本文引用:路德荣,顾世玉,郭振凯. 局部晚期直肠癌术前同步放射治疗和化学治疗的临床研究[J]. 新乡医学院学报,2014,31(8):665-667.

【临床研究】

局部晚期直肠癌术前同步放射治疗和化学治疗的临床研究

路德荣, 顾世玉, 郭振凯
(新乡医学院第三附属医院消化内科,河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 探讨新辅助同步放射治疗和化学治疗联合全直肠系膜切除术(TME)治疗中低位局部进展期直肠癌的疗效。**方法** 选择40例中低位局部进展期直肠癌患者,接受术前同步放射治疗和化学治疗。同步放射治疗和化学治疗结束后4~6周行手术治疗。**结果** 所有患者均完成同步放射治疗和化学治疗,其中完全缓解7例,部分缓解23例,稳定10例;30例(75.0%)患者肿瘤的临床分期下降。8例行腹会阴联合切除术(Miles术),32例行低位或超低位前切除术(Dixon术),保肛率为80.0%。无围术期死亡病例,术后并发症的总发生率为17.5%。手术标本显示肿瘤已完全消失7例,肿瘤降期明显。**结论** 新辅助同步放射治疗和化学治疗联合TME治疗中低位局部进展期直肠癌能使肿瘤分期降低,提高保肛率,改善患者的生活质量。

关键词: 直肠癌;同步放射治疗化学治疗;全直肠系膜切除术
中图分类号: R735.3+7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)08-0665-03

Clinical study of preoperative concurrent chemoradiotherapy for treatment on locally advanced rectal cancer

LU De-rong, GU Shi-yu, GUO Zhen-kai
(*Department of Digestive System, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang* 453003, *Henan Province, China*)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy combined with total mesorectal excision(TME) for the treatment on locally advanced middle and lower rectal cancer. **Methods** Forty patients with locally advanced middle and lower rectal cancer were recruited. All patients received neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. The surgical operation was performed 4 – 6 weeks after concurrent chemoradiotherapy. **Results** All patients completed the neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. Among forty patients, 7 received complete response, 23 received partial response, 10 received stable disease. And 30 patients (75.0%) obtained downstaging. Eight patients received abdominoperineal resection (Miles), and 32 patients received low/ultra-low anterior resection (Dixon). The sphincter preservation rate was 80.0%. No perioperative death was found, and the overall incidence of complication was 17.5%, as a result of examination of the surgical specimens, 7 patients had a complete pathologic response, downstaging was obtained. **Conclusion** Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy combined with TME for treatment of locally advanced middle and lower rectal cancer is effective and safe, which can reduce the tumor stage and increased the complete tumor resection and sphincter preservation rates, and can also improve the quality of life.

Key words: rectal neoplasm; concurrent chemoradiotherapy; total mesorectal excision

近年来直肠癌发病率逐渐升高,部分患者发现时已为晚期,丧失最佳手术机会。直肠癌的治疗目的在于清除肿瘤、保留肛门、提高患者生活质量及延长患者生命[1]。如何降低肿瘤分期、提高根治性手术切除率和保肛率,以及减少术后局部复发率是目前局部进展期直肠癌治疗研究的热点。术前同步放射治疗和化学治疗已成为局部进展期直肠癌的标准治疗方法[2]。本研究观察术前新辅助同步放射治疗和化学治疗联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)对中低位局部进展期直肠癌治疗的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择新乡医学院第三附属医院2012年1月至2013年10月收治的中低位直肠癌患者40例,男25例,女15例,年龄31~70岁,平均(46.0±12.5)岁。均通过肠镜活检病理确诊。经胸部X线片、增强CT、盆腔磁共振成像(magnetic

DOI:10.7683/xxyxyxb.2014.08.024
收稿日期:2014-04-13
作者简介:路德荣(1978-),男,河南林州人,硕士,主治医师,主要从事消化内科临床诊治工作。

resonance imaging,MRI)排除远处转移。病理类型:高中分化腺癌 15 例,低分化腺癌 10 例,黏液腺癌 9 例,印戒细胞癌 6 例。肿瘤分期:$T_3N_0M_0$ 8 例,$T_4N_0M_0$ 10 例,$T_{1\text{-}2}N_1M_0$ 10 例,$T_{3\text{-}4}N_0M_0$ 12 例。患者卡氏功能量表评分(Karnofsky performance status,KPS)≥70,血常规、肝肾功能正常,并签署化学治疗知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 同步放射治疗和化学治疗 所有患者均接受 3 个周期的同期放射治疗和化学治疗,即在放射治疗开始的第 1 天同时开始接受全身化学治疗,放射治疗和化学治疗后 4 ~ 6 周行手术治疗。行三维适形放射治疗,采用 6MVX 线直线加速器(瑞典医科达全数字化 6 mv 直线加速器)进行术前放射治疗,治疗前先行螺旋 CT 薄层扫描。将 CT 图像输入治疗计划系统,由放射治疗医师对治疗计划进行评价和优化,通过剂量体积直方图保证 90% ~95% 等剂量曲线包绕计划靶区。放射野设计采用盆腔 3 野或 4 野技术。剂量为 50 Gy,每次 1.8 Gy,每周 5 次。放射治疗同时,行奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20000336) + 替吉奥(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20100135)联合化学治疗,具体用药:奥沙利铂 60 mg · m^{-2},每周 1 次;替吉奥胶囊 40 mg · m^{-2},每日 2 次,均连服 3 周,休 1 周为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

1.2.2 TME 主要适用于无远处转移的直肠中下部的 $T_{1\text{-}3}$ 期直肠癌,并且癌肿未浸出筋膜脏层,大多数适合低位前切除者。术中先从左侧游离乙状结肠,解剖出肠系膜下静脉,分别距主动脉和脾静脉 1 cm 处结扎肠系膜下动、静脉,完成淋巴结清扫。随后在直视下用剪刀或电刀沿盆腔脏层、壁层筋膜之间将左右腹下神经内侧的脏层筋膜、恶性肿瘤及直肠周围系膜完全游离,直至肛提肌平面,保持脏层筋膜的完整性,在处理直肠侧韧带时靠近盆壁锐性分离,尽量避免钳夹结扎,这样可以避免损伤盆筋膜而保护自主神经丛。同步放射治疗和化学治疗后休息 4 ~ 6 周,40 例患者均在全身麻醉下行手术治疗并遵循 TME 原则。

1.3 观察指标

观察局部晚期直肠癌术前同步放射治疗和化学治疗的临床疗效、不良反应及术后并发症、局部复发和转移情况等。

1.4 疗效判定标准

按世界卫生组织实体瘤疗效判定标准[3]评价,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、稳定(stable disease,SD)和进展(progression disease,PD)。CR + PR 为有效。同时为了更精确地了解放射治疗和化学治疗对肿瘤的作用,本组标本还参照 Dworaks 肿瘤消退分级[4](tumor regression grading,TRG)进行评定疗效:TRG0 为肿瘤无消退,肿瘤细胞无变化;TRG1 为肿瘤轻度消退,肿瘤组织中伴明显纤维化,但不超过肿瘤组织的 25%;TRG2 为中度消退,肿瘤组织中伴明显纤维化,纤维化比例占 26% ~50%;TRG3 为肿瘤消退良好,纤维化细胞长出肿瘤外,比例在 50% 以上;TRG4 为肿瘤完全消退,完全找不到肿瘤细胞,仅见纤维组织。毒副作用按国立癌症研究所的常规毒性判定标准[5]进行观察和判断,分为 0 ~ Ⅳ度。

1.5 随访

所有患者术后每 3 个月进行 1 次随访,均复查盆腹腔 CT 或 MRI 及肠镜等,跟踪随访 8 ~29 个月。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件进行数据处理,采用描述性统计学分析。

2 结果

2.1 临床疗效 所有患者在同步放射治疗化学治疗结束后 4 周,行盆腔 CT 或 MRI 检查,CR 7 例,PR 23 例,SD 10 例,总有效率 75.0%(30/40)。40 例患者中 30 例(75.0%)临床 TNM 分期下降。手术标本病理判断 TRG0 3 例,TRG1 4 例,TRG2 10 例,TRG3 15 例,TRG4 8 例,肿瘤降期为 TRG4 + TRG3 + TRG2,共 33 例,占 82.5%。新辅助同步放射治疗化学治疗后 4 ~6 周,8 例行腹会阴联合切除术,32 例行低位或超低位前切除术(Dixon 术),保肛率为 80.0%(32/40)。

2.2 不良反应 结果见表 1。常见的有骨髓抑制、消化道反应、放射性直肠炎、肝肾功能损害等。以上不良反应大部分为Ⅰ ~ Ⅱ级,未发现≥Ⅳ级的不良反应,治疗过程中有 5 例发生Ⅰ级放射性直肠炎,给予对症处理好转。无治疗相关性死亡。

表 1 同步放射治疗和化学治疗后不良反应

Tab.1 Adverse reaction after concurrent chemoradiotherapy

不良反应	Ⅰ级/例	Ⅱ级/例	Ⅲ级/例	Ⅳ级/例
白细胞下降	15	16	1	0
血小板减少	20	14	0	0
恶心、呕吐	18	9	3	0
放射性直肠炎	5	0	0	0
肝肾功能损害	9	0	0	0
手足麻木	3	1	0	0

2.3 术后并发症、局部复发、转移情况 发生切口感染 3 例、吻合口瘘 1 例、泌尿系统感染 2 例和肺部感染 1 例,并发症发生率为 17.5%(7/40)。无围术期死亡病例。直肠吻合口局部复发 1 例;盆腔淋巴结转移 1 例,腰椎骨转移 2 例;3 例死于肝转移,2 例

死于肺转移,局部复发率 2.5%,远处转移率 20.0%。1 a 生存率为 87.5%。

3　讨论

近年来临床实践证实,术前同步放射治疗和化学治疗对直肠癌的局部治疗效果要优于单纯手术或术后放射治疗和化学治疗,新辅助放射、化学治疗可以提高中低位局部进展期直肠癌的局部控制率和保肛率,是直肠癌辅助治疗的新趋势[6]。本研究 40 例患者中,有 32 例(80.0%)患者的临床 TNM 分期下降,接受保肛手术,1 a 生存率为 87.5%。这与以往的报道结果一致[7]。

目前国内多主张采用常规分割放射治疗,其优点在于可使放射治疗引起的急性反应得以恢复,并给予肿瘤足够的退缩和降期时间。大多采用放射治疗总剂量 40 ~ 60 Gy,每次 1.8 ~ 2.0 Gy,连续放射治疗 5 ~ 6 周。本研究采用三维适形放射治疗,其具有高度精确性和可重复性,放射治疗剂量为 50 Gy。研究表明,放射治疗剂量≥50 Gy 能使病理完全缓解率接近 50%[8]。化学治疗同样具有杀灭肿瘤细胞的作用,可以与放射治疗起协同效应,能提高低位直肠癌的保肛率[9]。本研究中化学治疗方案采用替吉奥胶囊联合奥沙利铂。替吉奥为具有一定肿瘤靶向性的新型氟尿嘧啶衍生物口服吸取制剂,具有良好的口服生物利用度,具有与氟尿嘧啶持续静脉滴注类似的疗效,且毒副作用比氟尿嘧啶更低,还可减少深静脉置管引发的血栓风险,提高患者的生活质量,奥沙利铂亦有放射增敏作用[10]。

研究表明,术前同步放射、化学治疗仅轻度增加急性不良反应,总的耐受性良好,不影响手术的实施,临床可获得增效、降低不良反应和优势互补的效果[11]。本研究中,手术后 CR 7 例(17.5%),主要不良反应包括骨髓抑制、消化道反应、放射性直肠炎、肝肾功能损害等,大多数不良反应为Ⅰ ~ Ⅱ级。本研究采用奥沙利铂联合替吉奥化学治疗方案,同时行常规分割放射治疗,近期总有效率达 75.0%,与国内高俊勇等[12]报道的 70% 总有效率相近。

新辅助放射、化学治疗联合手术治疗中低位局部进展期直肠癌是一种安全而有效的治疗方法,能够缩小原发肿瘤、降低淋巴转移和局部复发率。

参考文献:

[1] 宋斌. 腹腔镜与开腹全直肠系膜切除术治疗低位直肠癌疗效比较[J]. 新乡医学院学报,2013,30(3):221-222,226.

[2] Rashid A, Ahmed S, All M, *et al*. Role of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancers[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*,2010,20(3):175-180.

[3] 龙皆然,何建萍,朱文彦. 结直肠癌肝转移 TACE 后疗效评价的 RECIST 和 mRECIST 对比研究[J]. 临床和实验医学杂志,2013,27(12):123-124.

[4] Roh M S, Yothers G, O'Connell M J, *et al*. The impact of capecitabineand oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(Suppl 15):3503.

[5] 龙皆然,何建萍,朱文彦. 替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 华西医学,2012,27(5):693-396.

[6] 钱璐,陈程. 新辅助放化疗在中晚期低位直肠癌全直肠系膜切除术中的作用[J]. 河北医学,2011,17(1):95-97.

[7] Wolpin B M, Meyerhardt J A, Mamon H J, *et al*. Adjuvant treatment of colorectal cancer[J]. *CA Cancer J Clin*,2007,57(3):168-185.

[8] 朱艳红,孙晓南,许靖,等. 放射治疗联合奥沙利铂与卡培他滨治疗局部晚期直肠癌的疗效观察[J]. 肿瘤,2010,30(6):539-542.

[9] Gunderson L L, Callister M, Marschke R. Stratification of rectal cancer stage for selection of postoperative chemoradiotherapy: current status[J]. *Gastrointest Cancer Res*,2008,2(1):25-33.

[10] Zhao L, Bai C, Shao Y, *et al*. A phase Ⅱ study of neoadjuvant chemoradiotherapy with oxaliplatin and capecitabine for rectal cancer[J]. *Cancer Lett*,2011,310(2):134-139.

[11] Greto D, Paiar F, Saieva C, *et al*. Neoadjuvant oxaliplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a single institution experience[J]. *Radiol Med*,2013,118(4):570-582.

[12] 高俊勇,张潇月,刘以淑. 替吉奥联合奥沙利铂用于晚期直肠癌术前辅助化疗有效性及安全性评价[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(23):2585-2586.

(本文编辑:孟　月　英文编辑:孟　月)