

调强放疗联合 XELOX 方案新辅助化疗对局部晚期直肠癌治疗效果及预后生存的影响

车亚^{1*} 郭峰¹ 任英红¹ 马红兵²

1. 商洛市中心医院放疗科, 陕西 726000

2. 西安市交通大学第二附属医院放疗科, 陕西 710004

摘要:目的: 探讨调强放疗联合 XELOX (卡培他滨联合奥沙利铂) 方案新辅助化疗对局部晚期直肠癌治疗效果及预后生存的影响。方法: 从本院 2013 年 3 月~2015 年 3 月收治的直肠癌患者中选取 72 例作为本次研究对象, 依据患者治疗方案的不同随机分为研究组和对照组, 每组 36 例。对照组应用 XELOX 方案行新辅助化疗, 研究组应用调强放疗联合 XELOX 方案行新辅助化疗。对比 2 组临床治疗效果、生存率、生存质量及不良反应。结果: 研究组临床治疗总有效率为 86.11%, 明显高于对照组 63.89% ($P < 0.05$), 研究组疾病控制率为 91.67% 明显高于对照组 72.22% ($P < 0.05$); 研究组 1 年后生存率为 91.67% 与对照组生存率 86.11% 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 研究组 2 年、3 年后生存率分别为 77.78%、58.33%, 明显高于对照组 2 年、3 年后生存率 (55.56%、30.56%, $P < 0.05$); 治疗后 1 个月、3 个月研究组生存质量评分 (76.42 ± 6.73)、(68.46 ± 6.45) 明显高于对照组生存质量评分 [(70.55 ± 7.24)、(61.87 ± 9.11)] ($P < 0.05$); 2 组不良反应发生情况比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 调强放疗联合 XELOX 方案新辅助化疗治疗局部晚期直肠癌, 能够明显提高临床治疗总有效率与疾病控制率, 延长患者生存期, 改善其生存质量, 同时亦不增加不良反应。

关键词: 调强放疗; 卡培他滨; 奥沙利铂; 晚期直肠癌; 治疗效果; 预后

The Influences of Intensity Modulated Radiotherapy Combined with XELOX Regimen for Neoadjuvant Chemotherapy on Therapeutic Effects and Prognosis in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer

Ya-Che^{1*}, Feng-Guo¹, Ying-Hong Ren¹, Hong-Bing Ma²

1. Department of Radiotherapy, Shangluo Central Hospital, Shaanxi 726000, China

2. Department of Radiology, Xi'an North Hospital, Shaanxi 710004, China

Abstract: Objective: To investigate the influences of intensity modulated radiotherapy combined with XELOX (Capecitabine combined with Oxaliplatin) regimen for neoadjuvant chemotherapy on therapeutic effects and prognosis in the treatment of locally advanced rectal cancer. **Methods:** 72 patients with rectal cancer were selected from March 2013 to March 2015 in our hospital, according to the different treatment regimens, they were randomly divided into study group and control group, with 36 cases in each group. The control group received neoadjuvant chemotherapy with XELOX regimen, and the study group received intensity modulated radiotherapy combined with XELOX regimen. The clinical efficacy, survival rate, quality of life and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the study group was 86.11%, which was significantly higher than 63.89% of the control group ($P < 0.05$), the disease control rate of in the study group was 91.67%, which was significantly higher than 72.22% in the control group ($P < 0.05$); the 1-year survival rate of the study group (91.67%) was not significantly different from that of the control group (86.11%) ($P > 0.05$), the 2-year and 3-year survival rates in the study group were 77.78% and 58.33% respectively, which were significantly higher than those in the control group (55.56% and 30.56%, $P < 0.05$); one month and three months after treatment, the quality of life scores (76.42 ± 6.73), (68.46 ± 6.45) in the study group were significantly higher than those in the control group [(70.55 ± 7.24), (61.87 ± 9.11), ($P < 0.05$)]; there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Intensity modulated radiotherapy combined with XELOX regimen for neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally

* 通讯作者: 车亚, 1982 年 5 月, 男, 汉, 陕西商洛人, 主治医师。研究方向: 肿瘤放射治疗。

advanced rectal cancer can significantly improve the total effective rate of clinical treatment and disease control rate, prolong the survival time of patients, improve their quality of life, at the same time, it does not increase adverse reactions.

Keywords: Intensity modulated radiotherapy; capecitabine; oxaliplatin; advanced rectal cancer; therapeutic effect; prognosis

一、前言

大肠癌好发于直肠、结肠等部位,因其解剖部位特殊、解剖关系复杂,且目前没有特异的直肠癌早期诊断手段,故大多患者在疾病发展到中晚期时才确诊^[1]。XELOX方案包括奥沙利铂与卡培他滨两种药物,其中卡培他滨属于氟尿嘧啶类药物,是一种口服药物,效果确切,服用方便且耐受性好。奥沙利铂属于铂类药物,稳定性好且抗瘤活性较强^[2]。调强放疗是通过不断调整辐射野,使其与病灶外形保持一致的情况下,按要求调节辐射野内剂量分布与强度,以增加病灶照射剂量,增强治疗效果,同时能够避免甚至最小化对正常组织、器官的照射剂量,减少并发症^[3]。本院将调强放疗联合XELOX方案行新辅助化疗应用于晚期直肠癌的治疗中,取得较为满意的治疗效果,现报道如下。

二、资料与方法

(一) 临床资料

研究对象为2013年3月~2015年3月本院接收的72例直肠癌患者,依据治疗方案的不同随机分为研究组和对照组,其中研究组36例,男21例,女15例;年龄40~65岁,平均年龄(53.36±7.43)岁;病理类型:高分化腺癌10例,中分化腺癌11例,低分化腺癌9例,粘液腺癌6例;复发部位:吻合口6例,盆腔17例,会阴部3例。对照组36例,男23例,女13例;年龄41~64岁,平均年龄(53.41±7.46)岁;病理类型:高分化腺癌8例,中分化腺癌12例,低分化腺癌11例,粘液腺癌5例;复发部位:吻合口8例,盆腔21例,会阴部7例。对比2组临床资料,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)所有患者均经盆腔磁共振成像(MRI)或腔内超声检查,临床分期判为T3~T4和N+,同时观察到病灶区域距离肛门不足12cm;(2)经组织学或病理学检查确诊;(3)患者及家属知情,且已自愿签署知情同意书。排除标准:(1)心脏病史者;(2)存在放疗、化疗禁忌症者;(3)患者存在未经治疗的高血压病史;(4)依从性差,不配合治疗者。

(二) 治疗方法

对照组给予XELOX方案化疗,取奥沙利铂(生产厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:50mg,批准文号:国药准字H20000337)130mg·m⁻²,将其与500mL浓度5%的葡萄糖溶液混合,行静脉滴注,3周用药1次;卡培他滨(生产厂家:上海罗氏制药有限公司,规格:0.5g,批准文号:国药准字H20073024)1250mg·m⁻²,分两次于餐后30min口服,持续服药2周,停药1周,为1个疗程。每2个疗程进行1次化疗效果评估,待病灶缩小且无远处转移,则可行直肠癌根治术。否则,按照原化疗方案或可调整化疗方案继续化疗。

研究组在对照组基础上给予调强放疗,应用PRIMUS-E型医用直线加速器(德国西门子)6MV-X线,根据患者实际情况选取4~7个照射野,行调强适形放疗技术。首先利用电子计算机X射线断层扫描技术(CT)对病灶及其运动范围、周围正常器官等进行精确定位,参照MRI图像,然后在CT定位图像上勾画病灶、周围器官等。采用剂量体积直方图以及等剂量曲线,进行进一步综合评价,明确治疗方案,既能够提高病灶局部照射剂量,同时还能够控制周围正常器官照射剂量,使其在耐受范围之内,行盆腔调强适形放疗,放疗剂量45Gy~50Gy/25f~28f,放疗6周后,根据患者实际情况进行手术。

2组术后均按照之前的化疗方案实施2个疗程。

辅助治疗:①白细胞计数持续 $< 4.0 \times 10^9/L$ 时,给予重组人粒细胞集落刺激因子治疗,同时监测血象。②如果患者出现恶心、腹泻等症状,视患者实际情况给予思密达等药物,必要时给予输液,保持水电解质平衡。

(三) 临床疗效判定标准

参考mRECIST^[4]标准评价疗效,完全缓解(complete response, CR):复查CT结果显示病灶区域完全吸收、几乎全部消失,临床症状完全缓解,同时在结束治疗后1个月内复查结果显示并未出现新的病变区域;部分缓解(partial response, PR):复查CT结果显示病灶区域大部分已吸收、消失,临床症状明显缓解,病灶范围缩小 $\geq 75\%$,同时在结束治疗后1个月内复查结果显示并未出现新的病变区域;稳定(stable disease, SD):复查CT结果显示病灶区域基本吸收、基本消失,临床症状得到缓解,病灶范围缩小 $\geq 50\%$,同时在结束治疗后1个月内复查结果显示并未出现新的病变区域;进展(progressive disease, PD):复查CT结果显示病灶区域并未吸收,病灶范围并未缩小或缩小

< 50%，临床症状也没有得到缓解，同时在结束治疗后1个月内复查结果显示病灶扩大或伴有转移，出现新的病变区域。总有效率 = (CR+PR)之和，疾病控制率 = CR+PR+SD。

(四) 观察指标

(1) 生存率比较：采用电话、门诊等方式进行随访，随访截止时间为2018年3月，2组随访率均为100%，计算2组治疗后1年、2年、3年的生存率。(2) 比较生存质量：采用健康调查简表 (the MOS item short from health survey, SF-36) 评价生存质量，总评分越高，代表患者生存质量越高。(3) 不良反应：观察、记录2组是否出现骨髓抑制、神经系统毒性、恶心呕吐、腹泻、放射性直肠炎等不良反应。

(五) 统计学方法

应用SPSS19.0软件分析本研究涉及数据，计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组内及组间比较采用t检验；采用“百分比”表示计数资料，组间比较用卡方检验， $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

三、结果

(一) 比较临床治疗效果

研究组临床治疗总有效率为86.11%，明显高于对照组63.89% ($P < 0.05$)；研究组疾病控制率为91.67%，明显优于对照组72.22% ($P < 0.05$)，详见表1。

表1 临床治疗效果比较 例 (%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率	疾病控制率
对照组	36	11 (30.56)	12 (33.33)	3 (8.33)	10 (27.78)	23 (63.89)	26 (72.22)
研究组	36	16 (44.44)	15 (41.67)	2 (5.56)	3 (8.33)	31 (86.11)	33 (91.67)
χ^2	—	—	—	—	—	4.741	4.600
P	—	—	—	—	—	0.029	0.032

注：完全缓解：CR；部分缓解：PR；疾病稳定：SD；疾病进展：PD。

(二) 比较生存率

研究组1年后生存率为91.67%，对照组1年后生存率为86.11%，两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；研究组2年、3年后生存率分别为77.78%、58.33%，对照组2年、3年后生存率分别为55.56%、30.56%，研究组2年、3年后生存率明显高于对照组 ($P < 0.05$)，详见表2。

表2 生存率比较 例 (%)

组别	例数	1年生存率	2年生存率	3年生存率
对照组	36	31 (86.11)	20 (55.56)	11 (30.56)
研究组	36	33 (91.67)	28 (77.78)	21 (58.33)
χ^2	—	0.005	4.000	5.625
P	—	0.942	0.046	0.018

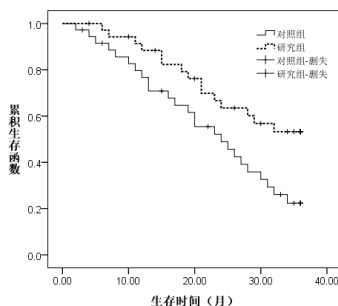


图1 生存曲线图

(三) 比较生存质量评分

两组治疗前生存质量评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，治疗后1个月、3个月研究组生存质量评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)，详见表3。

表3 生存质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
对照组	36	81.51 ± 6.83	70.55 ± 7.24 ^a	61.87 ± 9.11 ^{ab}
研究组	36	81.53 ± 6.91	76.42 ± 6.73 ^a	68.46 ± 6.45 ^{ab}
<i>t</i>	—	0.012	3.563	3.542
<i>P</i>	—	0.990	0.001	0.001

注：与同组治疗前比较，^a*P* < 0.05；与治疗后1个月比较，^b*P* < 0.05。

(四) 比较不良反应

2组骨髓抑制等不良反应发生情况比较，差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)，详见表4。

表4 不良反应比较例 (%)

组别	例数	骨髓抑制	神经系统毒性	恶心呕吐	腹泻	放射性直肠炎
对照组	36	12 (33.33)	6 (16.67)	8 (22.22)	13 (36.11)	1 (2.78)
研究组	36	7 (19.44)	4 (11.11)	5 (13.89)	9 (25.00)	2 (5.56)
χ^2	—	1.787	0.465	0.845	1.047	0.348
<i>P</i>	—	0.181	0.496	0.358	0.306	0.555

四、讨论

直肠癌是较为多见的恶性肿瘤，此疾病发病机制复杂，同时直肠解剖特征较为特殊，严重危害人类身体健康，威胁人类生命安全，给家庭和社会均带来沉重经济负担^[5]。综合考虑晚期直肠癌患者其身体状况及直肠癌转移、扩散等情况，多不适宜进行手术治疗，目前临床多认为采用化疗等保守治疗是较为合理的治疗手段^[6]。

新辅助化疗目的在于不断促使病灶缩小，同时阻止病灶发生转移、扩散，为患者提供重获手术的机会，最终延长生存期，使患者受益，明显提高生活质量^[7]。临床晚期直肠癌化疗方案较多，其中XELOX方案是目前得到广泛认可的、最易被接受的^[8-9]。此方案包括奥沙利铂与卡培他滨两种药物，发挥协同作用，奥沙利铂广泛应用于直肠癌临床治疗，是目前公认的有效药物，能够快速、强效抑制DNA（脱氧核糖核酸）合成，上调病灶部位胸苷磷酸化酶表达，增强其活性，临床多将此药物联合其他不同药物组成不同的化疗方案，通过最大发挥各药物疗效，以增强化疗效果，使病灶得以有效控制，明显延长患者生存期^[10]。卡培他滨为氟尿嘧啶类抗肿瘤药物，口服用药安全可靠，易被机体吸收，且具有较高的生物利用度，靶向性好，能够促使病灶内药物浓度明显提高，针对性杀灭肿瘤细胞，同时对周围正常组织、细胞的危害轻。调强放疗通过调整照射形状接近病灶形状，使其能够集中较高剂量照射病灶区域，促使病灶得到有效控制，同时能够有效控制照射剂量在周围正常组织耐受的情况下，进而最小化甚至避免对周围正常组织照射^[11]。

本研究结果显示，研究组临床治疗总有效率为86.11%与对照组的63.89%比较差异显著，研究组疾病控制率为91.67%与对照组的72.22%比较差异显著，说明调强放疗联合XELOX方案新辅助化疗能够显著增加局部晚期直肠癌的疗效，明显提高对病灶的杀伤作用，实现对病灶的有效控制^[12-15]。通过对两组患者生存情况分析显示，两组1年后生存率比较差异无统计学意义，而研究组2年、3年后生存率明显高于对照组，同时治疗后1个月、3个月研究组生存质量评分显著高于对照组生存质量评分，此结果说明联合治疗预后较好，能够明显延长患者生存期，有利于提高患者生存质量，推测可能与联合治疗能够明显控制病灶有关。而联合治疗2组骨髓抑制等不良反应发生情况比较差异不显著，说明联合治疗并没有增加不良反应发生情况，可能是由于调强放疗能够高效集中照射剂量于病灶部位，同时能够根据周围正常组织、器官耐受情况进行调整，避免对其造成损害^[16-18]。

综上所述，调强放疗联合XELOX方案新辅助化疗可明显提高局部晚期直肠癌治疗效果，有效控制病灶，延长患者生存期，提高患者生存质量，同时亦没有显著增加严重毒副反应。

参考文献：

[1]任骅,金晶.直肠癌术前放化疗的临床研究进展[J].肿瘤学杂志, 2015,21(12):945-950.
 [2]孔刚,刘虹,龚志军,等.贝伐单抗联合XELOX方案诱导化疗对局部晚期直肠癌有效性及安全性的临床观察[J].中国现代医学杂志, 2015,25(3):86-90.
 [3]莫凯岚,陈斯泽,钟毓平,等.调强适形放疗同步化疗联合内生场热疗治疗复发和局部晚期直肠癌的近期疗效[J].广

东医学, 2015,36(16):2467-2470.

[4]Lencioni R, Llovet J M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010,30(1):52-60.

[5]龙成,李国权,姜永梅,等.局部晚期直肠癌的放化疗[J].国际肿瘤学杂志, 2015,42(7):545-547.

[6]Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5 - fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX - 6) as first - line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2015,128(3):682-690.

[7]王慧,杨记康,高琳琳,等.FOLFOX-7和XELOX方案一线对老年晚期结直肠癌的疗效比较[J].中国实用医刊, 2016,43(20):96-97.

[8]杨兰,邓颖,胡洪林,等.XELOX方案与FOLFOX4方案治疗晚期结直肠癌疗效比较[J].武警医学, 2014,25(3):221-223.

[9]Soda H, Maeda H, Hasegawa J, et al. Multicenter Phase II study of FOLFOX or biweekly XELOX and Erbitux (cetuximab) as first-line therapy in patients with wild-type KRAS/BRAF metastatic colorectal cancer: The FLEET study[J]. BMC Cancer, 2015,15(1):695.

[10]马妮娜,王婧,李卉惠,等.XELOX与FOLFOX6方案一线治疗晚期结直肠癌的近期疗效及不良反应比较[J].临床和实验医学杂志, 2014,13(13):1052-1055.

[11]Kataoka M, Kanda M, Ishigure K, et al. The COMET Open-label Phase II Study of Neoadjuvant FOLFOX or XELOX Treatment Combined with Molecular Targeting Monoclonal Antibodies in Patients with Resectable Liver Metastasis of Colorectal Cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2016,4(2):1-8.

[12]丁叔波,胡望远,黎萍,等.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[J].肿瘤学杂志, 2015,21(5):411-414.

[13]朱眉,张彦华,高伟艳,等.奥沙利铂联合替吉奥治疗局部晚期或转移性结直肠癌的临床观察[J].肿瘤研究与临床, 2014,26(12):820-822.

[14]许伦.奥沙利铂联合替吉奥方案与XELOX方案在晚期结直肠癌治疗中的疗效及毒副作用对比[J].实用癌症杂志, 2016,31(01):99-102.

[15]杨翠颜,雷建,黄炯强,等.巩固化疗对局部晚期直肠癌新辅助放化疗的影响[J].实用医学杂志, 2015,31(14):2348-2350.

[16]肖林,黄蓉,游凯云,等.容积调强弧形放疗联合Xelox化疗方案应用于局部进展期直肠癌新辅助治疗的可行性研究[J].中华胃肠外科杂志, 2014,17(3):219-224.

[17]高凌峰,王艳秋,韩媛媛.放疗联合XELOX方案化疗治疗局部晚期直肠癌[J].肿瘤基础与临床, 2015,28(04):348-349.

[18]刘洪波,王小艳,徐晓南,等.调强放疗联合同步替吉奥化疗对局部晚期直肠癌术前放疗的疗效观察[J].山西医药杂志, 2017,46(19):2355-2357.