



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.019
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.019
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(2):271-275.

· 临床研究 ·

新辅助化疗结合三维适形放疗在晚期不可手术切除直肠癌转化治疗中的应用

刘清安, 肖泽民, 刘晓华, 刘海军, 吴涛, 陈新文, 刘冬保

(湖南省常德市第一人民医院 普通外科, 湖南 常德 415000)

摘要

目的: 探讨新辅助化疗结合三维适形放疗在晚期不可手术切除直肠癌转化治疗中的应用效果。

方法: 选取2008年1月—2013年6月收治的56例不可切除的直肠癌患者(伴肝转移12例), 30例作为观察组, 使用新辅助化疗加三维适形放疗; 26例作为对照组, 采用新辅助化疗加常规放疗。比较两组患者治疗后可切除转化率、术后生存状态、不良反应和近期并发症情况。

结果: 在治疗16周时观察组可切除转化率明显高于对照组(60.0% vs. 26.9%, $P=0.013$); 与对照组比较, 观察组无疾病进展生存期及总生存期均明显延长($P=0.046$, $P=0.029$); 两组不良反应及近期并发症发生情况差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

结论: 新辅助化疗结合三维适形放疗可明显提高不可手术切除直肠癌的可切除转化率, 延长患者的生存期且不增加不良反应和与并发症的发生率。

关键词

直肠肿瘤; 放化疗, 辅助; 无病生存

中图分类号: R657.1

Neoadjuvant chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation in conversion therapy for unresectable advanced rectal cancer

LIU Qing'an, XIAO Zemin, LIU Xiaohua, LIU Haijun, WU Tao, CHEN Xinwen, LIU Dongbao

(Department of General Surgery, the First People's Hospital of Changde, Changde, Hunan 415000, China)

Abstract

Objective: To determine the efficacy of neoadjuvant chemotherapy combined with three-dimensional (3D) conformal radiation in conversion therapy for unresectable advanced rectal cancer.

Methods: Fifty-six patients with unresectable advanced rectal cancer (12 patients with liver metastases) admitted from January 2008 to June 2013 were selected. Of the patients, 30 cases assigned to observational group received neoadjuvant chemotherapy plus 3D conformal radiation therapy, and 26 cases, serving as control group, underwent neoadjuvant chemotherapy and conventional radiation therapy. The conversion rate to resectability, postoperative survival, adverse reactions and incidence of complications after treatment between the two groups of patients were compared.

基金项目: 湖南省常德市科技局资助项目(2014SK05)。

收稿日期: 2015-04-17; **修订日期:** 2015-11-10。

作者简介: 刘清安, 湖南省常德市第一人民医院主任医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通信作者: 刘清安, Email: 1808890253@qq.com

Results: The conversion rate to resectability in observation group was significantly higher than that in control group at 16 weeks of treatment (60.0% vs. 26.9%, $P=0.013$); both progression-free survival and overall survival in observation group were significantly prolonged compared with control group ($P=0.046$, $P=0.029$); the incidence of adverse reactions and short-term complications between the two groups showed no significant difference (all $P>0.05$).

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy combined with 3D conformal radiation therapy can effectively increase the conversion rate to resectability for unresectable rectal cancer, and prolong survival time of the patients without increasing the occurrence of adverse reactions and complications.

Key words Rectal Neoplasms; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Disease-Free Survival

CLC number: R657.1

近年来随着生活水平的进步和生活方式的改变,我国直肠癌的发病率呈现不断上升的趋势。目前直肠癌的治疗以综合治疗为主,采用围手术期放化疗联合手术进行治疗,患者的保肛率高,生活质量好且复发较少^[1]。虽然放化疗治疗直肠癌可取得一定的疗效,但手术切除病灶仍是直肠癌治愈的唯一方法,但直肠癌患者常发生肝转移等远端转移,常无法进行手术治疗,可明显影响患者的治疗效果^[2-3]。因此将不可手术切除的直肠癌转化为可手术切除的直肠癌具有重要意义。本研究分析新辅助化疗结合三维适形放疗对晚期不可手术切除直肠癌转化为可手术切除的效果及其对患者生存时间、不良反应和并发症的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008年1月—2013年6月我院收治的56例不可切除的直肠癌患者(伴肝转移12例)。30例作为观察组,使用新辅助化疗加三维适形放疗;26例作为对照组,采用新辅助化疗加常规放疗。经医院伦理委员会审核批准且患者均已签署知情同意书。所有患者均经强化CT或盆腔MRI扫描确认肿瘤部位、大小以及淋巴结转移情况,检查均未发现肝转移外的其他远处转移。观察组中男16例,女14例,年龄25~78岁,平均(48.95±9.85)岁,体质量41~82 kg,平均(58.95±13.85) kg。对照组中男13例,女13例;年龄28~76岁,平均年龄(51.25±8.93)岁;体质量40~78 kg,平均(58.95±10.73) kg。两组性别、年龄、体质量等基本资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),一般资料具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 新辅助化疗 所有患者均予卡倍他滨 825 mg/m², 2次/d,放疗全程同步口服化疗,对于有远处转移的患者,联合奥沙利铂 135 mg/m²化疗,1次/3周。

1.2.2 三维适形放疗 按2008年美国国立癌症综合网络(NCCN)结直肠癌临床实践指南勾画临床靶区(CTV):原发肿瘤,直肠系膜区、骶前、髂内淋巴引流区为CTV。对于T₄患者累及前方结构需要勾画髂外淋巴结引流区。计划靶区(PTV)为CTV均匀外放8 mm。放疗剂量:PTV 45.0 Gy/25 F/5 W。OAR剂量控制:膀胱50% <45.0 Gy,股骨头5% <45.0 Gy,小肠10% <45.0 Gy,骨盆50% $<20\sim30$ Gy。采用西门子Oncor放疗设备。患者均治疗8~16周。

1.2.3 普通放疗 放疗剂量45~50.4 Gy,每次照射剂量1.8~2.0 Gy,1次/d,每周5次,持续4.5~5.5周^[4-5]。

1.3 评判标准

出现如下情况之一为不可手术切除转化可手术切除:(1)局部病灶转化为可切除;(2)肝转移病灶缩小转化为可切除。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行数据处理与分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,无病生存率及总生存率使用Kaplan-Meier法进行生存率估计,使用Log-rank法进行生存率曲线分布的检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组患者治疗后转化为可手术切除情况分析

当治疗第8、10周时,观察组和对照组原发肿瘤/肝癌病灶/原发肿瘤和(或)肝癌病灶可手

术切除率均无统计学差异 (均 $P>0.05$) ; 当治疗16周时观察组可手术切除的患者比例明显增加, 与对照组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=6.616$, $P=0.013$) (表1)。

表1 观察组与对照组治疗后可行治愈性切除的转化率比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of the conversion rate to resectability between observational group and control group after treatment [n (%)]

组别	n	8周	10周	16周
观察组	30	3 (10.0)	7 (23.3)	18 (60.0)
对照组	26	1 (3.8)	3 (11.5)	7 (26.9)
χ^2		0.795	1.321	6.616
P		0.362	0.213	0.013

2.2 两组生存状态比较

对比两组患者的无疾病进展生存期, 观察组患者于48个月随访结束时, 无疾病进展率为56.7%, 对照组患者为30.8%, 观察组无疾病进展生存期较对照组长 ($\chi^2=3.997$, $P=0.046$) ; 对比两组患者的总生存率, 于48个月随访结束时, 观察组患者的总生存率为73.3%, 对照组患者为42.3%, 观察组患者的总生存期均较对照组延长 ($\chi^2=4.744$, $P=0.029$) , 差异均有统计学意义 (图1)。

2.3 两组不良反应及近期并发症发生情况比较

两组骨髓抑制、消化道反应、白细胞减少、放射性食管炎和肺炎等不良反应及近期并发症发生情况比较差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表2)。

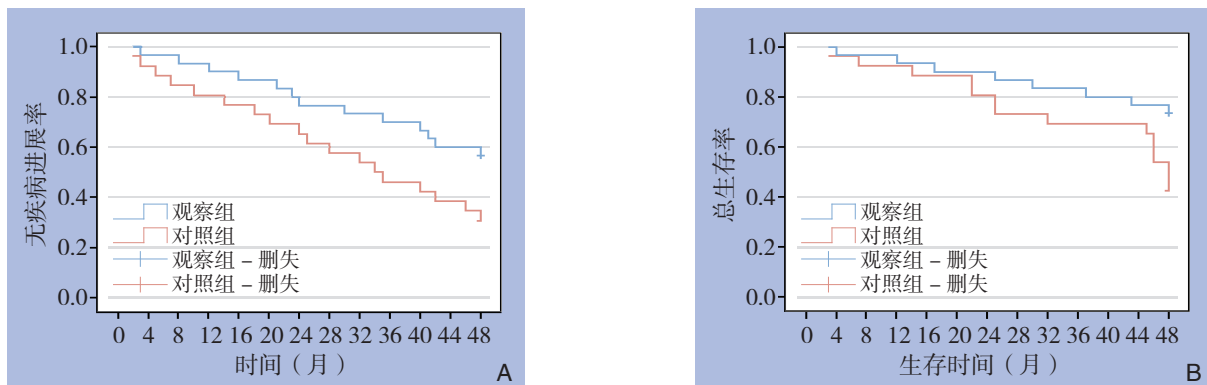


图1 两组患者治疗后的生存情况比较 A: 无疾病进展期比较; B: 总生存期比较

Figure 1 Comparison of the post-treatment survival between the two groups of patients A: Comparison of progression-free survival; B: Comparison of overall survival

表2 两组不良反应及近期并发症发生情况比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of the incidence of adverse reactions and short-term complications between the two groups [n (%)]

组别	n	骨髓抑制	消化道反应	白细胞减少	放射性食管炎	放射性肺炎	总不良反应及近期并发症发生率
观察组	30	2 (6.7)	12 (40.0)	9 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (76.77)
对照组	26	2 (7.7)	12 (46.2)	8 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (46.1)
χ^2		0.022	0.215	0.234	—	—	0.558
P		0.882	0.643	0.629	—	—	0.455

3 讨论

近年来我国直肠癌的发病率不断上升, 且约1/4的患者在确诊时就已发生肝转移, 且大部分患者在疾病发展过程中亦可发生肝转移, 而发生肝转移的患者中仅有少数患者可进行手术切除治

疗^[6-7]。虽然放化疗治疗直肠癌亦可取得一定的疗效, 但直肠癌治愈的唯一方法仍然是手术切除病灶, 因此提高发生转移的直肠癌的手术切除率是直肠癌治疗的重要环节。转化化疗是指通过化疗使不可切除的癌症转化为可手术切除的癌症^[8-9]。化疗方案的选择对转化治疗效果具有重要的影响。新辅助化疗可减少肿瘤的体积和远处转

移的发生,提高放化疗的局控率^[9-11]。倪敏^[12]通过使用新辅助术前化疗方案,使不可切除的肝转移患者转为可手术切除,结合根治性切除手术治疗,延长了患者的生存期。而先行放疗再手术可以克服放疗导致的一些术后并发症,同时提高手术根治率和保肛率,降低局部复发率^[13]。三维适形放射治疗是一种高精度的放射治疗,其利用CT图像重建三维的肿瘤结构在不同方向设置一系列不同的照射野并采用适形挡铅使得高剂量区的分布形状在三维方向上与靶区形状一致并使得病灶周围正常组织的受量降低^[14-15]。目前国内外关于新辅助化疗联合三维适形放疗应用于直肠癌转化治疗的研究报道甚少,明确新辅助化疗联合三维适形放疗在直肠癌转化治疗中的临床应用效果具有重要意义。

本研究结果显示,不可手术切除直肠癌患者经新辅助化疗联合三维适形放疗治疗后可手术治疗的患者的比例明显增加,新辅助化疗联合三维适形放疗在直肠癌转化治疗中可取得良好的治疗效果。采用新辅助化疗联合三维适形放疗治疗后进行手术治疗的患者的无疾病进展生存期以及总生存期均延长,患者预后良好,与杨雪峰等^[16]的研究结果一致,具有积极的意义。三维适形放疗是一种较为精确的放疗技术^[17],因此患者骨髓抑制、消化道反应、白细胞减少等并发症的发生均与普通治疗患者无明显差异,新辅助化疗联合三维适形放疗治疗直肠癌的安全性良好。新辅助化疗联合三维适形放疗应用于直肠癌转化治疗中的作用机制可能是:(1)化疗可在一定程度上提高患者放疗的敏感性,减小肿瘤体积,增强放疗效果^[18];(2)放疗可在一定程度上增加化疗药物的毒性,提高患者的化疗敏感性,同时抑制化疗不敏感细胞的繁殖,促进化疗不敏感细胞的凋亡^[19-20];(3)同步化疗亦可杀伤放疗不敏感细胞,提高细胞对放疗的敏感性,同时抑制放疗引发的部分细胞的快速繁殖并促进细胞的凋亡;(4)同步化疗亦可杀灭放疗放射野外的微小病灶,预防远处转移和复发的发生^[21]。由于本研究样本量较小且观察时间较短,明确II~III期伴肝转移的不可手术切除直肠癌患者新辅助化疗联合三维适形放疗治疗的具体效果需更大样本量的长期全面深入研究。

综上所述,新辅助化疗结合三维适形放疗在不可手术切除直肠癌转化治疗中的应用效果良好,其在延长患者的生存期的同时并不会增加不

良反应和并发症的发生,是不可手术切除直肠癌转化治疗的良好方法。

参考文献

- [1] Lee NK, Kim CY, Park YJ, et al. Clinical implication of negative conversion of predicted circumferential resection margin status after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(2):245-249.
- [2] Ramos JR, Parra-Davila E. Four-arm single docking full robotic surgery for low rectal cancer: technique standardization[J]. *Rev Col Bras Cir*, 2014, 41(3):216-223.
- [3] 石会勇, 徐忠法. 结直肠癌化疗的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(24):1915-1918.
SHI HY, XU ZF. Research progression of chemotherapy to colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2012, 19(24):1915-1918.
- [4] 张培良, 张佃富. 简化调强放疗同步卡培他滨治疗直肠癌术后复发临床观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(14):1103-1105.
ZHANG PL, ZHANG DF. Short-term efficacy of simplified intensity-modulated radiation therapy combined with Capecitabine for postoperative recurrent rectal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2012, 19(14):1103-1105.
- [5] 刘菊英, 陈震章, 刘雅恬, 等. II/III期直肠癌术前短程放疗与常规放化疗疗效的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2014, 6(6):367-371.
LIU JY, CHEN ZZ, LIU YT, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus preoperative chemo-radiotherapy for stage II or III rectal cancer: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Surgical Oncology*, 2014, 6(6):367-371.
- [6] 陈亿, 罗开元, 李滢旭. 125 I 粒子近距离植入治疗结直肠癌肝转移的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(32):3324-3327.
Chen Y, Luo KY, Li YX. Advances in permanent 125I seed implantation for colorectal liver metastases[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2009, 17(32):3324-3327.
- [7] 陈进宏, 闵志均, 蒿汉坤. 结直肠癌肝转移腹腔镜切除术21例[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(12):1764-1767.
Chen JH, Min ZJ, Hao HK, et al. Laparoscopic resection of colorectal cancer liver metastases[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2014, 22(12):1764-1767.
- [8] Ghezzi TL, Luca F, Valvo M, et al. Robotic versus open total mesorectal excision for rectal cancer: comparative study of short and long-term outcomes[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(9):1072-1079.
- [9] Mathis KL, Nelson H. Controversies in laparoscopy for colon and rectal cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014, 23(1):35-47.
- [10] 任峰, 周建平, 刘栋才, 等. 新辅助化疗对结直肠癌的作用[J]. 中

- 国普通外科杂志, 2008, 17(4):322-326.
- Ren F, Zhou JP, Liu DC, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on colorectal carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(4):322-326.
- [11] 何建峰, 冉文华, 张敬, 等. 晚期直肠癌术前介入栓塞化疗与静脉途径新辅助化疗的对比研究[J]. 重庆医学, 2012, 41(14):1380-1382.
- He JF, Ran WH, Zhang J, et al. Comparative study on preoperative interventional chemoembolization and intravenous neoadjuvant chemotherapy for treating advanced rectal carcinoma[J]. Chongqing Medical Journal, 2012, 41(14):1380-1382.
- [12] 倪敏. CapeOX方案新辅助化疗结合手术治疗不可切除的结直肠癌肝转移[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(4):347-351.
- Ni M. Combination of CapeOX new adjacent chemotherapy and hepatectomy for patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2011, 20(4):347-351.
- [13] 陶凯雄, 王国斌, 鲁发龙, 等. 术前短期放疗联合腹腔镜根治直肠癌手术临床分析[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(12):890-892.
- Tao KX, Wang GB, Lu FL, et al. Clinical study on laparoscopic radical operation for rectal cancer after short-time preoperative radiotherapy[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2005, 14(12):890-892.
- [14] 王刚, 郝勤玲, 刘旭, 等. 替吉奥或卡培他滨同步三维适形放疗治疗中老年复发直肠癌的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2):344-346.
- Wang G, Hao QL, Liu X, et al. S-1 or capecitabine synchronously combined with three-dimensional conformal radiation for recurrent rectal cancer in middle and old aged patients[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 35(2):344-346.
- [15] 兰琼玉, 刘安文, 刘建辉, 等. 三维适形放疗同步化疗治疗直肠癌术后局部复发的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(2):178-179.
- Lan QY, Liu AW, Liu JH, et al. Clinical analysis of chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation for postoperative local recurrence of rectal cancer[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2013, 35(2):178-179.
- [16] 杨雪峰, 谢铭, 郑兴斌, 等. FOLFOX联合放疗对局部晚期结直肠癌手术疗效及术后肿瘤复发率的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(12):1622-1626.
- Yang XF, Xie M, Zheng XB, et al. Impact of preoperative FOLFOX regimen plus radiotherapy on efficacy of surgical treatment and postoperative recurrence of locally advanced colorectal cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(12):1622-1626.
- [17] Williamson JS, Jones HG, Davies M, et al. Outcomes in locally advanced rectal cancer with highly selective preoperative chemoradiotherapy[J]. Br J Surg, 2014, 101(10):1290-1298.
- [18] Winter D. Outcomes in locally advanced rectal cancer with highly selective preoperative chemoradiotherapy--editor's comments[J]. Br J Surg, 2014, 101(10):1298.
- [19] 蔡成机. 对胃、结直肠癌肝转移几个临床问题的思考[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(10):721-722.
- Cai CJ. Reflections on clinical problems of hepatic metastases from gastric and colorectal cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2005, 14(10):721-722.
- [20] Liu L, Cao C, Zhu Y, et al. Preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin for locally advanced rectal cancer: long-term results of a phase II trial[J]. Med Oncol, 2015, 32(3):70.
- [21] 艾旭, 黄文斌, 马旭, 等. 术前短程放疗联合根治性前切除术治疗中晚期直肠癌:附130例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(4):540-543.
- Ai X, Huang WB, Ma X, et al. Observations on the safety and efficacy of rectal cancer treated by preoperative short-course radiotherapy combined with radical anterior resection[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(4):540-543.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 刘清安, 肖泽民, 刘晓华, 等. 新辅助化疗结合三维适形放疗在晚期不可手术切除直肠癌转化治疗中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2):271-275. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.019

Cite this article as: Liu QA, Xiao ZM, Liu XH, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation in conversion therapy for unresectable advanced rectal cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(2):271-275. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.019