

局部晚期胃癌患者术后调强放疗的临床观察

陈华江, 凌 昕, 李 浦, 刘 鹏

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310027)

摘要: [目的] 比较局部晚期胃癌患者术后调强放疗(IMRT)与三维适形放疗(3D-CRT)计划, 观察术后 IMRT 的不良反应及临床疗效。[方法] 对 46 例局部晚期胃癌患者术后同时作 IMRT 及 3D-CRT 计划, 处方剂量 4500cGy, 分割剂量 180cGy。[结果] 与 3D-CRT 相比, IMRT 靶区剂量分布更好, 平均剂量更高($P<0.05$), 肝脏平均受照剂量明显降低($P<0.05$), 左肾 $V_{12.5}$ 、 $V_{22.5}$ 亦显著降低($P<0.05$)。46 例患者 1 年及 2 年生存率分别为 98.0%、80.0%, 死亡的 6 例患者中有 5 例发生了远处转移。[结论] 对局部晚期胃癌患者, 相对 3D-CRT, 术后 IMRT 靶区剂量分布更好, 临床不良反应可耐受。

关键词: 胃肿瘤; 放射疗法; 放射治疗剂量; 调强放疗

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)11-0842-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.11.B004

Postoperative Intensity Modulated Radiotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer

CHEN Hua-jiang, LIN Xin, LI Pu, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To compare the radiotherapy plan between intensity modulated radiation therapy (IMRT) and 3-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) and to determine the efficacy and toxicity of postoperative IMRT for locally advanced gastric cancer. [Methods] Forty-six patients with locally advanced gastric cancer were included in this study. For each patient IMRT and 3D-CRT radiotherapy plan were generated. The median radiation dose delivered was 4 500cGy, with 180cGy per fraction. [Results] IMRT had better target dosimetric distribution and higher average dose compared with 3D-CRT ($P<0.05$). IMRT plan significantly reduced the mean dose of liver ($P<0.05$) and $V_{12.5}$ and $V_{22.5}$ of left kidney ($P<0.05$). The 1-year and 2-year overall survival were 98.0% and 80.0% respectively. Of the six death patients, five developed distant metastasis. [Conclusion] Compared to 3D-CRT, IMRT has advantages in target dosimetric distribution, with tolerable toxicities.

Subject words: gastric neoplasms; radiotherapy; radiation dosage; intensity modulated radiation therapy

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一, 恶性程度高。手术切除及周围淋巴结清扫是最主要的治疗方式, 但对于局部晚期胃癌患者, 手术治疗后仍有 23%~38% 容易出现局部复发^[1]; 自 INT 0116 这一具有里程碑意义的临床试验结果发表后^[2], 术后放化疗在局部晚期胃癌治疗中起着越来越重要的作用; 但由于照射靶区较大, 周围危及器官较多, 传统二维或三维适形放疗难以使靶区获得理想剂量的同时又能保证毗邻的危及器官免受高剂量的照射, 限制了胃癌术后放疗的实施^[3]。

本研究分析局部晚期胃癌术后调强放疗(IMRT)

与适形放疗的剂量学差别, 并对 46 例采取术后调强放疗的患者进行了临床观察, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 12 月 1 日至 2011 年 12 月 1 日局部晚期胃癌术后放疗患者 46 例, 行胃癌根治+周围淋巴结清扫术(均为 D2 术式), 术后病理证实为局部晚期胃癌(根据 AJCC 第 6 版 TNM 分期, $T_{3-4}N_0M_0$ 或 $T_xN_xM_0$), 其中男性 35 例, 女性 11 例, 年龄 26~75 岁, 中位年龄 53 岁, 近端胃癌 18 例, 远端胃癌 14 例, 胃体癌

收稿日期: 2013-08-19; 修回日期: 2013-09-23

14 例,肿瘤最大径 6cm 26 例,>6cm 20 例,分期 T₃ 8 例,余 38 例均为 T₄,淋巴结阴性 3 例,N₁ 17 例,N₂ 16 例,N₃ 10 例;Ⅲa 期 3 例,Ⅲb 期 32 例,Ⅳ期 11 例。

1.2 胃癌术后靶区及危及器官勾画

胃癌术后放疗范围,即临床靶区(CTV)包括瘤床、胃床、吻合口、手术残端及相应淋巴引流区域,近端胃癌淋巴引流区包含贲门旁淋巴结(第 1、2 组)、胃小弯和胃大弯淋巴结(第 3 至 6 组)、胃左动脉淋巴结(第 7 组)及脾动脉和脾门区淋巴结(第 10、11 组);胃体癌淋巴引流区包含贲门旁淋巴结(第 1、2 组)、胃小弯和胃大弯淋巴结(第 3 至 6 组)、胃左动脉淋巴结(第 7 组)、脾动脉和脾门区淋巴结(第 10、11 组)、胰十二指肠后淋巴结(第 13 组)及肝十二指肠韧带(第 12 组);远端胃癌淋巴引流区包含胃小弯和胃大弯淋巴结(第 3 至 6 组)、胃左动脉淋巴结(第 7 组)、胰十二指肠后淋巴结(第 13 组)、肝十二指肠韧带(第 12 组)、肝总动脉(第 8 组)及腹腔动脉(第 9 组);计划靶区(PTV)是在 CTV 的基础上向三维方向均匀外放 0.5~1cm,同时予以勾画肝脏、脊髓、双侧肾脏等周围危及器官。

1.3 放疗计划制作

采用 Pinnacle 6.2b 三维放射治疗计划系统,每例病例分别设计 3D-CRT 和 IMRT 计划;3D-CRT 计划:采用 4 野照射,即前后对穿野和水平对穿野,用多叶准直器形成几何适形野,以减少正常组织照射。IMRT 计划:采用逆向调强计划系统,设计的原则是得到最优化的放疗计划。剂量优化标准:PTV 被 95%等剂量曲线所包括,适形指数尽可能接近 1,脊髓最大剂量<42Gy,肝脏照射≥5Gy 体积分数(V₅)<86%,V₂₀<49%,肝脏平均剂量<23Gy;肾脏 V_{12.5}<50%,V_{22.5}<30%,处方剂量为 95%的 PTV 接受 45Gy,99%的 PTV≥42.75Gy,不作不均质组织剂量的矫正。

1.4 放疗计划实施

所有患者按 IMRT 计划进行放疗实施:每周 5 次,每天 2Gy,每天对患者不良反应进行临床记录,使用 NCI CTC 3.0 不良反应评价系统进行评分。

1.5 观察指标

使用电话随访的方式,中位随访 20

个月,末次随访时间为 2012 年 9 月 3 日;治疗后前 2 年每 3 个月对患者进行复查,治疗后 2~5 年内,每 6 个月复查 1 次,记录患者肿瘤复发、转移时间、死亡时间,评价整组患者 1、2 年生存率和死亡原因。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 13.0 进行数据分析,采用配对样本 *t* 检验来比较 3D-CRT 和 IMRT 组靶器官及危及器官的剂量和体积的差别,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌术后靶区剂量分布及危及器官的照射剂量比较

与 3D-CRT 相比,IMRT 放疗靶区剂量均匀性更好,平均剂量更高,*P*=0.000;肝脏平均剂量、V₅、V₂₀ 分别降低了 22.2%、29.9%和 22.9%,差异有统计学意义(*P*<0.05);左侧肾脏 V_{12.5}、V_{22.5} 则分别降低了 25.9%和 43.1%,差异有统计学意义(*P*<0.05);但右侧肾脏及脊髓的平均剂量差别无明显统计学意义(Table 1)。

2.2 胃癌术后 IMRT 的不良反应

本研究中 IMRT 最常见的不良反应为消化道反应(腹泻、恶心、呕吐),乏力以及血液学毒性(主要为中性粒细胞减少以及血小板减少),但多为 1~2 度(Table 2),大部分患者能够耐受,治疗期间内未见治疗相关死亡病例。

Table 1 Dose volume histogram parameters between IMRT and 3D-CRT

Parameters	IMRT	3D-CRT	<i>t</i>	<i>P</i>
Liver				
V ₅ (%)	64.6±11.4	92.2±4.1	13.04	0.000
V ₂₀ (%)	33.4±5.8	43.3±23.6	2.24	0.034
V ₃₀ (%)	20.3±5.1	22.5±8.6	1.28	0.211
Average dose	16.8±1.7	21.6±3.2	6.58	0.000
Left kidney				
V _{12.5} (%)	44.4±7.7	59.9±18.6	5.15	0.000
V _{22.5} (%)	24.8±5.7	43.6±20.8	5.38	0.000
Right kidney				
V _{12.5} (%)	37.4±8.6	38.7±16.5	0.51	0.613
V _{22.5} (%)	18.7±5.7	22.6±16.0	1.45	0.159
Spinal cord				
Maximum dose(cGy)	3724.3±523.9	3791.9±466.7	0.77	0.451
PTV				
V ₄₅ (%)	95.3±1.4	94.7±1.3	3.99	0.000

Table 2 Frequency of acute toxicities during radiation

Toxicities	Degree			
	0~1	2	3	4
Hematologic toxicities	19	13	4	0
Nausea	41	3	2	0
Diarrhea	40	6	0	1
Vomiting	34	10	2	0
Hypodynastia	32	13	1	0
Anorexia	38	8	0	0

2.3 远期治疗效果

截止至末次随访，中位随访 20 个月后,6 例患者死亡(13.0%),8 例患者发生远处转移,2 例局部复发,1 年总生存率为 98.0%,2 年总生存率为 80.0%;最常见的转移部位为肝脏,6 例死亡患者中 3 例出现肝脏转移。

3 讨 论

局部晚期胃癌术后极易出现局部及区域复发,2009 年一项 Meta 分析显示胃癌术后患者进行辅助放化疗能够提高疾病局部控制率^[4],目前术后辅助放疗已经成为欧美国家胃癌治疗的重要组成部分。IMRT 理论上能够提高照射靶区剂量,减少周围重要脏器受照剂量,相对既往常规放疗以及适形放疗具有明显的剂量学优势,但目前国内外关于胃癌术后放疗的报道相对较少。Dahele 等^[5]对比适形放疗计划及 IMRT 计划两者的剂量学区别,结果发现最佳的适形放疗计划左、右肾脏 V₂₀ 仍高达 50%以上,而 IMRT 计划中左、右肾脏 V₂₀ 分别为 27.1%和 19.2%,显著低于适形放疗计划,IMRT 极大程度上保护了肾脏功能;Chuang 等^[6]对 10 例胃癌术后患者制作了适形放疗及 IMRT 计划,比较了两组计划的剂量学特点,结果显示 IMRT 计划极大地提高了照射靶区的平均剂量,同时 IMRT 组的脊髓、肝脏最高剂量、平均剂量明显低于适形放疗计划组;Milano 等^[7]使用 IMRT 技术治疗 7 例局部晚期胃癌术后患者,而另 6 例采取常规放疗或三维适形放疗模式,两组对比发现,IMRT 组靶区平均剂量明显高于常规放疗组,且剂量更加均匀,同时 IMRT 显著降低肝脏及肾脏的受照剂量,起着明显的保护作用,临床应用过程中,IMRT 组未发现明显的 2 级以上血液学毒性及胃肠道反应。本研究中与适形放疗计划相比,

IMRT 靶区剂量分布更为均匀,适形性更好,平均剂量更高;肝脏平均剂量、V₅、V₂₀ 分别降低了 22.2%、29.9%、22.9%,左肾 V_{12.5}、V_{22.5} 则分别降低了 25.9%、43.1%,IMRT 明显减少了肝脏和左肾的受照剂量,降低了其放疗相关毒性;但本研究同时发现 IMRT 未明显降低右肾、脊髓的受照剂量,这可能与照射野与其距离较远,靶区剂量较低有关。

局部晚期胃癌患者术后辅助 IMRT 治疗是安全有效的,Boda-Heggemann 等^[8]回顾性分析了适形放疗与 IMRT 的临床应用情况,38 例患者术后使用 IMRT/希罗达、奥沙利铂治疗模式,而 27 例患者使用适形放疗/希罗达、奥沙利铂治疗模式,适形放疗组及 IMRT 组中位生存时间分别为 18 个月、43 个月 (P=0.06),5 年生存率分别为 26%、47%,5 年无复发生存率为 22%、44%,IMRT 组初步显示具有生存时间上的优势,治疗过程中两组均未发生 3 度以上不良反应;欧美国家与东亚国家胃癌淋巴结清扫术有所不同,东亚国家常为 D2 手术,在 D2 手术患者,有学者^[9]分析了局部晚期胃癌术后 IMRT 的临床应用情况,将胃癌术后患者随机分为化疗组及 IMRT/化疗组,结果发现 IMRT/化疗组中位无复发生存时间和总生存时间分别为 50 个月、58 个月,而化疗组中位无复发生存时间和总生存时间分别为 36 个月、48 个月,IMRT 的使用显著降低了胃癌患者局部复发率、延长了总生存时间。本研究虽然仅对胃癌术后患者使用 IMRT 治疗进行回顾性分析,但结果显示 IMRT 治疗后胃癌患者局部复发率少见,2 年生存率高达 80%,治疗过程中 3 级以上治疗不良反应罕见。国内李胜业等^[10]学者使用 3D-CRT 方法对 36 例胃癌术后患者进行治疗,治疗期间 5 例患者发生 3 级胃肠道反应,1 年生存率为 82%;由此可见,使用 IMRT 方法对胃癌术后进行辅助治疗耐受性好,能够进一步降低放疗相关不良反应,尤其是胃肠道反应,对提高患者生存亦有好处。

总之,IMRT 技术作为未来放射治疗的主流模式对比既往适形放疗,显示出明显的剂量学优势,临床使用中安全有效,为以后局部晚期胃癌患者术后辅助治疗提供了新的技术支持。

参考文献:

[1] Hundahl SA,Phillips JL,Menck HR. The National Cancer

- Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy; Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis[J]. *Cancer*, 2000, 88(4): 921-932.
- [2] 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 Engl J Med*, 2001, 345(10): 725-730.
 - [3] Ringash J, Perkins G, Brierley J, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(3): 732-738.
 - [4] Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 92(2): 176-183.
 - [5] Dahele M, Skinner M, Schultz B, et al. Adjuvant radiotherapy for gastric cancer: a dosimetric comparison of 3-dimensional conformal radiotherapy, tomotherapy and conventional intensity modulated radiotherapy treatment plans [J]. *Med Dosim*, 2010, 35(2): 115-121.
 - [6] Chung HT, Lee B, Park E, et al. Can all centers plan intensity-modulated radiotherapy (IMRT) effectively? An external audit of dosimetric comparisons between three-dimensional conformal radiotherapy and IMRT for adjuvant chemoradiation for gastric cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(4): 1167-1174.
 - [7] Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques [J]. *Br J Radiol*, 2006, 79(942): 497-503.
 - [8] Boda-Heggemann J, Weiss C, Schneider V, et al. Adjuvant IMRT/XELOX radiochemotherapy improves long-term overall- and disease-free survival in advanced gastric cancer [J]. *Strahlenther Onkol*, 2013, 189(5): 417-423.
 - [9] Zhu WG, Xua DF, Pu J, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 361-366.
 - [10] Li SY, Dai AW, Li ZY. Toxicity and short-term effect of 3D-CRT combined with tegafur, gimeracil and oteracil for patients with gastric cancer postoperation [J]. *China Cancer*, 2012, 21(9): 703-705. [李胜业, 戴安伟, 李张艳. 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[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(9): 703-705.]