

新辅助化疗对 129 例 期低位直肠癌 TME 术后影响的生存分析

肖 红,张建勇,段永亮,潘金强

Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Low-set Rectal Cancer Patients Receiving Total Mesorectal Excision—Survival Analysis of 129 Cases

XIAO Hong,ZHANG Jian-yong,DUAN Yong-liang,PAN Jin-qiang

Department of General Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract: **Objective** To explore the safety and feasibility of neoadjuvant chemotherapy on low-set rectal cancer patients in stage receiving total mesorectal excision. **Methods** One hundred and twenty-nine cases of low-set rectal cancer patients in stage treated with total mesorectal excision(TME)from January 2002 to December 2006 in Xinjiang Traditional Chinese medicine Hospital which were reviewed retrospectively. According to the cure method,the patients were divided into group A (65 cases, control group without neoadjuvant chemotherapy) and group B (64 cases, preoperative neoadjuvant chemotherapy group). Life-table law compares the difference of survival rate of 1, 3, 5 years of two groups,Kaplan-Meier law compares the cumulate survival time,mean and medians time between two groups($\alpha = 0.05$). **Results** The 1,3,5 survival rate of post-operation was 90%,81%,33% in A group; 93%,84%,42% in B group respectively. The average survival time of the two groups is 39.5(A group), 46.1(B group) months respectively;and the median survival time of the two groups was 41.4,47.2 months respectively. There was significant difference between them($P < 0.05$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy plus surgery has ascendancy compared with Operation directly as influenced on the survival time in resectable low-set rectal cancer patients in stage, Neoadjuvant chemotherapy dose not increase the difficulty of operation in some degree, and it is still safe and feasible in patients with low-set rectal cancer patients in stage.

Key words:Neoadjuvant chemotherapy; Low-set rectal cancer; Total mesorectal excision; Survival rate
摘 要:目的 探讨术前新辅助化疗对低位直肠癌生存率的影响,评价其安全性及可行性。方法 回顾性分析我院 2002 年 1 月~2006 年 12 月外科完全性切除低位直肠癌 129 例临床资料,分为新辅助化疗+手术组(B 组)与直接手术组(A 组),Life-table 法比较两组 1、3、5 年生存率差异,Kaplan-Meier 法比较两组累计生存率及中位生存时间,并分析全组患者因肿瘤分期、病理类型及淋巴结转移状况不同所致的生存差异($\alpha = 0.05$);结果 两组低位直肠癌患者术后 1、3、5 年生存率分别为 A 组:90%、81%、33%;B 组:93%、84%、42%,两组术后平均生存时间分别为 39.5 和 46.1 月,中位生存期分别为 41.4 和 47.2 月,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 在可手术治疗的低位直肠癌中新辅助化疗+手术对生存期的影响较直接手术有优势,新辅助化疗并未增加手术难度,是安全可行的。

关键词:新辅助化疗;低位直肠癌;TME 切除术;生存率

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2008)11-0819-04

0 引言

近年来治疗低位直肠癌比较一致的看法是对可切除低位直肠癌需行以手术为主的多学科综合治疗。但术前是否行新辅助化疗仍是争论的热点。本

文回顾性分析我院普外科 2002 年 1 月~2006 年 12 月外科完全性切除低位直肠癌 129 例临床资料,分为 A(直接手术)、B(新辅助化疗+手术)两组,比较两组患者生存率的变化,探讨其各种影响因素,分析生存率变化的原因并探讨新辅助化疗的意义。

收稿日期:2007-12-13;修回日期:2008-05-30
作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学附属中医医院普外二科
作者简介:肖红(1964-),女,硕士,副主任医师,从事肿瘤外科临床与应用基础研究

1 资料和方法

1.1 一般资料

129 例临床资料,术前均经系统临床检查,包括

术前病史询问、体检、胸部正侧位片、低位钡灌肠、盆、腹腔 CT 和 B 超、肠镜、骨同位素扫描、肿瘤相关抗原等,确定肿瘤局限且无远处转移,无其他严重器质性病变,KPS > 80 分,能耐受手术。全部患者均经术前病理学或细胞学明确诊断为直肠腺癌,依照 1997 年国际抗癌联盟修订的 TNM 分期标准,两组患者切除术后均经组织病理学确诊为 期直肠腺癌。两组病例一般临床资料和术前合并症情况相似,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 A、B 两组低位直肠癌患者的一般临床资料比较
Tab 1 Comparison of the clinical data between two groups of low set rectal cancer patients

Clinical data	Group A (case) Operation	Group B (case) Neoadjuvant chemotherapy plus surgery	P
Sex	65	64	> 0.05
male	35	36	
female	30	29	
Age (year)			> 0.05
mean age	58	60	
range	48 ~ 75	47 ~ 78	
Staging (case)			> 0.05
T ₁₋₂ N ₁ M ₀	25	24	
T ₃₋₄ N ₁ M ₀	28	27	
T ₁₋₄ N ₂ M ₀	12	11	
Differentiation			> 0.05
well	18	16	
moderate	33	35	
poor	14	13	
Complication			> 0.05
coronary heart disease	4	6	
hypertension	7	5	
diabetes	6	6	
cerebrovascular infarct	3	1	
chronic bronchitis	3	5	

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:完全性切除低位直肠癌患者。术前实施 5-氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 (5-Fu + CF) 方案 2 个周期者。排除标准:术后诊断为低位直肠癌、期和期者;有恶性肿瘤既往史者;多原发恶性肿瘤患者;一般情况差,心、肝、肺、肾功能差,不能耐受手术者。

1.3 治疗方法

64 例入试验组行新辅助化疗,65 例直接手术。试验组入选病例均经术前辅助化疗 2 个周期,方案为:亚叶酸钙 (calcium folinate, CF) 200 mg/m²,静脉推注,第 1、2 天;5-Fu 400 mg/m²推注,然后 5-Fu

600 mg/m²,连续化疗泵滴维持 22 h 以上,第 1、2 天。以上方案每两周重复 1 次,28 天为 1 个化疗周期,完成 2 周期进行临床疗效评价后行手术,化疗期间患者如出现骨髓抑制、胃肠道不良反应等给予对症治疗,所有患者化疗结束后休息 2 ~ 3 周,确定无手术禁忌症后行手术。术后 4 周行后续治疗,根据病理诊断和术中的根治情况选择补充放疗,术后放疗均采用普通外照射,剂量为 (45 ~ 50) Gy/ (5 ~ 6) 周。

1.4 随访

从手术日期起,至 2006 年 10 月止,术后共随访 120 例,9 例失访,随访率 93.02 % (120/129),中位随访时间 40.2 月。失访按最后一次随诊计算。完全失访病例和非肿瘤死亡病例按统计分析要求列为截尾数据。

1.5 统计方法

用 SPSS12.0 统计软件中的 χ^2 检验比较两组一般临床资料、并发症率、手术相关死亡率差异 ($\alpha = 0.05$);寿命表法分析两组术后 1 ~ 5 年生存率差异 ($\alpha = 0.05$);Kaplan-Meier 法单因素分析比较两组累计生存率及中位生存时间 ($\alpha = 0.05$);生存期为自手术日至死亡或失访日。

2 结果

2.1 手术治疗及术后并发症、围手术期死亡情况

两组患者均行全直肠系膜切除术 (以下简称 TME),全部手术均由同一组医师完成。共清除盆腔淋巴结 2322 枚,平均每例清除淋巴结 18 枚。新辅助化疗组与直接手术组平均术中出血分别为 (245.74 ± 47.32) ml 和 (313.35 ± 50.76) ml,手术时间分别为 (171.52 ± 13.98) min 和 (185.36 ± 15.24) min,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后并发症:心律失常每组各 2 例,其他吻合口瘘、吻合口狭窄、急性呼吸衰竭、腹部切口裂开、吸入性肺炎每组各 1 例,合计 A 组有并发症者占 12.31 % (8/65),B 组占 10.93 % (7/64),差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。围手术期死亡 A 组 1.5 % (1/65),B 组 1.5 % (1/64),情况相似差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组患者术后生存情况

两组低位直肠癌患者术后 1、3、5 年生存率分别为 A 组:90 %、81 %、33 %;B 组:93 %、84 %、42 %,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。Kaplan-Meier 法单因素分析显示 A、B 两组术后平均生存时间分别为 39.5、46.1 月,中位生存期为 41.4、47.2 月,两组术后生存期差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3、图 1。

表 2 A、B 两组术后 1、3、5 年生存率比较(Life table)

Tab 2 Comparison of the 1、3、5 survival rate of post-operation between two groups(Life table)

Treatment	Interval Start Time	Number Entering Interval	Number Exposed to Risk	Number of Terminal Events	Proportion Terminating	Proportion Surviving	Cumulative Proportion Surviving at End of Interval
Group A operation	0	65	65.00	2	0.03	0.97	0.97
	6	63	62.00	5	0.08	0.92	0.90
	12	58	56.50	1	0.02	0.98	0.89
	18	57	55.00	2	0.04	0.96	0.86
	24	55	54.00	2	0.04	0.96	0.83
	30	53	51.00	5	0.09	0.91	0.81
	36	48	48.00	5	0.11	0.89	0.72
	42	43	41.50	9	0.20	0.80	0.59
	48	34	33.00	9	0.25	0.75	0.44
	54	25	24.00	6	0.25	0.75	0.33
	60	19	17.50	3	0.18	0.82	0.27
GroupB Neoadjuvant chemotherapy plus surgery	0	64	64.00	1	0.03	0.98	0.98
	6	63	62.00	3	0.05	0.95	0.93
	12	60	59.00	2	0.04	0.96	0.90
	18	58	58.00	6	0.11	0.89	0.88
	24	52	51.50	2	0.03	0.97	0.85
	30	50	49.00	7	0.14	0.86	0.84
	36	43	42.00	3	0.06	0.94	0.79
	42	40	39.50	6	0.14	0.86	0.68
	48	34	34.00	7	0.22	0.78	0.53
	54	27	26.00	6	0.21	0.79	0.42
	60	21	20.50	6	0.29	0.71	0.30

表 3 A、B 两组术后平均生存时间、中位生存期比较(Log-rank)

Tab 3 Comparison of mean and median survival time between two groups (log-rank)

Therapeutic method	mean				median			
	Eestimate	Std. Error	95 % CI		Estimate	Std. Error	95 % CI	
			Lower Bound	upper Bound			Lower Bound	upper Bound
Group A	39.542	2.014	37.604	42.500	41.418	1.246	38.559	44.441
GroupB	46.094	2.081	41.616	49.772	47.182	4.005	42.149	53.851
Total	43.468	1.507	40.514	46.422	45.500	2.668	0.771	49.229

$\chi^2 = 8.276, P < 0.05$

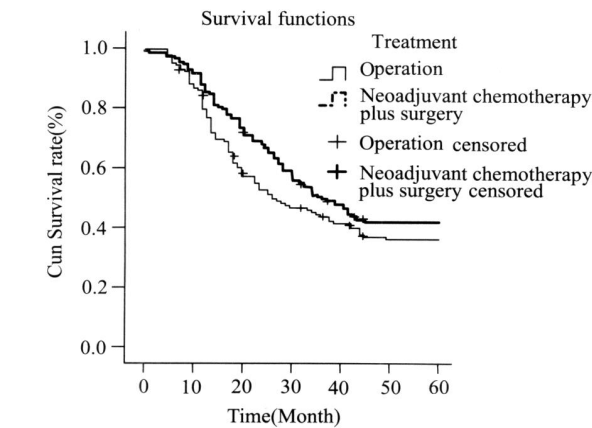


图 1 A、B 两组术后生存期差异性
单因素比较(Kaplan-Meier)

Fig 1 Survival curves of two groups after
operation (Kaplan-Meier)

3 讨论

目前观点认为,TME 手术治疗是低位直肠癌的标准治疗手段^[1],但由于骨盆解剖的限制,手术时癌周组织清除比较困难,尽管完全切除肿瘤,但手术效果仍不满意,仍有 15 %~ 50 %的患者在常规手术后发生盆腔局部复发^[2]。其术后的 5 年生存率徘徊在 50 %左右^[3]。如何提高低位直肠癌的根治率以及降低术后的局部复发率,仍是外科医师面临的难题。目前欧美国家推行的新辅助疗法(术前联合放化疗)治疗直肠癌可以不同程度地减轻肿瘤负荷,减轻组织反应性水肿,使肿瘤缩小,临床分期降低^[4-5],已逐渐引起国内临床医师的重视。术前新辅助化疗在结直肠癌中的应用已成为临床研究的一大热点。NCCN2005 年版对结直肠癌特别是直肠癌的

术前辅助治疗限定在 T3 和任何 T、N1 期的患者^[6]。为了探索新的综合治疗方法,将化疗和放疗放在低位直肠癌切除手术之前进行,即由辅助治疗变为新辅助治疗,以期提高低位直肠癌的治疗效果。对于一些比较晚期的直肠癌,特别是经肛门指诊比较固定的直肠癌,术前的新辅助治疗就显得更加重要。

Mehta 等^[7]对 322 例 T3 的直肠癌病人在术前进行了合适的放疗和 5-Fu + CPT-11 的联合化疗,其中 23 例(71%)患者肿瘤分期下降,没有增加手术住院时间。德国一项三期临床试验(CAO/ARO/AIO-94)^[8]分为术前新辅助放化疗和术后放化疗两组,化疗药物为 5-Fu,放疗总剂量为 50.4 Gy,单次剂量 1.8 Gy,放化疗与手术的间隔时间 6 周,手术以全直肠系膜切除为标准。早期疗效显示,两组在放化疗并发症、术中出血、吻合口瘘、伤口愈合等方面无明显差异。本研究结果显示:两组术中平均出血量与手术时间差异均无统计学意义,新辅助治疗后并发症的发生率与单一手术组相比较也无明显增加。两组各项并发症发生率相比较均无统计学意义($P > 0.05$)。提示低位直肠癌的新辅助治疗对手术后并发症的发生率和死亡率无明显的影响。说明术前新辅助治疗是一种安全、可以耐受的治疗方式。

关于低位直肠癌新辅助治疗能否提高远期生存率的报道不一。一些文献报道低位直肠癌的新辅助治疗组与单一手术组相比较没有明显提高远期生存率,甚至认为能够进行手术切除的低位直肠癌患者不应给予新辅助治疗^[9]。相反的文献报道则认为术前新辅助治疗有益^[10]。Uzcudun 等^[11]进行的一项

期临床研究对 38 例 T3 ~ T4, N0 ~ 2 的直肠癌病人在术前进行放疗和口服化疗(替加氟 + 尿嘧啶 + CF),手术组织学上证实分期降低的有 23 例(60%),达到完全缓解的有 4 例(10.5%),部分缓解 20 例(52.6%)。可以保全肛门括约肌的病例,由术前估计的 39%在新辅助治疗后上升至 60%。3 年无病生存率和总生存率分别是 83%和 90%,局部控制率达到 92%。Allen PJ 等^[12]在 1995 ~ 2000 年连续观察了 106 例结直肠癌病例,平均随访时间为 30 月。发现 5 年生存率在是否行新辅助化疗之间没有区别(43%和 35%),但行新辅助化疗有效病例与未行新辅助化疗病例比较,生存率有明显改善(85%和 35%)。作者认为,新辅助化疗敏感性是生存期的预后指标,对治疗方案的选择有指导意义。本研究结果显示:新辅助化疗 + 手术组低位直肠癌患者

术后 1、3、5 年生存率;较直接手术组差异有统计学意义($P < 0.05$),两组术后平均生存时间和中位生存期差异性也有统计学意义。

综上所述,虽然我们的研究例数较少,但同过对比发现新辅助化疗治疗低位直肠癌有积极的意义,能够在不增加手术风险的情况下对延长患者的生存率是有益的,对于低位直肠癌的综合治疗及其预后有重要意义。

参考文献:

- [1] 刘福坤. 直肠癌的新辅助放疗[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(5): 265-266.
- [2] 赵鹏, 庄严, 岳欣, 等. 从直肠癌保肛手术局部复发的形式探讨 TME 与扩大根治术的互补性[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(23): 1359-1361.
- [3] 顾晋, 詹天成, 姚云峰. 结直肠癌新辅助化疗[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(5): 264-265.
- [4] Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Study Group for Therapies of Rectal Malignancies (STORM). Pre-operative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(4): 1129 - 1139.
- [5] Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy[J]. Ann Surg, 2002, 236(1): 75-81.
- [6] Clinical Practice Guidelines in Oncology-v. 3. 2005 [EB/OL] [M]. <http://nccn.org>
- [7] Mehta VK, Cho C, Ford JM, et al. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(1): 132-137.
- [8] Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94) [J]. Strahlenther Onkol, 2001, 177(4): 173-181.
- [9] Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan - The 2nd Trial. Results of a randomized trial with or without 5-FU-based preoperative chemotherapy followed by postoperative chemotherapy in resected colon and rectal carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2003, 33(6): 288-296.
- [10] Quintela - Fandino M, Gravalos C, Gonzalez E, et al. Irinotecan (CPT-11)-based chemotherapy as induction treatment for advanced colorectal cancer[J]. Anticancer Drugs, 2005, 16(1): 31-38.
- [11] Uzcudun AE, Batlle JF, Velasco JC, et al. Efficacy of preoperative radiation therapy for resectable rectal adenocarcinoma when combined with oral tegafur-uracil modulated with leucovorin: results from a phase II study[J]. Dis Colon Rectum, 2002, 45(10): 1349-1358.
- [12] Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases[J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(1): 109-115; discussion 116-117.

[编辑:刘红武;校对:杨 卉]