

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.12.015

谷氨酰胺在晚期胃癌三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗中的应用研究

王 黎

(郑州市人民医院消化内科, 郑州 450003)

【摘要】目的:观察谷氨酰胺(Glutamine, Gln)对 47 例同步放化疗晚期胃癌患者胃肠道反应的影响。方法:47 例局部晚期无法手术的胃癌或根治术后出现肿瘤局部复发的患者随机分为治疗组和对照组(治疗组 24 例,对照组 23 例),治疗组给予三维适形放疗同步行奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)方案化疗,同时口服 Gln 3 粒, tid, 直至治疗结束;对照组仅给予相同方案的同步放化疗。观察 2 组患者的近期疗效、生活质量及不良反应。结果:治疗组和对照组治疗完成率分别为 87.5%和 60.9%($P=0.03$)。治疗组口腔黏膜炎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道副反应的发生率低于对照组($P<0.05$),治疗组患者的生活质量高于对照组($P<0.05$),2 组的近期疗效(完全缓解、部分缓解、客观有效率)无明显差异($P>0.05$)。结论:对胃癌同步放化疗患者补充 Gln 能够降低放化疗引起的胃肠道副反应,提高患者的治疗依从性和生活质量。

【关键词】谷氨酰胺;胃肿瘤;同步放化疗

【中国图书分类法分类号】R573.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-07-11

Application of Glutamine in three-dimensional conformal radiotherapy combined with XELOX regimen for patients with advanced gastric cancer

WANG Li

(Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Zhengzhou)

【Abstract】*Objective:* To evaluate the effect of Glutamine(Gln) on gastrointestinal tract reactions in patients with advanced gastric cancer who undergo concurrent chemoradiotherapy. *Methods:* Totally 47 patients with locally advanced inoperable gastric cancer or local recurrence after radical resection were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group were treated with three-dimensional conformal radiotherapy combined with XELOX(Oxaliplatin + Capecitabine) regimen, and oral Gln(tid) at the same time until the end of treatment. The control group only received the same concurrent chemoradiotherapy. Short-term efficacy, life quality and side effects were observed during treatment. *Results:* Completion rates in treatment group and control group treatment were 87.5% and 60.9% ($P=0.03$), respectively. Incidences of oral mucositis, nausea/vomiting, abdominal pain/diarrhea and other gastrointestinal reactions in treatment group were lower than those in control group ($P<0.05$), while life quality was higher in treatment group than in control group ($P<0.05$). There was no significant difference ($P>0.05$) in complete response(CR), partial response(PR) and response rate(RR) between the two groups. *Conclusions:* Application of Gln in concurrent chemoradiotherapy for patients with gastric cancer can reduce chemotherapy-induced gastrointestinal side effects, improve compliance and life quality of patients.

【Key words】Glutamine; gastric cancer; chemoradiotherapy

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,约 50%的患者确诊时肿瘤已处于局部晚期或出现转移,失去了手术治疗机会。即使已行胃癌根治手术的患者,术后亦有较高的局部复发率。对于失去手术机会或是胃癌术后局部复发的患者,三维适形放疗同步奥沙利铂+卡培他滨方案(XELOX)化疗成为目前常用的治疗

方法^[1]。但同步放化疗相对于单纯放疗或单纯化疗,胃肠道副反应(如黏膜炎、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等)明显增加,患者有时因副反应太重而被迫中断治疗,这成为影响其疗效的主要因素。如何减轻同步放化疗引起的胃肠道副反应,让患者顺利完成治疗成为目前临床研究的热点之一。本研究中,47 例晚期胃癌患者在同步放化疗时口服谷氨酰胺(Glutamine, Gln),明显减轻了胃肠道副反应,效果显著,

作者简介:王 黎(1974-),女,副主任医师,硕士,

研究方向:消化道肿瘤的综合治疗。

现总结如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料

2008 年 1 月 30 日-2010 年 11 月 30 日在我院就诊的局部晚期无法手术的胃癌或根治术后出现肿瘤局部复发的患者 47 例,年龄 31~70 岁,中位年龄(42.3 ± 3.2)岁,男性 27 例,女性 20 例。采用随机数字表法将患者随机分为治疗组和对照组,其中,治疗组 24 例(男性 15 例,女性 9 例),给予同步放化疗,在同步放化疗过程中口服 Gln 辅助治疗。对照组 23 例(男性 12 例,女性 11 例),仅给予相同方案的同步放化疗。入组标准:①所有患者均经病理组织学证实为胃腺癌。局部复发部位主要为残胃和吻合口,其次是肝门,腹腔干、肠系膜上动脉,肠系膜上静脉周围淋巴结复发。②所有患者至少有 1 项影像学检查(CT、X 线钡餐、内镜摄像)显示的可测量病灶,且直径 ≥ 10 mm。③放疗和化疗前查心电图、血常规、肝肾功能正常。④卡氏评分(Karnofsky, KPS) ≥ 70 分,预计生存时间 ≥ 5 个月。2 组患者的一般资料具有可比性(表 1)。

表 1 治疗组和对照组患者的一般资料比较

Tab.1 Comparison of general information between treatment group and control group

项目	治疗组 (n=24)	对照组(n=23)
性别		
男	15	12
女	9	11
年龄(岁)		
31~45	3	2
46~60	12	15
61~70	9	6
KPS评分		
≥ 90	8	6
80	10	13
70	6	4
术后病理分级		
高分化	7	4
中分化	6	7
低分化	11	12
术后 T 分期		
T ₁	7	8
T ₂	10	8
T ₃	3	5
T ₄	4	2
术后 N 分期		
N ₀	3	4
N ₁	6	8
N ₂	9	8
N ₃	6	3

1.2 治疗方法

2 组患者均采用三维适形放疗同步 XELOX 方案化疗。放疗前患者首先行 CT 定位扫描,由放疗科医师根据腹腔增强 CT 所示病灶大小及范围勾画靶区,物理师设计照射野时尽可能保护周围重要脏器,如肝脏、肾脏、脊髓、肺和心脏。采用 Siemens M6740 直线加速器的 6MVX 线前后野及两侧野 4 野常规分割法外照射,即:1.8~2.0 Gy/次,1 次/d,5 d/周,中位剂量为 50 Gy(40~60 Gy)。XELOX 化疗方案为:奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:H2004081)85~100 mg/m² 静脉滴注 2 h,化疗第 1 天,每 3 周用 1 次,共用 6 次。卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,批号:H20073024)1 000 mg/m²,口服,2 次/d 连服 2 周,休息 1 周为 1 周期,共用 6 个周期。2 组患者放疗过程中接受 2 周期化疗,放疗结束后再给予 4 周期化疗。每化疗 2 个周期后根据治疗前后可测病灶的大小变化评价疗效。治疗组患者于放化疗开始时口服 Gln 胶囊(地奥集团成都药业股份有限公司,批号:H51023598)3 粒/次,3 次/d,直至治疗结束。对照组仅给予相同方案的同步放化疗,不口服 Gln 胶囊。

1.3 评价标准

2 组患者治疗结束 2 个月时复查影像学,观察瘤体大小变化。按世界卫生组织 1981 年制定的对实体肿瘤客观疗效的评定标准^[2],近期疗效分为:完全缓解(Complete response, CR)指肿瘤完全消失,持续 4 周以上;部分缓解(Partial response, PR)指肿瘤 2 个最大垂直径线乘积缩小 $\geq 50\%$;2 个以上病灶需它们乘积之和缩小 $\geq 50\%$,持续 4 周以上;无变化(No change, NC)指肿瘤缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$;进展(Progressive disease, PD)指肿瘤增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。客观有效率(Response rate, RR)=CR+PR。用生活质量评分(Quality of life, QOL)^[3]评价患者的生活质量,51~60 分为良好,41~50 分为较好,31~40 分为一般,21~30 分为差, ≤ 20 分为极差。不良反应采用 RTOG(Radiation therapy oncology group CTC2.0 版)^[4]的标准进行评价。6 周期化疗结束 2 个月时评价疗效。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据处理,资料分析采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

治疗组中有 20 例患者顺利完成治疗,3 例患者因不能耐受胃肠道副反应,放疗至 40~50 Gy 时中断后续放疗及化疗,完成率为 87.5%(21/24)。对照组中有 14 例完成治疗,4 例因不能耐受胃肠道副反应,放疗至 30~40 Gy 时中断后续放疗和化疗,5 例放疗至 40~50 Gy 时中断后续放疗或化疗,完成率为 60.9%(14/23),2 组患者治疗完成率有统计学差异($P=0.03$)。随访至治疗结束 2 个月时,治疗组和对照组的 CR、PR 和 RR 分别为 33.4%(8/24)、50.0%(12/24)、83.3%(20/24)和 30.5%(7/23)、47.8%(11/23)、78.3%(18/23),2 组间的差

异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 治疗组和对照组近期疗效比较

Tab.2 Comparison of short term therapeutical effect between treatment group and control group

近期疗效	治疗组 (n=24)	对照组 (n=23)	χ^2 值	P 值
CR	8 (33.4%)	7 (30.5%)	1.82	0.24
PR	12 (50.0%)	11 (47.8%)	2.01	0.23
NC	2 (8.3%)	2 (8.7%)	0.57	0.39
PD	2 (8.3%)	3 (13.0%)	0.86	0.32
RR	20 (83.3%)	18 (78.3%)	1.64	0.26

2.2 生活质量

同步放化疗过程中及治疗结束后通过 QOL 评分来评价患者生活质量。治疗组中良好和较好者分别占 37.5%(9/24)和 50.0%(12/24),明显高于对照组的 13.0%(3/23)和 17.4%(4/23),差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 治疗组和对照组患者生活质量比较

Tab.3 Comparison of life quality between treatment group and control group

QOL 评分	治疗组 (n=24)	对照组 (n=23)	χ^2 值	P 值
良好	9 (37.5%)	3 (13.0%)	3.69	0.04
较好	12 (50.0%)	4 (17.4%)	5.56	0.02
一般	3 (12.5%)	9 (39.1%)	4.38	0.03
差	0	7 (30.4%)	8.58	0.00

2.3 不良反应

同步放化疗的不良反应主要为胃肠道副反应(口腔黏膜炎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻)、骨髓抑制(白细胞下降、贫血、血小板下降)和手足综合征。治疗组的胃肠道反应发生率低于对照组,两者之间有明显差异($P<0.05$)。治疗组和对照组骨髓抑制和手足综合征的发生率无明显差异($P>0.05$)。详见表 4。

3 讨论

胃癌术后辅助放射治疗的意义曾经受到质疑,主要认为胃癌多为腺癌,对放射治疗不敏感^[5]。但是

随着放疗设备和放疗技术的更新与发展,现在胃癌不再是放疗的禁区。INT0116(SWOG9008)^[6]研究结果表明,术后放化疗能提高胃癌患者根治术后局部控制率和长期生存率。美国已将放疗联合化疗作为胃癌的标准治疗之一^[7]。在 2007 年美国临床肿瘤学会(American society of clinical oncology, ASCO)年会上,我国的 Xu 等^[8]应用 XELOX 方案一线治疗晚期胃癌 45 例,结果有效率达 46.7%,这表明 XELOX 方案对于晚期胃癌的有效率较高。Lee 等^[9]研究认为,在胃癌放疗的同时行 XELOX 方案化疗,药物能作用于细胞周期的不同时相,干扰肿瘤细胞的增殖动力学,抑制细胞在放疗后产生的加速再增殖;可使一些肿瘤细胞从放疗不敏感的细胞周期进入敏感期,减少肿瘤细胞亚致死性放射损伤和潜在致死性损伤的修复;缩小肿瘤,改善细胞的氧供,增加乏氧细胞的对放射线的敏感性,从而提高疗效。因此,放疗联合 XELOX 方案化疗越来越多地成为局部晚期无法手术的胃癌或根治术后肿瘤局部复发患者的一种治疗模式。

有效的化疗联合放疗虽然能增加肿瘤的局控率,减少复发和转移,改善近期疗效,并有望提高远期生存率,但同步放化疗的毒副反应有所增加^[7]。其中,骨髓抑制和胃肠道反应是其主要的不良反应。对常规分割放疗,剂量在 20~30 Gy 时,就可以出现黏膜充血、水肿、红斑样改变;30~40 Gy 时,可出现斑片状黏膜炎,且随着放疗剂量的增加,斑片状黏膜炎可相互融合^[10]。化疗可导致胃肠道黏膜损伤,轻者有恶心、呕吐、腹泻,重者可出现肠黏膜坏死、脱落、出血。当放疗与化疗同时应用时,这种胃肠道反应来得早,而且程度更加严重,由此引起的营养不良和免疫功能下降会影响患者的治疗,部分患者因副

表 4 治疗组和对照组患者不良反应发生率比较

Tab.4 Comparison of adverse reaction incidence between treatment group and control group

不良反应	治疗组 (n=24)					对照组 (n=23)				
	I	II	III	IV	发生率 (%)	I	II	III	IV	发生率 (%)
口腔黏膜炎	3	3	2	0	8 (33.3%) ^a	3	5	4	2	14 (60.9%) ^{a1}
恶心/呕吐	4	4	3	0	11 (45.8%) ^b	3	5	6	3	17 (73.9%) ^{b1}
腹痛/腹泻	4	4	2	1	11 (45.8%) ^c	3	5	7	3	18 (78.3%) ^{c1}
白细胞下降	4	6	4	2	16 (66.7%) ^d	4	7	3	1	15 (65.2%) ^{d1}
贫血	7	4	2	2	15 (62.5%) ^e	8	3	2	1	14 (60.9%) ^{e1}
血小板下降	4	2	0	0	6 (25.0%) ^f	2	2	0	0	4 (17.4%) ^{f1}
手足综合征	6	4	2	1	13 (54.2%) ^g	5	6	2	1	14 (60.9%) ^{g1}

注:a 和 a1 比较 $P=0.04$,b 和 b1 比较 $P=0.04$,c 和 c1 比较 $P=0.02$,d 和 d1 比较 $P=0.24$,e 和 e1 比较 $P=0.23$,f 和 f1 比较 $P=0.23$,g 和 g1 比较 $P=0.21$

反应太重不能坚持而中断治疗,从而影响疗效^[1]。

目前改善和治疗放化疗引起的黏膜炎的药物很多,但疗效并不确切。Gln 胶囊(谷参肠安胶囊)主要由茯苓、白术、甘草、Gln 等成分组成。研究表明 Gln 是消化道上皮细胞的首要能源物质,它是消化道黏膜放疗前的保护剂,放疗后的修复剂^[10]。Gln 能为小肠黏膜细胞、胰腺细胞、淋巴细胞、巨噬细胞提供基本能源物质,能为细胞分裂提供嘌呤、嘧啶等前体物质,而且能为抗氧化剂谷胱甘肽的合成提供氮源^[12]。肿瘤患者机体消耗 Gln 增加,同时肿瘤又影响机体的 Gln 代谢,致使机体中 Gln 水平降低,产生黏膜炎、溃疡等不良后果^[13]。研究证实,放化疗期间补充 Gln 对受损胃肠黏膜有明显的修复作用。Savarese 等^[14]研究发现口服 Gln 能够减轻依立替康引起的迟发性腹泻。Huang 等^[15]对 17 例头颈肿瘤放疗患者给予 Gln 或安慰剂治疗,研究发现服用 Gln 的患者,口腔黏膜炎的持续时间缩短($P<0.01$),对于 3 级口腔黏膜炎的患者,服用 Gln 后疼痛程度减少($P<0.05$)。

本研究发现,24 例晚期胃癌患者在同步放化疗过程中,患者口服 Gln 后口腔黏膜炎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道副反应的发生率较同步放化疗过程中未口服 Gln 患者的发生率明显下降($P<0.05$),治疗组和对照组的治疗完成率分别为 87.5% 和 60.9%,提示治疗组的放化疗完成率高于对照组($P=0.03$)。在同步放化疗过程中及治疗结束后,治疗组患者的生活质量良好和较好者均明显高于对照组($P<0.05$)。以上数据说明,在胃癌同步放化疗过程中口服 Gln 辅助治疗,患者治疗的耐受性和依从性较好,能够顺利完成预定的治疗计划。治疗结束后 2 月评价患者的近期疗效,发现 2 组间的 CR、PR 和 RR 均无明显差异($P>0.05$),但远期生存率有无差异,还需进一步临床随访。本研究也表明口服 Gln 对放化疗引起的骨髓抑制及手足综合征无明显改善。

综上所述,本研究通过随机对照研究表明,对胃癌同步放化疗患者补充 Gln 能够降低放化疗引起的胃肠道副反应,提高患者的治疗依从性,提高患者的生活质量,在肿瘤的放疗、化疗过程中有良好的应用前景。但其对肿瘤治疗的近期疗效和远期生存率的影响,还需要更多的临床试验来进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Boda-Heggemann J, Hofheinz R D, Weiss C, et al. Combined adjuvant radiochemotherapy with IMRT/XELOX improves outcome with low renal toxicity in gastric cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4): 1187-1195.
- [2] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment[M]. Geneva: Offset Publication, 1981.
- [3] Tan S S, Li H, Luo J, et al. European cancer research and treatment research organization quality of life questionnaire third edition Chinese core: the quality of life questionnaire assessment[J]. *The Chinese Clinical Rehabilitation*, 2006, 10(4): 23-27.
- [4] Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria (version 2.0): an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment—impact on radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(12): 13-47.
- [5] Orditura M, Martinelli E, Galizia G, et al. Chemoradiotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(s6): 133-135.
- [6] Macdonald J, Smalley S R, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *N Eng Med*, 2001, 345(10): 725-730.
- [7] Sasako M. Surgery and adjuvant chemotherapy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2008, 13(6): 193-195.
- [8] Xu R H, Han B, Shi Y, et al. Phase II clinical trial of XELOX as first line treatment for patients with unresectable or metastatic gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18s): 15062.
- [9] Lee S J, Ahn B M, Kim J G, et al. Definitive chemoradiotherapy with capecitabine and cisplatin in patients with esophageal cancer: a pilot study[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(1): 120-125.
- [10] Noé J E. L-glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective[J]. *Integr Cancer Ther*, 2009, 8(4): 409-415.
- [11] Algara M, Rodríguez N, Viñals P, et al. Prevention of radiotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(2): 342-349.
- [12] Li Y, Ping X, Yu B, et al. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy—a randomized crossover study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(5): 452-458.
- [13] Marques C, Mauriz J L, Simonetto D, et al. Glutamine prevents gastric oxidative stress in an animal model of portal hypertension gastropathy[J]. *Ann Hepatol*, 2011, 10(4): 531-539.
- [14] Savarese D, AL-Zoubi A, Boucher J. Glutamine and rinotecan diarrhea (letter)[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(2): 450-451.
- [15] Huang E Y, Leung S W, Wang C J, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(3): 535-539.

(责任编辑:冉明会)