

胃癌术后三维适形放疗联合替吉奥胶囊治疗的毒性及近期疗效观察

Toxicity and Short-term Effect of 3D-CRT Combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil for Patients with Gastric Cancer Postoperation

LI Sheng-ye, DAI An-wei, LI Zhang-yan, et al.

李胜业, 戴安伟, 李张艳, 张莉, 邢玉刚
(昆山市中医医院, 江苏 昆山 215300)

摘要: [目的] 评价胃癌患者术后同期替吉奥放化疗的毒性和近期疗效。[方法] 回顾性分析 35 例胃癌术后同期放化疗患者资料, 采用三维适形放疗技术, 靶区包括瘤床和区域淋巴引流区, 放疗剂量 45Gy/25 次。同时口服替吉奥胶囊, 600mg/次, 2 次/d, 共 28d。[结果] 35 例患者失访 2 例, 随访率为 94.29%。1 例 4 级便秘, 4 例 3 级白细胞下降, 5 例 3 级胃肠道反应, 其他均为 1~2 例不良反应。[结论] 胃癌术后采用 3D-CRT 与替吉奥胶囊同步放化疗, 患者耐受性良好, 局部控制效果较好。

关键词: 胃癌; 放射疗法; 替吉奥

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2012)09-0703-03

胃癌是我国的常见肿瘤之一, 据 GLOBOCAN 统计 2002 年我国胃癌发病率为 60.4/10 万^[1], 近几年发病率不断上升, 2003~2007 年居恶性肿瘤发病率的第 2 位^[2]。根治性外科切除是唯一可能的治愈方法, 但即使经过根治性切除(R0 切除)后, 局部复发仍是手术治疗失败的主要原因。进展期胃癌术后生存率较低, 5 年生存率约 20%~30%^[3]。胃根治性切除术后, 约 40%~65% 患者出现局部复发, 复发部位包括瘤床、吻合口以及局部淋巴结区域。INT 0116 试验证实胃癌术后辅助放化疗能有效地降低复发率和延长生存期^[4]。为观察胃癌术后患者行同步放化疗的耐受性, 2007 年 4 月至 2011 年 2 月我们对胃癌术后患者采用三维适形放疗(3D-CRT)与替吉奥胶囊(口服, 60mg/次, 2 次/d, 28d)同步放化疗, 分析患者耐受性及其近期疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

35 例胃癌术后患者中, 男性 21 例, 女性 14 例;

年龄 30~72 岁, 中位年龄 56 岁; 均经术后病理检查证实; 按 2002 AJCC 分期均为 T₃ 以上和/或 N⁺; 无远处转移; 手术方式均为 D2 切除; 病例中不包括放射治疗敏感性较低的黏液腺癌和印戒细胞癌。

放疗前均行腹盆腔以及胸部 X 线或胸部 CT 检查排除复发和转移, 部分患者接受同位素肾图检查; 生化、血常规和肿瘤标志物 CEA、CA199、CA724 及 AFP 均正常; 患者均无冠心病、糖尿病及肝炎等严重内科疾病史。

1.2 治疗方法

术后 4~27 周内进行放疗, 放疗以体膜固定, 然后行螺旋 CT 平静呼吸下增强扫描, 层厚 5mm, 扫描范围上至膈顶, 下至右肾下极, 扫描图像传至 TPS 计划系统工作站, 由两名以上放疗医师和物理师根据影像所见共同确定大体肿瘤体积(GTV)和计划靶体积(PTV)。通过剂量体积直方图(DVH)进行优化, 采用三维适形或正向小调强放疗, 靶区包括瘤床和区域淋巴引流区, 根据术前检查、手术记录和术中标记确定, 结合术前 CT 片先确定肿瘤瘤床及吻合口。淋巴引流区域包括胃周、腹腔、腹主动脉旁、脾门、肝门、肝十二指肠及胰十二指肠淋巴结, 前界为脏层腹壁, 后界为椎前软组织, 上界大致以膈肌为水平, 下

收稿日期: 2012-05-03; 修回日期: 2012-07-20
E-mail: lishengye2006@163.com

界大致在腰2椎体下界水平。重要器官放疗限量:脊髓<45Gy;上1/3病变,尽量避开右肾;下1/3病变,尽量避免左肾受照射:一侧肾20Gy不超过1/4;60%肝不超过30Gy;心脏60%容积可受40Gy。照射野设计以前后两野为主,侧野为辅,3D-CRT或IMRT,≥95%等剂量曲线包及PTV,热点不超过105%必须在重要器官以外。总剂量D_T:45Gy/25f。复位时拍摄验证片验证。

替吉奥胶囊:口服60mg/次,2次/d,共28d。

1.3 评价指标

急性毒性反应分级依据CTCAE3.0评定标准,晚期毒性反应分级依据RTOG晚期放射损伤评定标准。截至2011年2月31日,随访7~45个月(中位随访17个月),失访2例,随访率为94.29%。近期疗效评价标准为:1年总生存率、1年无复发生存率和1年局部控制率。无复发生存时间定义为手术日到肿瘤复发或转移的时间。

2 结果

2.1 不良反应

2例因不能耐受治疗而中止放疗(1例出现肠梗阻可能,1例为3级胃肠道反应)。1例发生4级便秘,4例发生3级白细胞下降,5例发生3级胃肠道反应,其他主要为1~2级不良反应,见表1。

2.2 生存和复发转移情况

全组1年总生存率、无复发生存率和局部区域控制率分别为82.0%、80.0%和91.4%。随访期间有3例出现放射野内局部复发;6例出现远处转移(4例单纯远处转移,2例吻合口复发+远处转移),其中广

泛腹腔转移3例。6例在随访期内死亡,其中5例死于胃癌复发或转移,1例死于放化疗后化疗不良反应。

3 讨论

大多数胃癌患者在诊断时通常已处于局部晚期,常伴随浆膜侵犯和(或)区域淋巴结累及。手术治疗是胃癌最有效治疗方法,但根治性手术后患者生存率仍然较低。术后治疗失败主要原因为瘤床局部复发(38%~85%),有淋巴结受侵时复发率可高达85%,除瘤床局部复发外(9%~54%)还可出现腹腔内复发^[5]。局部复发率高使术后放疗成为研究热点,MacDonald等^[4]报道了INT 0116试验的结果,与单独手术相比,术后放化疗使胃癌根治术后患者的3年生存率从41%提高到50%,INT 0116研究中手术组患者有29%局部未控,而术后放化疗组的局部复发率降低至19%,也证实了放化疗的价值。研究显示术后同步放化疗可以提高D0~1手术胃癌患者的生存率^[6,7],因而成为标准的治疗模式。目前行D2切除的患者术后放疗仍存在较大争议,但有研究证实,D2术后放疗的意义。韩国学者Lim等^[8]进行了一项Ⅱ期临床试验,所有入组患者均接受D2手术,同步放化疗方案与INT 0116试验相同,研究结果显示:5年总生存率高达62%,5年无病生存率为58%,其中局部复发率为7%,区域淋巴结复发率为12%,而在放射野内的局部区域复发率仅为16%,仅占总复发率的35%。另一项韩国Kim等^[9]的回顾性研究,仍然支持D2术后同步放化疗有可能进一步提高近期和长期疗效。替吉奥胶囊是治疗中晚期胃肠道恶性肿瘤

表1 胃癌术后放化疗不良反应

不良反应	1级(%)	2级(%)	3级(%)	4级(%)	5级(%)	发生率(%)
急性毒性反应						
白细胞下降	13(39.4)	14(42.4)	4(12.1)	0	0	31(93.9)
转氨酶升高	7(21.2)	3(9.1)	0	0	0	10(30.3)
便秘	8(24.2)	5(15.2)	0	1(2.9)	0	14(42.4)
黏膜反应	4(12.1)	2(6.1)	0	0	0	6(18.2)
胃肠道反应	11(33.3)	12(36.4)	5(15.2)	0	0	28(84.8)
晚期毒性反应						
白细胞下降	5(15.2)	4(12.1)	0	0	0	9(27.3)
血红蛋白下降	7(21.2)	0	0	0	0	7(21.2)
转氨酶升高	3(9.1)	0	0	0	0	3(9.1)
残胃炎	4(12.1)	0	0	0	0	4(12.1)

瘤的一线药物,由替加氟(FT)和吉美嘧啶(CDHP)和奥替拉西钾(OXO)组成,其中的 FT 具有优良的口服生物利用度,半衰期长达 12h,经肝脏微粒体的细胞色素 P-450 酶系统作用转化为氟尿嘧啶(5-Fu),通过干扰、阻断 DNA、RNA 及蛋白质合成而发挥抗肿瘤作用;CDHP 能抑制氢嘧啶脱氢酶,阻止 5-Fu 不被降解,使血中 5-Fu 的持效时间保持较长;OXO 能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,阻断 5-Fu 的磷酸化,显著降低了引发的胃肠道不良反应。放射治疗我们采用了三维适形放疗和(或)正向小调强(即在 3D-CRT 基础上采用共面 4~7 个子野),放疗靶区制定过程中采取个体化放疗技术和对重要器官的保护使患者可耐受并顺利完成治疗,进一步减轻放疗相关毒性反应,尤其是胃肠道反应,更好地保护正常组织。

本文回顾性分析了 35 例三维适形放疗联合替吉奥胶囊同步治疗胃癌术后患者资料,1 年总生存率、无复发生存率和局部控制率分别为 82.0%、80.0%、91.4%,不良反应主要表现在 3 级以上血液学毒性(4/33)、消化道反应(5/33),肝功能及黏膜反应不明显,都在 2 级以下。表明胃癌术后患者进行同期放化疗的不良反应是可耐受的,未出现致死性的近期、晚期毒性反应,仅有 2 例不能耐受中止放疗。主要治疗失败原因为远处转移,显示术后放化疗对局部控制的作用,同时也提示可能需要更积极的全身辅助化疗。

参考文献:

- [1] The GLOBOCAN 2002 database [EB/OL]. Lyon: International Agency for Researchon Cancer, cancer Mondial, [http:// www-dep.iarc.fr/](http://www-dep.iarc.fr/), 2007-06-18.
- [2] 陈万青,郑荣寿,张思维,等.2003~2007 年中国癌症发病分析[J].中国肿瘤,2012,21(3):161-170.
- [3] 朱慰祺,沈铭昌,廉养德,等.胃癌[A].汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,2000.696-734.
- [4] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. N Eng J Med, 2001, 345(10): 725-730.
- [5] Gunderson LL. Gastric cancer-patterns of relapse after surgical resection [J]. Semin Radiat Oncol, 2002, 12 (2): 150-161.
- [6] 刘俊莉.香菇多糖联合化疗治疗晚期胃癌的疗效观察[J].中国基层医药,2009,16(9):1411-1412.
- [7] 盛华明,吴丹,王琼,等.复方红豆杉胶囊联合化疗治疗中晚期胃癌 37 例临床观察[J].中国基层医药,2009,16(10):1875-1876.
- [8] Lim DH, Kim DY, Kang MK, et al. Patterns of failure in gastric carcinoma after D₂ gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view [J]. Br J Cancer, 2004, 91(1): 11-17.
- [9] Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D₂ nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(5): 1279-1285.