

5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案联合三维适形调强放疗用于进展期胃癌术后的临床观察

张书俊*,王耿泽,刘建文(南阳市中心医院普外科,河南南阳 473000)

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)15-2062-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.15.16

摘要 目的:观察5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的化疗方案联合三维适形调强放疗用于进展期胃癌术后的疗效和安全性。方法:110例行根治切除的进展期胃癌患者随机分为对照组(55例)和序贯组(55例)。对照组患者给予5-FU注射液400 mg/(m²·d),静脉推注后,再给予600 mg/m²持续泵注22 h, d₁₋₂+注射用盐酸吡柔比星50 mg,静脉滴注, d₁+注射用奥沙利铂150 mg,静脉滴注, d₁;序贯组患者在对照组治疗的基础上加用三维适形调强放疗,于第4个化疗周期后开始行三维适形调强放疗2周,总剂量DT40~45 Gy/1.8 Gy/24~25F。两组均以3周为1个周期,共治疗6个周期。随访两组患者1、2、3年总生存率及无进展生存率,转移率及Ⅲ~Ⅳ度不良反应发生情况。结果:序贯组患者随访1、2、3年总生存率和随访1、2、3年无进展生存率均显著高于对照组,序贯组患者淋巴结转移率和远处转移率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者Ⅲ~Ⅳ度恶心呕吐、脱发、骨髓抑制发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:5-FU为基础化疗方案联合三维适形调强放疗可延长进展期胃癌术后患者的生存时间,降低远期转移率,且安全性相当。

关键词 5-氟尿嘧啶;吡柔比星;奥沙利铂;三维适形调强放疗;化疗;序贯;进展期胃癌

Clinical Observation of Sequential Chemotherapy on the Basis of 5-Fu Combined with Three-dimensional Conformal Intensity Modulated Radiotherapy in the Treatment of Postoperative Advanced Gastric Cancer

ZHANG Shujun, WANG Gengze, LIU Jianwen (Dept. of General Surgery, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of sequential chemotherapy on the basis of 5-FU combined with three-dimensional conformal intensity modulated radiotherapy in the treatment of postoperative advanced gastric cancer. METHODS: 110 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into control group (55 cases) and sequential group (55 cases). Control group was given 400 mg/(m²·d) 5-FU injection by intravenous injection, then given 600 mg/m² for continuous infusion 22 h, d₁₋₂+50 mg/d Pirarubicin hydrochloride for injection, intravenous injection, d₁+150 mg/d Oxaliplatin for injection, intravenous injection, d₁, three-dimensional conformal intensity modulated radiotherapy was conducted for 2 weeks after the 4th chemotherapy, and the total dosage was DT40-45 Gy/1.8 Gy/24-25F. sequential group was additionally given three-dimensional conformal intensity modulated radiotherapy; 3-week was regarded as a treatment course, and it lasted 6 courses. The total survival rate and progression-free survival rate in 1, 2 and 3 years, metastasis rate and incidence of adverse reactions in 2 groups were followed-up. RESULTS: The total survival rate and progression-free survival rate in 1, 2 and 3 years in sequential group were significantly higher than control group, lymphatic metastasis rate and distant metastasis rate in sequential group were significantly lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). And there were no significant differences in the nausea, vomiting, hair loss and incidence of bone marrow suppression between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Sequential chemotherapy on the basis of 5-FU combined with three-dimensional conformal intensity modulated radiotherapy can effectively prolong the survival time and reduce long-term metastasis rate of patients in the treatment of postoperative advanced gastric cancer, with similar safety.

KEYWORDS 5-FU; Pirarubicin; Oxaliplatin; Three-dimensional conformal intensity modulated radiotherapy; Chemotherapy; Sequential; Advanced gastric cancer

有研究显示,约80%~85%胃癌患者临床确诊时已处于进展期,全胃或远端胃大部切除手术已成为首选治疗方案^[1-2]。但进展期胃癌患者行单纯手术切除治疗已被证实远期复发率及转移率极高^[3],故术后综合治疗方案越来越受到医学界的关注。目前,对于选择何种治疗方案用于进展期胃癌术后患者更具优势临床仍无明确定论。为此,在本研究中笔者观察了以5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的化疗方案联合三维适形调强放疗用于进展期胃癌术后的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

* 副主任医师。研究方向:胃肠外科。电话:0377-63200093。
E-mail: ZSJ13525188126@126.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年6月—2012年6月我院收治的行根治切除术的进展期胃癌患者110例。按随机数字表法将所有患者分为对照组(55例)和序贯组(55例)。两组患者性别、年龄、手术方式等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经超声胃镜、CT及病理活检确诊为进展期胃癌;(2)行胃癌根治术治疗;(3)TNM分期为Ⅱ~Ⅲ期^[4];(4)

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=55例)	序贯组(n=55例)
男性/女性,例	37/18	35/20
年龄,岁	56.25±4.71	56.36±4.75
手术方式		
胃肠外科手术,例	22	20
普通外科手术,例	33	35
TNM分期		
II期,例	12	13
IIIa期,例	34	35
IIIb期,例	9	7
病理分型		
腺癌,例	42	40
黏液癌,例	8	9
印戒细胞癌,例	5	6

功能状态(KPS)评分>70分。排除标准:(1)周围脏器侵犯或远处转移;(2)腹主动脉周围触及肿大淋巴结;(3)上腹部手术史;(4)重要脏器功能障碍;(5)临床资料不全。

1.3 治疗方法

对照组患者给予5-FU注射液(南通精华制药有限公司,规格:0.25 g,批准文号:国药准字H32022246)400 mg/(m²·d),静脉推注后,再给予600 mg/m²持续泵注22 h,d₁₋₂+注射用盐酸吡柔比星(THP,海正辉瑞制药有限公司,规格:10 mg,批准文号:国药准字H20045983)50 mg,静脉滴注,d₁+注射用奥沙利铂(LOHP,江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:0.1 g,批准文号:国药准字H20050962)150 mg,静脉滴注,d₁;序贯组患者在对照组治疗的基础上加用三维适形调强放疗治疗(于第4个化疗周期后开始行三维适形调强放疗2周,总剂量DT40~45 Gy/1.8 Gy/24~25F,放疗仪器使用德国VARIAN 23EX加速器,采用上海拓能医疗技术有限公司VENUS放疗系统;临床靶区为全部残胃及残胃外扩1.5 cm;计划靶区为临床靶区外扩6~8 mm^[5])。两组均以3周为1个周期,共治疗6个周期。

1.4 观察指标

1.4.1 随访两组患者1、2、3年总生存率及无进展生存率 以治疗开始当日死亡或失访时间为总生存时间,总生存率=总生存例数/总例数×100%。以治疗开始当日出现复发时间为无进展生存时间,无进展生存率=无进展生存例数/总例数×100%。

1.4.2 两组患者癌细胞转移情况 随访3年两组患者的淋巴结转移和远处转移情况。转移率=转移例数/总例数×100%。

1.4.3 不良反应 按世界卫生组织(WHO)抗癌药物不良反应评估标准(CTCAE)^[5]分为0~IV度。

1.5 统计学方法

采用Epidata 3.05和SPSS 15.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生存率比较

序贯组患者1、2、3年总生存率和1、2、3年无进展生存率均

显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者生存率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the total survival rate with follow-up between 2 groups [case(%)]

组别	n	总生存率			无进展生存率		
		1年	2年	3年	1年	2年	3年
对照组	55	45(81.82)	35(63.64)	24(43.64)	34(61.82)	24(43.64)	16(29.09)
序贯组	55	51(92.73)*	47(85.45)*	40(72.73)*	46(83.64)*	37(67.27)*	24(43.64)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 两组患者癌细胞转移情况比较

序贯组患者淋巴结转移率和远处转移率均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者癌细胞转移情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the metastasis rate with follow-up between 2 groups [case(%)]

组别	n	淋巴结转移	远处转移
对照组	55	22(40.00)	17(30.91)
序贯组	55	8(14.55)*	6(10.91)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.3 不良反应

两组患者II~IV度恶心呕吐、脱发、骨髓抑制发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the incidence of adverse reactions with follow-up between 2 groups(case)

不良反应	序贯组(n=55)				对照组(n=55)			
	0度	I~II度	III~IV度	III~IV度发生率,%	0度	I~II度	III~IV度	III~IV度发生率,%
恶心呕吐	30	21	4	7.27	33	19	3	5.45
脱发	36	18	1	1.82	38	17	0	0.00
骨髓抑制	0	41	14	25.45	0	43	12	21.82

3 讨论

流行病学研究显示,世界范围内胃癌病死例数为85~90万,其中我国约占48%~50%,且发病率呈逐年增高趋势,2013年新发病例数已达55.7万^[6-7]。外科手术已成为胃癌特别是进展期胃癌最为有效的治疗手段;但大量临床报道证实,进展期胃癌患者行单纯手术治疗远期复发率极高,部分患者术后辅助治疗的腹腔复发率亦高达45%~60%^[8-9]。根治术后多学科综合治疗在降低进展期胃癌患者复发风险,延长远期生存时间方面的重要作用已成为医学界关注的热点之一。

以往针对根治性术后进展期胃癌患者行同步放化疗方案尽管相较于单纯常规放疗可延长中位生存时间和延缓病情进展,但出现III~IV度不良反应风险极高,其中约15%~20%的患者因无法耐受而终止治疗^[10]。近年来,随着放射物理学及生物学发展,三维适形调强放疗开始被广泛用于进展期胃癌治

疗;相较于传统放疗方案,其可有效提高靶区域内照射剂量,减少周围重要脏器及组织照射损伤,从而达到改善临床症状的目的^[11]。

以5-FU、THP、LOHP在内的化疗方案是一类被多项临床研究证实的相对安全有效的经典化疗方案,与常规紫杉类化疗方案比较具有无需激素预处理,血液系统不良反应轻等优势^[12]。5-FU为细胞周期特异性抗肿瘤药,可对肿瘤细胞DNA合成期即S期进行干扰,最终实现抑制肿瘤细胞增殖分裂。LOHP属于第三代广谱铂类抗肿瘤药,主要抗肿瘤作用机制为通过与肿瘤细胞DNA结合形成异常复合体,干扰遗传物质复制、转录及蛋白质合成过程,进而对肿瘤细胞异常增殖进行阻断^[13]。THP是一种半合成蒽环类抗肿瘤药,其作用机制为细胞核内嵌入DNA核酸碱基对间,对遗传物质转录过程进行干扰,从而降低DNA聚合酶及DNA拓扑异构酶Ⅱ活性,阻断DNA合成过程^[14]。

本研究结果显示,序贯组患者1、2、3年总生存率和1、2、3年无进展生存率均显著高于对照组,序贯组患者淋巴结转移率和远处转移率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,进展期胃癌术后,以5-FU为基础的化疗方案联合三维适形调强放疗可延长患者生存时间,降低转移率,对于改善近远期临床预后具有重要意义,与相关研究结果一致^[15]。序贯放化疗患者的总生存率较以往研究有所提高,这可能与序贯放化疗患者治疗期间有效地避免了因严重不良反应导致的终止治疗密切相关。两组患者Ⅲ~Ⅳ度恶心呕吐、脱发、骨髓抑制发生率比较,差异均无统计学意义。这说明,序贯放化疗相较于单纯化疗并未导致根治术后进展期胃癌患者更加严重不良反应的发生。

综上所述,5-FU为基础的化疗方案联合三维适形调强放疗可有效延长进展期胃癌术后患者生存时间,降低远期转移率,且安全性相当。由于本研究受样本量较少、随访时间较短及单一中心等因素的限制,故此结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies [J]. *Ann Surg*, 2012, 255 (3): 446.

[2] 张占学,李卫泊,张海强,等.腹腔镜辅助与开腹手术治疗进展期胃癌的对比研究[J].中国微创外科杂志,2012,12

(10):904.

[3] Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Laparoscopy-assisted gastr-ectomy versus open gastrectomy for resectable gastric cancer: anupdate meta-analysis based on randomized controlled trials [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(7): 2 466.

[4] Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(3): 230.

[5] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:819.

[6] 郑朝旭,郑荣寿,陈万青.中国2009年胃癌发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2013,22(5):327.

[7] 董峰,牛跃平,孙培春,等.腹腔镜辅助下与开腹胃癌根治术治疗进展期远端胃癌临床对照研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(5):457.

[8] Gordon AC, Kojima K, Inokuchi M, et al. Long-term comparison of laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy in advanced gastric cancer[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(2): 462.

[9] 董春禄,柴琛,李强,等.进展期胃癌术中应用氟尿嘧啶缓释剂间质化疗的临床疗效[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(3):292.

[10] 杨治花,折虹,闫钢,等.局部进展期胃癌根治术后同期放化疗与单纯化疗的临床比较[J].中华放射肿瘤学杂志,2012,21(3):252.

[11] 张建宇,何立,许新华,等.XELOX方案一线治疗进展期胃癌临床观察[J].山东医药,2012,52(43):58.

[12] 陶新节,杨林,陈象逊.局部进展期胃癌术后放化疗与单纯化疗疗效观察[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(18):1 484.

[13] 徐海平.局部进展期胃癌术后同步放化疗的临床分析[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(9): 704.

[14] 谭永刚,耿东华,苏拓,等.奥沙利铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙行新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床疗效研究[J].中国全科医学,2012,15(6):1 937.

[15] 陈亚楠,左云,宋宇.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[J].肿瘤学杂志,2012,18(5):336.

(收稿日期:2015-12-24 修回日期:2016-03-24)

(编辑:陈 宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅