

· 临床研究 ·

三维适形放疗联合 XELOX 方案同期化疗复发直肠癌疗效分析

任涛¹, 谭榜宪¹, 柳弥¹, 陈晓品²

(1. 川北医学院附属医院肿瘤科, 四川南充 637000; 2. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 400016)

摘要:目的 探讨三维适形放疗联合希罗达(通用名:卡培他滨)加奥沙利铂(XELOX)方案同期化疗术后复发直肠癌的临床疗效。方法 回顾性分析 2004 年 1 月至 2008 年 1 月采用三维适形放疗联合 XELOX 方案同期化疗的 51 例术后复发直肠癌患者的临床资料,并分析其疗效和影响预后的因素。结果 全组 1、2、3 年总生存率分别为 86.3%、62.7%、25.5%,中位生存时间 28.7 个月。多因素分析表明,肿瘤复发时间($P < 0.000 1$)、原发肿瘤 T 分期($P = 0.0018$)是术后复发直肠癌患者的独立预后因素。不良反应以手足综合征和消化道反应发生率较高,但多为 I~II 度。结论 三维适形放疗联合 XELOX 方案同期化疗术后复发直肠癌疗效明显。肿瘤复发时间、原发肿瘤 T 分期是影响术后复发直肠癌患者预后的独立因素。

关键词:直肠癌;化学疗法;放射治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.041

中图分类号:R735.37;R730.55

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)17-2338-02

Efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy plus XELOX regimen concurrent chemotherapy for patients with recurrent rectal cancer

REN Tao¹, TAN Bang-xian¹, LIU Mi¹, et al.

(1. Department of Oncology, Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China;

2. Department of Oncology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficiency of three-dimensional conformal radiotherapy(3DCRT) combined with XELOX regimen (xeloda plus oxaliplatin) concurrent chemotherapy for postoperative recurrent rectal cancer(RCC). **Methods** From January 2004 to January 2008, fifty-one patients with RCC were treated with three-dimensional conformal radiotherapy combined with XELOX regimen concurrent chemotherapy, their clinical data were analyzed retrospectively. **Results** The overall 1, 2, 3-year survival rates were 86.3%, 62.7% and 25.5% in the whole group, the median survival time was 28.7 months. Multivariate analysis confirmed that recurrence interval course and T stage were independent prognostic factors for survival. The major side effects were hand-foot syndrome and gastrointestinal reaction, while more grade I - II. **Conclusion** 3DCRT combined with XELOX regimen concurrent chemotherapy is effective for postoperative recurrent rectal cancer. Recurrence interval course and T stage are independent prognostic factors for survival.

Key words: rectal cancer; chemotherapy; radiotherapy

近 10 年来,直肠癌的化疗取得了很大进展,尤其是奥沙利铂和伊立替康等细胞毒药物的应用,患者的生存率得到明显提高^[1]。希罗达(通用名:卡培他滨)是一种新型口服剂型氟嘧啶氨基甲酸酯盐,是在细胞内激活的口服型细胞毒性药物。希罗达加奥沙利铂(XELOX)方案是目前国际上治疗结直肠癌研究中的一大热点。但关于术后复发直肠癌采用三维适形放射治疗(放疗)联合 XELOX 方案同期化疗的报道尚少。本文回顾性分析 2004 年 1 月至 2008 年 1 月采用三维适形放疗联合 XELOX 方案同期化疗的 51 例术后复发直肠癌患者病历资料,并探讨其疗效和影响预后的因素,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组资料来源于重庆医科大学附属第一医院肿瘤科和川北医学院附属医院肿瘤科,共 51 例(重庆医科大学 38 例,川北医学院 13 例);2006 年 1 月以后入组有 19 例;男 30 例,女 21 例,年龄 30~66 岁,中位年龄 53 岁;均行根治性手术治疗,其中低分化腺癌 29 例,中分化腺癌 15 例,高分化腺癌 7 例;手术后 TNM 分期:T₁ 期 5 例、T₂ 期 18 例、T₃ 期 28 例;N₀ 9 例、N₁ 28 例、N₂ 14 例;M 均为 M₀。既往放、化疗方面:所有患者均接受了化疗,方案为 FOLFOX4,疗程 3~6 周期;32 例患者接受了总剂量 50 Gy 术后盆腔放疗,19 例没有接受术后放疗。癌胚抗原(CEA)值升高大于或等于 10 ng/L 的患者

35 例,正常和升高小于 10 ng/L 的患者 16 例。磁共振成像(MRI)、CT 证实盆腔局部复发,均无远处转移。复发时间间歇 3 月到 3 年不等。

1.2 治疗方法 XELOX 方案同期化疗:希罗达 1 000 mg/(m²·d),饭后 30 min 口服,每天 2 次,连用两周;奥沙利铂 130 mg/m²,第 1 天,静脉滴注 2 h,每 3 周重复。放疗的第 1、4 周同步化疗;放疗结束后休息 3~4 周开始行 2~4 个周期相同方案的辅助化疗,希罗达改剂量为 1 200 mg/(m²·d)。放射治疗:靶区勾画定义为盆腔增强 CT 扫描所见肿瘤为大体肿瘤体积(GTV),临床靶区(CTV)多数为在 GTV 的基础上左右外放 0.5 cm,腹背方向和头脚方向放 1.0 cm;处方剂量以 90%等剂量线包绕 CTV,常规分割(2 Gy/d,每周 1~5),总剂量 66~70 Gy。注意膀胱、股骨头、子宫、小肠等重要部位的限量要求。

1.3 疗效评定 近期疗效评价:按照 WHO 实体肿瘤近期疗效评定标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),CR+PR 为有效率。总体生存时间(OS):指化疗开始至死亡时间。复发时间:指直肠癌首次治疗完成后间隙大于或等于 3 个月盆腔内新出现病灶。神经毒性评定标准:按奥沙利铂(LOHP)专用神经毒性分级标准分为 I~III 级进行评估。

1.4 统计学处理 生存分析用 Kaplan-Meier 法,多因素分析应用 Cox 回归模型;其他计数资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访 随访日期截止于 2009 年 1 月 30 日,失访 1 例,随访率为 98.0%(50/51)。

2.2 近期疗效 51 例患者中,CR 16 例(31.4%),PR 30 例(58.8%),有效率为 90.2%,SD 3 例(5.9%)和 PD 2 例(3.9%)。

2.3 生存分析 全组 1、2、3 年总生存率分别为 86.3%、62.7%、25.5%,中位生存时间 28.7 个月,生存曲线见图 1。Cox 回归模型回顾性分析性别、年龄、肿瘤分化,原发肿瘤 T、N 分期,既往盆腔是否接受过术后放疗、CEA 值和复发时间等多因素对患者预后的影响,分析结果显示肿瘤复发时间($\chi^2 = 17.93, P < 0.0001$)、T 分期($\chi^2 = 9.71, P = 0.0018$)是复发直肠癌患者的独立预后因素。

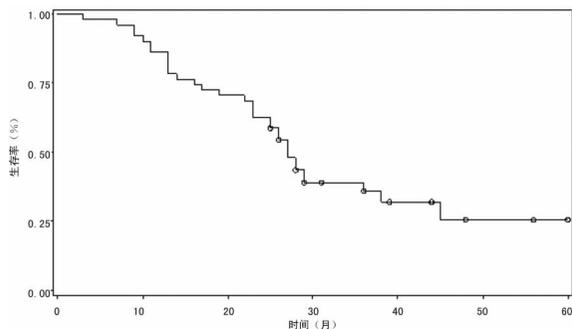


图 1 生存曲线图

2.4 不良反应 不良反应主要以手足综合征和消化道反应发生率较高,但多为 I~II 度;其他不良反应主要有白细胞减少、神经毒性(表 1)。全组患者皆能很好耐受,无治疗相关性死亡。

表 1 不良反应发生情况分度(度)

不良反应	I	II	III	IV
手足综合征	16	5	1	0
白细胞减少	13	9	4	1
腹泻	15	8	1	0
恶心呕吐	11	9	5	0
神经毒性	9	1	0	0

3 讨 论

放疗联合同期化疗是肿瘤治疗的研究热点,其生物学基础主要有增效作用、预防抗治疗的肿瘤克隆出现、立体的联合治疗等,从而达到提高肿瘤局控率,减少远处转移率的目的。

直肠癌术后容易盆腔复发,是导致治疗失败的根本原因之一。复发直肠癌的治疗也就成为了肿瘤临床工作者的研究难点,采取何种治疗模式最佳尚在探索之中。杨强等^[2]报道 46 例术后复发直肠癌患者行再次手术治疗,取得了较好的疗效,1 年生存率达到 77.78%。关于 XELOX 方案对中晚期结直肠癌的治疗,结果显示疗效显著^[3-4],是目前的研究热点。但放疗同时加用 XELOX 方案同期化疗对复发直肠癌的疗效怎样尚不清楚。作者回顾性分析了三维适形放疗联合 XELOX 方案同期化疗 51 例复发直肠癌患者临床资料,结果显示:CR 16 例(31.4%),PR 30 例(58.8%),有效率为 90.2%,SD 3 例(5.9%)和 PD 2 例(3.9%);1、2、3 年总生存率分别为 86.3%、62.7%、25.5%,中位生存时间 28.7 个月。比曹京旭等^[5]报道

单独三维适形放疗治疗术后复发直肠癌的 1、2 年生存率(41.1%、11.8%)和中位生存时间 12.3 个月明显要高;而与胡建斌等^[6]报道立体定向放疗联合 FOLFOX4 同期化疗术后复发直肠癌的 1、2 年生存率(86.9%和 50.2%)和纪卫等^[7]报道的同步三维适形放、化疗直肠癌术后复发的 1、2 年生存率(88.7%和 67.8%)相当。可见,三维适形放疗联合 XELOX 方案同期化疗复发直肠癌疗效显著,究其原因,作者认为可能有以下几方面因素:(1)放、化疗的协同作用以及化疗新药希罗达与奥沙利铂的协同作用,这种时间和空间的联合、局部和全身的联合治疗,能更好地控制肿瘤细胞生长。(2)采取了三维适形放疗技术,2 Gy/d 常规分割的照射方式,在更好地符合肿瘤细胞的“4R”生物学效应、提高肿瘤局部总剂量的同时,大大降低了周围重要组织器官的受照剂量,提高了肿瘤控制率和患者的生活质量。本组资料表明,通过三维适形放疗技术很大程度地降低了 III~IV 级胃肠道反应的发生,总发生率 11.8%(6/51),而且没有 IV 级胃肠道反应发生。(3)良好的依从性,亦是很重要的一方面;希罗达作为一种口服用新药,具有更多临床优势,特别对于那些体质弱,不能耐受强力化疗或难以承受长时间输液的复发直肠癌患者是一种更好地选择。金晶等^[8]研究 II 和(或)III 期直肠癌根治术后希罗达同步放、化疗发现,希罗达的剂量限制性毒性为 1 600 mg/(m²·d)。本组病例同步化疗方案中希罗达给药剂量为 1 000 mg/(m²·d),剂量适中,所有患者均能很好地耐受。

预后因素方面,柳魏等^[9]研究发现,Dukes 分期、淋巴转移和治疗方式是影响结直肠癌预后的独立因素。宋永文等^[10]报道了分期、病理等因素是预后的主要因素。作者回顾性分析 51 例患者的性别、年龄、肿瘤分化、原发肿瘤 T、N 分期、既往盆腔是否接受过术后放疗、CEA 值和复发时间等多因素对患者预后的影响,结果显示肿瘤复发时间($\chi^2 = 17.93, P < 0.0001$)、T 分期($\chi^2 = 9.71, P = 0.0018$)是复发直肠癌患者的独立预后因素。

综上所述,三维适形放疗联合 XELOX 方案同期化疗术后复发直肠癌疗效值得肯定,基于是回顾性分析,其结果有待进一步的随机对照研究证实。肿瘤复发时间、T 分期是复发直肠癌患者的独立预后因素。

参考文献:

[1] Punt CJ. New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(10): 1453.

[2] 杨强,王劲松,余正,等. 直肠癌术后局部复发的预防和治疗[J]. 重庆医学, 2009, 38(5): 519.

[3] Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(8): 2282.

[4] Cassidy J, Taberero J. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22 (11): 2084.

[5] 曹京旭,刘铁斌,黄礼战,等. 三维适形放射治疗直肠癌术后复发的临床观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13 (4): 264.

周(11~18周);膝关节活动范围为 $100^{\circ}\sim 130^{\circ}$;所有病例无感染、断钉、钢板断裂、固定失效等并发症。按照 HSS 评分^[1]:优 20 例,良 4 例,中 3 例,差 1 例,优良率 85.7%。

2.2 典型病例 患者,男,45 岁,农民。因坠落伤致左侧胫骨近端疼痛肿胀活动受限 4 h,于 2006 年 3 月 12 日入院。入院查体:左小腿近端肿胀明显,触压痛,可扪及骨擦感,膝关节活动障碍。经摄片诊断为左侧胫骨近端粉碎性骨折。入院后予患肢制动,跟骨骨牵引,完善相关检查,于 2006 年 3 月 19 日在连续硬膜外麻醉行切开单侧 LISS 内固定术,术后伤口 I 期愈合出院(图 1)。术后伤口拆线后即扶双拐患肢不负重行走,膝关节伸屈良好。



a,b:术前正、侧位片;c,d:术后 7 d 正、侧位 X 线片示骨折对位对线良好,关节面完整

图 1 左侧胫骨近端粉碎性骨折手术前后 X 线片

3 讨论

复杂胫骨近端骨折常为高能创伤所致,有的学者建议对关节面塌陷 5 mm 以上、合并韧带损伤或血管、神经损伤的胫骨平台骨折,均采用手术治疗^[2],治疗方法较多,如支撑钢板、双钢板、外固定技术等虽能取得较满意的疗效,但易导致软组织感染、内外翻畸形、骨折延迟愈合等并发症^[3-5];AO 的 LISS 是近几年发展起来的新型钛质内固定系统,由于其独特的设计理念、良好的生物力学和生物学效应,应用于复杂胫骨近端骨折是其最佳的适应证。

本组病例采用 LISS 治疗复杂胫骨近端骨折符合生物力学原理,断端对位稳定,骨膜剥离少,有利于骨折及切口软组织的愈合,减少了其他方法所带来的并发症,是复杂胫骨近端骨折较理想的治疗方法。

LISS 是微创内固定系统,适合于股骨远端和胫骨近端粉碎性骨折的固定,对胫骨近端骨折的治疗取得了满意的疗效^[6]。LISS 具有以下特点:(1)强度高、耐疲劳、耐磨损而不易发生断钉及钢板断裂;(2)术中无须预弯钢板就可以达到钢板与骨的良好贴附;(3)改善了骨质的受力和负荷;(4)增加了固定的可靠性;(5)对软组织及骨膜损伤小,从而使骨的血运得以最大限度地维持;(6)钢板不与骨干直接接触,减少了对骨折端的血运破坏。Kregors 等^[7]总结认为 LISS 有两个基本优点:(1)特有的锁定性固定有利于干骺端骨折复位后的更好固定与维持;(2)LISS 肌肉下置入减少了伤口的并发症与感染率。

在使用 LISS 时需注意以下事项:(1)骨折治疗应遵循 AO/ASIF 原则;(2)术前需谨慎评估软组织的手术耐受性;(3)对于累及胫骨干骺端的骨折应采用间接复位方法,纠正成角、旋转畸形,恢复下肢的力线;(4)LISS 对骨折块无加压及复位作用,固定应在骨折复位满意后再进行;(5)对伴有关节面的粉碎骨折,应恢复关节面的完整性,再对干骺端骨折进行间接复位固定;(6)置入 LISS 钢板后腓浅神经距第 11~13 孔分别为 10、6、8、2.7 mm,因此在锁定第 11~13 孔时应在切口中显露螺孔,直视下插入套筒完成锁定^[8];(7)手术操作应在 C 臂机透视监测下进行。

总之,LISS 对复杂胫骨近端骨折具有较高的治愈率,它不仅是一种全新的固定方式,更是一种全新的微创理念,在临床上已得到广泛的应用。正确认识 LISS 理念及操作原则,充分熟悉操作技巧,并根据具体病例,灵活应用,才能取得满意的治疗效果。

参考文献:

- [1] Rasmussen PS. Tibial condylar fractures: impairment of knee joint stability as an indication for surgical treatment [J]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1973, 55(7):1331.
- [2] 张绍伟. 解剖型钢板内固定治疗胫骨平台粉碎性骨折 59 例[J]. *重庆医学*, 2008, 37(10):1045.
- [3] Cole PA, Zlowodzki M, Kregor PJ. Less invasive stabilization system (LISS) for fracture of the proximal tibia: indications, surgical technique and preliminary results of the UMC clinical trial [J]. *Injury*, 2003, 34 Suppl 1:16.
- [4] 罗从风, 姜锐, 曾炳芳. 应用微创内固定系统治疗胫骨近端骨折[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2005, 7(12):1124.
- [5] 刘金辉, 罗从风, 曾炳芳. 微创内固定系统治疗胫骨近端粉碎性骨折的疗效观察[J]. *中华创伤杂志*, 2007, 23(2):87.
- [6] Wong MK, Leung F, Chow SP. Treatment of distal femoral fractures in the elderly using a less invasive plating technique [J]. *Int Orthop*, 2005, 29(2):117.
- [7] Kregor PJ, Stannard J, Zlowodzki M, et al. Distal femoral fracture fixation utilizing the Less Invasive Stabilization System (L. I. S. S.): the technique and early results [J]. *Injury*, 2001, 32 Suppl 3:32.
- [8] Deangelis JP, Deangelis NA, Anderson R. Anatomy of the superficial peroneal nerve in relation to fixation of tibia fractures with the less invasive stabilization system [J]. *J Orthop Trauma*, 2004, 18(8):536.

(收稿日期:2009-10-16 修回日期:2010-02-12)

(上接第 2339 页)

- [6] 胡建斌, 孙晓南, 杨起初, 等. 立体定向放疗联合 FOLFOX4 化疗治疗无法手术的复发性直肠癌的近期疗效观察[J]. *实用肿瘤杂志*, 2007, 22(6):506.
- [7] 纪卫, 朱琳燕, 方坚强. 同步三维适形放疗直肠癌术后复发的疗效观察[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2006, 20(6):487.
- [8] 金晶, 李晔雄, 刘跃平, 等. II 和(或) III 期直肠癌根治术后卡培他滨同步化疗 I 期临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*,

2006, 28(5):393.

- [9] 柳巍, 聂绍发, 陈继贵, 等. 370 例结直肠癌患者预后影响因素及预后预测分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(7):700.
- [10] 宋永文, 钱立庭, 李晔雄, 等. 直肠癌的预后因素和治疗失败原因分析[J]. *中国肿瘤*, 2006, 15(7):484.

(收稿日期:2009-10-12 修回日期:2009-12-23)