

适形放疗和XELOX方案联合治疗胃癌术后腹腔淋巴结转移及其机制

李春来, 吴正阳, 杨卫军, 陈果

李春来, 吴正阳, 杨卫军, 陈果, 贵阳市第一人民医院普外科
贵州省贵阳市 550002

李春来, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题由李春来设计; 研究过程由李春来、吴正阳、杨卫军及陈果操作完成; 所用试剂由李春来提供; 数据测定和分析由吴正阳与杨卫军完成; 论文写作由李春来完成。

通讯作者: 李春来, 副主任医师, 550002, 贵州省贵阳市南明区博爱路97号, 贵阳市第一人民医院普外科。

q25789611@163.com

电话: 0851-5833094

收稿日期: 2013-08-01 修回日期: 2013-08-22

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-11-08

Conformal radiation therapy combined with XELOX chemotherapy for management of abdominal lymph node metastasis in patients with gastric cancer after surgery

Chun-Lai Li, Zheng-Yang Wu, Wei-Jun Yang, Guo Chen

Chun-Lai Li, Zheng-Yang Wu, Wei-Jun Yang, Guo Chen, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Correspondence to: Chun-Lai Li, Deputy Chief Physician, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Guiyang, 97 Boai Road, Nanming District, Guiyang 550002, Guizhou Province, China. q25789611@163.com

Received: 2013-08-01 Revised: 2013-08-22

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-11-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of conformal radiation therapy combined with XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) chemotherapy in the treatment of abdominal lymph node metastasis in patients with gastric cancer after surgery.

METHODS: Forty patients who developed abdominal lymph node metastasis after surgery for gastric cancer were randomly divided into either a control group ($n = 19$) or a treatment group ($n = 21$). The treatment group was given conformal radiation therapy combined with chemotherapy with XELOX (xeloda + oxaliplatin), and the control group received XELOX chemotherapy only.

Clinical efficacy, postoperative survival rate and adverse reactions were compared between the two groups. The levels of interleukin-2 (IL-2) and interleukin-6 (IL-6) in peripheral blood of all subjects were measured by ELISA preoperatively and postoperatively.

RESULTS: Total response rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (82.0% vs 52.7%, $\chi^2 = 3.65$, $P < 0.05$). The 1- and 2-year postoperative survival rates were also significantly higher in the treatment group than in the control group (61.9% vs 42.1%, 52.3% vs 21.1%, both $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions (bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, anemia, and liver function damage) showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Six months after the treatment, peripheral blood levels of IL-6 were decreased and those of IL-2 were increased in two groups, and the difference was significant (both $P < 0.05$).

CONCLUSION: Conformal radiation therapy combined with XELOX chemotherapy can significantly improve curative effect and postoperative survival in gastric cancer patients with postoperative abdominal lymph node metastasis, and is associated with tolerable side effects.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Conformal radiation therapy; XELOX; Lymphatic metastasis; IL-2

Li CL, Wu ZY, Yang WJ, Chen G. Conformal radiation therapy combined with XELOX chemotherapy for management of abdominal lymph node metastasis in patients with gastric cancer after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3413-3417 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3413.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3413>

摘要

目的: 探讨适形放疗和XELOX方案(奥沙利铂

■背景资料

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤,多数患者就诊时肿瘤已转移,发展成为进展期胃癌。目前普遍主张采用外科手术及化疗和放疗为主的综合方案进行治疗,但常规放疗的不良反应较大,患者难以耐受。适形放疗通过将计算机技术及影像学技术结合,通过三维空间的虚拟图像确定靶区和照射剂量,对肿瘤靶区用高剂量的精确照射,同时减少了对正常细胞的照射量,从而可以把放疗的不良反应降到最低。

■同行评议者

郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 副院长, 郑州大学第二附属医院消化科

■ 研发前沿

肿瘤放疗的理想境界是只照射肿瘤而不照射肿瘤周围的正常组织。随着计算机技术和肿瘤影像技术的发展,通过虚拟三维重建患者实体肿瘤组织,计算得出真实的放疗剂量分布并进行优化,从而最大程度地杀伤肿瘤,并对肿瘤周围的正常组织减少伤害。

十卡培他滨)联合治疗腹腔淋巴结转移胃癌患者的临床疗效和机制。

方法: 将40例胃癌根治术后出现腹腔淋巴结转移患者随机分为对照组19例和治疗组21例,治疗组给予适形放疗联合XELOX方案(奥沙利铂+卡培他滨),对照组仅给予XELOX方案进行化疗。统计并比较两组患者的临床疗效、术后生存率和不良反应发生情况,采用ELISA法对患者术前、术后外周血白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和IL-6的水平进行测定。

结果: 治疗组总有效率为82%;明显优于对照组的52.7%,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.65$, $P < 0.05$);治疗组与对照组2、3年的术后生存率分别为61.9% vs 42.1%、52.3% vs 21.1%,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组骨髓抑制、胃肠道反应、贫血和肝功能损伤等不良反应的发生率高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者术后IL-6水平下降,IL-2升高,其中术后6 mo时两组患者的IL-2和IL-6水平与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 胃癌根治术后腹腔淋巴结转移患者采用适形放疗联合XELOX方案治疗可明显提高疗效和患者的术后生存率,延长生存期,不良反应可耐受,但不良反应发生情况高于单独化疗的患者,但因本研究病例数较少,有待于进一步研究。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 适形放疗; XELOX; 淋巴结转移; 白细胞介素-2

核心提示: 本文结果表明,应用适形放疗联合XELOX方案对患者进行治疗后,疗效和远期生存率明显高于单纯化疗组,但同步放化疗的不良反应情况与单纯化疗相比有所增多。

李春来, 吴正阳, 杨卫军, 陈果. 适形放疗和XELOX方案联合治疗胃癌术后腹腔淋巴结转移及其机制. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3413-3417 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3413.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3413>

0 引言

随着人们生活环境和饮食习惯的改变,导致胃癌在我国的发病率较高,且多数患者确诊时已发展成为进展期胃癌^[1]。外科手术和化疗及放疗为主的综合治疗是进展期胃癌的首选治疗方式,

但常规放化疗的不良反应较大,导致其预后较差^[2]。近年来,随着放疗设备和放疗技术的发展,三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)已逐渐成为肿瘤治疗的主流技术之一,他可以高精度地照射肿瘤靶区,在杀伤肿瘤细胞的同时,最大限度地保护了正常细胞。本研究比较了适形放疗联合XELOX方案与单纯化疗治疗胃癌的临床效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取于2007-01/2009-06来我院住院治疗并实施腹腔镜胃癌根治术患者40例,均经胸部X线、CT、胃镜检查及病理组织活检确诊的胃癌患者,预计生存时间 ≥ 6 mo,所有患者均于行全胃或胃大部R0切除术和D2淋巴结清扫术后,根据术后治疗方式不同随机分为对照组19例和治疗组21例,排除严重心脑血管、肝、肾疾病患者、化疗、放疗禁忌症患者和发生远端转移或合并有其他恶性肿瘤的患者。治疗前两组患者间性别、年龄、临床分期及肿瘤分化程度等临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1),有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组于术后1 mo采用三维适形放疗治疗技术进行治疗:患者采取仰卧位,真空负压带固定后在CT扫描下模拟定位,在CT上根据肿瘤的原发部位依次勾画肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)和计划靶区(planning target volume, PTV),同时勾画需要保护的正常组织或器官的位置,确定所需的三维剂量分布,由计算机进行逆行计算后制定治疗计划,采用医用直线加速器6MV-X线进行照射,5次/wk, 2 Gy/次,总剂量为56-60 Gy, 5-6 wk完成。同时给予XELOX方案进行化疗:于治疗开始1 d给予奥沙利铂85 mg/m²加入到50 g/L的葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注2 h,每3 wk使用1次;口服卡培他滨1000 mg/m², 2次/d,连续服用2 wk后休息1 wk。21 d为1个周期,共进行4-6个周期的化疗,每化疗2个周期后根据可测病灶大小的变化评价疗效。对照组于术后1 mo行常规放疗,同时采用 XELOX方案进行化疗,方法同治疗组。

1.2.2 观察指标: 放化疗结束后统计比较两组疗效、1-3年术后生存率和不良反应发生情况,采用ELISA法对患者术前、术后3 mo和6 mo外周

表 1 两组患者临床资料比较 (n)

临床资料	对照组	治疗组
n	19	21
性别		
男	11	12
女	8	9
年龄(岁)	57.5 ± 9.5	56.9 ± 9.2
TNM分期		
I	3	3
II	4	5
IIIA	7	8
IIIB	6	5
肿瘤分化程度		
高分化	4	3
中分化	8	10
低分化	7	8

血中白介素2(interleukin-2, IL-2)和IL-6的水平进行测定。疗效参照WHO实体瘤统一评价标准进行评估^[3], 包括完全缓解(complete response, CR): 患者的各项检查项目均示病灶消失; 部分缓解(partial response, PR): 症状体征多数缓解, 病灶缩小幅度在50%以上; 稳定(stable disease, SD): 症状体征有部分改善, 病灶缩小幅度在25%-50%; 进展(progressive disease, PD): 症状体征未改善或者恶化, 病灶缩小幅度<25%或出现新病灶。总有效率 = PR+CR。

统计学处理 数据采用SPSS17.0软件进行分析。计量资料数据以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 如表2所示, 两组疗效比较差异有统计学意义($Z=2.07, P=0.04$)。对照组总有效率为52.7%, 治疗组总有效率达到82%; 治疗组总有效率明显优于对照组, 差异显著($\chi^2=3.65, P=0.04$)。

2.2 两组患者术后生存率对比 随访时间最长为3年, 截止至2013-06-30。如表3所示, 对照组和治疗组的1年术后生存率分别为63.1%和71.4%, 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗组的2、3年术后生存率明显高于对照组, 且差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者的不良反应情况比较 如表4所示, 治疗组和对照组的主要不良反应情况包括白细胞下降、血小板减少、胃肠道反应(恶心呕吐、

腹泻)以及贫血和肝功能损伤, 治疗组的不良反应总发生率均高于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组患者IL-2和IL-6水平变化 如表5所示, 两组患者术前IL-2和IL-6水平差异不显著($P>0.05$), 术后3 mo时IL-6下降, IL-2水平升高, 但差异无统计学意义($P>0.05$); 术后6 mo时两组患者的IL-6明显下降, 与术前相比差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者的IL-2水平均升高, 且对照组与术前相比较差异较显著($P<0.05$)。

3 讨论

胃癌的首选治疗方法是手术治疗, 但术后局部复发或肿瘤转移的发生率高达50%-65%, 成为影响患者生存的首要因素^[4]。这是因为多数患者就诊时病情已属进展期, 单纯通过手术很难将淋巴结清扫干净, 虽然胃癌对化疗较为敏感, 但对胃癌患者只进行放疗或化疗的效果并不理想^[5,6]。因此, 目前国际上普遍主张采用化疗和放疗辅以外科手术的综合治疗模式, 但常规放化疗的不良反应较大, 随着计算机模拟技术和影像学技术的发展, 适形放疗已逐渐成为胃癌治疗的主要手段之一^[7,8]。

近年来, 肿瘤放射治疗已由二维放射治疗发展为适形放射治疗, 后者可更最大限度地增加靶剂量并保护靶周正常组织和重要器官, 已广泛应用于多种实体瘤的放射治疗^[9,10]。Xu等^[11]应用适形放疗+XELOX方案对晚期胃癌45例进行治疗, 总有效率达到46.7%, 表明联合治疗方案对于晚期胃癌有效率较高且不良反应较小。最新的美国国立癌症指南(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)对于晚期胃癌根治术后患者的推荐治疗方式为放疗+5-Fu或卡培他滨的同步放化疗。但5-Fu的半衰期较短, 对于复发患者的疗效较差, 直接影响治疗效果。有研究表明卡培他滨的靶向作用更好, 不良反应小, 联合放疗能够起到协同增敏的作用。Lee等^[12]的研究也认为卡培他滨用于胃癌根治术后的同步放化疗效果满意, 患者的耐受性较好。本文研究结果显示, 治疗组采用适形放疗+XELOX方案的总有效率为82%, 明显高于对照组的52.7%, 差异有统计学意义($\chi^2=3.65, P=0.04$); 两组患者的主要不良反应包括骨髓抑制(白细胞下降、血小板减少)、胃肠道反应(恶心呕吐、腹泻)及贫血和肝损伤, 治疗组的不良反应发生率均高于对照组, 但差异不显著($P>0.05$); 治疗组的2、3年术后生

■ 相关报道

陈刚等的研究比较了采用三维适形放疗(3D-CRT)和常规放疗对进展期胃癌的疗效和安全性, 发现3D-CRT可明显降低放疗毒性, 且对进展期胃癌的疗效更好。

■创新盘点

适形放疗联合XELOX方案治疗淋巴结转移在国外已普遍开展,但在国内临床上少见其相关的治疗效果和安全性报道,本文可提供参考。

表 2 两组患者疗效比较 $n(\%)$

分组	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率(%)
对照组	19	2(10.5)	8(42.2)	4(21.5)	5(26.3)	52.7
治疗组	21	7(33.3)	10(47.7)	2(9.5)	2(9.5)	82.0

表 3 两组患者术后生存率比较

分组	<i>n</i>	术后生存率 $n(\%)$		
		1年	2年	3年
对照组	19	12(63.1)	8(42.1)	4(21.1)
治疗组	21	15(71.4)	13(61.9)	11(52.3)
χ^2	—	0.31	1.56	4.17
<i>P</i> 值	—	0.57	0.04	0.04

表 4 两组患者的不良反应发生情况比较

分组	对照组					治疗组					χ^2	<i>P</i> 值
	I	II	III	IV	总发生率 $n(\%)$	I	II	III	IV	总发生率 $n(\%)$		
白细胞下降	5	2	0	0	7(36.8)	7	2	1	0	10(47.6)	0.47	0.49
血小板减少	3	0	0	0	3(15.8)	3	1	0	0	4(19.1)	0.07	0.78
恶心呕吐	4	3	1	0	8(42.1)	6	2	2	0	10(47.6)	0.12	0.73
腹泻	5	3	0	0	8(42.1)	7	4	0	0	11(52.4)	0.42	0.51
贫血	3	3	0	0	6(31.6)	5	3	1	0	9(42.9)	0.54	0.46
肝功能损伤	3	1	0	0	4(21.1)	4	2	0	0	6(28.6)	0.30	0.58

表 5 两组患者术前及术后IL-6和IL-2水平变化的比较 (\bar{x} , mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	IL-6(ng/mL)			IL-2(μ g/mL)		
		术前	术后3 mo	术后6 mo	术前	术后3 mo	术后6 mo
对照组	19	15.2 \pm 3.9	12.8 \pm 3.4	8.8 \pm 2.5 ^a	31.3 \pm 10.2	35.1 \pm 11.6	43.7 \pm 12.1 ^a
治疗组	21	15.1 \pm 3.7	13.1 \pm 3.3	11.1 \pm 3.6 ^a	31.6 \pm 10.1	32.8 \pm 10.5	34.8 \pm 10.7
<i>t</i> 值	—	0.18	2.45	12.90	0.99	3.57	9.65
<i>P</i> 值	—	0.43	0.57	0.01	0.16	0.31	0.01

^a $P < 0.05$ vs 术前组. IL: 白介素.

存率明显高于对照组(61.9% vs 42.1%, 52.3% vs 21.1%),且差异有统计学意义($P < 0.05$),与上述文献中的报道相符。

IL-2是由T淋巴细胞产生的免疫调节因子,其作用机制包括与细胞膜受体结合后诱导外周血单核细胞,激活淋巴因子,产生杀伤细胞(LAK),从而杀灭肿瘤细胞,是反映癌症患者细胞免疫功能变化的关键指标之一,其水平的波动对了解恶性肿瘤患者病情的发展变化有一定的意义^[13]. IL-6是参与免疫应答、介导炎症损伤

的重要细胞因子之一,是检测创伤反应程度的主要指标,在放化疗或手术后的表达量明显降低,是较敏感的组织损伤标志物^[14]. Evans等^[15]比较了腹腔镜下胃癌根治术和开腹胃癌根治术患者的治疗效果,发现术后患者的血浆IL-6含量明显减少,且对照组IL-6水平明显低于治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$).本研究结果显示,术后3 mo和6 mo时两组患者的IL-6水平降低,IL-2含量升高,且在术后6 mo时与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且对照组的免疫调节能力明

显好于治疗组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 表明对照组对机体免疫功能的影响较小, 与文献报道相符。

总之, 应用适形放疗联合XELOX方案进行治疗后, 患者的近期疗效和远期生存率明显高于对照组, 但同步放化疗的不良反应发生率与单纯化疗相比有所增加, 此外本研究中病例数较少, 有待进行进一步的研究。

4 参考文献

- 1 张江洲. 胃癌术后调强放疗的应用进展. 实用癌症杂志 2010; 25: 433
- 2 王欣, 于丽娟, 王大龙, 贾承晔, 田墨涵. 18F-FDG PET/CT对进展期胃癌治疗前评估的可行性. 世界华人消化杂志 2009; 6: 2159-2163
- 3 Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Ono HA, Akiyama H, Shimada H. Efficacy of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer in the elderly. *Surg Endosc* 2009; 23: 377-383 [PMID: 18443861]
- 4 任涛, 谭榜宪, 柳弥, 陈晓品. 三维适形放疗联合XELOX方案同期化疗复发直肠癌疗效分析. 重庆医学 2010; 39: 2338
- 5 杨治花, 折虹, 闫钢, 詹文华, 张自新, 丁喆. 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. 中华放射肿瘤学杂志 2012; 21: 252
- 6 Sasako M. Surgery and adjuvant chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 193-195 [PMID: 18553226 DOI: 10.1007/s10147-008-0791-1]
- 7 Topol M, Masłóń A. The problem of direct lymph drainage of the bronchopulmonary segments into the mediastinal and hilar lymph nodes. *Clin Anat* 2009; 22: 509-516 [PMID: 19306320 DOI: 10.1002/ca.20790]
- 8 Wu Y, Wei ZW, He YL, Schwarz RE, Smith DD, Xia GK, Zhang CH. Efficacy of adjuvant XELOX and FOLFOX6 chemotherapy after D2 dissection for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3309-3315 [PMID: 23745033 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3309]
- 9 Hisatsune Y, Nakano H, Mihara Y, Tobe N, Ishibashi K, Shimamura T, Tanaka K, Aida Y, Otsubo T. A patient who showed a pathologically complete response after undergoing treatment with XELOX plus bevacizumab for synchronous liver metastasis of grade H2 from sigmoid colon cancer. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: E5-E10 [PMID: 23730524 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.060]
- 10 Lv J, Liu N, Liu KW, Ding AP, Wang H, Qiu WS. A randomised controlled phase II trial of the combination of XELOX with thalidomide for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Biol Med* 2012; 9: 111-114 [PMID: 23691464 DOI: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.02.005]
- 11 Xu R, Han B, Shi Y, Xiong J, Li Y, Wang F, Qiu M, Jiang W, Lin T, Zhang L, He Y. Phase II clinical trial of XELOX as first line treatment for patients with unresectable or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 150-162
- 12 Lee HS, Choi Y, Hur WJ, Kim HJ, Kwon HC, Kim SH, Kim JS, Lee JH, Jung GJ, Kim MC. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 603-607 [PMID: 16489675]
- 13 Kim W, Song KY, Lee HJ, Han SU, Hyung WJ, Cho GS. The impact of comorbidity on surgical outcomes in laparoscopy-assisted distal gastrectomy: a retrospective analysis of multicenter results. *Ann Surg* 2008; 248: 793-799 [PMID: 18948806 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181887516]
- 14 Hwang SH, Park do J, Jee YS, Kim HH, Lee HJ, Yang HK, Lee KU. Risk factors for operative complications in elderly patients during laparoscopy-assisted gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 186-192 [PMID: 19228529 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.023]
- 15 Evans C, Galustian C, Kumar D, Hagger R, Melville DM, Bodman-Smith M, Jourdan I, Gudgeon AM, Dalglish AG. Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors. *Am J Surg* 2009; 197: 238-245 [PMID: 18639228]

■同行评价

本文对胃癌根治术后腹腔淋巴结转移患者采用适形放疗联合XELOX方案治疗的疗效术后生存率和不良反应情况进行了分析, 对胃癌术后腹腔淋巴结转移患者的治疗有一定的指导意义。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

