

晚期复发转移直肠癌 56 例同步放化疗的疗效观察

张继军, 韦金华, 韦爱芳, 韦 嵩, 兰 川, 张发恩

作者单位: 547000 广西, 河池市人民医院内五科

作者简介: 张继军(1971-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤内科治疗、放疗和介入治疗。E-mail: jjzhang2005@sohu.com

[摘要] **目的** 观察 FOLFOX4 联合放疗治疗晚期复发转移直肠癌的疗效与毒性反应。**方法** 对 56 例无法手术的晚期或复发直肠癌患者进行盆腔放疗, 在放疗的第 1、5 周同时给予 FOLFOX4 方案化疗, 以 56 例单纯同方案化疗者为对照组。**结果** 单纯化疗组、放化疗组的有效率分别为 66.1%、83.9% ($P < 0.05$); 肛门、会阴疼痛缓解率分别为 30.4%、55.4%; 粘液血便缓解率分别为 17.9%、30.4%; 无病生存期分别为 10.8 个月、12.6 个月 ($P > 0.05$); 中位生存期分别为 17.2 个月、21.8 个月 ($P < 0.05$)。主要毒副反应是消化道反应、神经毒性、骨髓抑制, 经对症和支持治疗后患者均能够耐受。**结论** FOLFOX4 方案化疗与盆腔同步放疗治疗晚期及复发转移直肠癌能较好控制局部复发病灶, 控制远处转移, 改善局部症状, 提高生活质量及生存期。

[关键词] 晚期、复发直肠癌; 奥沙利铂; 氟脲嘧啶; 甲酰四氢叶酸; 放疗; 化疗; 同步治疗

[中图分类号] R 735.37 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2010)11-1121-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.11.32

Observation on effect of synchronization chemotherapy combined with radiotherapy in fifty-six patients with advanced recurrent rectal cancer ZHANG Ji-jun, WEI Jin-hua, WEI Ai-fang, et al. Hechi People's Hospital, Guangxi 547000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and toxicity reaction of FOLFOX4 chemotherapy with radiotherapy in the treatment of advanced recurrent rectal cancer. **Methods** Fifty-six patients with advanced recurrent rectal cancer received radiotherapy administered to the pelvic, and the FOLFOX4 chemotherapy were given during week 1 and 5 of standard radiotherapy (treatment group). Fifty-six patients with advanced recurrent rectal cancer received the same chemotherapy alone were as control group. **Results** The overall response rate was 66.1% in control group and 83.9% in treatment group ($P < 0.05$). The pain of anus and perineum rate were 30.4% and 55.4% respectively; the mucous secretion and blood stool relief rate were 17.9% and 30.4%. The median time to progression (TTP) was 10.8 months and 12.6 months ($P > 0.05$). The middle survival time (MST) was 17.2 months and 21.8 months ($P < 0.05$). The main acute toxicities, including digestive tract reaction, neuritis sensory toxicity, bone marrow suppression, were tolerated in patients. **Conclusion** The FOLFOX4 chemotherapy combined with pelvic radiotherapy is more effective than chemotherapy alone and is tolerated in patients with advanced recurrent rectal cancer.

[Key words] Advanced recurrent rectal cancer; Oxaliplatin; Fluorouracil; Leucovorin; Radiotherapy; Chemotherapy; Synchronization treatment

直肠癌具有高复发和远处转移的生物学特性。据文献报道, 25% 的结直肠癌患者就诊时已属中晚期, 另外有超过 25% 的患者在第 1 次手术后仍将复发和转移^[1]。直肠癌多为盆腔局部复发, 包括癌残留与癌细胞种植, II 期者占 15.0%~30.0%, III 期者 >50%^[2]。我院自 2005-03~2009-03 采用 FOLFOX4 方案化疗联合盆腔同步放疗治疗晚期、复发直肠癌 56 例, 并与同期进行的 56 例单纯化疗患者进行对照, 观察其疗效和毒性反应等, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入组标准: (1) 所有病例都经组织学或细胞

学证实的复发和(或)转移性直肠癌患者, 符合国际公认的 Duke's 临床分期和国际抗癌联盟 97UICC 的 TNM 分期标准; 至少有 1 个可测量病灶(X 线、B 超、普通 CT 或 MRI 扫描直径 ≥ 20 mm, 螺旋 CT 扫描直径 ≥ 10 mm); (2) KPS 评分 ≥ 60 分或 ECOG 评分 1~2 级; (3) 无重要器官功能障碍, 血常规、肝肾功能和心脏功能基本正常; (4) 预计生存期超过 3 个月; (5) 入组前末次化疗 ≥ 4 周; (6) 所有患者均签署治疗同意书。按数字表法随机分成化疗组 56 例, 其中男 30 例, 女 26 例, 平均年龄 (54.4 ± 11) 岁, 病理类型其中高分化腺癌 13 例, 低-中分化腺癌 34 例, 黏液腺癌 9 例; 其中有肛门、会阴疼

痛 33 例,黏液血便 16 例,便秘、尿频 7 例。放化疗组 56 例,其中男 31 例,女 25 例,平均年龄 (52.1 ± 11.4) 岁,病理类型其中高分化腺癌 11 例,低-中分化腺癌 37 例,黏液腺癌 8 例;其中有肛门、会阴疼痛 32 例,黏液血便 18 例,便秘、尿频 6 例。两组临床资料年龄、性别、组织类型和临床分期、ECOG 评分的差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法 化疗组给予 FOLFOX4 方案化疗:奥沙利铂(L-OHP)85 mg/($m^2 \cdot d$)加入 5% GS 250 ml 静滴 2 h, d_1 ;继以甲酰四氢叶酸(LV)200 mg 加入 5% GS 250 ml 静滴 2 h, $d_{1,2}$;氟尿嘧啶(5-FU)400 mg/($m^2 \cdot d$)静冲,5-FU 600 mg/ $m^2 \cdot d$,Civ(持续泵入)22 h, $d_{1,2}$,14 d 为 1 个周期,至少 3 个周期,3 个同期化疗结束后复查评价疗效,病灶缩小或稳定,继续化疗共 6~8 周期。化疗前 30 min 均常规予止吐、护肝肾及保护胃黏膜等处理,注意保温及避免进食冷饮及接触冷物。放化疗组在放疗开始第 1 周及第 5 周各给予 FOLFOX4 方案化疗 1 周期;放疗采用钴 60 或直线加速器 8MeV-X 线体外照射,采用后野+两侧野,30°楔形板照射,DT 40 Gy 后再针对复发部位补 DT 10~16 Gy。大野照射范围:上界第 5 腰椎椎体上缘,下界以肿瘤位置定,至少包括肿瘤下缘 1.5 cm (Mile's 术后患者用钽剂标出会阴位置,放射野下缘必须包括标记);两侧界为真骨盆外缘 2 cm。缩野大小根据 CT 检查确定,包括可见肿瘤外 1.5 cm 范围。如出现腰椎等负重骨转移,同时予姑息性放疗。放化疗结束后如病灶缩小或稳定,可再用同一方案化疗 3~4 周期。

1.3 观察指标 近期疗效按 WHO 抗肿瘤药物客观疗效标准,分完全缓解(CR):可见肿瘤完全消失,持续 1 个月以上。部分缓解(PR):肿瘤缩小 50% 以上,持续超过 1 个月。无变

化(ND):肿瘤缩小不到 50% 或增大不到 25%。进展(PD):肿瘤增大超过 25% 或出现新病灶。有效率 $RR = (CR + PR) \%$ 。治疗前后对瘤灶应有盆腔、腹部 MRI 或 CT、胸部 X 线等影像学检查及 CA199、CEA 肿瘤标志物、肝、肾功能及心电图检查等,以及至少每周查 1 次血常规、尿常规。化疗 3 个周期后及放化疗结束后评价疗效,评价结果 4 周后再行影像学检查确认。毒性反应:按 WHO 制定的统一标准分为 0~IV 度。

1.4 统计学方法 应用 SPSS10.0 软件包进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 两组均有较好的疗效,化疗组 RR 为 66.1% (37/56),放化疗组 RR 为 83.9% (47/56),则放化疗组更佳,其差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组近期疗效比较 [$n(\%)$]

组别	例数	CR	PR	ND	PD	RR
化疗组	56	3(5.4)	34(60.7)	15(26.8)	4(7.1)	66.1
放化组	56	5(8.9)	42(75.0)	7(12.5)	2(3.6)	83.9

注:两组有效率 RR 比较, $\chi^2 = 4.76, P < 0.05$

2.2 两组治疗后主要临床症状改善情况比较 放化疗组对于肛门、会阴疼痛以及黏液血便的缓解消失率明显优于单纯化疗组,其差异有统计学意义($P < 0.05$);而治疗便秘尿频两者均有疗效,但其差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗后主要临床症状改善情况比较 [$n(\%)$]

组别	例数	肛门会阴疼痛		黏液血便		便秘尿频	
		发生	缓解消失	发生	缓解消失	发生	缓解消失
化疗组	56	33(58.9)	17(30.4)	16(28.6)	10(17.9)	7(12.5)	5(8.9)
放化疗组	56	32(57.1)	31(55.4)	18(32.1)	17(30.4)	9(16.1)	5(8.9)
χ^2	-	0.04	7.15	0.19	5.29	0.29	0.42
P	-	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

2.3 两组生存情况比较 经随访,化疗组(56 例)生存期 6 个月以上 41 例,其中有 27 例局部症状保持缓解;生存期超过 1 年的 31 例,其中有 9 例局部症状保持缓解;生存期超过 2 年的有 16 例,其中有 4 例症状保持缓解;无病生存期 10.8 个月,中位生存期 17.2 个月,1 年、2 年生存率分别为 55.4%、28.6%。放化组(56 例)生存 6 个月以上 50 例,有 38 例局部症状保持 1 例;生存期 1 年以上的 46 例,其中有 16 例局部症状保持缓解;生存期超过 2 年有 27 例,其中有 8 例症状保持缓解;无病生存期 12.6 个月,中位生存期 21.8 个月,1 年、2 年生存率分别为 82.1%、48.2%。

2.4 两组血清肿瘤标志物检测比较 CEA、CA199 浓度在治疗前后均有明显变化,其中以放化疗组变化明显,差异有

统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 CEA、CA199 浓度的变化比较 [$(\bar{x} \pm s), \mu g/ml$]

组别	例数	CEA		CA199	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
化疗组	56	48 ± 19	16 ± 11	122 ± 24	42 ± 10
放化组	56	51 ± 20	12 ± 8	116 ± 26	21 ± 9
t	-	0.274	2.222	0.091	11.785
P	-	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.01

2.5 两组不良反应比较 两组方案主要不良反应均为骨髓抑制及胃肠道反应,其中以白细胞下降(I~II 度)、脱发及恶心呕吐最为常见。化疗组出现神经系统毒性、手足综合征

较重(Ⅰ-Ⅱ度);而放化组的胃肠道反应及放射性直肠、膀胱刺激较严重(Ⅰ-Ⅱ度),均经 G-CSF/GM-CSF 支持骨髓、营养神经、支持治疗等均按期完成治疗计划。

3 讨论

结直肠癌在我国是常见恶性肿瘤且发病率明显上升^[3],已居恶性肿瘤的第4或第5位^[4]。在所有确诊的结直肠癌患者中,约30%存在局部或远处转移^[5]。对于晚期、术后复发转移的直肠癌患者,肿瘤侵犯常伴有肛门坠痛、肛周及骶尾部疼痛、肛门排液、粘液血便、便秘、尿频等严重的局部表现以及转移脏器相应的临床症状。此类病人如行姑息性造瘘术虽可改善症状,但生活质量低下;行全盆腔器官切除术可能会提高生存期,但手术创伤大,并发症多,患者难以接受。结直肠癌为腺癌,对化疗、放疗均中敏感。殷蔚伯等^[6]报道,放射治疗对晚期结直肠癌及局部复发起到良好的姑息效果,近期止血止痛缓解症状效果确切。笔者遵循2005年美国NCCN指南采用晚期结直肠癌的一线方案FOLFOX4方案^[7]与全盆腔放疗同步进行,将我院晚期、术后复发转移的直肠癌患者,随机入组为单纯化疗组(56例)及放化疗组(56例),其有效率分别为66.1%、83.9%($P < 0.05$);肛门坠痛、肛周及骶尾部疼痛缓解率分别为30.4%、55.4%;肛门排液、粘液血便缓解率分别为17.9%、30.4%;化疗组无病生存期10.8个月,中位生存期17.2个月,1年、2年生存率分别为55.4%、28.6%。放化疗组无病生存期12.6个月,中位生存期21.8个月,1年、2年生存率分别为82.1%、48.2%。放化疗组有效率及局部症状缓解率较化疗组高,尤其对会阴区下坠疼的改善明显($P < 0.05$)。另外,两组血清肿瘤标志物CEA、CA199浓度在治疗前后均有明显变化,其中以放化疗组变化最为显著($P < 0.05$)。且治疗有效后局部症状保持缓解越长,肿瘤标志物浓度越低,患者的生存期越长,生活质量越高。其中化疗组有6例、放化疗组有13例能进行肝转移瘤外科手术切除治疗的,可显著提高缓解率(RR)和无进展生存期(PFS),生存时间(OS)亦明显延长。而放化疗组虽然肠道、膀胱刺激症状较单纯化疗组为重,但经过对症、支持治疗后能够顺利达到预期目的。放化疗同步进行的好处在于:一是利用化疗药物对放疗增敏作用,最低限度地减少交叉耐药肿瘤细胞的产生;二是化疗药物直接杀灭微小病灶及远处转移病灶;三是放疗对受照射的局部病灶直接杀灭作用。两

者联用可在较短时间给予肿瘤细胞最大强度的打击。而化疗采用联合用药,因L-OHP与5-FU和LV联合应用有效率大于50%,同时L-OHP可提高放疗的治疗比^[8]。奥沙利铂是目前广泛用于大肠癌的化疗药物之一,其作用机制是该药物具有1,2-二氨基环己烷(DACH)结构,可与DNA链中的鸟氨酸形成DACH-Pt-DNA加合物产生链间交联或链内交联。导致双向功能的DNA损伤,诱导肿瘤细胞凋亡^[9]。所以,放化疗同步进行能够取得较为理想的效果。故笔者认为,采用FOLFOX4方案化疗与盆腔同步放疗治疗晚期、复发直肠癌是一种较好的治疗模式,既能较好地控制局部病灶及改善临床症状,又能防治远处转移,提高生活质量及延长生存期;并且患者容易接受及毒性反应能够耐受,值得临床大样本的研究及观察。

参考文献

- 1 Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2005, 365(9454):153-165.
- 2 李玉升. 结直肠癌的综合治疗与草酸铂[J]. 癌症进展, 2004, 2(增刊):72.
- 3 郑树. 结直肠肿瘤基础研究与临床实践[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:3.
- 4 郁宝铭. 结直肠癌外科治疗的现状和展望[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2008, 15(9):631-636.
- 5 Van Cutsem E, Costa F. Progress in the adjuvant treatment of colon cancer; has it influenced clinical practice?. JAMA, 2005, 294(21):2758-2760.
- 6 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2002:771-772.
- 7 Engstrom PF, Benson AB 3rd, Chen YJ, et al. Colon cancer clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2005, 3(4):468-491.
- 8 Hess S, Blackstock W. L-OHP liplatin: In vitro and In vivo evidence of its radiation sensitizing activity. Preclinical observation relevant to ongoing clinical trials[J]. Proc Am Assoc Cancer Res, 2000, 41(2):53.
- 9 Rosell R, Lord RV, Taron M, et al. DNA repair and cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2002, 38(3):217-227.

[收稿日期 2010-05-12][本文编辑 韦挥德 韦颖]

作者书写统计学符号须知

本刊已执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,请作者书写统计学符号时注意以下规格:1. 样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ 表示,不用大写 $\bar{X}$ 表示,也不用 *Mean* 或 *M*(中位数仍用 *M*);2. 标准差用英文小写 *s*,不用 *SD*;3. 标准误用英文小写 $s\bar{x}$,不用 *SE*,也不用 *SEM*;4. *t* 检验用英文小写 *t*;5. *F* 检验用英文大写 *F*;6. 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;7. 相关系数用英文小写 *r*;8. 自由度用希腊文小写 ν (钮);9. 样本数用英文小写 *n*;10. 概率用英文大写 *P*;11. 以上符号 $\bar{x}$ 、*s*、 $s\bar{x}$ 、*t*、*F*、 χ^2 、*r*、 ν 、*n*、*P* 均用斜体。望作者注意。

· 本刊编辑部 ·