

局部晚期低位直肠癌术前放化疗的临床效果观察

贺赛奇, 谭曙光

(衡阳市中心医院胃肠外科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 探讨术前口服卡培他滨联合放疗对低位Ⅱ/Ⅲ期直肠癌患者的治疗效果。 **方法** 回顾性分析低位进展期直肠癌患者(cTNMⅡ期和Ⅲ期)66例。将66例入选病例分为试验组和对照组,每组33例。试验组放疗开始当天即予口服卡培他滨 $1\ 250\text{ mg/m}^2$,分两次口服,第1~14天,第22~35天,同时三维适形放疗或调强适形放疗,剂量45~50 Gy,对照组仅行术前放疗。放化疗后4~6周行全直肠系膜切除术(TME)根治性手术。 **结果** 全部患者均完成了治疗,试验组患者总保肛率90.9%,对照组为51.5%,两组保肛率间差异有统计学意义($P<0.05$)。病例均随访,随访时间为6~28个月,中位随访时间18个月,试验组局部复发1例(3.0%),对照组局部复发5例(15.2%)。试验组术后吻合口瘘的发生率为6.1%,对照组为9.1%,试验组1年和2年生存率分别为90.9%和84.8%,对照组1年和2年生存率分别为72.7%和54.5%。 **结论** 口服希罗达(卡培他滨)辅助放疗对Ⅱ/Ⅲ期低位直肠癌是一种安全、有效的治疗方法。

关键词: 低位进展期直肠癌; 新辅助治疗; 保肛手术

中图分类号: R735.37

文献标识码: A

直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,近年来由于生活水平的提高,我国直肠癌发病率逐年不断上升。直肠癌好发于中低位直肠者居多,约占70%左右,治疗主要是依据临床分期,予以多学科的综合治疗,手术是直肠癌根治性的治疗手段。对于Ⅱ~Ⅲ期可进行手术切除的直肠癌,多项随机分组研究表明,术前同步放化疗能降低直肠癌的局部区域复发率,并且显著提高了长期生存率,成为Ⅱ/Ⅲ期直肠癌的标准治疗手段^[1-2]。本院自2010年11月~2012年9月对本院66例局部晚期直肠癌患者采用术前放疗治疗联合卡培他滨化疗或术前单纯放疗治疗,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2010年11月~2012年9月本院收治直肠癌中晚期患者,所有患者均经过电子结肠镜、活检病理及盆腔CT或MRI等确诊,肿瘤下缘距肛缘5~7 cm,均无肛管受侵或远处转移,PS评分均≤

2。将66例入选病例分为对照组和试验组,每组33例。对照组男性19例,女性14例,年龄27~76岁,中位年龄56.9岁;国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)分期:Ⅱ期20例,Ⅲ期13例;管状腺癌15例,乳头状腺癌10例,黏液腺癌8例。试验组男性18例,女性15例,年龄24~72岁,中位年龄56.6岁;UICC分期:Ⅱ期17例,Ⅲ期16例;管状腺癌14例,乳头状腺癌12例,黏液腺癌7例。两组患者在性别、年龄、UICC分期以及直肠癌类型等方面差异无统计学意义($t=0.954$, $P>0.05$,表1),具有可比性。术前放化疗及手术均经患者同意并签订知情同意书。

1.2 治疗方法

放疗采用德国西门子直线加速器。靶区包括原发灶、区域淋巴结肛管、会阴和真骨盆,使用三维适形放射治疗(3-dimensional Conformal Radiotherapy, 3D-CRT)或调强放射治疗(Intensity Modulation Radiated Therapy, IMRT)以取得更好的效果,更大限度地减少周围正常组织损伤。术前放疗累计剂量为45~50 Gy,分次剂量为每天1.8~2.0 Gy,每周5天,共5周左右完成。试验组放疗开始当天即予卡培他滨 $1\ 250\text{ mg/m}^2$,分两次口服,第1~14天,第22~35天。对照组仅行术前放疗。治疗期间给予积极对症支持和营养治疗,每周检测血常规、肝肾功

表 1 两组近期疗效比较(例)

组别	n	男	女	中位年龄(岁)	UICC 分期		病理分型		
					Ⅱ期	Ⅲ期	管状腺癌	乳头状腺癌	黏液腺癌
对照组	33	19	14	56.9	20	13	15	10	8
试验组	33	18	15	56.6	17	16	14	12	7

能等生化指标及相关肿瘤标志物。放射治疗结束后 3~4 周复查盆腔 CT 或 MRI,根据结果对治疗效果进行评价,决定是否手术治疗并确定手术方案,在放化疗结束后 4~6 周行全直肠系膜切除术(Total Mesorectal Excision,TME),术后化疗维持。

1.3 疗效评定

疗效评定按 WHO 评价标准^[3]分为:肿瘤完全消退(Complete Response,CR),所有可见肿块完全消失并至少维持 4 周以上;部分缓解(Partial Response,PR):治疗后肿瘤最大径及其最大垂直径的乘积减少 50% 以上,维持 4 周以上;肿瘤无变化(Stable Disease,SD);肿瘤进展(Progressive Disease,PD)。总缓解率为 CR+PR 率。另外观察保肛率和手术切除率,以及术后吻合口瘘的发生率。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件,计数资料检验采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为有差异统计学意义。

2 结 果

2.1 放化疗不良反应

所有病例均完成了治疗,按 RTOG 急性放射损伤标准放化疗不良反应主要有腹泻和白细胞下降。其中试验组Ⅲ~Ⅳ白细胞下降 3 例,Ⅱ~Ⅲ级腹泻 4 例;对照组Ⅲ~Ⅳ白细胞下降 1 例,Ⅱ~Ⅲ级腹泻 3 例。两组比较差异无显著性($\chi^2=0.36,P>0.05$)。

2.2 肿瘤降期情况病例

经术前放化疗后,试验组大部分肿瘤临床分期降低,其中 ycTNMI 期(新辅助治疗后 TNM I 期)10 例,ycTNM II 期(新辅助治疗后 TNM II 期)16 例,ycTNM III 期(新辅助治疗后 TNM III 期)7 例;对照组部分肿瘤临床分期降低,其中 ycTNMI 期 3 例,ycTNM II 期 18 例,ycTNM III 期 12 例,两组比较差异有显著性($\chi^2=12.79,P<0.05$)。两组近期疗效比较见表 2。

2.3 两组保肛率以及术后吻合口瘘发生率的比较

试验组和对照组总保肛率分别为 90.9%(30/

表 2 两组近期疗效比较(例,%)

分组	CR	PR	SD	PD	总有效率
试验组	10(30.31)	16(48.48)	7(21.21)	0(0.0)	26(78.79)
对照组	3(9.09)	9(27.27)	21(63.64)	0(0.0)	12(36.36)

33)和 51.5%(17/33),两组比较差异有显著性($\chi^2=12.49,P<0.05$)。试验组和对照组 TME 术后吻合口瘘的发生率分别为 6.1%(2/33)和 9.1%(3/33),两组比较差异无显著性($\chi^2=0.22,P>0.05$)。

2.4 随访时间

随访时间为 6~28 个月,中位随访时间 18 个月,试验组局部复发 1 例(3.0%),对照组局部复发 5 例(15.2%)($\chi^2=8.79$),试验组 1 年和 2 年生存率分别为 90.9%和 84.8%,对照组 1 年和 2 年生存率分别为 72.7%和 54.5% ($\chi^2=10.98,\chi^2=22.18$),差异均有显著性(P 均 <0.05)。

3 讨 论

在局部晚期直肠癌及中低位直肠癌治疗中,综合治疗日益受到重视。与术后放化疗相比,新辅助放化疗提高了肿瘤局部控制率,增加了患者的保肛率,急性毒副反应可以耐受。有研究显示,患者对术前放疗耐受性良好,其急慢性毒性反应均小于术后放疗^[4-5]。尽管术前放疗有明显的降低肿瘤分期、降低局部复发率及提高保肛率的作用,但对降低肿瘤的远处转移率帮助不大。化疗作为一种全身治疗,可控制肿瘤的播散以及转移,同时与放疗存在协同作用。随着多种化疗新药和靶向药物应用于临床,联合使用化疗药物控制远处转移并对术前放疗起协同增敏作用,理论上有可能进一步降低局部复发,并提高远期生存率。新辅助放化疗可进一步提高肿瘤反应率、减少局部复发率并延长总生存时间^[5-6]。本研究中试验组局部复发 1 例(3.0%),较对照组显著降低;试验组 1 年和 2 年生存率分别为 90.9%和 84.8%,均较对照组明显升高。

因此,新辅助同步放化疗在欧美国家已成为Ⅱ/Ⅲ期直肠癌的标准治疗^[7-8]。虽然术前联合应用放

化疗的急性毒性反应较单纯放疗略有增多,但研究显示,患者的耐受性和依从性良好,对手术没有明显影响^[9]。本研究显示试验组严重的放化疗不良反应发生率及术后吻合口瘘发生率较对照组无明显增加。

当前,同步化疗共识为以5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案^[10]。近年来,对中低位直肠癌实施的术前新辅助治疗方案中,术前放疗+西罗达口服的研究较为活跃。Ballonoff等^[11]采用IMRT(肿瘤区55Gy/25次,淋巴结区45Gy/25次)+西罗达(825mg/m²,口服,2次/d,5d/周)取得了38%的CR及50%的降期。除了降期作用外,术前放化疗的另一个主要作用是对外科医生已开始认为需行腹会阴联合切除的低位直肠肿瘤,经术前治疗后,可保留括约肌。Elshazly等^[12]对26例低位直肠癌采用该方案治疗取得了令人鼓舞的结果:显著的病理降期(65.38%),术后病理完全缓解率11.54%,保肛几率增加。本研究病例取得了相似的结果,试验组病理分期从治疗前的T3~T4降低到T1~T3期,近期疗效CR达30.31%,PR48.48%。同时可极大提高保肛手术的成功率(达90.9%),较对照组均有显著提高。另外,由于肿瘤缩小明显,与周围组织分界清楚,对于保留肛门周围内外括约肌十分有利,这就为术后肛门排便功能的恢复创造了有力的解剖基础。

目前,术前新辅助放化疗已经成为局部进展期中低位直肠癌的标准治疗模式。术前放化疗可以降低肿瘤分期,提高保肛率,降低局部复发率。本组病例证实了新辅助治疗对进展期直肠癌确实能达到肿瘤降期、降低肿瘤局部复发率和提高保肛成功率等目的,是进展期低位直肠癌的一种有效的治疗方法。随着优化的放疗模式、更先进的诊断技术,以及更多新的化疗药物及新化疗配伍方案的引入,对低位直肠癌患者采取更好的术前新辅助治疗,将使其疗效得到进一步提高。

参考文献:

- [1] 郭红伟,靳秀丽,魏桂芳,等.进展期胃癌术后多西他赛联合卡培他滨化疗及同步放疗的研究[J].中国癌症杂志,2010,20(9):699-702.
- [2] 谢小卫,韩冲锋,李勤,等.中晚期鼻咽癌调强放疗联

合同期化疗疗效分析[J].现代肿瘤医学,2011,19(2):265-268.

- [3] 梁正,孙晓光.低位直肠癌保肛术后吻合口瘘的防治对策[J].中国现代医学杂志,2008,18(22):3352-3354.
- [4] Sauer, Berker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17):1731-1740.
- [5] Amenos MC, Garcia MN, Rague JM, et al. Preoperative radio-chemotherapy(RT-CT) in rectal cancer. Prospective study with Postoperative. RT-CT control group[J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(3):183-191.
- [6] Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(3):665-677.
- [7] Coco C, Valentini V, Manno A, et al. Long-term results after neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced resectable extraperitoneal rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2006, 49(3):311-318.
- [8] Wolmark N, Wieand HS, Hysms DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02[J]. J Nail Cancer Inst, 2000, 92(5):388-396.
- [9] Bosset JF, Calais G, Daban A, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(2):219-224.
- [10] 许卫东,高军茂,郑明民.直肠癌术前辅助治疗进展[J].河北医学,2010,32(20):2907-2909.
- [11] Ballonoff A, Kavana B, Mc Carter M, et al. Preoperative capecitabine and accelerated intensity-modulated radiotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II trial[J]. Am J Clin Oncol, 2008, 31(3):264-270.
- [12] Elshazly WG, Farouk M, Samy M. Preoperative concomitant radiotherapy with oral capecitabine in advanced rectal cancer within 6cm from anal verge[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(4):401-404.

(此文编辑:蒋湘莲)