

局部晚期直肠癌术前与术后同步放化疗的疗效比较

周永涛, 张竞时

(福建省肿瘤医院, 福建 福州 350014)

摘要: [目的] 比较术前同步放化疗与术后同步放化疗对局部晚期中低位直肠癌的临床疗效和不良反应。 [方法] 收集 100 例局部晚期中低位直肠癌患者, 50 例行术前同步放化疗, 同期 50 例先行根治术再行术后同步放化疗, 比较两组的保肛率、局部复发率和生存率以及不良反应。 [结果] 术前同步放化疗的保肛率明显高于术后同步放化疗组, 而局部复发率明显低于术后同步放化疗组 ($P < 0.05$), 3、5 年生存率两组间没有差别 ($P > 0.05$)。 [结论] 局部晚期中低位直肠癌术前同步放化疗可以提高保肛率, 降低局部复发率, 值得临床推广。

关键词: 直肠肿瘤; 术前放化疗; 术后放化疗

中图分类号: R735.3⁺7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)12-0973-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.12.B014

Comparison of Preoperative and Postoperative Chemoradiotherapy in the Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer

ZHOU Yong-tao, ZHANG Jing-shi

(Fujian Provincial Tumor Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract: [Purpose] To compare the clinical efficacy and side effects of preoperative and postoperative chemoradiotherapy in the treatment for locally advanced rectal cancer. [Methods] A total of 100 patients with locally advanced middle-low rectal cancer were enrolled. Fifty patients received chemoradiotherapy before radical resection, while another 50 patients received chemoradiotherapy after radical resection. Rate of anal reservation, local recurrence rate and overall survival rate were calculated and compared between the two groups. [Results] Rate of anal reservation was higher in preoperative chemoradiotherapy group than that in postoperative chemoradiotherapy group, while local recurrence rate was lower in previous group, with significant difference ($P < 0.05$). 3-, 5- survival rates were higher in previous group than those in later group, without significant difference ($P > 0.05$). [Conclusion] Preoperative chemoradiotherapy is able to improve the rate of anal reservation and reduce local recurrence rate in the treatment for locally advanced middle-low rectal cancer. It is worthy of clinical promotion.

Subject words: rectal neoplasms; preoperative chemoradiotherapy; postoperative chemoradiotherapy

直肠癌的发病率在全世界恶性肿瘤发病史位居第 3 位, 且呈上升趋势。在直肠癌的治疗中, 外科手术仍是直肠癌的主要治疗手段, 手术后局部复发与远处转移是导致治疗失败的两大主要原因。在我国直肠癌发现时多为局部晚期, 部分患者已丧失手术机会。在肿瘤综合治疗日益推广的今天, 如何将手术与放化疗恰当地结合, 以提高直肠肿瘤的切除率、提高保肛率、降低局部复发率和远处转移率, 是目前研

究的热点。本研究回顾分析了福建省肿瘤医院 2003~2008 年收治的 100 例直肠癌患者临床资料, 探讨术前同步放化疗和术后同步放化疗对直肠癌的疗效和不良反应, 以指导进一步的临床研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自 2003 年 1 月至 2008 年 12 月, 在福建省肿瘤医院放疗科经直肠指检、肠镜和腔内超声及盆腔 CT

通讯作者: 周永涛, 主任医师; 福建省肿瘤医院放疗科, 福建省福州市福马路 420 号 (350014); E-mail: 675647238@qq.com
收稿日期: 2013-09-05; **修回日期:** 2013-11-26

或 MRI 等检查,临床诊断为 T₃、T₄ 期,MR 显示直肠周围淋巴结,并经病理学确诊的局部晚期中低位直肠癌共 100 例,其中 50 例行术前同步放化疗,同期术后病理确诊为 T₃₋₄N₁₋₂ 局部晚期中低位直肠癌 50 例行术后同步放化疗,两组病例经统计学分析具可比性(Table 1)。

1.2 治疗方法

患者取仰卧位,治疗前口服 500ml 盐水使膀胱充盈,常规放疗在模拟定位机下设计等中心三野照射即后野加两侧野,两侧野加 30°楔形板。术前和术后放疗治疗的剂量为 45~50Gy,分次剂量为 1.8~2Gy/d,每周放疗 5d,配合 5-Fu+CF 或卡培他滨同步化疗,放疗结束后需休息 4~6 周行手术,手术前复查包括直肠指检、腔内超声、盆腔 CT 扫描或 MRI、CEA、CA19-9,进行疗效评定。术后放疗在术后 3~4 周开始进行,两组病例手术无论保肛或腹会阴切除均按 TME 操作规范进行。

1.3 观察方法及评定标准

用盆腔 CT 或 MRI 观察肿瘤大小的变化,间接判断直肠癌患者行术前放疗的疗效。疗效按 RECIST 实体瘤的疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR+PR 为有效。观察术后病理切片的放疗反应程度,参照 Dworak 等^[1]的肿瘤消退分级(TRG)进行评定:TRG 0 级为肿瘤

无消退,肿瘤细胞无变化;TRG 1 级为肿瘤轻微消退,肿瘤组织中伴明显纤维化,但不超过肿瘤的 25%;TRG 2 级为中度消退,肿瘤组织中伴明显纤维化,纤维化占 26%~50%;TRG 3 级为肿瘤消退良好,纤维化细胞长出肿瘤外,占 50%以上;TRG 4 级为肿瘤完全消退,已经完全找不到肿瘤细胞,仅见纤维组织。

1.4 随访

所有患者治疗后 2 年内每 3 个月 1 次,第 3 年后每半年一次,随访内容包括症状、体检、血 CEA 检测、胸片、腹腔超声、盆腔 CT 或 MRI 等检查。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件分析数据,采用统计描述方法,不良反应发生率(%)=至少发生一个不良反应的例数/评价安全性人数×100%。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

50 例术前同步放化疗结束时,CR 11 例 (22%)、PR 33 例(66%)、SD 6 例(12%)、PD 0 例,总有效(CR+PR)率为 88%,手术标本病理 TRG 4 级 8 例,pCR 率达 16%,病理 TRG 3 级为 30 例,病理 TRG 2 级为 12 例,病理 TRG 1 级为 0 例。

Table 1 Characteristics of patients in two groups

Factors	Preoperative chemoradiotherapy group	Postoperative chemoradiotherapy group	χ^2	P
Gender				
Male	32	30	0.170	0.680
female	18	20		
Age(years)				
Median years	45	46	0.160	0.689
≤45	25	23		
>45	25	27		
Pathological type				
Well differentiated adenocarcinoma	2	3	0.402	0.940
Moderately differentiated adenocarcinoma	27	28		
Poorly differentiated adenocarcinoma	17	16		
Mucinous adenocarcinoma	4	3		
T stage				
T ₃	28	25	0.361	0.548
T ₄	22	25		
Cancer location				
Low rectal(distance from the anal verge≤5cm)	23	24	0.041	0.841
Median rectal(distance from the anal verge 5~10cm)	27	26		

2.1 临床疗效比较

与术后同步放化疗组相比,行术前同步放化疗明显增加保肛率,差异具有显著性($P<0.05$),术前行同步放化疗没有增加吻合口瘘、肠梗阻和伤口延迟愈合的发生率($P>0.05$)。术前同步放化疗组3年和5年局部复发率较术后放化疗组降低($P<0.05$);3年和5年的总生存率在术前同步放化疗组有延长的趋势,但差异无显著性($P>0.05$)(Table 2, Figure 1、2)。

2.2 不良反应比较

两组均无出现4级以上不良反应。两组皮肤反应、胃肠道反应、膀胱急性反应、骨髓抑制反应比较,

差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

3 讨论

外科手术是直肠癌综合治疗中的主要手段,而单纯的手术治疗具有较高的局部复发率及远处转移率,如何将手术与放化疗恰当地结合,以提高直肠肿瘤的切除率、保肛率,降低局部复发率和远处转移率,是目前研究的热点。已有的研究支持术前同步放化疗优于术后同步放化疗。Sebag-montefiore 等^[2]在

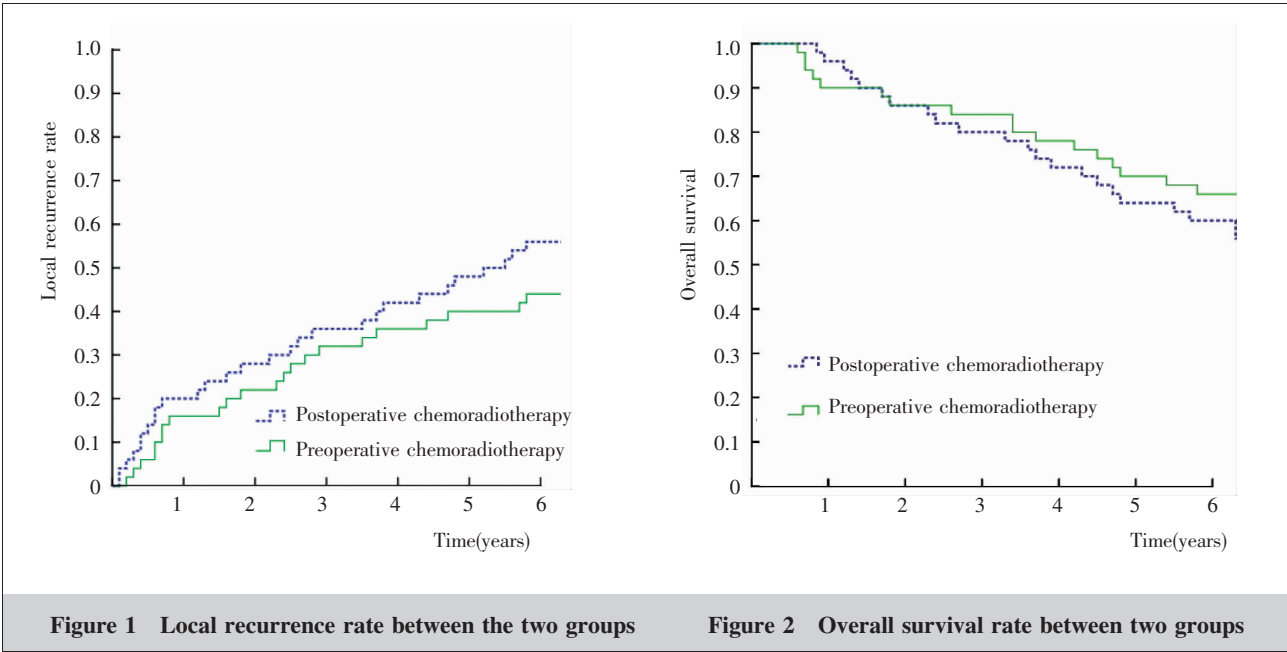
Table 2 Comparison of clinical efficacy and prognosis between the two groups[n(%)]

Groups	Rate of anal preservation	Anastomotic leakage	Intestinal obstruction	Late healed	Local recurrence rate		Survival rate	
					3 years	5 years	3 years	5 years
Preoperative chemoradiotherapy group	38(76.0)	3(6.0)	1(2.0)	5(10.0)	4(8.0)	10(20.0)	42(84.0)	35(70.0)
Postoperative chemoradiotherapy group	22(44.0)*	4(8.0)	2(4.0)	6(12.0)	13(26.0)*	23(46.0)*	36(72.0)	29(58.0)

*, $P<0.05$

Table 3 Comparison of acute toxicities of chemoradiotherapy between the two groups[n(%)]

Groups	Acute skin reaction			Gastrointestinal effects			Bladder radiation reaction		Arrest of bone marrow		
	0	I	II	0	I	II	0	I	0	I	II
Preoperative chemoradiotherapy group	10(20.0)	34(68.0)	6(12.0)	7(14.0)	41(82.0)	2(4.0)	42(84.0)	8(16.0)	24(48.0)	15(30.0)	11(22.0)
Postoperative chemoradiotherapy group	13(26.0)	31(62.0)	7(14.0)	5(10.0)	43(86.0)	2(4.0)	41(82.0)	9(18.0)	25(50.0)	11(22.0)	14(28.0)



2009 年的 CIC-CTGC016 多中心试验发现, 术前同步放化疗组 3 年局部复发率为 4.4%, 明显低于术后同步放化疗的 10.6% ($RR=0.39, 95\%CI: 0.27\sim 0.58$)。NSABPR-03 试验结果显示, 5 年无疾病生存期术前同步放化疗组为 64.7%, 明显高于术后同步放化疗组的 53.4%, 5 年总生存率在术前组为 74.5%, 术后组为 65.6%^[3]。德国在 1994 年发起了迄今为止样本量最大的比较术前放化疗和术后放化疗的随机对照研究, 结果提示保肛率在术前放化疗组和术后放化疗组分别为 39% 和 19% ($P=0.001$), 5 年局部复发率分别为 6% 和 13% ($P=0.006$); 急性不良反应在两组分别是 27% 和 40% ($P=0.001$), 晚期不良反应分别为 14% 和 24% ($P=0.01$), 总生存率分别为 76% 和 74% ($P=0.80$)^[4]。提示术前放化疗较术后放化疗, 虽未显示有生存率的差异, 却降低了局部复发, 提高了肛门括约肌保留的机会, 减少了治疗的不良反应。由于该研究的质控高, 基于上述研究结果, 术前放化疗已成为现阶段局部晚期直肠癌的标准治疗。本研究结果与上述的研究结果相似, 术前同步放化疗明显提高保肛率, 本组资料显示, 术前同步放化疗组保肛率的增加, 主要得益于部分低位直肠癌经过术前放化疗, 肿瘤退缩降期较为理想, 临床疗效达到 CR, 故而由不可保肛手术转变为可保肛手术, 因而提高了患者的生活质量, 而且术后 3 年和 5 年局部复发率均较术后组降低, 3 年和 5 年总生存率有延长的趋势。

直肠肿瘤对放射线中度敏感, 放射治疗是直肠癌综合治疗的重要组成部分。术前肿瘤内的血供丰富, 细胞氧合好, 增加了肿瘤的放射敏感性, 术前放疗使癌细胞发生变性、坏死, 肿瘤体积缩小降期, 部分病例甚至可以达到病理完全缓解, 有利于局部根治性切除, 提高了低位直肠癌的保肛率。术前放疗还能够杀灭肿瘤周围的卫星病灶和亚临床病灶, 减少术中肿瘤细胞的种植, 降低术后局部复发率。但术前放疗也有其不足之处, 如对早期患者或已有远处转移但未检出的晚期患者有过度治疗的可能。在一项德国研究中, 直接手术组 18% 经腔内超声诊断为 T_3N_0 的病例, 术后病理诊断为 T_{1-2} , 术前分期过高。而 Guillem 的回顾性分析则显示, 有 22% 术前被诊断为 T_3N_0 的患者, 在接受新辅助放化疗后的病理检查为

淋巴结阳性。因此, 虽然目前影像学的发展, 使术前肿瘤分期较以往容易且准确, 但仍有分期过高或过低的可能性, 从而导致过度治疗的几率增加。同时, 放疗后产生的肿瘤退缩可能会影响疾病的最初分期, 而分期又是预测判断治疗疗效的主要预后指标。而术后放射治疗的优点在于有准确的病理分期, 避免了 $T_{1-2}N_0M_0$ 患者不必要的照射, 缺点在于由于术后腹盆腔血供的破坏、肠管的粘连、术后更多的小肠坠入盆腔使得受照射的肠管体积增加, 导致放射性肠炎的发生率增加。此外, 本研究结果显示术前同步放化疗没有增加术后吻合口瘘、肠梗阻等并发症, 与李革等^[5]、Minsky 等^[6]的研究结果一致, 表明术前同步放化疗是安全可行的。

总之, 直肠癌的术前同步放化疗明显提高了保肛率、降低了局部复发率而且急性的消化道反应降低, 优于术后放化疗, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy[J]. *Int J Colorectal Dis*, 1997, 12(1): 19-23.
- [2] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9666): 811-820.
- [3] Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum; NSABP R-03 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5124-5130.
- [4] Saner R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740.
- [5] Li G, Li LH, Yin WX. Comparison of preoperative chemoradiation with radiation only for locally advanced rectal cancer[J]. *Clinical Medical Journal of China*, 2007, 14 (4): 510-511. [李革, 李林虎, 尹玩熙. 直肠癌的术前单独放疗与联合放疗、化疗的疗效比较[J]. *中国临床医学*, 2007, 14(4): 510-511.]
- [6] Minsky BD. Progress in the treatment of locally advanced clinically resectable rectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2011, 10(4): 227-237.