

进展期胃癌术后调强放疗序贯 5-Fu 微泵联合吡柔比星和奥沙利铂化疗

陈亚楠, 左云, 宋宇

(张家港市第一人民医院, 江苏 张家港 215600)

摘要: [目的] 观察进展期胃癌根治术后序贯放化疗的疗效及不良反应。 [方法] 收集 2008 年 7 月~2010 年 7 月进展期胃癌根治术后患者 36 例, 随机分为序贯放化疗组 (16 例) 和单纯化疗组 (20 例)。分析比较两组的 1 年生存率及 1 年无疾病进展生存率, 同时评价治疗期间出现的血液学、胃肠道及肝肾功能等不良反应。 [结果] 序贯放化疗组和单纯化疗组 1 年生存率分别为 87.5% 和 65.0%, 两组比较差异无统计学意义 ($P=0.099$); 1 年无疾病进展生存率分别为 75.0% 和 30.0%, 差异有统计学意义 ($P=0.003$)。主要不良反应有骨髓抑制、恶心、呕吐、脱发、纳差、腹泻及肝功能损害等, 多以 I~II 度为主, III~IV 度发生率, 均可耐受。两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。 [结论] 进展期胃癌术后调强放疗序贯 5-Fu 微泵联合吡柔比星和奥沙利铂化疗与单纯化疗相比, 能提高术后 1 年无疾病进展生存率, 急性不良反应轻, 可耐受。

关键词: 调强放疗; 5-Fu 微泵; 序贯化疗; 胃肿瘤

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)05-0336-03

Clinical Study of Sequential Therapy of Intensity-modulated Radiotherapy and 5-Fu Minipump Combined with THP and LOHP Chemotherapy in the Treatment for Advanced Gastric Cancer Postoperation

CHEN Ya-nan, ZUO Yun, SONG Yu

(The First People's Hospital of Zhangjiagang, Zhangjiagang 215600, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy and side effects of sequential chemoradiotherapy in patients with advanced gastric cancer postoperation. [Methods] A total of 36 patients with advanced gastric cancer postoperation from July 2008 to July 2010 were randomly divided into 2 groups: sequential chemoradiotherapy group (16 cases) and chemotherapy alone group (20 cases). The 1-year survival rate and 1-year progress free survival rate were compared between the two groups. The side effects including hematological toxicity, gastrointestinal toxicity and liver and kidney toxicity were observed. [Results] The 1-year survival rates of sequential chemoradiotherapy group and chemotherapy alone group were 87.5% and 65.0% respectively, without significant difference ($P=0.099$). The 1-year progress free survival rates of sequential chemoradiotherapy group and chemotherapy alone group were 75.0% and 30.0% respectively, with significant difference ($P=0.003$). The major side effects were myelosuppression, nausea and vomiting, lipotrichia, anorexia, diarrhea, liver function damage and so on. There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). [Conclusion] Compared with chemotherapy alone, sequential therapy of intensity-modulated radiotherapy and 5-Fu minipump combined with THP and LOHP chemotherapy in the treatment for advanced gastric cancer postoperation might improve the 1-year progress free survival, with mild side effects and tolerable.

Subject words: intensity-modulated radiotherapy; 5-Fu minipump; sequential chemotherapy; gastric neoplasms

局部复发或远处转移是进展期胃癌术后失败的主要原因。张家港市第一人民医院自 2008 年 7 月至 2010 年 7 月采用调强放疗序贯 5-Fu 微泵联合化疗治疗进展期胃癌术后患者, 取得了较好的疗效。

收稿日期: 2012-02-03; 修回日期: 2012-03-29

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组患者 36 例, 均为进展期胃癌根治术后患者, 均无远处转移, 均行 D₁ 以上清扫术, KPS 评分

均>70分。所有患者随机分为两组,一组为序贯放化疗组,共16例,另一组为单纯化疗组,共20例。两组在年龄、性别、病理分型、TNM分期及手术情况等方面比较,无统计学差异。两组临床资料见表1。

表1 36例胃癌患者的一般临床资料(例)

因素	序贯放化疗组	单纯化疗组
性别		
男性	12	13
女性	4	7
年龄(岁)		
≤65	10	12
>65	6	8
病理类型		
低分化腺癌	10	12
管状腺癌	2	4
黏液腺癌	2	2
印戒细胞癌	2	2
临床分期		
ⅢA期	3	4
ⅢB期	8	10
Ⅳ期	5	6
手术情况		
R ₀	15	19
R ₁	1	1

1.2 治疗方案

两组患者均于术后3~4周开始治疗,总化疗6个周期。序贯放化疗组于第4个化疗周期后2周开始放疗,总剂量D_T40~45Gy/1.8Gy/23~25F。应用德国VARIAN 23EX直线加速器6MV X线进行三维适形调强放疗,先螺旋CT下薄层扫描,层厚3.75mm,CT扫描图像输入VARIAN Eclipse7.3治疗计划系统进行治疗计划的设计。临床靶区(CTV)在CT图像上逐层予以勾画,CTV包括全部残胃以及残胃外放1.5cm;向右包括肝门淋巴区及十二指肠右壁,向左包括脾门,向上包括膈顶,向下胃消失后包括腹主动脉周围、肠系膜血管周围淋巴引流区。胃食管结合部癌幽门下淋巴结视实际情况决定是否照射;胃窦癌脾门淋巴结可不包括在照射野内。计划靶区(PTV)为CTV外放5~8mm。靶区的处方定义为95%PTV,最小剂量D_T45Gy/5周,脊髓≤40Gy,60%肝脏接受的最大剂量≤30Gy,一侧肾脏(多为右肾)33%体积接受的最大剂量≤22.5Gy,另一侧肾脏的1/3体积接受的剂量≤45Gy^[1]。放疗结束后休息1周继续予以单纯化疗2个周期,化疗方案同单纯化疗组。单纯化疗组方案:ECF方案(THP 50mg d₁,LOHP 150~200mg d₁,5-Fu 3.75 civ 120h)每3周重复,共6个周期。

1.3 疗效及不良反应评价

采用NCI不良反应常用标准3.0版进行分级,

比较两组患者治疗不良反应发生率,并评价1年生存率和无疾病进展生存率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0统计软件分析。生存率计算采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-Rank检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

所有患者全部完成治疗,治疗结束后均随访1年,均无治疗相关死亡。死亡原因主要为:吻合口复发2例,肝门淋巴结转移1例,后腹腔淋巴结转移2例,远处转移3例,肠梗阻1例。序贯放化疗组1年生存率为87.5%,1年无疾病进展生存率为75.0%。单纯化疗组1年生存率为65.0%,1年无疾病进展生存率为30.0%。两组1年生存率比较差异无统计学意义(P=0.099),1年无疾病进展生存率比较差异有统计学意义(P=0.003)。两组生存曲线见图1、2。

2.2 不良反应

主要不良反应有骨髓抑制、恶心呕吐、脱发、纳差及肝功能损害等。序贯放化疗组和单纯化疗组不良反应发生率比较差异均无统计学意义(P>0.05)。见表2。

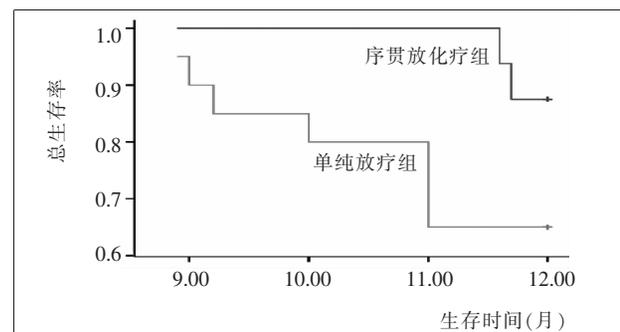


图1 序贯放化疗组和单纯化疗组1年生存率比较

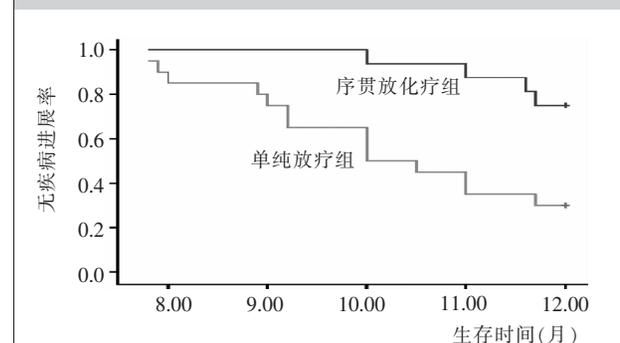


图2 序贯放化疗组和单纯化疗组1年无疾病进展生存率比较

表 2 序贯放化疗组和单纯化疗组不良反应比较[例数(%)]

不良反应	序贯放化疗组		单纯化疗组	
	I~II度	III~IV度	I~II度	III~IV度
骨髓抑制	12(75.0)	4(25.0)	15(75.0)	5(25.0)
厌食	14(87.5)	0	17(85.0)	0
恶心呕吐	5(31.3)	1(6.3)	6(30.0)	1(5.0)
腹泻	2(12.5)	0	2(10.0)	0
肝功能损害	5(31.3)	0	4(20.0)	0
肾功能损害	0	0	0	0
脱发	9(56.3)	0	10(50.0)	0

3 讨论

进展期胃癌单纯手术疗效较差,即使给予术后辅助化疗,腹腔内的复发率也高达50%~70%,为胃癌治疗失败的主要原因之一。为降低局部复发率,提高远期生存率,需要多学科的综合治疗。INT0116号研究^[2]结果显示术后接受同步放化疗的患者中位无复发生存期和总生存期显著高于单纯手术患者,具有明显的生存优势。但该研究III~IV度的不良反应发生率较高,有17%的患者终止了治疗,说明胃癌患者对常规放疗的耐受性差。因此限制了放疗在胃癌中的应用。INT0116号研究更新资料^[3]显示放化疗并没有产生长期不良反应。随着放射物理和放射生物的不断发展和应用,调强放疗也应用于胃癌中,剂量学研究表明调强放疗与三维适形放疗治疗胃癌相比,具有可行性和治疗获益^[4]。三维适形调强放疗,可以保证靶区内的高剂量的有效性,同时降低周围重要组织器官的受照射剂量,降低不良反应及并发症的发生。

本研究选择了调强放疗序贯5-Fu微泵联合吡柔比星和奥沙利铂化疗治疗进展期胃癌术后患者来观察临床疗效和不良反应。ECF方案是被多项研究证实的一个相对安全有效的经典方案,相对于紫杉类药物无需激素预处理,骨髓抑制等不良反应轻。高辉等^[5]报道多西他赛对比表柔吡星联合顺铂,亚叶酸钙和氟尿嘧啶一线治疗进展期胃癌的随机对照研究中不良反应的比较也证实了这一点。另外5-Fu主要作用于S期细胞,是典型的时间依赖性代谢药,持续静脉滴注有效血药浓度持续时间长。我们采用5-Fu微泵持续化疗可通过最小有效剂量,阻断肿瘤组织向外周血释放大量细胞因子,其不良反应轻,疗效好。刘晓岗等^[6]放疗联合周剂量紫杉醇同步化疗治疗进展期胃癌术后1年生存率为85.7%。郭红伟等^[7]进展期胃癌术后多西他赛联合卡培他滨化疗

及同步放疗1年生存率为84.1%。本研究结果显示序贯放化疗组1年生存率及1年无疾病进展生存率分别为87.5%和75.0%,均高于单纯化疗组1年生存率方面与国内报道的同步放化疗有相似的结果,提示进展期胃癌术后序贯放化疗同样可提高疗效。放疗期间不同步化疗,可保证放疗的连续性,不因化疗的副反应而中断放疗,从而确保放疗的效果及患者的依从性。另外本研究结果还显示两组无疾病进展生存率有显著差异,由此可见调强放疗在胃癌中控制局部复发具有明显优势,局部复发的控制也有利于生存的改善。

两组的不良反应主要为骨髓抑制、恶心呕吐、脱发、纳差和肝功能损害等,多以I~II度为主,III~IV度发生率低,并且两组之间无显著差异,患者均能耐受,无1例中断治疗。胃癌术后序贯放化疗的不良反应与单纯化疗相似,提示胃癌术后放疗D₁40~45Gy/1.8Gy/23~25F不良反应轻,且不增加化疗的不良反应。从中可看出调强适形放射治疗在胃癌治疗中的优势。

综上所述,进展期胃癌术后调强放疗序贯5-Fu微泵联合吡柔比星和奥沙利铂化疗与单纯化疗相比,能提高1年无疾病进展生存率,急性不良反应轻,可耐受,可推荐临床应用。但本研究观察的例数较少,随访时间也不够长,尚不能评估长期生存率和远期不良反应,还需进一步随访观察。

参考文献:

- [1] 金晶.胃癌的放射治疗技术[A].殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008.819.
- [2] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti I, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. N Engl J Med, 2001, 345(10):725.
- [3] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti I, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: update of the results of intergroup study INT-0116 (SWOG9008)[A]. ASCO GI Symposium[C]. USA: ASCO, 2004.
- [4] Bockbreder M, Kim E. Role of intensity-modulated radiation therapy in gastrointestinal cancer[J]. Expert Rev Anti-cancer Ther, 2009, 9(5):637-647.
- [5] 高辉,丁鑫,魏东,等.多西他赛对比表柔吡星联合顺铂,亚叶酸钙和氟尿嘧啶一线治疗进展期胃癌的随机对照研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(6):529-533.
- [6] 刘晓岗,沈预程,王彧,等.放疗联合周剂量紫杉醇同步化疗治疗进展期胃癌术后39例临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(3):310-311.
- [7] 郭红伟,秀丽,魏桂芳,等.进展期胃癌术后多西他赛联合卡培他滨化疗及同步放疗的临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(9):699-702.