

食管癌的化学治疗 (综述)

中国医学科学院肿瘤医院 周际昌

我国是世界上食管癌发病率和死亡率最高的国家,食管癌在我国恶性肿瘤死亡率中占22.34%,仅次于胃癌。河南、江苏、山西和河北等省为食管癌的高发地区,云南省最低。横贯中亚地区和沙特阿拉伯有一条食管癌高发带,中国、伊朗、沙特阿拉伯和埃及的发病较多。赖木(1981)报道46个国家和地区的调查,指出乌拉圭、法国、波多黎各、马提尼克(在拉丁美洲)、香港和智利等的食管癌死亡率较高。

食管癌的治疗原则:目前食管癌的治疗主要以手术和放射治疗为主,病变局限的下段和中段食管癌或缩窄型等适于手术治疗。上段和中段的中晚期病人适于放射治疗,手术病人也可作术前放疗,缩窄型、深溃疡、病变扭曲(凶型)和下段病变放疗效果不佳。而不适合手术和放疗的中晚期病人,或有远处转移者,可作化学治疗,也可与放疗或热疗合并作综合治疗,或在手术前后作辅助性化疗。

我国几家医院的根治术后5年生存率为22.7~29.3%。日本70家医院切除1349例,其术后5年生存率为22.5%。Nakayama(1974)报道术前放疗加手术的5年生存率为30%。中国医学科学院肿瘤医院(1980)报道408例术前放疗加手术,其5年生存率为31.6%,而同期单纯手术为27.6%,两组虽无显著的统计学差异,但综合组的病例情况较差,他们认为加术前放疗有好处。放射治疗的5年生存率在10%以下,kolaric(1981)报道为6~9%,以上资料说明目前食管癌的治疗效果仍不满意,值得在化学治疗方面作深入地研究。

化疗治疗:1.单一用药:由于食管癌细胞的增殖周期较长,对化疗药物不敏感,一般用于晚期病人的姑息治疗,和与放射或手术的综合治疗。对食管癌有效的药物有博来霉素(Bleomycin, BLM)、平阳霉素(Pingyangmycin, PYM)、派来霉素(Peplaomycin, PLM)、顺铂(Cisplatin, DDP)、长春花碱酰胺(Vindesine, VDS)、阿霉素(Adriamycin, ADM)、5FU、FT-207、UFT、(优福定)、复方氟脲嘧啶乳剂(安瘤乳)、丙脒脲(me-GAG)、环磷酰胺(CPA)、噻替派(Tio-TEPA)、丝裂霉素(MMC)和环己亚硝脲(CCNU)等。它们的缓解率(完全缓解和部分缓解)为15~20%,缓解期3个月左右,见表1。

Panefiere等(1981)报道用DDP50mg/m²静滴,每周一次×2,4周重复,治疗19例;结果CR2例,PR4例,缓解率为32%,平均缓解期为4.8月⁽¹⁾。Nasca等(1980)用DDP100mg/m²

表1 食管癌单一药物的疗效
(Kelsen收集,1982)

药物	例数	缓解率(CR+PR)
Me-GAG	45	20%
ADM	39	18%
BLM	64	17%
5FU	23	17%
CCNU	19	16%
DDP	39	15%
VDS	35	15%
MMC	27	15%
MTX	26	12%

静滴,3周用一次,治疗18例,CR3例,PR2例,MR3例,NR10例,缓解率(CR+PR)为28%。但Davis等(1980)用DDP3mg/kg静滴,治疗17例,只1例下段食管癌得到部分缓解。Kelsen等(1979)用VDS3mg/m²(0.5~4.5mg/m²静注,每周一次×7,治疗26例,可评疗效者23例,CR1例,PR3例,MR2例,缓解率为17%,有效率(CR+PR+MR)为26%,缓解期为2.8月,其副作用有末梢神经炎、肌痛、脱发、发热和白细胞减少⁽²⁾。Bezwdn等(1984)用VDS3mg/m²静滴48小时,加每周一次×4,再改为维持量每月一次,治疗51例,CR1例,PR13例,SD12例,PD25例,缓解率为27%⁽³⁾。平井等(1982)用PLM10mg静滴,每周二次,总量50~230mg,治疗10例,PR1例,MR1例,NC3例,PD5例,有效率20%,其副作用有食欲不振、恶心、呕吐、口腔炎、发热和呼吸困难⁽⁴⁾。祝浩强等(1983)报道用抗生素1588(系中国科学院植物生理所从丁香轮丝链霉菌1588分离出的一种抗癌抗生素—为腐草霉素—博来霉素Phleomycin—bleomycin类抗生素)10mg静注,每日一次×30天,总量300mg,治疗50例晚期食管癌,治后显效4例(8%),有效25例(50%),无效21例(42%),在有效例中存活超过8个月,2例超过1年⁽⁵⁾。Falkson(1971)用me-GAG5~10mg/kg/d×11~20静滴,治疗21例,肿瘤缩小的有效率为24%⁽⁶⁾。Goonley等(1983)用足叶乙甙(Etoposide, Vp-16)100~120mg/m²静滴,d1、3、5,3周重复,治疗23例,可评疗效者20例,MR3例,PD6例,有效率15%,中数生存期为7个月⁽⁷⁾。天津市肿瘤防办(1976)用复方秋水仙碱(Colchicine)1~2mg静注或静滴,每日一次,2~15周为一疗程,治疗37例,5例有病灶缩小,有效率为13.5%⁽⁸⁾。

联合化疗：在单一药物的基础上，为了提高疗效，现多采用联合化疗，缓解率为20~50%，缓解期也有所延长。河南医学院附院肿瘤科（1976）用中药与合并化疗治疗31例，显效11例（14%），有效23例（28%）在显效的11例中缓解3月至2年，其中用BLM和CPA加中药治疗53例，显效9例（17%），有效15例（28%）⁽⁹⁾。

Kelsen等（1978）用DDP3mg/kg静滴和BLM15u/m²静注，4周重复，治疗37例，CR1例，PR6例，MR16例，NR14例，缓解率CR+PR19%，有效率（CR+PR+MR）62%⁽¹⁰⁾。佐佐木等（1982）用PB（DDP50mg/m²静滴，3周一一次，或18-30mg/m²静滴，3周一一次；BLM15mg静注，每周一次，3周重复）和PVB（DDP15mg/m²静滴，每日一次×5；VLB8mg/m²静注，每日一次×2；BLM15mg静注，每周一次，3周重复）治疗10例，CR3例，PR1例，MR3例，缓解率（CR+PR）40%⁽¹¹⁾。吉原（1985）用PV（DDP25mg静滴，每日一次×5；VDS2mg静注，每日一次×5，4周重复）和PPM（DDP20mg静滴，每日一次×5；PLM10mg静注，每日一次×5；MMC10mg静注×1次，4周重复），治疗16例，CR1例，PR2例，MR4例，NC6例，PD3例，缓解率19%，有效率44%，PV组11例，死亡9例的平均生存期3.7月，PPM组5例均死亡，其平均生存期5.4月⁽¹²⁾。

中国医学科学院肿瘤医院（以下简称医科院肿瘤医院）（1976）在河南林县姚村食管癌高发区治疗31例食管癌和贲门癌，其中18例食管癌用CFB治疗（CPA600mg静注d1，5FU250mg静注d2、4、6和BLM30mg肌注或静注，d3、5、7，7~10天为一周期×4~6，9例加活血化痰中药），结果PR3例，MR3例，有效率为33%，死亡10例的中位生存期为5个月⁽¹³⁾。

杨崇江（1985）用MMC12~16mg静注，5FU1g静滴和VCP1mg静注，三药均连用3天，40~60天重复×3~4，治疗食管癌和贲门癌32例，CR2例，PR11例，SD16例，PD3例，缓解率为41%，并认为食管下段癌和贲门癌的疗效较好（55%和56%），食管中段癌的疗效较差（27%），全组疗后生存期7.2月，总生存期12.7月⁽¹⁴⁾。Henfiek等（1979）用MBP（MTX40mg肌注，d1、5和BLM10u静注，每周一次和DDP50mg/m²静滴，d4、3周重复）治疗8例，有效4例（转移淋巴结缩小2例，肺转移灶缩小1例，食管造影改善1例），缓解期6月。Vogl等（1981）用BMP（BLM10u肌注，d1、8、15和MTX40mg/m²肌注，d1、14和DDP50mg/m²静滴，d4、21天重复）治疗10例，CR1例，PR4例，缓解率50%，缓解期9月⁽¹⁵⁾。王瑞林等（1985）用PVP（DDP20mg静滴，每日一次×5和VCR0.5mg静注，每周3次×7和PYM10mg肌注，每周3次×7）治疗32例，CR3例，PR12例，MR8例，缓解率47%，有效率72%，缓解期3月⁽¹⁶⁾。治疗食管癌疗效较好的化疗方案有

Kelsen等（1982）用PBV（DDP3gm/kg120mg/m²静滴，d1和BLM10u/m²静滴加10u/m²静滴，d3~6和VDS3mg/m²静滴，d1、8、15、22、29，28天重复）治疗61例，可评疗效者53例，PR29例，MR6例，缓解率（PR）55%，有效率66%，部分缓解的29例中，局部病变的缓解率为59%（22/37）和转移病变为44%（7/16）⁽¹¹⁾。Vogl等（1985）用MMBP方案（丙腈腓500mg/m²静滴，d1、15，MTX40mg/m²肌注，d1、15，BLM10u肌注，d1、8、15和DDP50mg/m²静滴，d4、21天重复）治疗18例，可评疗效者14例，CR2，PR7例，缓解率为64%⁽¹⁰⁾。医科院肿瘤医院治疗晚期食管癌使用的化疗方案为：

1、HD-PPV（DDP100mg/m²，d1，同时水化；PYM6mg/m²肌注，d4、6、11、13；VCR1.4mg/m²静注，d3、10，3周重复×3~4）；
2、FPV（DDP20mg/m²静滴，d1~5；PYM和VCR的用法同上，3周重复×3~4）。

化疗加放疗或热疗：化疗加放疗可明显提高疗效，并延长缓解期，因此在综合治疗方面应继续进行研究。小山等（1982）报道用PLM5mg静注，连用3天休息4天，总量60~120mg，加⁶⁰钴放疗，总量1600~6000拉德（其中6例在5000拉德以上），治疗15例，可评疗效者13例，CR1例，PR11例，NR1例，有并发症5例，术后手术切除3例未切除12例，全组平均生存期为57周（13.3月）⁽¹⁷⁾。医科院肿瘤医院（1983）采用CPA（环磷酰胺）600mg静注，每周1~2次和BLM30mg肌注，每周二次，或PYM10~20mg肌注，隔日一次，总量100~300mg，先化疗2~4周，再给放疗⁶⁰钴每次组织量400拉德每周二次，共13~15次，总量4500~6200拉德5~6周。治后肿瘤消失3例，显效6例，有效8例，有效率（CR+PR）53%。10例1年内死亡，6例生存1~2年，1例生存达3年，全组中位生存期11个月，1年生存率11.1%⁽²⁰⁾。Koracic等（1981）分三组治疗：
A组：BLA15mg/m²iv 2/w总量200~350mg
BLM10mg/m²iv 2/w总量180~250mg
放疗3800~4400拉德
B组：ADM40mg/m²iv 1/d×2/3w×6
ADM40mg/m²iv 1/d×2/3w×3
放疗3800~4400拉德
C组：BLM15mg/m²iv d1,4
ADM40mg/m²iv d2,3 3w×5~6
BLM15mg/m²iv d1,3
ADM30mg/m²iv d2,3 3w/第1~3周期化
放疗3600~4000拉德/放疗结束后1月后，第3周期化疗。

本组治疗115例，可评价疗效者103例，缓解率在单纯化疗组为27%（13/49），化疗+放疗组为61%（33/54），各分组的疗效见表2。单纯化疗组的1年生存率为6%（3/49），化疗+放疗组的1年生存率为39%（21/54），3年生存率为20%（11/54）。该作者认为ADM的疗效不

表2 各组治疗的疗效 (Kolaric, 1981)

疗法	例数	CR	PR	CR+PR%	中位缓解期
A组 BLM	15	1	3	26%	2.6月
BLM+放疗	24	6	9	62% $P<0.01$	9.0月
B组 ADM	18	1	5	33%	3.2月
ADM+放疗	15	4	5	60% $P<0.05$	8.6月
C组 BA	16	—	3	19%	4.2月
BA+放疗	15	3	6	60% $P<0.01$	11.0月

低于BLM, 但单用BLM或ADM的缓解期短, 平均为2~3个月, 而加用放疗的缓解期为8~10个月, 在C组中无效病例在1年内均死亡, 有效病例中8例已存活。年以上⁽²¹⁾。侯秉森等 (1985) 采用化疗合并食管腔内微波热疗治18例食管癌, 方法是PYM20mg和DDP0.5~1.5mg/kg静脉冲入(当日和次日水化), 给药15~20分钟后加食管腔内微波热疗, 每周一次, 6~8为一疗程, 治疗结果CR 1例, PR 9例, NR 8例, 缓解率为55.5%⁽²²⁾。

手术前化疗或加放疗: 藤卷等 (1971) 报道对47例食管癌病人术前给化疗和放疗, 13例单用BLM (15mg静注, 每日一次或30mg隔日一次, 总量90~600mg), 24例用BLM (5mg静注, 每日一次, 连用10天) 加放疗^(⁹⁰钴每日200拉德×10, 总量2000拉德), 休息7~10天再作手术。结果切除25例, 未切除22例。对切除的25例进行组织学观察, 食管病变的组织学有效率BLM组为80% (4/5), BLM+放疗组为100% (20/20)。转移淋巴结的组织学改变 (组织学有变性改变的淋巴结/转移的淋巴结) 在BLM组 (5例) 无淋巴结转移, BLM+放疗组 (20例) 为83.3% (35/42), 对照组中单放疗 (20例) 为46.2% (24/52), 术前未作放化疗治疗者 (5例) 为16.7% (4/24)⁽²³⁾。以上组织学观察均表明化疗加放疗比单化疗的效果好。Nabeya (1977) 单用BLN47例, 50%以上X线检查有肿瘤缩小, BLM+放疗121例, X线检查75%有明显改善。手术切除标本组织学观察的改善率, 对原发病灶单用BLM为50%, BLM+放疗为73%, 对局部淋巴结单用BLM为81%, BLM+放疗为62%, 单放疗37%⁽²⁴⁾。井手等 (1985) 手术前给DDP50mg静滴加BLM15mg静注或MT×30mg静注, 每周一次×2~3, 休息7~14天作切除术, 术后3周再给上药3~4次。11例观察了手术标本的组织学改善率为45.5%⁽²⁵⁾。

医科院肿瘤医院 (1984) 在高发区姚村治疗晚期食管贲门癌122例, 对照组97例, 其中食管癌的近期有效率为23% (22/94), 化疗组中位生存期7月, 对照组3月, 化疗组的1年生存率为23%, (17/75), 对照组8% (5/60), 两组有显著差别 ($P<0.05$)⁽²⁶⁾。同时对早期食管癌 (0期差1期) 进行定期多程化疗, 化疗组13例, 未治对照组17例, 其远期随访见表3, 结果化疗组与对照组的4年生存率分别为94%和47%, 5年生存率分别为87%和35%。远期结果均有显著差别 ($P<0.05$ 或0.01)⁽²⁷⁾。

表3 早期食管癌的生存率

	一年	二年	三年	四年	五年
化疗组	16/16 100%	15/16 94%	15/16 94%	15/16 94%	13/16 87%
对照组	17/17 100%	12/17 71%	10/17 59%	8/17 47%	6/17 35%
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.01

张士舜等 (1983) 由普查发现的症状和X线表现不明显而由细胞学检查证实的3例早期食管癌经表术油、斑蝥素和斑蝥酸钠治疗后使细胞学转阴, 5年后随访均健在⁽²⁸⁾。以上说明食管癌早期化疗可能取得较好疗效, 今后值得进一步研究。

目前食管癌化疗有一定进展, 应继续研究改进, 在此基础上可参与手术或放射治疗, 可望进一步提高食管癌的治疗水平。

参考文献

1. Paneffiere, F. J. et al; Cancer Clin. Trials 4; 29, 1981
2. Kezwoda, W. R. et al; Cancer Treat. Rep. 63; 2019, 1979
3. Bezwoda, W. R. et al; Cancer Treat. Rep. 68; 783, 1984
4. 平井敏弘, 他; 癌と化学療法 9; 1249, 1982
5. 祝浩强等; 中华肿瘤杂志 5; 138, 1983
6. Falkson, G; Cancer Chem. Rep(Pertl) 55, 20⁹ 1971
7. Coonley, C. J. et al; Cancer Treat. Rep 67; 397, 1983
8. 天津市肿瘤防治办公室; 肿瘤工作简报 (16); 7, 1976
9. 河南医学院附院肿瘤科; 肿瘤防治研究 (1) 34, 1976
10. Kelsen, D. P. et al; Cancer. Treat. Rep. 62; 1041, 1978
11. 佐佐木常雄, 他; 癌と化学療法 9; 1442, 1982
12. 吉原辰也; 癌と化学療法 12; 1286, 1985
13. 中国医学科学院林县食管癌防治研究队; 肿瘤防治研究 (3); 43, 1976
14. 杨崇江; MOFⅠ方案治疗32例晚期食管癌、贲门癌的疗效分析、待发表
15. Vogl, S. E. et al; Cancer 48; 2555, 1981
16. Wangl, R; L. et al; 14th International Congress of chemotherapy Abstracts; P445, 1985
17. Kelsen D. P. et al; Cancer 49; 1174, 1982
18. Vogl, S. E. et al; Cancer treat. Rep. 69; 1985
19. 小山捷平, 他; 癌と化学療法 9; 1562, 1982
20. 叶祝三等; 中华肿瘤杂志 5; 381, 1983
21. Kolaric, K. et al; Topics on Cancer chemotherapy Academic Publishers, P339, 1981
22. 侯秉森等; 化疗合并食管腔内微波热疗治疗食管癌18例临床初步报告, 待发表
23. 藤卷雅夫, 他; 外科 (日本) 33; 921, 1971
24. Nabeya, K; Cancer. Then. Abs. 18; 457, 1977
25. 井手博子, 他; 癌と化学療法 12; 1413, 1985
26. 周际昌等; 中华肿瘤杂志 6; 453, 1984
27. 周际昌等; 肿瘤防治研究 11; 132, 1984
28. 张士舜等; 肿瘤防治研究 10; 80, 1983