAPCT 技术治疗。关于联合化疗与单独使用 SAPCT 技术治疗的疗效差异需要今后更多的研究去验证。对于晚期食管癌的患者应给予个体化的治疗方案,是否联合化疗应该根据患者的基础病情及身体状况而定。本研究也存在局限性:纳入研究的均为晚期食管癌患者,身体状况差,没有考虑内镜作为治疗后的诊断标准。此外,本研究试验组中因未完成标准治疗而退出研究的患者较多,可能对结果会产生影响。

总之,SAPCT 联合 SC 治疗晚期食管癌不仅可以明显缓解患者吞咽困难症状,而且显著改善了患者的预后。SAPCT 手术创伤小,晚期食管癌患者可以完全耐受。因此,SAPCT 可作为晚期食管癌的综合治疗选择。

参考文献

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al.

- Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1):7-30.
- [4] SIMARD E P, WARD E M, SIEGEL R, et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(2):118-128.
- [5] MARIETTE C, PIESSEN G, BRIEZ N, et al. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: Which therapeutic approach? [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(3):296-305.
- [6] MARIETTE C, DAHAN L, MORNEX F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: Final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23):2416-2422.
- [7] HERSKOVIC A, RUSSELL W, LIPTAY M, et al. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: Review[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5):1095-1103.
- [8] LIAPI E, GEORGIADES C C, HONG K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization: Current technique and future promise [J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2007, 10(1):2-11.
- [9] BROWN K T, DO R K, GONEN M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using Doxorubicin-E-luting microspheres compared with embolization with microspheres alone[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(17):2046-2053.
- [10] SEINSTR A B A, DEFREYNE L, LAMBERT B, et al. Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2012, 13:144.
- [11] LLOVET J M, REAL M I, MONTAÑA X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319):1734-1739.
- [12] CHANG G, XIE L L, LI W Y, et al. Application of oxaliplatin in combination with epirubicin in transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of primary liver carcinoma[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(2):459-464.
- [13] BUSH D A, SMITH J C, SLATER J D, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of an interim analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1):477-482.
- [14] BOUVIER A, OZENNE V, AUBÉ C, et al. Transarterial chemoembolisation: Effect of selectivity on tolerance, tumour response and survival[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(8):1719-1726.
- [15] VOGL T J, KREUTZTRÄGER M, GRUBER-ROUH T, et al. Neoadjuvant TACE before laser induced thermotherapy (LITT) in the treatment of non-colorectal non-breast cancer liver metastases: Feasibility and survival rates [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(10):1804-1810.
- [16] VOGL T J, ZANGOS S, EICHLER K, et al. Colorectal liver metastases: Regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: An update[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(4):1025-1034.
- [17] KARALLI A, GHAFARPOUR R, AXELSON R, et al. Transarterial chemoembolization of renal cell carcinoma: A prospective controlled trial[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2017, 28(12):1664-1672.
- [18] 刘增荣, 任水明, 罗秀珍, 等. 介入治疗中晚期消化道癌的临床研究[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2003, 12(4):231-233.
- [19] 丁瑜, 李伟, 李彬, 等. 光动力疗法与食管支架置入术改善中晚期食管癌所致吞咽困难的对比分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(5):378-381.
- [20] 郭妮, 高杰, 韩宗信, 等. 高频电预切开联合探条扩张治疗食管癌支架后再狭窄疗效分析[J/CD]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2013, 3(6):315-316.

(收稿日期:2023-04-12 修回日期:2023-10-16)