

食管癌再程放疗联合替吉奥的疗效评价

顾浩, 王鑫, 吴竞, 樊锐太, 石永刚

■背景资料

食管癌是我国常见的恶性肿瘤, 目前放射治疗是其安全有效的治疗手段之一。但放射治疗后的局部未控或复发率高达80%左右。

顾浩, 王鑫, 樊锐太, 石永刚, 郑州大学第一附属医院放疗科 河南省郑州市 450052

吴竞, 浙江医院放疗科 浙江省杭州市 310013

顾浩, 主治医师, 主要从事肿瘤放疗化疗综合治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由樊锐太设计; 临床病例收集由王鑫与吴竞完成; 数据分析由顾浩与石永刚完成; 本论文撰写由顾浩完成。

通讯作者: 樊锐太, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放疗科. fanruitai@126.com
电话: 0371-6629942

收稿日期: 2014-05-12 修回日期: 2014-05-31

接受日期: 2014-06-06 在线出版日期: 2014-08-08

Therapeutic effects of re-radiotherapy combined with S-1 in treatment of recurrent esophageal carcinoma

Hao Gu, Xin Wang, Jing Wu, Rui-Tai Fan, Yong-Gang Shi

Hao Gu, Xin Wang, Rui-Tai Fan, Yong-Gang Shi, Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Jing Wu, Department of Radiation Oncology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rui-Tai Fan, Professor, Chief Physician, Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. fanruitai@126.com

Received: 2014-05-12 Revised: 2014-05-31

Accepted: 2014-06-06 Published online: 2014-08-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of S-1 combined with three dimensional conformal radiotherapy in the treatment of recurrent esophageal carcinoma after radiotherapy.

METHODS: Sixty-one esophageal carcinoma patients who recurred after they had received radical radiotherapy and were confirmed by pathology were divided into either a study group or a control group according to whether receiving S-1 or not. All patients received three dimensional conformal radiotherapy at 1.8-2.0 Gy each time, 5 fractions a week to a total dose of 45-55 Gy. The patients in the study group received S-1 at a dose of 60 mg/(m²•d) for 14 days, every 3 weeks, totally 6 wk when they started receiving

re-radiotherapy. The control group merely received re-radiotherapy.

RESULTS: The complete response rate was 38.7% in the study group, and 26.7% in the control group ($P > 0.05$). The effective rate was 74.2% in the study group, and 46.7% in the control group ($P < 0.05$). The 1-, 2- and 3-year survival rates were 54.8%, 38.7% and 16.1% in the study group, and 43.3%, 20.0% and 6.7% in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: For recurrent esophageal carcinoma after radical radiotherapy, S-1 combined with three dimensional conformal radiotherapy can improve the efficacy and prolong survival period without a significant increase in acute adverse effects of radiotherapy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recurrent; Esophageal carcinoma; Re-radiotherapy; Three dimensional; S-1

Gu H, Wang X, Wu J, Fan RT, Shi YG. Therapeutic effects of re-radiotherapy combined with S-1 in treatment of recurrent esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(22): 3286-3290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3286>

摘要

目的: 观察放疗后复发的食管癌患者行再程三维适形放疗联合替吉奥的临床疗效。

方法: 61例放疗后复发的食管癌患者按治疗方案不同分为研究组31例和对照组30例, 所有患者均接受1.8-2.0 Gy/次, 5次/wk, 靶区处方剂量为45-55 Gy的再程放疗, 其中研究组于放疗开始当天口服替吉奥60 mg/m², 2次/d, 连用14 d后, 间隔7 d, 21 d为1个周期, 共用两周期, 对照组仅接受再程放疗。

结果: 两组CR率分别为38.7%、26.7%, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 有效率分别为74.2%、46.7%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

■同行评议者

陈洪, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 东南大学附属中大医院消化科

研究组1、2、3年生存率分别为54.8%、38.7%、16.1%, 对照组1、2、3年生存率分别为43.3%、20.0%、6.7%, 两组生存曲线差异具有统计学意义($P < 0.05$).

结论: 替吉奥联合三维适形放疗治疗根治性放疗后复发的食管癌可以提高近期疗效, 延长生存, 不良反应轻, 患者耐受性好.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 复发; 食管癌; 再程放疗; 三维适形; 替吉奥

核心提示: 食管癌是我国常见的恶性肿瘤, 放疗是主要治疗手段之一, 放疗后复发的治疗多采用手术或再程放疗, 本研究采用替吉奥联合三维适形放疗治疗放疗后复发的食管癌可提高近期疗效, 延长生存, 不良反应轻, 患者耐受性好.

顾浩, 王鑫, 吴竞, 樊锐太, 石永刚. 食管癌再程放疗联合替吉奥的疗效评价. 世界华人消化杂志 2014; 22(22): 3286-3290
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i22.3286>

0 引言

食管癌是我国常见的恶性肿瘤, 目前放射治疗是其安全有效的治疗手段之一. 但放射治疗后的局部未控或复发率可高达80%左右, 复发后的再治疗是临床工作中的一个难题. 本研究采用替吉奥联合三维适形放疗技术治疗食管癌放疗后复发患者, 取得了较好的疗效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2007-03/2010-06郑州大学第一附属医院收治的食管癌放疗后原发灶局部复发的病例, 经病理证实为鳞状细胞癌, 未经手术治疗, 经食道钡餐及胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)复查病变较局限, 病变长度 < 6 cm, 无穿孔征象, 均有纵隔区域淋巴结肿大, 但排除锁骨上淋巴结转移与远处转移. 患者能进半流食, 肝肾功能正常, 首程放疗剂量为根治量, 原发灶复发部位行再程放射治疗或再程放疗联合替吉奥化疗, 首程放疗与再程放疗间隔1年以上, 患者或家属签署治疗知情同意书. 据上诉条件筛选出61例, 其中男38例, 女23例. 中位年龄65岁(53-74岁), 所有病例Karnofsky评分(KPS) ≥ 60 分, 首程放疗与再程放疗间隔时间为12-40 mo, 中位间隔时间为20 mo, 按治疗方案不同分为研究组31例和对照组30例, 两组患者

的一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 再程放疗采用三维适形放射治疗: 患者仰卧位, 双手上举交叉置于头顶, 采用真空体模固定. 在体模及体表标出相应参考点, 保证患者与体模相对固定; 在螺旋CT下增强扫描, 层厚为3 mm, 然后将图像传输至治疗计划系统, 由放疗科医师、物理师和影像科医师共同完成肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)的勾画, 在GTV基础上前后、左右外扩0.5-0.8 cm、上下外扩1.2-1.5 cm为计划靶区(planning target volume, PTV), 并勾画重要危及器官如脊髓、双肺、心脏等. 给出肿瘤治疗剂量及重要危及器官剂量限值, 处方剂量定义为95%PTV所接受的剂量, 肿瘤靶区处方剂量45-55 Gy, 中位处方剂量50 Gy, 1.8-2.0 Gy/次, 5次/wk. 肺V20 $\leq 20\%$, 脊髓最大受量 ≤ 10 Gy, 心脏V20 $\leq 33\%$, 采用6MV-X线治疗, 不对淋巴引流区行预防性照射. 研究组患者接受再程放疗联合替吉奥, 于放疗开始当天口服替吉奥60 mg/m², 2次/d, 连用14 d后, 间隔7 d, 21 d为1个周期, 共用两周期. 对照组患者仅接受再程放疗. 治疗过程中对症处理消化系反应及骨髓抑制等放化疗不良反应.

1.2.2 观察指标: 治疗开始前及治疗结束后3 mo行食管钡餐造影和胸部CT检查. 治疗期间定期监测血常规、肝肾功能、心电图等项目, 并详细记录治疗期间出现的各种不良反应.

1.2.3 疗效评价: 根据实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD), 以(CR+PR)为治疗有效. 具体评价标准参照1989年万钧等^[1]提出的食管癌放疗后近期疗效评价标准. CR: 可见病灶完全消失, 食管边缘光滑, 钡剂通过顺利, 但管壁可稍显强直, 管腔无狭窄或稍显狭窄, 食管上端正常部位与病变部位狭窄处相比较, 比值 $\geq 3:2$. PR: 病变大部分消失, 无明显扭曲或成角, 无向腔外溃疡, 钡剂通过尚顺利, 但边缘欠光滑, 有小的充盈缺损或边缘虽光滑但管腔有明显的狭窄, 病变上端正常管腔与病变狭窄处相比, 比值 $< 3:2$. 正常组织急性放射反应按RTOG标准进行评价.

统计学处理 所有数据均经SPSS17.0统计软件进行统计分析, 采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$. 采用Kaplan-Meier法计算生存率, 用Log-

■ 研发前沿

复发后的再治疗是临床工作中的一个难题, 本研究针对放疗后复发食管癌患者提出新的治疗方案.

■ 相关报道

徐海亭等提出食道癌二程放射治疗以减轻症状的姑息治疗为目的, 避免严重并发症的发生. 三维适形放射治疗有利于保护心脏及正常肺组织, 可降低正常组织的放射损伤.

■创新盘点

本研究采用口服化疗药物替吉奥联合三维适形放疗治疗放疗后复发食管癌患者,对替吉奥的放疗增敏作用提供进一步的证据。

表 1 两组患者的一般资料比较

分组	n	性别		年龄(岁)		肿瘤位置	
		男	女	< 60	≥60	颈段	胸段
研究组	31	20	11	13	18	7	24
对照组	30	18	12	10	20	9	21

表 2 两组患者近期疗效比较 n(%)

分组	n	CR	PR	SD	PD
研究组	31	12(38.7)	11(35.5)	6(19.4)	2(6.4)
对照组	30	8(26.7)	6(20.0)	11(36.7)	5(16.7)

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 疾病进展。

表 3 两组患者的1、2、3年生存率 n(%)

分组	n	1年	2年	3年
研究组	31	17(54.8)	12(38.7)	5(16.1)
对照组	30	13(43.3)	6(20.0)	2(6.7)

rank分析两组患者的生存曲线有无差异。生存时间从患者结束再程放疗算起。所有病例均随访3年,失访病例记为死亡。

2 结果

2.1 近期疗效及远期疗效 在治疗结束后3 mo,对两组患者近期疗效进行比较,研究组和对照组CR率分别为38.7%、26.7%,差异无统计学意义($P>0.05$),有效率分别为74.2%、46.7%,差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。研究组和对照组的1年、2年、3年生存率如表3,两组生存曲线差异具有统计学意义($P<0.05$)(图1)。

2.2 安全性评价 急性放射反应按RTOG标准进行评价,两组患者的急性不良反应主要表现为放射性食管炎、放射性肺炎及骨髓抑制(白细胞下降、贫血、血小板减少),程度较轻,均为I-II级,经对症支持治疗后好转,患者均能坚持完成治疗。其中研究组3种急性放射反应发生率较对照组稍高,但差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

2.3 死亡原因 所有病例均随访3年,共失访5例,其中研究组失访3例,对照组失访2例,失访病例均记为死亡。两组失访时间分别为10、11、27 mo及15、26 mo。研究组死亡26例,其中死于局部未控或再复发15例,食管穿孔3例,远处转移5例,其他原因3例;对照组死亡28例,死于局部

未控或再复发19例,食管穿孔4例,远处转移4例,其他原因2例。两组患者死因无明显差异。

3 讨论

食管癌是常见的消化系恶性肿瘤,我国是食管癌高发国家,也是该病死亡率最高的国家。放疗是食管癌的主要治疗手段之一,特别是对于那些一般状况较差、基础疾病较多、具有手术禁忌或者拒绝手术的老年患者。有研究表明,食管癌根治性放射治疗后5年生存率约为10%左右,大部分患者在1-2年内复发^[2]。食管癌放疗后再次治疗是临床上的一个难题,目前对于放疗后复发食管癌多采用手术或再程放疗。放疗后局部组织纤维化,血运差,加之这类患者年龄较大,长期慢性疾病消耗,心肺功能往往欠佳,再手术难度很大,而且化疗在复发食管癌治疗上疗效也不能令人满意,故再程放疗仍为食管癌治疗后复发的重要手段之一。首程放疗导致患者重要脏器受到不同程度的照射,再程放疗时其耐受剂量较小,由于传统放射治疗技术的限制,不能满意的避开正常肺、心脏、脊髓等重要器官而导致靶区剂量不高,再程放射治疗效果欠佳。宋美芳等^[3]报道,对于食管癌放疗后复发再程放疗采用常规放疗方法,1、2、3年生存率分别为44.4%、18.2%、3.7%。食管癌常规模拟放射治疗技术不能保证肿瘤靶体体积足够的剂量分布^[4],而三维适形放射治疗采用多野设计,多角度照射,使得高剂量分布区与靶区的三维形状有较好的适合度,可减少周围正常组织的受照剂量,提高肿瘤靶区的照射剂量^[5]。因患者首程放疗已达根治剂量,周围重要器官的耐受剂量较低,所

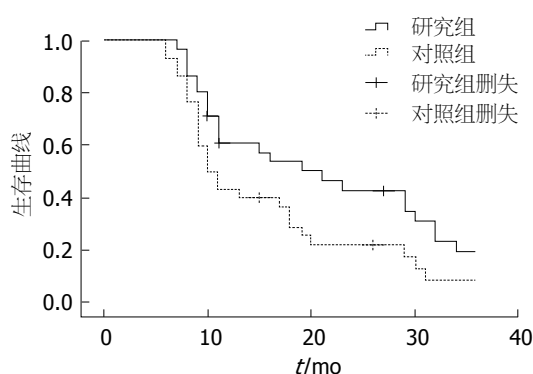


图1 两组患者生存曲线的比较

表4 两组患者的主要急性不良反应比较 $n(\%)$

分组	n	放射性食管炎	放射性肺炎	骨髓抑制
研究组	31	14(45.2)	6(19.4)	14(45.2)
对照组	30	11(36.7)	4(13.3)	8(26.7)

以再程放疗的剂量选择非常关键, Fakhrian等^[6]研究证实再程放疗剂量 ≥ 45 Gy的生存率较 <45 Gy高, 且剂量 >60 Gy对提高生存率无意义, 反而增加穿孔等风险. 本研究中所有患者再程放疗剂量为45-55 Gy. 由于根治性放疗后复发食管癌患者的食管局部血供差, 复发病灶中心多存在缺血坏死区, 其中乏氧细胞比例大, 导致放射抗拒性, 因而选择一种低毒、高效的放疗增敏药物来提高再程放疗效果显得尤为重要.

分裂周期中不同时相的细胞对放射线敏感性的顺序是 $M>G_2>G_1>S$. S期细胞对放射呈抵抗性, 被认为是影响放疗疗效的重要因素之一. 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)是细胞周期特异性药物, 主要作用于肿瘤细胞的S期, 抑制肿瘤细胞的加速再增殖, 从而产生放疗增敏作用. 5-Fu在食管癌放疗中的增敏作用已被多家研究机构证实. 由于5-Fu半衰期很短, 通常连续静脉给药, 容易在输注过程中出现静脉炎或栓塞, 而且其血性腹泻及便血等不良反应使得一些患者耐受性降低.

替吉奥(S-1)是一种新型氟尿嘧啶类口服抗癌药, 其由替加氟、吉莫斯特和奥替拉西钾三种成分组成. 替加氟是5-Fu前体药物, 在吉美嘧啶和奥替拉西钾的调节作用下, 抗肿瘤作用增强, 而腹泻、排便带血等胃肠道不良反应明显降低, 患者的耐受性好, 特别适用于老年患者的化疗^[7]. 国内外多项临床研究已证实替吉奥对胃癌、头颈部肿瘤、非小细胞肺癌、结直肠癌、

胰腺癌及转移性乳腺癌^[8-13]等肿瘤具有显著疗效. S-1与5-Fu相比, 血药浓度更高, 抗肿瘤活性更强. 近年来通过对S-1联合放疗抗肿瘤的研究中发现, S-1联合放疗有其新的作用机制, 对于那些单独采用放化疗难以控制的局部晚期癌症患者是有一定作用的. Takagi等^[14]将HeLa、LC-11(肺癌)、M059等多种肿瘤细胞以及采用吉莫斯特处理后的肿瘤细胞给予照射, 发现吉莫斯特可抑制DNA的同源重组, 而同源重组在由放射引起的DNA修复中起着非常重要的作用, 由此推断吉莫斯特可通过抑制同源重组介导的DNA修复路径从而起到增强放疗疗效的作用. 而且在对异种移植LC-11的小鼠研究中同样发现, 吉莫斯特可通过抑制放疗诱发的DNA损伤的快速修复而达到放疗增敏作用. 有研究表明, 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)被证实多种类型的肿瘤中与肿瘤细胞增殖、浸润、转移密不可分^[15,16], 而且有报道HIF-1 α 与食管癌患者对同步放化疗的反应有关, 其高表达患者的肿瘤局控率较低且无进展生存期较短^[17]. Zeng等^[18]在S-1联合放疗对NSCLC细胞H441的研究中发现, S-1能显著抑制肿瘤细胞生长, 其主要是通过抑制辐射诱发的HIF-1及诱导内皮细胞凋亡发挥放疗增敏作用, 从而提高放疗疗效.

本研究中, 研究组和对照组近期有效率分别为74.2%、46.7%, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 研究组1、2、3年生存率分别为54.8%、38.7%、16.1%, 对照组1、2、3年生存率分别为43.3%、20.0%、6.7%, Log-rank分析两组患者的生存曲线差异具有统计学意义. 结果表明, S-1联合三维适形放疗较单纯三维适形放疗近期有效率高, 虽然放射性食管炎、放射性肺炎以及骨髓抑制发生率稍高, 但是无统计学差异, 经对症处理后, 不影响再程放疗的进行. 三维适形放疗联合S-1治疗根治性放疗后复发食管癌可提高近期疗效并延长患者生存, 且S-1为口服制剂, 服药方便, 不良反应小, 易被患者接受. 由此可见, S-1联合三维适形放疗治疗不失为放疗后复发食管癌的有效治疗方案.

4 参考文献

- 1 万均, 肖爱勤, 高淑珍, 郭宝仲, 王雅棣, 周道安. 食管癌放疗后近期疗效评价标准. 中国放射肿瘤学 1989; 3: 205-207
- 2 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 胡逸民. 肿瘤放射治疗学. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 546-574

■应用要点

对拒绝手术或有手术禁忌的患者而言, 再程放疗可作为一种治疗的选择, 在实际应用中应特别注意正常组织器官的保护, 也可进一步探讨超分割方式在再程放疗中的优势.

■同行评价

本文具有一定临床指导意义。

- 3 宋美芳, 邱灏, 王国民. 27例食管癌放疗后复发的再程放疗疗效分析. *中国癌症杂志* 2000; 10: 463-464
- 4 王军, 张辛, 薛同国, 祝淑钗, 韩春. 食管癌三维立体适形放疗和束流调强放射治疗现状. *肿瘤防治研究* 2006; 33: 913-916
- 5 蒋国梁. 束流调强的适形立体放射治疗. *中国癌症杂志* 1997; 7: 142-145
- 6 Fakhrian K, Gamisch N, Schuster T, Thamm R, Molls M, Geinitz H. Salvage radiotherapy in patients with recurrent esophageal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 136-142 [PMID: 22218502 DOI: 10.1007/s00066-011-0023-x]
- 7 Lim JH, Lee MH, Kim HG, Shin YW, Yi HG, Shin SH, Hur YS, Kim CS, Chang HJ. Three-weekly s-1 monotherapy as first-line treatment in elderly patients with recurrent or metastatic gastric cancer. *Gut Liver* 2010; 4: 503-507 [PMID: 21253299 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.4.503]
- 8 Luo H, Yu Z, Gao H, Guan C, Xu M. Efficacy and tolerability of docetaxel and cisplatin plus S-1 for advanced gastric cancer. *J BUON* 2013; 18: 154-161 [PMID: 23613401]
- 9 Nakata K, Sakata K, Someya M, Miura K, Hayashi J, Hori M, Takagi M, Himi T, Kondo A, Hareyama M. Phase I study of oral S-1 and concurrent radiotherapy in patients with head and neck cancer. *J Radiat Res* 2013; 54: 679-683 [PMID: 23292146 DOI: 10.1093/jrr/rrs133]
- 10 Komazaki Y, Sakashita H, Furuiye M, Fujie T, Tamaoka M, Sumi Y, Miyazaki Y, Kojima K, Jin Y, Inase N. Feasibility study of adjuvant chemotherapy of S-1 and carboplatin for completely resected non-small cell lung cancer. *Chemotherapy* 2013; 59: 35-41 [PMID: 23816760 DOI: 10.1159/000351101]
- 11 Ogata Y, Tanaka T, Akagi Y, Ishibashi N, Tsuji Y, Matono K, Isobe M, Sueyoshi S, Kaibara A, Shirouzu K. Multicenter Phase II Study of a New Effective S-1 and Irinotecan Combination Schedule in Patients with Unresectable Metastatic or Recurrent Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2013; 7: 21-30 [PMID: 23439317 DOI: 10.4137/CMO.S10769]
- 12 Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1640-1648 [PMID: 23547081 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.3680]
- 13 Hara F, Kiyoto S, Takahashi M, Takabatake D, Takashima S, Aogi K, Ohsumi S, Takashima S. Efficacy and safety of S-1 in patients with metastatic breast cancer: retrospective review in a single institution. *Oncology* 2010; 79: 273-277 [PMID: 21372603 DOI: 10.1159/000322371]
- 14 Takagi M, Sakata K, Someya M, Tauchi H, Iijima K, Matsumoto Y, Torigoe T, Takahashi A, Hareyama M, Fukushima M. Gimeracil sensitizes cells to radiation via inhibition of homologous recombination. *Radiother Oncol* 2010; 96: 259-266 [PMID: 20584556 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.05.020]
- 15 Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos C, Turley H, Talks K, Gatter KC, Harris AL. Hypoxia-inducible factor (HIF1A and HIF2A), angiogenesis, and chemoradiotherapy outcome of squamous cell head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1192-1202 [PMID: 12128120]
- 16 Katsuta M, Miyashita M, Makino H, Nomura T, Shinji S, Yamashita K, Tajiri T, Kudo M, Ishiwata T, Naito Z. Correlation of hypoxia inducible factor-1alpha with lymphatic metastasis via vascular endothelial growth factor-C in human esophageal cancer. *Exp Mol Pathol* 2005; 78: 123-130 [PMID: 15713437]
- 17 Ogawa K, Chiba I, Morioka T, Shimoji H, Tamaki W, Takamatsu R, Nishimaki T, Yoshimi N, Murayama S. Clinical significance of HIF-1alpha expression in patients with esophageal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2011; 31: 2351-2359 [PMID: 21737664]
- 18 Zeng L, Ou G, Itasaka S, Harada H, Xie X, Shibuya K, Kizaka-Kondoh S, Morinibu A, Shinomiya K, Hiraoka M. TS-1 enhances the effect of radiotherapy by suppressing radiation-induced hypoxia-inducible factor-1 activation and inducing endothelial cell apoptosis. *Cancer Sci* 2008; 99: 2327-2335 [PMID: 18823375 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00943.x]

编辑 田滢 电编 闫晋利

