

局部晚期直肠癌新辅助调强放疗联合卡培他滨化疗 67 例疗效观察

丁叔波,胡望远,黎 萍,杜金林,王建平,张天明,施红旗,潘海卿
(金华市中心医院,浙江 金华 321000)

摘要: [目的] 评估局部晚期直肠癌新辅助调强放疗联合卡培他滨化疗安全性及疗效。[方法] 对临床分期为 T₃/T₄ 或淋巴结阳性的 67 例直肠腺癌患者进行新辅助调强放疗联合化疗。调强放疗方案为原发病灶及转移淋巴结外放 1cm,放疗剂量 55Gy,每次 2.2Gy,盆腔放疗剂量为 45Gy,每次 1.8Gy。卡培他滨 1650mg/(m²·d)分 2 次于放疗 d₁₋₁₄ 及 d₂₂₋₃₅ 口服,手术于放化疗结束后 6~8 周进行。[结果] 除 1 例因 3 级腹泻停止放化疗外余均完成同步放化疗。同步放化疗不良反应:3 级腹泻 4 例(6.0%),3 级放射性皮炎 3 例(4.5%),无 4 级不良反应发生。术后 15 例(22.4%)达病理完全缓解。术后 30d 内无死亡病例,3 例(4.5%)出现吻合口瘘,2 例(3.0%)会阴部切口感染,1 例(1.5%)出现肠梗阻。[结论] 直肠癌新辅助调强放化疗安全,耐受性好,病理完全缓解率高。

关键词: 直肠肿瘤;调强放疗;药物疗法

中图分类号:R735.3*7 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2015)05-0411-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B013

Clinical Efficacy of Preoperative Intensity-modulated Radiotherapy (IMRT) with Oral Capecitabine in 67 cases with Locally Advanced Rectal Cancer

DING Shu-bo, HU Wang-yuan, LI Ping, et al.

(Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua 321000, China)

Abstract: [Purpose] To assess the safety and efficacy of preoperative intensity-modulated radiotherapy (IMRT) combined with oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. [Methods] A total of 67 patients with T₃ to T₄ and/or N+ rectal adenocarcinoma received preoperative IMRT with concurrent capecitabine. IMRT was delivered 55Gy (2.2Gy/day for 5 weeks) to the gross tumor volume plus 1cm while simultaneously with 45Gy (1.8Gy/day for 5 weeks) to the regional lymph nodes and organs at risk for harboring microscopic disease. Capecitabine (1650 mg/m²·d) was given twice daily d₁₋₁₄ and d₂₂₋₃₅ during radiotherapy. Surgical resection was scheduled 6~8 weeks after chemoradiation. [Results] All patients received chemoradiation except 1 of them interrupted radiotherapy due to diarrhea grade 3. Four (6.0%) patients occurred diarrhea grade 3. Three (4.5%) patients developed radio dermatitis grade 3. There was no grade 4 toxicity observed. All patients underwent surgery. 15 patients (22.4%) had a pathologically complete response (pCR). There was no death in the first 30 days postoperation. Postoperative complications included three cases (4.5%) of anastomotic leakage, two cases (3.0%) of pelvic wound infection and one case (1.5%) of ileus. [Conclusion] Preoperative IMRT and chemotherapy is safe and well tolerable, and offer a high rate of pCR for patients with locally advanced rectal cancer.

Subject words: rectal neoplasms; intensity-modulated radiotherapy; drug therapy

新辅助放化疗为局部晚期直肠癌标准治疗模式。与三维适形放疗相比,调强放疗对靶区适形性更具优势,改善靶区剂量分布同时不增加正常组织照

射受量,减少正常组织因放疗引起的不良反应^[1,2]。卡培他滨在直肠癌的新辅助治疗中疗效与 5-Fu 相当,其使用方法较 5-Fu 有明显优势,患者易接受依从性好,可取代 5-Fu 在直肠癌新辅助化疗中的地位^[3,4]。我们进行了直肠癌新辅助调强放疗联合卡培他滨化疗的研究,现把近期疗效及不良反应报告如下。

基金项目: 金华市科学技术研究计划重点项目 (编号 2012-3-010)

通讯作者: 丁叔波,主治医师,硕士;浙江省金华市中心医院放疗科,浙江省金华市明月街 351 号 (321000);E-mail: jhyys@163.com

收稿日期: 2014-08-03; **修回日期:** 2014-12-11

1 资料与方法

1.1 入组标准

初治病理明确直肠腺癌;盆腔增强 MRI、直肠腔内超声、上腹部增强 CT、胸部 CT 检查临床分期为 T₃/T₄ 或淋巴结阳性无远处转移患者;年龄 18~75 岁;ECOG 评分 0~2 分;既往无放化疗及靶向治疗病史;肝肾功能、血常规正常;所有患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料

经医院伦理委员会批准,2011 年 1 月至 2014 年 5 月共有 67 例患者入组,男性 40 例,女性 27 例,年龄 34~73 岁,中位年龄 55 岁。肿瘤下缘距离肛缘 2~7cm,中位距离为 5cm,其中 43 例≤5cm(64.2%),24 例>5cm(35.8%)。依据 AJCC 第 7 版分期标准,其中 cT₂N₊ 2 例,cT₃N₀ 19 例,cT₃N₊ 43 例,cT₄N₀ 2 例,cT₄N₊ 1 例。

1.3 治疗方法

放射治疗:所有患者采用俯卧位下垫中空泡沫垫,热塑体模固定,增强 CT 扫描定位,定位及放疗时保持膀胱充盈。放疗采用 CMS 调强治疗计划系统,五野调强放疗,10MV X 线盆腔同步放疗推量放疗。靶区勾画如下,GTV:原发直肠肿瘤及盆腔转移淋巴结,pGTV=GTV+1cm,处方剂量 95% pGTV=55Gy,每日 2.2Gy,共 5 周;CTV:原发肿瘤及盆腔转移淋巴结、直肠系膜区、骶前、骶内和闭孔淋巴引流区,如病灶累及以下器官如阴道、子宫、膀胱、前列腺,则包括骶外淋巴引流区。左右、前后方向 CTV 外放 0.6cm 为 PTV,头足方向 CTV 外放 0.8cm 为 PTV,95% PTV=45 Gy,每日 1.8Gy,共 5 周;正常器官勾画及剂量限制:膀胱 V₄₀≤40%,V₄₅≤15%,V₅₀=0%,小肠(勾画至 PTV 上 1cm)V₃₅≤180cc,V₄₀≤100cc,V₄₅≤65cc,V₅₀=0cc,股骨头 V₄₀≤40%,V₄₅≤25%,V₅₀=0。

同步化疗方案:同步卡培他滨 1 650mg/m² 分 2 次于早餐及晚餐后半小时内口服,分别于放疗 d₁₋₁₄ 以及 d₂₂₋₃₅ 使用。手术于放化疗结束后 6~8 周进行。手术方式采用腹腔镜下或开腹直肠癌全直肠系膜切除术。术后予 Xelox 方案(奥沙利铂 130mg/m²,d₁+卡培他滨 1000mg/m²,d₁₋₁₄)全身化疗。

1.4 不良反应及疗效评估

不良反应按不良反应常用术语标准第 3 版

(CTC 3.0)进行分级;术后病理降期使用 Dworak 等^[5]提出肿瘤消退分级(tumor regression grading, TRG)5 分法进行分级,TRG0:肿瘤细胞无消退;TRG1:轻度降期(以肿瘤细胞为主,纤维组织<25%);TRG2:肿瘤细胞为主,纤维组织 26%~50%;TRG3:明显降期,以纤维组织为主,残余肿瘤细胞<50%;TRG4:病理完全缓解(pathological complete response, pCR),无肿瘤细胞残余,仅见纤维组织。

1.5 随访

术后 2 年内每 3~6 月随访复查 1 次,以后每 6 个月 1 次,随访复查内容包括直肠指检、盆腔 MRI 增强扫描、胸部 CT 平扫、肝胆脾胰超声或上腹部增强 CT 扫描、血肿瘤标志物、肝肾功能检查,每年 1 次结肠镜检查。

截至 2014 年 9 月,失访 1 例,中位随访 22 个月。

2 结果

2.1 新辅助放化疗不良反应

除 1 例患者在放疗 13 次后出现 3 级腹泻终止放化疗外,余 66 例患者均完成新辅助放化疗。新辅助放化疗中不良反应主要为腹泻,3 级腹泻 4 例(6.0%),3 级放射性皮炎 3 例(4.5%)。对于出现放射性皮炎患者嘱保持局部干燥及卫生,复方维生素 B₁₂ 外喷及表皮生长因子凝胶外用后均可逐步愈合,不良反应可控。血液学不良反应多为 1、2 级,无 3 级及以上不良反应,肝肾功能不良反应轻微,恶心呕吐均为轻度,未见 3 级及以上泌尿系统不良反应,无 3 级及以上手足综合征(Table 1)。

2.2 手术后情况

67 例患者放化疗后全部手术治疗,所有患者达 R0 切除。术后病理降期:15 例(22.4%)达 TRG4 级即 pCR,达 TRG3、2、1、0 级病例分别为 20、17、8、7 例。其中 42 例患者行腹腔镜下直肠癌低位前切除术,25 例行经腹会阴联合切除术;在肿瘤下缘距肛缘≤5cm 的 43 例低位直肠癌患者中,18 例行腹腔镜下低位前切除术,保肛率为 41.9%(18/43)。术后 30d 内无死亡病例。术后所有患者均进行 Xelox 方案辅助化疗 6~8 个周期。

2.3 随访结果

截至 2014 年 9 月除 1 例失访外,所有患者进行

Table 1 Toxicity during the course of chemoradiation [N(%)]

Toxicity	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Nausea/vomiting	5(7.5)	2(3.0)	0	0
Diarrhea	15(22.4)	13(19.4)	4(6.0)	0
Hand-foots syndrome	6(8.9)	2(3.0)	0	0
Radiodermatitis	13(19.4)	9(13.4)	3(4.5)	0
Radiocystitis	11(16.4)	6(9.0)	0	0
Leukopenia	12(17.9)	10(14.9)	0	0
Anemia	8(11.9)	3(4.5)	0	0
Thrombocyanemiatopenia	9(13.4)	1(1.5)	0	0
Weight loss	7(10.4)	2(3.0)	0	0
ALT	13(19.4)	2(3.0)	0	0
AST	8(11.9)	2(3.0)	0	0

Note: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase.

3~43 个月定期随访,中位随访 22 个月,3 例死于远处转移,1 例死于脑血管意外,1 例局部复发,肝转移 2 例,肺及肝转移 1 例。术后并发症情况:3 例(4.5%)出现吻合口瘘,2 例 (3.0%) 会阴部切口感染,1 例 (1.5%)出现肠梗阻。

3 讨 论

直肠癌新辅助放化疗可达到病理降期以及提高局部控制率的目的,部分患者可达到 pCR,对于获得 pCR 的病例预示着预后良好^[6,7],为进一步提高新辅助治疗后 pCR 率,众多研究对直肠癌新辅助同步化疗药物选择以及靶向药物加入等进行了探索^[8-11],但整体结果并不令人满意。通过提高肿瘤区域照射剂量来达到增加新辅助治疗疗效目的或许是可行的方案。调强放射治疗为精确放疗,在针对放疗区域高剂量照射同时可最大限度保护正常组织。近来有较多直肠癌新辅助研究采用调强放化疗方案并取得一定的疗效。Freedman 等^[12]进行局部晚期直肠癌新辅助调强放化疗 I 期研究显示,8 例入组患者中,3 例出现如胃肠道反应、贫血、疼痛、乏力等 3 级不良反应,该研究被提前终止,术后无 1 例达到 pCR。导致该研究结果可能与接受高剂量照射放疗范围偏大(原发病灶及转移淋巴结外放 2cm,放疗剂量 D_T55Gy/25f,盆腔放疗 D_T45Gy/25f)及卡培他滨 1650mg/(m²·d)同步放疗期间不间断使用等有关。Ballonoff 等^[13]进行的调整放疗方案:局部原发病灶及转移淋巴结外放 1cm 放疗剂量 D_T 55Gy/25f,盆腔大野放疗 D_T 45Gy/25f

同步放疗期间卡培他滨 1650mg/(m²·d)化疗,结果显示,38.0%(3/8)达到 pCR,较既往的 8%~20%的 pCR 率研究结果相比有明显提高,新辅助治疗中仅 1 例患者出现 4 级腹泻,无 3 级不良反应。与本研究相比以上入组病例均偏少,本研究中,67 例患者新辅助调强放化疗后进行手术,15 例达 pCR,pCR 率为 22.4%,高于 Zhu 等^[14] 新辅助调强放疗(盆腔 D_T 44Gy/22F 同步奥沙利铂联合卡培他滨)的 15.6%(6/38),低于 Li 等^[15]调强放疗(肿瘤及转移淋巴结外放 5mm D_T 50.6Gy/22F,盆腔 D_T 41.8 Gy/22F)联合卡培他滨的 31.0%(18/58)。

以上差异考虑与放疗剂量、靶区定义及同步化疗方案不同有关。与 Yang 等^[16]类似靶区定义及卡培他滨化疗但放疗剂量更高(肿瘤及转移淋巴结外放 1cm D_T 56.25 Gy/25F)的 23.0%(3/13)pCR 率相近。最近 Hernando-Requejo 等^[17]进行一项更高直肠癌新辅助调强放疗剂量(肿瘤及转移淋巴结外放 5mm D_T 57.5Gy/23F,盆腔 D_T 46 Gy/23F)同步卡培他滨化疗的研究,结果显示,30.6%(22/72)达 pCR,高肿瘤区域放疗剂量获得较高 pCR 率似乎是可行的。

调强治疗与三维适形放疗相比在正常组织保护具有优势,尤其对直肠癌放疗剂量限制器官小肠有明显的保护作用。Samuelian 等^[2]研究显示,调强放疗较适形放疗≥2 级的腹泻和放射性肠炎发生率分别是 23% vs 48%(P=0.02) 和 10% vs 30%(P=0.015)。本研究结果显示,3 级腹泻发生率为 6.0%(4/67),低于 Zhu 等^[14] 的 11.9%和 Li 等^[15]的 9.5%,可能与本研究入组病例大多数为低位患者(64.2%),高剂量受照射小肠体积较少及卡培他滨连续服用 2 周休息 1 周的单药化疗方案有关。相应的,本研究中因低位直肠癌较多,放射性皮炎 3 级发生率为 4.5%,高于 Li^[15]的 3.2%,而低于 Zhu 等^[14]两药联合新辅助放化疗的 26.2%。血液学不良反应发生率低,多为 1 或 2 级不良反应,无 3 级及以上血液学不良反应,神经毒性均为轻度,整体新辅助放化疗 3 级不良反应为 10.5%,未观察到 4 级不良反应,与常规适形放疗研究的 10.9%~20.0%^[9,18]相比,调强放疗不良反应无增加,耐受性好。但 RTOG 0822 研究结果显示,与适形放疗相比较,调强放疗并未显示明显降低不良反应。

吻合口瘘是低位直肠癌术后处理棘手的并发症,新辅助治疗是否增加低位直肠癌术后吻合口瘘发生率尚无一致结论^[19,20],本研究结果显示术后吻合口瘘发生率4.5%,相比常规适形放化疗的8.5%~11%发生率低^[9,21]。在本研究中手术切口感染率为3%,肠梗阻1例,予对症处理后均好转,术后30d内无死亡病例。在低位直肠癌中41.9%的患者通过新辅助治疗后得于保留肛门,生活质量明显提高。

总之,局部晚期直肠癌新辅助调强放化疗不良反应发生率较常规适形放疗相比无明显增加,均在可接受及能控制范围内,pCR率较高,术后并发症少,低位直肠癌患者有较高的保肛率,可作为局部晚期直肠癌新辅助治疗方案进一步探索。另本研究入组病例偏少,未与常规适形放疗进行随机对照,缺乏长期随访数据,远期的不良反应仍需继续观察。

参考文献:

- [1] Mok H, Crane CH, Palmer MB, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): differences in target volumes and improvement in clinically relevant doses to small bowel in rectal carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2011, 6: 63.
- [2] Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, et al. Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(5): 1981–1987.
- [3] Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(6): 579–588.
- [4] Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NS-ABP R-04[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): abstr 3503.
- [5] Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy[J]. Int J Colorectal Dis, 1997, 12(1): 19–23.
- [6] Rosenberg R, Nekarda H, Zimmermann F, et al. Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival[J]. J Surg Oncol, 2008, 97(1): 8–13.
- [7] Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15): 1554–1562.
- [8] Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(20): 2773–2780.
- [9] Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial AC-CORD 12/0405-Prodige 2 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1638–1644.
- [10] Bertolini F, Chiara S, Bengala C, et al. Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-Fu, cetuximab, and pelvic radiotherapy: a phase II study in locally advanced rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(2): 466–472.
- [11] Hasegawa J, Nishimura J, Mizushima T, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(5): 1079–1087.
- [12] Freedman GM, Meropol NJ, Sigurdson ER, et al. Phase I trial of preoperative hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with incorporated boost and oral capecitabine in locally advanced rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(5): 1389–1393.
- [13] Ballonoff A, Kavanagh B, McCarter 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.
- [14] Zhu J, Gu W, Lian P, et al. A phase II trial of neoadjuvant IMRT-based chemoradiotherapy followed by one cycle of capecitabine for stage II/III rectal adenocarcinoma [J]. Radiat Oncol, 2013, 8: 130.
- [15] Li JL, Ji JF, Cai Y, et al. Preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy with oral capecitabine in locally advanced mid-low rectal cancer: a phase II trial [J]. Radiother Oncol, 2012, 102(1): 4–9.
- [16] Yang YQ, Feng LC, Jia BQ, et al. Preliminary results of the prospective clinical trial of preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. Chinese Journal of Radiologic Medicine and Protection, 2013, 33(5): 512–515. [杨咏强, 冯林春, 贾宝庆, 等. 局部中晚期直肠癌术前同期加量调强放疗前瞻性临床研究的初步结果[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33(5): 512–515.]
- [17] Hernando-Requejo O, López M, Cubillo A, et al. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation[J]. Strahlenther Onkol, 2014, 190(6): 515–520.
- [18] Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(7): 679–687.
- [19] Schiffmann L, Wedermann N, Gock M, et al. Intensified neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer enhances surgical complications [J]. BMC Surg, 2013, 13: 43.
- [20] Milgrom SA, Goodman KA, Nash GM, et al. Neoadjuvant radiation therapy prior to total mesorectal excision for rectal cancer is not associated with postoperative complications using current techniques [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(7): 2295–2302.
- [21] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1731–1740.