

老年局部晚期胃癌放疗作用初步研究

李敬霞 穆双锋 王晓宏 穆立祥

471003 洛阳, 河南科技大学第一附属医院肿瘤放疗科

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.01.009

【摘要】 目的 比较替吉奥+放疗与单纯应用替吉奥在老年局部晚期胃癌患者中的疗效和耐受性。**方法** 选择不可手术切除的老年局部晚期胃癌(Ⅲ期)患者 58 例,随机分为替吉奥联合同步放疗组(试验组)、单纯替吉奥组(对照组)各 29 例。试验组给予替吉奥 40 mg/m²口服 2 次/d,第 1~14 天,休息 1 周后重复共 4 个周期,同时行胃部 IMRT 45 Gy (1.8 Gy/次);对照组仅给予相同的替吉奥化疗。分别观察两组患者近期疗效及不良反应,并应用 χ^2 检验差异。**结果** 58 例患者完成计划设计。治疗完成时试验组和对照组客观缓解率、疾病控制率、症状缓解率分别为 52% 和 24%、76% 和 45%、86% 和 48% ($P=0.03, 0.016, 0.005$)。两组患者恶心呕吐、厌食、白细胞减少、腹泻、血小板减少发生率相近($P>0.05$)。**结论** 放疗+替吉奥治疗同步化疗对于老年局部晚期胃癌患者,提高了患者的近期疗效,且不良反应可接受。

【关键词】 胃癌/调强放射疗法; 胃癌/化学疗法; 治疗结果

The role of radiation therapy in the treatment of elderly patients with locally advanced gastric cancer

Li Jingxia, Mu Shuangfeng, Wang Xiaohong, Mu Lixiang

Department of Radiation Oncology, First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and resistance between S-1 combined with radiotherapy and S-1 alone in the treatment of elderly patients with locally advanced gastric cancer. **Methods** Fifty-eight elderly patients with unresectable locally advanced (stage III) gastric cancer were randomly and equally divided into S-1 combined with concurrent radiotherapy group (experimental group) and S-1 alone group (control group). The experimental group received 4 cycles of S-1 treatment with each cycle containing two-week oral administration of S-1 at a dose of 40 mg/m² twice a day followed by one-week drug withdrawal. Gastric intensity-modulated radiotherapy was performed concurrently with a dose of 45 Gy (1.8 Gy per fraction). The control group received the same dose of S-1 alone. Short-term outcomes and adverse reactions were evaluated in the two groups. Comparison was made by chi-square test. **Results** All patients completed the planning treatment. The experimental group had significantly higher objective response, disease control, and symptom remission rates than the control group (52% vs. 24%, $P=0.03$; 76% vs. 45%, $P=0.016$; 86% vs. 48%, $P=0.005$). There were no significant differences in the incidence of nausea and vomiting, anorexia, leukopenia, diarrhea, or thrombocytopenia between the two groups (all $P>0.05$). **Conclusions** S-1 treatment combined with concurrent radiotherapy improves the short-term outcomes and causes tolerable toxicities in the treatment of elderly patients with locally advanced gastric cancer.

【Key words】 Gastric neoplasms/intensity-modulated radiotherapy; Gastric neoplasms/chemotherapy; Treatment outcome

胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,是我国死亡率最高的恶性肿瘤之一,死亡率居第 3 位^[1]。与日本韩国等发达国家相比,我国胃癌患者多数在就诊时已处于进展期,早期胃癌所占比例不足 10%。据统计,全球胃癌发病中有 42% 病例发生在中国^[2]。胃癌已成为威胁我国人民生命健康的重大疾病。因早期表现较隐匿,易被忽视,就诊患者约 50% 属于进展期胃癌失去手术机会^[3];即使接受

根治性手术,术后复发率仍高达 40%~80%^[4],常常需要放化疗等多种方法的综合治疗。而老年局部晚期胃癌患者,常已失去手术机会,并且由于基础代谢下降及重要脏器功能减退而对各种治疗耐受性下降,难以耐受常规化疗方案,多用氟尿嘧啶类单药来行姑息性治疗。我们通过观察 2012 年 6 月至 2014 年 6 月期间服用替吉奥加或不加 IMRT 患者发现,采用 IMRT+替吉奥治疗提高了患者近期疗效及

症状缓解率且不良反应可耐受,现报道如下。

材料与方 法

1. 入组标准: (1) 所有患者均经病理细胞学证实诊断为胃腺癌; (2) 患者未行手术及放疗; (3) 临床分期为 III 期(根据 AJCC 第 7 版)^[5]; (4) KPS 评分 ≥ 70 分, 年龄 ≥ 60 岁, ≤ 85 岁, 预计生存期 ≥ 6 个月; (5) 无严重器官功能障碍, 血常规及生化检查需符合以下标准; ① 血常规检查: HGB ≥ 90 g/L, WBC $\geq 4.0 \times 10^9$ /L, PLT $\geq 100 \times 10^9$ /L; ② 生化检查: Cr ≤ 1.5 倍正常值上限(ULN), AST/ALT ≤ 2.5 倍正常值上限(ULN); (6) 受试者本人或家属均签署知情同意书并愿意参加此项研究, 依从性好, 能配合治疗及随访。

2. 排除标准: (1) 对替吉奥过敏者; (2) 有上腹部放疗或者化疗病史; (3) 有严重的心肝肾功能障碍、严重感染或者不易控制的糖尿病; (4) 有其余放疗禁忌证。

3. 研究设计: (1) 随机: 对符合入组条件并签署知情同意书的患者采用计算机预编程序随机分组的方法随机分为试验组和对照组。(2) 治疗方案: 试验组采用替吉奥联合 IMRT 方式, 放疗开始第 1 天口服, 每天 40 mg/m^2 , 早晚各 1 次, 第 1—14 天, 休息 1 周, 为 1 个周期。连续使用 4 个周期。(3) 对照组治疗方案: 一共给予 4 周期单纯替吉奥治疗, 所应用时间及剂量同治疗组。(4) IMRT: 开始于口服替吉奥第 1 天, 共 45 Gy 分 25 次, 1.8 Gy/次 , 每周 5 次。① 体位固定及定位: 仰卧位, 双臂上举, 双手置脑后, 热塑膜体架固定体位, 定位前 3 小时避免多食, CT 定位时口服 300 ml 含有碘海醇的对比剂, 放疗时口服同体积分温开水, 4 排螺旋 CT 模拟定位, 扫描层厚 0.5 cm。② IMRT 计划系统: 应用瑞典医科达公司的 Elekta XIO TPS, 射线能量为 6 MV。原始图像数据传输至计划系统, 靶区根据增强 CT 及胃镜检查结果来评估肿瘤及淋巴结情况, CTV 根据肿瘤原发部位和胃壁浸润的范围的情况来决定胃周、胰上、腹腔干、肝门部及胰十二指肠等淋巴结引流区中高危淋巴结区域, PTV 在 CTV 的基础上前后左右方向外放 0.5~0.8 cm, 上下方向外放 1.0 cm; 95% PTV 最小剂量 45 Gy 分 25 次; 对正常组织 60% 肝 $< 30 \text{ Gy}$, 2/3 单肾 $< 20 \text{ Gy}$, 脊髓 $< 45 \text{ Gy}$, 1/3 心脏 $< 40 \text{ Gy}$ 且保证左心室剂量最低。尽量减少肠道和十二指肠照射剂量。靶区勾画参照 ICRU50 和 62 号文件要求, 正常组织限制剂量参照《胃癌诊疗规范》(2011 年) 及胃

癌 NCCN 指南第 3 版(2015 年)。两组患者均在治疗过程中给予甲地孕酮、托烷司琼或甲氧氯普氨等减轻胃肠道反应, 治疗期间根据血常规检查, 可加用粒细胞集落刺激因子治疗。每 3 周评价一次不良反应。

4. 研究终点: 该研究的首要终点为客观缓解率、症状缓解率, 次要终点为不良反应。治疗开始后第 42 天(2 周期化疗后) 及第 84 天(4 周期化疗后) 按照主管医师的要求定期进行实验室检查(血常规, 肿瘤标志物、肝肾功能, 胃镜等) 及影像学检查(上腹部 CT、消化道钡餐、彩超、胸部相关检查)。行上腹部 CT 检查时患者需空腹, 带含造影剂的水 300 ml, 行 CT 检查时口服, 使胃达到相同的充盈状态, 并依照 RECIST1.1 实体瘤疗效评定标准^[6](2009 年), 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD) 和病情稳定(SD)。同时评估患者出血, 梗阻, 疼痛等症状的缓解情况。不良反应参照 CTCAE3.0 及 RTOG 常见不良反应标准。

5. 统计方法: 58 例患者完成此项研究, 试验组及对照组各 29 例, 其中以 CR+PR 计算客观缓解率, CR+PR+SD 计算疾病控制率。应用 SPSS 19.0 软件行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

6. 伦理道德: 此项研究遵从赫尔辛基宣言原则, 符合医学道德, 通过河南科技大学第一附属医院伦理委员会的审查及批准(伦理号为 20120508), 所有患者均自愿参加此项试验并签署知情同意书。

结 果

1. 治疗完成情况: 63 例患者中 1 人因突发心肌梗塞死亡, 1 人因经济原因未能完成此项研究, 1 例因复查时发现远处转移而退出试验。2 例患者治疗后失访。58 例患者完成实验及随访, 其中试验组 29 例, 年龄 65~83 岁(中位数 72 岁); 对照组 29 例, 年龄 63~79 岁(中位数 70 岁); 两组中性别、分化程度、分期及病灶位置等临床资料具有可比性, 见表 1。

2. 近期疗效: 客观缓解率试验组为 52%, 对照组为 24% ($P = 0.03$); 疾病控制率试验组为 76%, 对照组为 45% ($P = 0.016$); 症状缓解率试验组为 86%, 对照组为 48% ($P = 0.006$), 余见表 2。

3. 不良反应: 全部完成治疗 58 例患者中最常见为胃肠道反应(食欲差、恶心、呕吐), 其次为轻度骨髓抑制, 不需要停止治疗, 无放疗及化疗相关死亡。表 3 显示两组在腹泻、白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少发生率相近, 两组几乎所有患者都有厌食及恶心呕吐情况发生, 但以轻度反应为主。

表 1 58 例老年局部晚期胃癌患者一般临床资料
分组分布与比较

项目	试验组(29 例)	对照组(29 例)	P 值
性别			
男	15	13	0.599
女	14	16	
分化程度			
高分化	6	7	0.870
中分化	15	13	
低分化	8	9	
分期			
Ⅲ _A	7	5	0.698
Ⅲ _B	12	15	
Ⅲ _C	10	9	
病灶位置			
近端 1/3	17	15	0.690
中 1/3	4	3	
远端 1/3	8	11	

表 2 58 例老年局部晚期胃癌患者试验组和对照组患者近期疗效(例)

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展
试验组	1	14	7	7
对照组	0	7	6	16

讨 论

在我国,大部分胃癌就诊时多已处于中晚期,其中Ⅲ期胃癌占 48.47%^[7]。在以往观念中,胃癌属于放疗不敏感肿瘤,这种情况下化疗通常为标准治疗方案^[8]。对那些年龄高、一般情况差、合并有多种老年性疾病或多脏器功能减退的不可手术患者来说,常不能耐受足量足疗程的联合化疗,这类患者多在数月内死亡^[9-12]。因此,高效低毒的化疗药物成为目前治疗不可手术老年局部晚期胃癌的迫切需要^[13]。氟尿嘧啶及其衍生物一直是治疗胃肠道恶性肿瘤的一线用药。替吉奥由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾 3 种成分组成的复合剂^[14],其中吉美嘧啶及奥替拉西钾为调节剂。替加氟在体内代谢为氟尿

嘧啶作用于细胞 S 期,引起肿瘤增殖期细胞直接死亡或 G₂ 期阻滞。放疗主要作用于细胞 M 期和 G₂ 期,其次为 G₁ 期,所以替吉奥和放疗联合治疗有相互增敏和协同的双重作用^[15-16]。吉美嘧啶为二氢嘧啶脱氢抑制剂,主要作用是抑制氟尿嘧啶的分解,保持氟尿嘧啶的血药浓度,延长氟尿嘧啶的作用时间,奥替拉西钾可保护胃肠黏膜,减少消化道反应^[17]。此药物大大提高了氟尿嘧啶的生物利用度。

传统放疗因为受到放疗设备限制,常采用前后对穿照射,OAR 受到辐射的体积大、剂量高,限制了放疗在胃癌中的应用。IMRT 通过对靶区进行高剂量照射,降低周围组织照射来显著减少放疗不良反应。一些回顾性研究也证实,IMRT 用于局部进展期胃癌也在逐渐提高放疗在胃癌治疗中的地位。在胃恶性肿瘤治疗中明显提高了治疗增益比,减少了正常组织受量,减少了不良反应发生率^[18-22]。

本研究中虽然在一定程度上增加了患者恶心、呕吐、白细胞减少、腹泻、血小板减少及血红蛋白减少等不良反应指标,但在放疗开始 5 周后试验组患者梗阻、疼痛及出血等症状缓解率明显提高,体重增加。这与下列中外学者的回顾性分析或临床研究结果相似。王鑫等^[23]提出对于无远处转移的不可手术切除胃癌,多采取同步放化疗。Moertel 等^[24]在对局部不可切除的胃癌患者研究后发现放疗和氟尿嘧啶联合使用时可提高生存率。多位国内外学者研究发现放化疗综合治疗在晚期不可切除胃癌的治疗中发挥了不可替代的姑息治疗作用,可提高局部控制率、缓解率及生存率^[25-26]。本研究发现采用替吉奥联合放疗有较好近期疗效,患者症状缓解率高于对照组。

综上所述,在我国不可手术老年局部晚期胃癌患者治疗中,替吉奥联合放疗的治疗模式提高了疗效,且不良反应可耐受,此种治疗方法合理可靠,说明放疗在局部进展期胃癌的治疗中发挥着不可替代作用。

表 3 58 例老年局部晚期胃癌患者不同治疗方法的不良反应分布与比较[例(%)]

不良反应	试验组(29 例)					对照组(29 例)					P 值
	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	
恶心呕吐	0	21(72)	7(24)	1(4)	0	3(10)	19(66)	7(24)	0	0	0.764
厌食	0	24(83)	4(14)	1(4)	0	1(4)	25(86)	2(7)	1(4)	0	0.703
腹泻	15(52)	8(28)	6(21)	0	0	19(66)	6(21)	4(14)	0	0	0.286
白细胞减少	21(72)	6(21)	2(7)	0	0	22(76)	5(17)	2(7)	0	0	0.764
血红蛋白减少	26(90)	2(7)	1(4)	0	0	25(86)	2(7)	1(4)	1(4)	0	1.000
血小板减少	17(59)	9(31)	3(10)	0	0	19(66)	10(35)	0	0	0	0.588

注:恶心、呕吐及厌食不良反应为 1 级和≥2 级相比较,其余不良反应均为 0 级和≥1 级比较

参 考 文 献

- [1] 郝捷,陈万青.中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012.
He J, Chen WQ. China cancer registry annual report [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012.
- [2] 杨焱,穆庆霞,张胜,等.S-1 化疗同步调强放疗治疗老年局部晚期胃癌的近期疗效[J].江苏医药,2013,39(24):3008-3009.
Yan Y, Mu QX, Zhang S, et al. Short term efficacy of S-1 chemotherapy with concurrent intensity modulated radiation therapy for elderly patients with locally advanced gastric cancer [J]. Jiangsu Med J, 2013, 39(24): 3008-3009.
- [3] 王鑫,金晶.替吉奥在胃癌化疗中的应用[J].中华放射肿瘤学杂志,2015,24(2):204-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.02.024.
Wang X, Jin J. S-1 in gastric cancer application in radiotherapy [J]. Chin J Radiat Oncol, 2015, 24(2): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.02.024.
- [4] 李小奇,姜雷,赵达,等.胃癌术后放化疗与单纯化疗随机对照试验结果的荟萃分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2014,23(1):1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.01.001.
Li XQ, Jiang L, Zhao D, et al. Randomized controlled trials of postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy alone in patients with gastric cancer: a meta-analysis [J]. Chin J Radiat Oncol, 2014, 23(1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2014.01.001.
- [5] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [7] 赵金朋,冯锦,谢海彬,等.胃癌手术患者 2 338 例临床病理特征分析[J].江苏医药,2015,41(1):41-44.
Zhao JP, Feng J, Xie HB, et al. Analysis of clinicopathologic features of 2 338 patients with gastric cancer underwent operation [J]. Jiangsu Med J, 2015, 41(1): 41-44.
- [8] 储大同.当代肿瘤内科治疗方案评价[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2010:158.
Chu DT. Evaluation of current medical treatment program for cancer [M]. 3 ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 158
- [9] Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin; a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(9): 1435-1442. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378.
- [10] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31): 4991-4997. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429.
- [11] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(3): 215-221. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4.
- [12] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9): 1547-1553. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4706.
- [13] 张星霖,贾伟丽.替吉奥胶囊治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].现代肿瘤学,2011,19(6):1189-1190. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2011.06.48.
Zhang XL, Jia WL. Clinical study of S1 capsule in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer [J]. J Mod Oncol, 2011, 19(6): 1189-1190. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2011.06.48.
- [14] 邹卉瑜,陈笑艳,张逸凡,等.替吉奥胶囊(S-1)在中国癌症患者体内的药代动力学和生物等效性[J].中国临床药理学杂志,2010,26(5):349-354. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2010.05.008.
Zou HY, Chen XY, Zhang YF, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of S-1 capsules in Chinese patients with cancer [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2010, 26(5): 349-354. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2010.05.008.
- [15] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:387-388.
Sun Y. Medical oncology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 387-388.
- [16] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放疗学[M].4 版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:237-239.
Yin WB, Yu ZH, Xu GZ, et al. Radiation oncology [M]. 4 ed. Beijing: Pecking Union Medical College Press, 2008: 237-239.
- [17] 郭晓光.替吉奥单药治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].内蒙古医学杂志,2015,47(1):45-47. DOI: 10.16096/J.cnki.nmgxyzz.2015.47.01.015.
Guo XG. Clinical observation of S-1 in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer [J]. Inner Mongolia Med J, 2015, 47(1): 45-47. DOI: 10.16096/J.cnki.nmgxyzz.2015.47.01.015.
- [18] 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. DOI: 10.1259/bjr/43441736.
- [19] Minn AY, Hsu A, La T, et al. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer [J]. Cancer, 2010, 116(16): 3943-3952. DOI: 10.1002/encr.25246.
- [20] Chakravarty T, Crane CH, Ajani JA, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(2): 581-586. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
- [21] 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. DOI: 10.1007/s00066-013-0309-2.
- [22] Liu GF, Bair RJ, Bair E, et al. Clinical outcomes for gastric cancer following adjuvant chemoradiation utilizing intensity modulated versus three-dimensional conformal radiotherapy [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e82642. DOI: 10.1371/journal.pone.0082642.
- [23] 王鑫,金晶.晚期胃癌的姑息性放疗价值研究回顾[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(1):85-89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.01.021.
Wang X, Jin J. Research progress in palliative radiotherapy for advanced gastric cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2016, 25(1): 85-89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.01.021.
- [24] Moertel CG, Reitemeier RJ, Childs DJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supravoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer [J]. Lancet, 1969, 294(7626): 865-867. DOI: 10.1016/S0140-6736(69)92326-5.
- [25] Yuan ST, Wang FL, Liu N, et al. Concurrent involved-field radiotherapy and XELOX versus XELOX chemotherapy alone in gastric cancer patients with postoperative locoregional recurrence [J]. Am J Clin Oncol, 2015, 38(2): 130-134. DOI: 10.1097/COC.0b013e31828f5cb6.
- [26] Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(10): 1511-1520. DOI: 10.3748/wjg.v12.i10.1511.