

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.016

术前含氟尿嘧啶化疗联合调强放疗对直肠癌根治术患者病理分级、手术并发症及生存率的影响*

王波,陈剑锋,尹小彬,梁启飞,黄俊伟,张蓉

(四川省成都市温江区人民医院胃肠外科,四川 成都 611130)

摘要:目的 探讨术前含氟尿嘧啶化学治疗(简称化疗)联合调强放射治疗(简称放疗)对直肠癌根治术患者病理分级、手术并发症及生存率的影响。**方法** 选取2008年1月至2012年1月在医院行根治术治疗的直肠癌患者82例,回顾性分析临床及随访资料,根据治疗方案的不同分为对照组(40例)和观察组(42例)。对照组患者行根治术治疗前予以含氟尿嘧啶方案化疗,观察组患者在对照组治疗基础上联合调强放疗。**结果** 观察组患者术后肿瘤病理退缩分级(TRG)4为28.57%,显著高于对照组的5.00% ($\chi^2=8.040, P=0.005$);观察组患者术后T₃,T₄,N期肿瘤的降期率均显著高于对照组 ($P<0.05$);两组患者术后并发症发生率比较无差异 ($P>0.05$),但观察组患者术后3年复发率和远处转移率均显著低于对照组 ($P<0.05$);观察组患者术后3年生存率为90.48%,显著高于对照组的70.00% ($\chi^2=5.470, P=0.019$)。**结论** 术前含氟尿嘧啶化疗联合调强放疗可明显改善直肠癌根治术患者术后的病理分级,降低其术后复发率和临床转移率,提高其肿瘤降期率和生存率,值得临床推广。

关键词:术前;氟尿嘧啶;化学治疗;调强放射治疗;直肠癌;生存率

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)15-0049-03

Effect of Fluorouracil Chemotherapy Combined with Intensity-Modulated Radiotherapy on Pathological Grading, Surgical Complication and Survival Rate in Patients Undergoing Rectal Cancer Radiotherapy Before Surgery

Wang Bo, Chen Jianfeng, Yin Xiaobin, Liang Qifei, Huang Junwei, Zhang Rong

(Department of Gastrointestinal Surgery, Wenjiang District People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611130)

Abstract: Objective To investigate the effect of fluorouracil chemotherapy combined with intensity modulated radiotherapy(IMRT) on the pathological grading, operative complications and survival rate in patients undergoing radical resection of rectal cancer before surgery. **Methods** Totally 82 patients undergoing radical resection of rectal cancer from January 2008 to January 2012 in our hospital were selected. The clinical data and follow-up data of all patients were analyzed retrospectively. The patients were divided into the control group(40 cases) and the observation group(42 cases) according to the different treatment regimens. The patients in the control group were treated with fluorouracil chemotherapy before radical resection of rectal cancer, on this basis, the patients in the observation group were treated with the IMRT. **Results** The postoperative tumor regression grade 4(TRG4) of the observation group was 28.57%, which was significantly higher than 5.00% of the control group($\chi^2=8.040, P=0.005$). The expiration rates of tumors in T₃, T₄, N phases after surgery in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of complications between the two groups after surgery ($P>0.05$), but the recurrence rate and distant metastasis rate in the observation group were significantly lower than those in the control group within 3 years after surgery ($P<0.05$). The survival rate of patients within 3 years after operation in the observation group was 90.48%, which was significantly higher than 70.00% in the control group ($\chi^2=5.470, P=0.019$). **Conclusion** Before surgery, fluorouracil chemotherapy combined with IMRT can significantly improve the postoperative pathological grading, reduce the postoperative recurrence and metastasis rate in the patients undergoing radical resection of rectal cancer, and improve the tumor reduction rate and survival rate. It is worthy of clinical promotion.

Key words: preoperative; fluorouracil; chemotherapy; intensity modulated radiotherapy; rectal cancer; survival rate

目前,临床对于直肠癌的首选有效治疗手段为根治性手术切除治疗^[1]。直肠癌根治术前予以一定的术前辅助化学治疗(简称化疗)对患者预后效果更佳,但具体治疗方案尚无明确报道^[2]。本研究中旨在探讨术前含氟尿嘧啶化疗联合调强放射治疗(简称放疗)对直肠癌根治

术患者病理分级、手术并发症及生存率的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合2007年世界卫生组织(WHO)直肠

*基金项目:2012年度四川省医学科技攻关计划普通项目[120206]。

第一作者:王波(1973-),男,大学本科,副主任医师,研究方向为肠与腹壁外科及胃肠肿瘤,(电子信箱)1627512556@qq.com。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	临床分期(例)			病理类型(例)		肿瘤位置 (中段/下段,例)
			T ₃ 期	T ₄ 期	N 期	腺癌	黏液腺癌	
对照组($n=40$)	22/18	54.56 $\pm$ 8.62	16	12	12	34	6	14/26
观察组($n=42$)	26/16	54.92 $\pm$ 8.76	18	14	10	32	10	18/24
t/χ^2 值	0.402	0.188		0.405		1.012		0.532
P 值	0.526	0.852		0.817		0.314		0.466

癌诊断标准^[3];完善术前准备均拟行直肠癌根治切除术治疗且符合手术指征;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:原发性严重肝肾功能障碍;除直肠癌外其他恶性肿瘤;消化系统其他疾病及其他系统严重疾病;术前感染;临床资料不完整。

病例选择与分组:选取 2008 年 1 月至 2012 年 1 月在我院行根治术治疗的直肠癌患者 82 例,回顾性分析所有患者的临床及随访资料,按治疗方案的不同分为对照组(40 例)和观察组(42 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

对照组患者行根治术治疗前予含氟尿嘧啶方案化疗,观察组患者在对照组治疗基础上联合调强放疗。

化疗方法:氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H31020593,规格为每支 10 mL:0.25 g)2 500 mg/m²,连续 48 h 持续静脉泵入;同时采取 capecitabine 方案,卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20073023,规格为每片 0.15 g)饭后半小时温水吞服 1 000 mg/m²,2 次/日,第 1~14 天;注射用奥沙利铂(南京制药厂有限公司,国药准字 H20000686,规格为每支 50 mg)130 mg/m²,第 1 天。3 周重复,化疗 1~2 个周期。

调强放疗方法:观察组患者在治疗过程中使膀胱保持充盈状态,体膜固定体位,应用铅丝设 3 个体表标记后,CT 模拟定位。将 CT 图像传输至 TPS 工作站上勾画靶区,按照国际辐射单位测量委员会(ICRU) 50 号文件规定标准定义肿瘤区(GTV)、临床靶区(CTV)和计划靶区(PTV),勾画危及器官包括股骨头、膀胱和小肠,设计优化的 IMRT 计划,95% 等剂量曲线包括 PTV。采用 23EX 或 600CD 直线加速器 5~7 个野调强放疗,总 Dt 50 Gy/5 周,5 天/周。

随访:手术结束后均随访 3 年,期间定期进行肠镜等检查,明确肿瘤复发或转移情况,随访率为 100.00%。

1.3 观察指标

肿瘤病理缓解情况:根据美国癌症委员会《病理肿瘤分期指南》对切除的肿瘤标本进行评估^[4],采用病理

退缩分级(TRG)进行评定。TRG0,患者肿瘤未见任何消退,肿瘤细胞无任何改变;TRG1,患者肿瘤与先前比较稍缩小,肿瘤组织中可存在明显纤维化情况,但总体范围在肿瘤的 25% 以内;TRG2,患者肿瘤于先前比较呈现重度缩小,肿瘤组织中可出现范围为 26%~50% 的纤维化现象;TRG3,患者肿瘤与先前比较明显缩小,且肿瘤组织中有将近一半出现纤维化现象;TRG4,患者肿瘤与先前比较已不见任何肿瘤细胞和组织,仅存在纤维组织。

肿瘤降期:术后病理分期低于治疗前临床分期。

其他:手术并发症发生率、复发率、远处转移率和生存率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以率或构成比表示,行 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,以 Logrank 法评价差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

及时、明确直肠癌诊断并选取安全有效的治疗方案,降低患者术后复发、转移率和提高生存率是目前临床的研究热点^[5]。术后进行相关的辅助放化疗是直肠癌患者手术切除后的标准治疗原则^[6]。且随着化疗药物应用的逐渐广泛,术前予以一定的辅助放化疗对直肠癌患者术后预后效果有一定的临床意义,其临床价值也已被多项国内外研究所证实^[7-8]。

本研究表明,观察组患者术后肿瘤病理退缩分级为 TRG4 的比例显著高于对照组,且术后 T₃、T₄、N 期肿瘤的降期率较后者显著升高,而术后 3 年复发率和远处转移率均显著低于后者,但两组患者在术后并发症发生率上无明显差异。可见,在化疗基础上联合调强放疗进行辅助治疗对直肠癌手术患者疗效更显著。结合以往临床药理学研究^[9]可知,奥沙利铂联合氟尿嘧啶方案因具有高疗效、低毒性和耐受性好等临床特点而被广泛应用于临床,但随着其应用时间的延长,在氟尿嘧啶的基础上仅加用奥沙利铂对直肠癌患者术后治疗效果没有明显改善,反而会进一步加大其毒性反应,故本研究中

表2 两组患者术后并发症、复发及远处转移发生情况比较[例(%)]

组别	术后并发症	复发			远处转移		
		1年	2年	3年	1年	2年	3年
对照组($n=40$)	8(20.00)	1(2.50)	4(10.00)	9(22.50)	1(2.50)	3(7.50)	8(20.00)
观察组($n=42$)	7(16.67)	1(2.38)	1(2.38)	3(7.14)	0(0)	1(2.38)	2(4.76)
χ^2 值	0.152	0.001	0.399	3.868	1.063	1.157	4.443
P 值	0.696	0.972	0.528	0.049	0.303	0.282	0.035

表3 两组患者术后病理退缩分级情况比较[例(%)]

组别	TRG0	TRG1	TRG2	TRG3	TRG4
对照组($n=40$)	6(15.00)	8(20.00)	10(25.00)	14(35.00)	2(5.00)
观察组($n=42$)	2(4.76)	6(14.29)	8(19.05)	14(33.33)	12(28.57)
χ^2 值	2.439	0.473	0.424	0.025	8.040
P 值	0.118	0.492	0.515	0.874	0.005

表4 两组患者术后肿瘤降期情况比较[例(%)]

组别	T ₃ 期	T ₄ 期	N期
对照组($n=40$)	6(15.00)	2(5.00)	1(2.50)
观察组($n=42$)	14(33.33)	12(28.57)	9(21.43)
χ^2 值	3.786	8.040	6.855
P 值	0.042	0.005	0.001

表5 两组患者术后生存情况比较[例(%)]

组别	1年	2年	3年
对照组($n=40$)	36(90.00)	34(85.00)	28(70.00)
观察组($n=42$)	41(97.62)	40(95.24)	38(90.48)
χ^2 值	2.077	2.439	5.470
P 值	0.150	0.118	0.019

加用卡培他滨以减轻其毒性反应^[10]。本研究结果显示,加用调强放疗患者的术后效果更佳。考虑原因可能为,直肠癌患者术前予以化疗进行辅助治疗对于降低其术后复发和转移具有一定的临床意义;调强放疗对于直肠癌患者具有较好的敏感性,其主要是在以往放射治疗基础上根据患者不同病情进行剂量调整,通过采用多个共面或非共面照射野,高剂量照射野与肿瘤的立体形态保持一致,降低了肿瘤周围正常组织放射剂量,从而可在一定程度上保护癌旁正常组织器官,具有一定的安全性^[11]。另一方面,根据其操作原理及特点,进一步调整高放射剂量,从而提高肿瘤局部控制率和预后效果,故双重联合可提高临床疗效^[12]。本研究结果表明,联合调强放疗的患者,术后3年的生存率显著高于仅采用化疗者,进一步证实了术前实施化疗联合调强放疗对于直肠癌手术患者的可行性。

综上所述,术前含氟尿嘧啶化疗联合调强放疗可明显改善直肠癌根治术患者术后的病理分级,降低其术后复发率和临床转移率,提高肿瘤降期率和生存率,值得临床推广。两者术后并发症发生率比较无显著差异,考虑可能与本研究所选样本量过小及研究时间过

短有关,可加大样本量和延长研究时间作进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 赵宇环,魏寿江. 结直肠癌肝转移机制研究进展[J]. 保健医学研究与实践,2017,14(1): 102-109.
- [2] 吕国庆,邹静,祖木热提,等. 以5-氟尿嘧啶为基础的联合化疗对结直肠癌患者血糖代谢和免疫细胞数量的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(16): 1606-1609.
- [3] 孙艳武,池畔,林惠铭,等. 新辅助放化疗联合手术治疗直肠黏液腺癌的疗效分析[J]. 中华消化外科杂志,2017,16(1): 77-82.
- [4] Liu WY, Dinapoli N, Wang X, et al. Possible contribution of IMRT in postoperative radiochemotherapy for rectal cancer: analysis on 1798 patients by prediction model[J]. Oncotarget, 2016, 7(29): 46536.
- [5] 闫志辉,崔立红,浦江,等. 结直肠癌及肠道腺瘤性息肉患者肠道菌群失调情况及相关危险因素分析[J]. 解放军医药杂志,2017,29(5): 25-29.
- [6] 肖林,余昕,祝喻甲,等. 术前三维适形放疗与容积调强弧形治疗同期联合化疗在局部进展期直肠癌中应用的近期效果比较[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(7): 769-775.
- [7] 陈玉兰,卫绍芳. 术前调强适形放疗治疗局部晚期直肠癌的病理学缓解率及并发症观察[J]. 结直肠肛门外科,2016,21(3): 314-317.
- [8] 缪敏,仲悦娇,李晟,等. 结直肠癌术后辅助化疗序贯免疫治疗的临床观察[J]. 江苏大学学报(医学版),2016,36(4): 352-355.
- [9] 张书俊,王耿泽,刘建文. 5-氟尿嘧啶为基础的化疗方案联合三维适形调强放疗用于进展期胃癌术后的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(15): 2062-2064.
- [10] 孔宪诚,沙粒,阎良,等. 青年结直肠癌15例误诊误治临床分析[J]. 临床误诊误治,2017,30(6): 23-25.
- [11] Lin YK, Hsu HL, Lin WC, et al. Efficacy of postoperative radiotherapy in patients with pathological stage N2 epidermal growth factor receptor wild type adenocarcinoma and squamous cell carcinoma lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 8(21): 35280-35288.
- [12] 宋婧,许希中,余进进. 氟尿嘧啶缓释剂联合适形调强放疗在中晚期巨块型宫颈癌治疗中的应用[J]. 江苏医药,2016,42(18): 1978-1980.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-02-26)