

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2009. 08. 021

适形放疗联合 XELOX 化疗治疗直肠癌 术后复发预后分析

王希成¹, 刘宜敏², 黄晓波³, 彭 苗¹

Prognostic Analysis of Recurrent Rectal Cancer by Treatment of Combining 3DCRT and XELOX

WANG Xi-cheng¹, LIU Yi-min², HUANG Xiao-bo³, PENG Miao¹

1. Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Radiotherapy, The Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; 3. Department of Radiation Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University

Abstract: Objective To explore the factors related the prognosis of recurrent rectal cancer (CRC) by the treatment of 3-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and capecitabine and oxaliplatin (XELOX) chemotherapy and to compare the efficiency of concurrent chemoradiotherapy with sequent chemoradiotherapy in recurrent rectal cancer. **Methods** Eighty-three cases with recurrent CRC were selected in the study and clinical/pathological factors were collected and patients were follow-up. Kaplan-Meier method was used to calculate survival rate. Log-rank test and proportional-hazards regression model (Cox model) were used for univariate and multivariate analysis of prognosis. Thirty-nine cases were given concurrent chemoradiotherapy and 44 cases were given sequent chemoradiotherapy. **Results** Single factor analysis indicated that tumor therapeutic measure, diameter of tumor, the location of recurrent CRC, type of histology were significantly influential factors of the prognosis. One, two and three-year survival rates of concurrent chemoradiotherapy and sequent chemoradiotherapy were 89.3%, 68.5%, 47.2% and 83.3%, 56.0%, 27.4%, respectively. Tumor therapeutic measure, diameter of tumor, type of histology were independent prognostic factors of recurrent CRC. The overall response rate (CR + PR) in concurrent and sequent 3DCRT and XELOX chemoradiotherapy were 66.7% and 43.2%, respectively ($P < 0.05$). Disease control rate (CR + PR + SD) were 92.3% and 73.5% ($P < 0.05$), respectively. There were similar side effects in the concurrent and sequent 3DCRT and XELOX chemoradiotherapy group. **Conclusion** 3DCRT with concurrent XELOX chemotherapy can be considered as an effective and feasible approach to recurrent CRC patients and the concurrent chemoradiotherapy may improve efficiency sensitization, and complement each other.

Key words: 3DCRT; Oxaliplatin; Capecitabine; Recurrent rectal cancer; Prognosis

摘要: 目的 探讨三维适形放疗(3DCRT)结合奥沙利铂和卡培他滨(XELOX)化疗治疗直肠癌局部复发患者生存时间的影响因素,比较该放化疗不同时序治疗方式对直肠癌术后复发患者的疗效。**方法** 随访经 3DCRT 放疗联合 XELOX 化疗的 83 例直肠癌局部复发患者,收集并分析影响其预后的相关临床病理因素。应用 Kaplan-Meier 方法计算生存率, Cox 风险模型分析了解病人预后的独立影响因素。83 例患者中 39 例采用 3DCRT 放疗同步 XELOX 方案化疗(同步放化疗组), 44 例采用 3DCRT 放疗序贯 XELOX 化疗(序贯放化疗组), 比较不同时序放化疗治疗对患者疗效及预后差别。**结果** 单因素分析显示治疗方式、肿瘤大小、复发部位、病理类型对生存率有影响, 其中同步放化疗组和序贯放化疗组 1、2、3 年累积生存率分别为 89.3%、68.5%、47.2% 及 83.3%、56.0%、27.4%。Cox 多因素分析显示治疗方式、肿瘤大小及肿瘤病理类型是独立的预后影响因素。同步放化疗组和序贯放化疗组有效率(CR + PR)分别为 66.7% 和 43.2% ($P < 0.05$); 局部控制率分别为 92.3% 和 73.5% ($P < 0.05$); 两组毒性反应

收稿日期: 2008-12-29; 修回日期: 2009-06-03
作者单位: 1. 510080 广州, 广东药学院附属第一医院放疗科; 2. 中山大学附属第二医院放疗科; 3. 中山大学肿瘤防治中心放疗科
作者简介: 王希成(1970-), 男, 学士, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤的放疗临床与基础研究

主要为白细胞减少、腹泻和恶心呕吐及外周神经反应。在毒副作用方面两组相似($P > 0.05$)。**结论** 治疗方式、肿瘤大小及肿瘤病理类型是直肠癌复发患者独立的预后影响因素。三维适形放射同步 XELOX 化疗为直肠癌复发患者可耐受的综合治疗方式,

同步联合应用可取得增效、增敏、优势互补的作用。

关键词:三维适行放射治疗;奥沙利铂;卡培他滨;直肠癌复发;预后

中图分类号:R737.3*7 **文献标识码:**A

文章编号:1000-8578(2009)08-0702-04

0 引言

回顾性分析了 83 例直肠癌术后复发患者采用 3DCRT 技术放疗联合 XELOX(卡培他滨 + 奥沙利铂)方案化疗的疗效,旨在探讨该放化疗方案治疗直肠癌局部复发患者生存时间的影响因素,同时比较该放化疗不同时序治疗方式对直肠癌术后复发患者的疗效及其不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料 研究共纳入 2002 年 3 月~2007 年 3 月收治的经病理和影像学确诊的直肠癌术后复发的患者 83 例,男 44 例,女 39 例,年龄 29~62 岁,中位年龄 46 岁。全部病例初次手术时均有明确的病理诊断,其中管状腺癌 26 例、乳头状腺癌 30 例、黏液腺癌 17 例、未分化癌 10 例。通过增强 CT、MR 影像学检查,确定复发部位、肿瘤大小等。吻合口复发 27 例,会阴部复发 38 例,盆腔、腹腔转移种植 18 例。复发灶<2 cm 17 例,2~5 cm 37 例,>5 cm 29 例。所有患者术前均未行过放射治疗。

1.2 治疗方法 所有复发病例不能再次行手术切除或不愿再行手术治疗,接受放化疗联合治疗,治疗方式分两种,一种是 3DCRT 技术放疗同步 XELOX 方案化疗(同步放化疗组),即放疗第一天同时行化疗,放疗过程中完成 2 周期化疗,结束后再适当巩固 2 周期化疗,另一种是 3DCRT 技术放疗序贯 XELOX 方案化疗(序贯放化疗组),待放疗结束 2~3 周后,行化疗 3~4 周期。

1.2.1 放疗方法 采用 3DCRT 放疗技术^[1]。靶区定义按照国际辐射单位和测定委员会(ICRU)50 号文件规定标准定义,治疗计划系统采用医科达公司 Precise2.03,通过剂量体积直方图(DVH)进行治疗计划的优化^[2]。每次 200 cGy,每天 1 次,总剂量 56~60 Gy。

1.2.2 化疗方法 采用 XELOX(卡培他滨 + 奥沙利铂)方案。奥沙利铂 130 mg/m²,静脉滴注 2 小时内滴完,第 1 天。卡培他滨 2 000 mg/m²,每天分两次口服,第 1~14 天,每 3 周重复。

1.3 疗效观察 近期疗效依照世界卫生组织(WHO)制定的实体瘤客观疗效评定标准^[3],毒性反应按 WHO 抗癌药物毒性分级标准^[4]。

1.4 随访 采用电话、门诊随访和信访相结合的方法进行随访。以入院后确诊为直肠癌术后复发,并进行治疗之日为随访起点,截至随访时死亡病例为完全数据,存活、失访、或死于其他疾病以截尾数据处理。随访截至 2007 年 8 月;随访时间 6~58 月,记录病人的生存时间及生存状态。

1.5 统计学方法 统计学处理采用 SPSS 11.5 软件,生存率的计算采用 Kaplan-Meier 法,并作 log-rank 检验;采用 Forward:Conditional 法(以假定参数为基础作似然比概率检验,向前逐步选择自变量)进行 Cox 多因素生存分析。

2 结果

2.1 不同治疗方式及临床特征直肠癌复发患者生存率差异比较

分别对可能影响患者生存率的性别、年龄,治疗方式、肿瘤大小、复发部位、病理类型、手术方式采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并对生存率作 log-rank 检验,其中治疗方式、肿瘤大小、复发部位、病理类型对生存率有影响,相应的中位生存时间如表 1。相应的生存曲线如图 1~4。对不同放化疗治疗方式研究对象采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,两者的 1、2、3 年累积生存率分别为 89.3%、68.5%、47.2%及 83.3%、56.0%、27.4%。

2.2 Cox 比例风险模型多因素预后分析

对影响直肠癌复发患者生存率的上述 4 个变量(治疗方式、肿瘤大小、复发部位、病理类型)进行多因素分析,研究其对生存率的影响,采用 Forward:Conditional 法(分别以序贯治疗组、>5 cm 肿瘤、盆腔转移和未分化癌为基础作似然比概率检验,向前逐步选择自变量),只有治疗方式、肿瘤大小及肿瘤病理类型是独立的预后影响因素,如表 2。

2.3 近期疗效

比较该放化疗不同时序治疗方式对直肠癌术后复发患者的近期疗效,结果见表 3,可见同步放化疗组近期有效率和疾病控制率均较序贯放化疗组高。

2.4 不良反应

不同时序治疗方式对直肠癌复发患者的近期不良反应无明显差异,两种均主要为白细胞减少、腹泻和恶心呕吐及外周神经反应,大多数患者能耐受。腹泻和呕吐严重者予易蒙停和西咪替丁、盐酸阿扎司琼等对症处理后好转,见表 4。

3 讨论

直肠癌术后局部复发部位主要是原发瘤床和盆腔淋巴结。常规放疗因直肠周围膀胱、小肠等正常

表 1 直肠癌复发患者预后影响因素及对应的中位生存时间

Table 1 Influential factors of the prognosis of recurrent rectal cancer and the median survival

Influential factors		n	MST($\bar{x}\pm SD$)	χ^2	P
Therapeutic measure	Concurrent Chemoradiotherapy	39	36±2.14	4.263	0.039
	Sequent Chemoradiotherapy	44	24±1.35		
Diameter of tumor (cm)	<2	17	36±5.70	14.997	0.001
	2~5	37	38±9.93		
	>5	29	23±1.57		
Location of recurrent	Anastomotic recurrence	38	37±6.44	6.753	0.034
	Perineal recurrence	27	26±5.58		
	Pelvic metastases and seeding	18	22±4.07		
Type of histology	Tubular adenocarcinoma	26	36±7.47	11.580	0.09
	Papillary adenocarcinoma	30	36±10.75		
	Mucinous adenocarcinoma	17	24±1.828		
	Undifferentiated carcinoma	10	15±2.561		

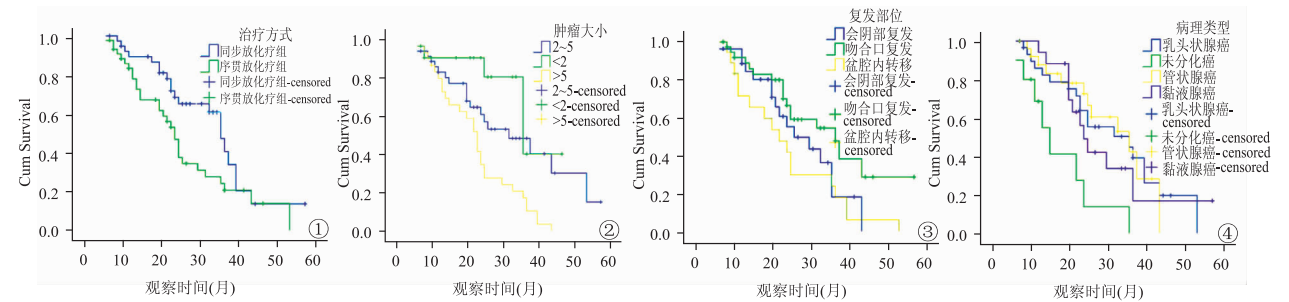


图 1 不同治疗方式组生存曲线 图 2 不同肿瘤大小组生存曲线 图 3 不同复发部位组生存曲线 图 4 不同病理类型组生存曲线

Figure 1 Survival cure with different therapeutic measure for recurrent rectal cancer Figure 2 Survival cure with different diameter of tumor Figure 3 Survival cure with different location of recurrent rectal cancer Figure 4 Survival cure with different type of histology of recurrent rectal cancer

表 2 直肠癌复发患者 Cox 比例风险模型多因素预后分析

Table 2 Proportional-hazards regression model (Cox model)univariate and multivariate analysis for prognostic of recurrent rectal cancer

Influential factors		B	Wald χ^2	P	RR	95.0% CI for RR
Diameter of tumor (cm)	<2	-1.492	7.515	0.006	0.225	0.077~0.654
	2~5	-0.642	3.968	0.046	0.526	0.280~0.990
Type of histology	Tubular adenocarcinoma	-1.374	7.468	0.006	0.253	0.095~0.678
	Papillary adenocarcinoma	-1.323	8.056	0.005	0.266	0.107~0.664
	Mucinous adenocarcinoma	-1.281	6.455	0.011	0.278	0.103~0.746
Therapeutic measure	Concurrent Chemoradiotherapy	-0.603	4.104	0.043	0.547	0.305~0.981

表 3 不同治疗方式治疗直肠癌复发患者近期疗效观察

Table 3 The efficiency of recurrent rectal cancer patients with different therapeutic measure

Therapeutic Measure	n	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)
Concurrent Chemoradiotherapy	44	2	17	16	9	43.2	73.5
Sequent Chemoradiotherapy	39	3	23	10	3	66.7*	92.3#

组织耐受剂量的限制,肿瘤靶区剂量难以提高。三维适形放疗通过共面或非共面的入射方向,集中照射到肿瘤组织,使放射剂量在三维方向上与靶区高度一致,在肿瘤受到高剂量的同时,最大限度地保护周围正常组织,从而为靶区的增量创造了条件^[5]。

卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX 方案)可能成为容易被病人和医务人员接受的、治疗晚期结肠癌和复发性直肠癌化疗的一线方案^[6-7]。Sumpter 报道了卡培他滨配合奥沙利铂治疗晚期大肠癌的一

表 4 不同治疗方式治疗直肠癌复发患者不良反应比较(例)

Table 4 The side effects of recurrent rectal cancer patients with different therapeutic measure

Group	n	Skin		Bone Marrow		Bladder		Gastrointestinal tract		Hand-foot syndrome		Peripheral nervous	
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV
Sequent Chemo-radiotherapy	44	15	1	25	3	8	0	20	2	7	0	19	0
Concurrent Chemoradiotherapy	39	17	2	23	1	6	0	23	1	5	0	20	1

线治疗有效率为36⁰%，中位生存期为13.4月^[8]。Scheithauer 的研究表明卡培他滨配合奥沙利铂治疗晚期大肠癌完全缓解率为10%，总有效率为50%^[9]。

本研究采用单因素分析和多因素分析三维适行放射联合 XELOX 化疗对直肠癌术后局部复发患者预后的影响因素,结果表明,治疗方式、肿瘤大小及肿瘤病理类型是直肠癌复发患者独立的预后影响因素。根据回归系数符号及 Exp(B)值可知,肿瘤体积越大,分化程度越差,其死亡危险性越大,其中<2 cm 和 2~5 cm 肿瘤死亡相对风险度分别为>5 cm 肿瘤的22.5%和52.6%。管状腺癌、乳头状腺癌、黏液腺癌死亡相对风险度分别为未分化癌的25.3%、26.6%和27.8%。

直肠癌中仅 1/3 患者对放疗敏感,而直肠癌术后局部复发患者由于首次手术创伤(尤其是 Miles’ 术)破坏了原先正常的组织血液供应,使复发灶内肿瘤乏氧细胞量增多,降低了肿瘤细胞对放射线的敏感性,因此效果不佳,5 年生存率小于 5%。本研究放疗技术采用 3DCRT,肿瘤靶区剂量可达 56~60 Gy,达到了最佳的安全放疗效果,并采用放化综合治疗模式。

本研究放化疗结合方式根据患者不同情况采用同步或序贯放化疗方式。多因素分析显示,治疗方式是患者预后的独立影响因子。比较不同时序治疗方式的疗效,结果表明同步放化疗组近期有效率和疾病控制率均较序贯放化疗组高;前者远期 3 年生存率达到47.2%,较序贯放化疗组高,可能是化疗的同时还起到了对放疗协同和增敏作用,既控制了全身病灶的转移,又提高了局部控制率,进而提高了患者的生活质量和生存率。

三维适行放疗联合 XELOX 化疗总体毒性反应均较轻,为 I~II 度,患者可耐受,同步放化疗在提高疗效的同时其毒副作用亦有一定提高,尤其是骨髓抑制、放射性膀胱炎、放射性直肠炎较序贯放化疗

略高,但无统计学差别。

综上表明三维适行放射同步 XELOX 化疗为直肠癌复发患者可接受的综合治疗方式,同步联合应用可取得增效、增敏、优势互补的作用。但直肠癌复发患者的预后受到多种因素的影响,如肿瘤的病理类型、分化程度、浸润深度、Dukes 分期、淋巴结转移及血管、淋巴管侵犯等,故在临床中可收集更多病例,分层分析不同特定因素下三维适行放射同步 XELOX 化疗的远期疗效,以根据具体的临床及病例特征,制定更加个体化的治疗方案。

参考文献:

[1] 纪卫,朱琳燕,方坚强. 同步三维适形放疗治疗直肠癌术后复发的疗效观察[J],实用肿瘤学杂志, 2006,20(6):487-488.

[2] 向作林,吴铮,陈刚,等. 三维适形放疗联合 XELOX 方案治疗局部晚期和术后复发直肠癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(1):29-31.

[3] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:995-996.

[4] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1998: 205-2971.

[5] 周业琴,谭榜宪,李贤富,等. 后程三维适形放射治疗配合化疗治疗直肠癌术后复发临床观察[J]. 肿瘤防治研究, 2008,35(8):593-596.

[6] 张茹霞,陶敏,段卫明,等. XELOX 与 FOLFOX4 方案一线治疗晚期结直肠癌的近期疗效及毒副反应比较[J]. 苏州大学学报·医学版, 2006, 26(6): 1011-1012.

[7] 庄潮平,蔡高阳,李延汉,等. 卡培他滨联合血管内皮抑素或依立替康治疗奥沙利铂耐药晚期结直肠癌[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2009,16(2):175-180.

[8] Sumpter K,Harper-Wynne C,Cunningham D,et al. Oxaliplatin and capecitabine chemotherapy for advanced colorectal cancer: a single institution's experience[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol),2003, 15(5):221-226.

[9] Scheithauer W,Kornek GV,Raderer M,et al. Intermittent weekly high-dose capecitabine in combination with oxaliplatin: a phase I/II study in first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer[J]. Ann Oncol,2002, 13(10): 1583-1589.

[编辑:刘红武;校对:黄国玲]