

直肠癌根治术联合放化疗的临床疗效比较

刘福坤, 祁晓平, 陈 彻, 许 哲, 李国立, 黎介寿

刘福坤, 祁晓平, 陈彻, 许哲, 李国立, 黎介寿, 南京军区南京总医院普通外科研究所 江苏省南京市 210002
项目负责人: 刘福坤, 210002, 江苏省南京市中山东路305号, 南京军区南京总医院普通外科研究所. wt_mygod@sohu.com
电话: 025-80860405
收稿日期: 2003-08-07 接受日期: 2003-10-22

摘要

目的: 对比直肠癌多种治疗模式对患者生存率的影响。

方法: 1994-01/2001-12住院的pTNM II, III期直肠癌患者242例, 男149例, 女93例, 平均年龄53(20-82岁), 分为单纯手术组57例; 联合化疗组64例; 联合放化疗组66例; 免疫化疗组65例。随访12-72(中位随访时间47 mo), 随访率94.2%。

结果: 术前放疗组的保肛率79%, 显著高于其他组(56%, 53%和51%, $P=0.004$)。单纯手术组与联合化疗组和免疫化疗组相比, 术后复发率无显著差异(16%, 14%和15%), 而联合放、化疗组复发率为6%; 与其他三组比较有显著性差异($P=0.026$); 免疫化疗组远处转移率显著降低(30%对13%, $P=0.011$)。与单纯手术组相比, 联合化疗组在5 a生存率有提高(68%对76%, $P=0.078$); 放化疗组和免疫化疗组的总生存率均有显著提高(68%对82%和80%; $P=0.040$ 和0.015)。

结论: 直肠癌根治术加辅助放、化疗或免疫化疗的总体治疗模式效果优于单纯手术。

刘福坤, 祁晓平, 陈彻, 许哲, 李国立, 黎介寿. 直肠癌根治术联合放化疗的临床疗效比较. 世界华人消化杂志 2004;12(4):1000-1002
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1000.asp>

0 引言

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一^[1-3], 目前最有效的治疗方法仍为手术治疗^[4-5]。术后仍有盆腔局部复发^[6-7]。因此, 对直肠癌的治疗应采用以手术为主的综合治疗。我们自1994起对242例直肠癌患者进行分组对照研究, 对临床治疗效果进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 1994-01/2001-12南京军区南京总医院普通外科收治的直肠癌pTNM II, III期患者共242例。入院后术前病理证实为直肠腺癌, 各项检查未发现远处转移者, 按入院顺序进入各实验组。全部患者均接受直肠癌根治手术, 切除标本作病理检查, 观察肠壁各层受癌侵犯情况, 同时每例标本均至少检查10个以上淋巴

结, 观察区域淋巴结受癌侵犯情况。分为: 单纯手术组57例, 接受直肠癌根治手术, 术前术后均未行辅助治疗; 联合化疗组64例, 术前接受静脉化疗, 术后接受8个疗程静脉化疗; 联合放化疗组66例, 术前行放疗, 术后接受8个疗程静脉化疗; 免疫化疗组55例, 术前接受静脉化疗, 术后行8个疗程静脉化疗, 同时接受CD₃AK自体细胞回输治疗。该组每次化疗前抽自体血20 mL, 分离淋巴细胞, 加入CD₃单抗体外培养1 wk, 化疗结束后再回输。在242例中, 男149例, 女93例, 平均年龄53(20-82岁)。pTNM II期99例, 其中单纯手术组23例, 术前化疗组26例, 术前放疗组27例, 免疫化疗组23例; pTNM III期143例, 其中单纯手术组34例, 术前化疗组38例, 术前放疗组39例, 免疫化疗组32例。随访时间为12-72(中位随访时间47 mo)。共14例失访, 随访率94.2%。242例均如期接受手术, 根据术中肿瘤位置、浸润范围以及解剖条件, 行经腹直肠癌前切除术(Dixon手术)、超低位前切除术或直肠癌经腹会阴联合切除术(Miles手术), 保肛手术标本下切缘距肿瘤下缘大于2 cm并保持外括约肌的完整。术中见癌灶界清, 未见术前辅助治疗影响对切除范围的判断。术后患者恢复良好, 病理报告无切缘癌残留。

1.2 方法 手术均由直肠癌专业小组医生按标准施行根治性切除术。术前辅助化疗: 一经病理证实为直肠腺癌, 血常规、生化无明显异常, 即行一个疗程的静脉化疗, 方案为: 丝裂霉素(MMC) 8 mg/m², 顺铂(CDDP) 60 mg/m²分别溶于20 mL生理盐水中, 第1 d静脉注射。甲酰四氢叶酸钙(leucovorin, LV) 100 mg加入500 mL的50 g/L葡萄糖液中静脉滴注, 结束后10 min, 以5-FU 500 mg/m², 加入500 mL的50 g/L葡萄糖液中静脉持续滴注, 第1-5 d 1次/d。化疗结束后7-10 d行手术治疗。术后辅助化疗: 自术后3 wk, 恢复良好后开始, 共8个疗程, 用时1 a。每疗程用药及剂量同术前辅助化疗, 前6 mo每月1个疗程, 以后每2-3 wk 1次, 再完成2个疗程化疗。化疗毒性反应的评定按世界卫生组织(world health organization, WHO)统一标准。术前辅助化疗前后、术后辅助化疗每疗程开始前和结束时均检查肝肾功能、外周血白细胞计数、血小板计数和心电图。记录其级别最高的毒性反应, 出现3级及以上的毒性反应则进行对症处理, 化疗推迟1-2 wk进行, 若毒性反应持续存在, 则剂量减半。放疗组经病理证实为直肠腺癌, 检查血常规、生化无明显异常, 即在我院放疗科接受放疗。使用西门子M6740直线加速器, 采用前后对穿野和等中心剂量。总剂量40 Gy, 每次剂量为2 Gy, 共20次, 整

个疗程持续4 wk. 放疗结束后休息1-2 wk后手术. 全部患者均作随访. 包括: 术后1 a内, 血常规、肝肾功能每月复查1次, 体格检查、胸片和肝胆B超每3 mo复查1次, 2 a后改为每6 mo复查, CT、纤维结肠镜和核素检查每年1次. 其目的是及时发现盆腔复发及肝、肺、脑、骨、腹腔等处转移. 随访至2002-12-31.

统计学处理 统计软件使用SPSS 10.0版. 生存率资料的单因素分析用Kaplan-Meier法作生存曲线, 以Log-rank法作显著性检验. 影响预后指标的多因素分析采用Cox风险比例模型. 失访病例和非直肠癌死亡者, 按统计要求列为截尾数据处理. 计数资料组间差异作 χ^2 检验. 计量资料组间差异作方差分析.

2 结果

将不同TNM分期合并进行统计分析. 结果表明, 各治疗组保肛手术率单纯手术组为56%, 联合化疗组53%, 术前放疗组79%, 免疫化疗组51%, 术前放疗组的保肛率显著高于其他组($P=0.004$). 至随访结束, 单纯手术组共有9例盆腔复发, 17例远处转移, 18例死亡; 联合化疗组有9例盆腔复发, 12例远处转移, 15例死亡; 放化疗组有4例盆腔复发, 13例远处转移, 12例死亡; 免疫化疗组有8例盆腔复发, 7例远处转移, 11例死亡. 以Kaplan-Meier法计算, 4组的5 a累积盆腔复发率分别为16%, 14%, 6%, 15%; 5 a累积远处转移率分别为30%, 19%, 20%, 13%; 5 a累积总体生存率(OS)分别为68%, 76%, 82%, 80%(图1). 单纯手术组与联合化疗组和免疫化疗组相比术后复发率无显著差异, 而放化疗组显著降低($P=0.026$); 3个综合治疗组与单纯手术组相比, 远处转移率都有显著降低, 而免疫化疗组为最低($P=0.011$). 在5 a总生存率方面, 与单纯手术组相比, 联合化疗组患者有提高的趋势, 但缺乏统计学意义($P=0.078$), 放、化疗组和免疫化疗组的总生存率均有显著提高($P=0.040$; $P=0.015$).

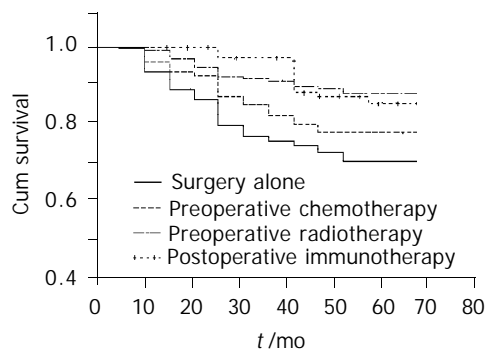


图1 不同治疗组直肠癌的累积总生存率.

应用多元回归的Cox风险比例模型分析影响直肠癌生存时间的因素, 结果显示pTNM分期和不同治疗模式是独立的预后相关因子(表1). 治疗模式的危险度值[$\text{Exp}(\beta) = 0.179$]远小于1, 是一个强保护因素, 有增加

生存时间的机会, 而pTNM分期的危险度值[$\text{Exp}(\beta) = 2.648$]大于1, 是一个危险因素, 是影响生存时间的重要因素.

表1 影响直肠癌生存率的多因素分析结果

变量	回归系数	回归系数标准误(mean \pm SD)	P值	危险度值Exp(β)
年龄	0.015	0.006	0.064	1.014
性别	0.154	0.341	0.625	1.166
肿瘤部位	0.324	0.192	0.093	1.382
pTNM分期	0.568	0.340	0.000	2.648
治疗模式	-1.759	0.502	0.008	0.179

3 讨论

如何提高II, III期直肠癌的治疗效果, 是广大临床工作者需要重视的课题. 美国的NSABP RO-1方案, 加用放疗与不加用放疗直肠癌的局部复发率分别为16%与25%($P=0.06$). GITSG和NCCTG79-47-51分别采用术后放疗与6个疗程5-Fu相结合的辅助治疗, 结果发现联合治疗组的生存率有改善, 分别为55%对43%($P=0.005$)与58%对48%($P=0.25$), 而且局部复发率仅为联合治疗组的一半. 根据这些资料NCI 1990年提出放、化疗联合对直肠癌是最佳治疗^[8-9]. 目前术前放疗的剂量与效果各家报道不一, 尚有争议^[10-12]. 我们使用2Gy \times 20次的常规疗程术前放疗加术后化疗来观察其疗效, 对单纯手术、术前放疗加术后化疗、术前加术后化疗与术后免疫化疗进行了对比, 观察了pTNM II期和III期直肠癌的治疗效果. 结果表明, 放、化疗组较其他治疗模式显著提高了保肛手术率. 与单纯手术相比, 显著降低复发率(6%对16%, $P=0.026$), 而术前化疗和免疫化疗则对预防局部复发无显著效果.

我们采用BRM中的一类效应细胞-CD₃单抗激活的淋巴活化杀伤细胞(CD₃AK)进行过继性免疫治疗, 纠正患者细胞免疫功能的低下, 在体内发挥抗肿瘤作用, 达到抗肿瘤的目的. 对远处转移的效果方面, 与单纯手术组相比, 以免疫化疗组最低. 在pTNM III期患者中, 免疫化疗组的5 a总生存率有显著提高($P=0.012$), 表明生物调节治疗与化疗相结合在中晚期患者能提高治疗效果. Cox模型可以同时综合考虑多个因素的作用, 排除混杂因子的干扰, 通过数学模型来定量研究患者的预后, 在肿瘤学研究中得到广泛应用. 我们应用Cox风险比例模型对影响直肠癌生存率的指标作多因素分析. 结果显示, 不同综合治疗模式、pTNM分期为独立的预后判断指标. 治疗模式的危险度Exp(β)远小于1, 表明该变量对患者有强的保护作用, 而分期的危险度远大于1, 表明该变量是影响生存时间的重要因素, 分期越晚预后越差. 直肠癌手术联合放、化疗组的局部复发率显著低于单纯手术组; 远处转移率则放化疗组和免疫化疗组均显著低于单纯手术组; 放化疗组和免疫化疗组总生存率显著提高, 联合化疗组提高不明显.

这表明,手术加辅助放、化疗或免疫化疗的总体治疗模式效果优于单纯手术.对于中晚期直肠癌,除了积极进行手术治疗外,术前放疗加术后化疗可显著降低复发率,提高5a生存率,术后化疗加免疫化疗则显著降低转移率,提高生存率.说明不同的治疗模式产生的治疗效果不完全相同.对每1例直肠癌如何选择正确的治疗模式,应根据患者的具体情况来决定,要将各种治疗方法有机地结合起来,发挥各自的特长,建立有效的综合治疗措施,是提高直肠癌总体治疗效果的关键.

4 参考文献

- 1 莫善兢,刘瑛,许立功.大肠癌.见:汤钊猷.现代肿瘤学.上海.上海医科大学出版社,2000:776
- 2 顾晋.大肠癌的诊治进展.中国实用外科杂志 2002;22:371-374
- 3 郁宝铭.重视直肠癌的综合治疗.外科理论与实践 2003;8:173-174
- 4 曹卫国,车锦凤,赵胜光,陈石磊,许赭,金治宁.直肠癌术后局部复发综合治疗的疗效分析.外科理论与实践 2003;8:187-189
- 5 Moozar KL, Wong CS, Couture J. Anorectal malignant melanoma: treatment with surgery or radiation therapy, or both. *Can J Surg* 2003;46:345-349
- 6 刘福坤,许哲,祁晓平,李国立,黎介寿.结直肠癌术后复发与生存因素分析.医学研究生学报 2000;13:298-300
- 7 Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, Paty PB, Wong WD, Larson SM, Cohen AM, Guillem JG. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236:75-81
- 8 Wolmark N, Colangelo L, Wieand S. National surgical adjuvant breast project trials in colon cancer. *Semin Oncol* 2001;28 (1 Suppl 1):9-13
- 9 Paty PB, Cohen AM. The role of surgery and chemoradiation therapy for cancer of the rectum. *Curr Probl Cancer* 1999;23: 233-249
- 10 Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, McGrath K, Lee C, Anscher MS, Clary B, Mantyh C, Pappas TN, Ludwig K, Seigler HF, Tyler DS. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001;233: 778-785
- 11 Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R. Adjuvant vs. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 2003;5:406-415
- 12 Tjandra JJ, Reading DM, McLachlan SA, Gunn IF, Green MD, McLaughlin SJ, Millar JL, Pedersen JS. Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1113-1122

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

乙肝肝硬化患者血清 IFN- γ 及相关因子水平与肝脏炎症活动的关系

唐洁婷,房静远,顾伟齐

唐洁婷,房静远,顾伟齐,上海第二医科大学附属仁济医院,上海市消化疾病研究所 上海市 200001
项目负责人:房静远,200001,上海市山东中路145号,上海第二医科大学附属仁济医院,上海市消化疾病研究所. jingyuanfang@yahoo.com
电话:021-63200874 传真:021-63266027
收稿日期:2003-09-15 接受日期:2003-10-27

摘要

目的:探讨乙肝肝硬化患者血清中 IFN- γ 、IL-2 及 sIL-2R 的水平与肝脏炎症活动的关系.

方法:应用双抗体夹心ELISA方法测定43例乙肝肝硬化患者(其中静止性肝硬化23例;活动性肝硬化20例)及19例正常人血清 IFN- γ 、IL-2 及 sIL-2R 水平;并分析其与肝脏炎症情况的关系.

结果:活动性肝硬化患者血清 IFN- γ 、IL-2 及 sIL-2R 浓度均明显高于静止性肝硬化组及正常对照组(35.881 ± 9.032 vs 23.619 ± 8.183 and 21.213 ± 5.876 , 11.989 ± 7.232 vs 6.003 ± 2.174 and 5.404 ± 2.161 , 848.656 ± 368.105 vs 380.571 ± 290.107 and 94.917 ± 83.672 ; $P < 0.01$),肝硬化患者血清 IFN- γ 与 ALT、IL-2 与 SB、sIL-2R 与 ALT、SB 有相关性,且 IFN- γ 与 IL-2 呈正相关.

结论:IFN- γ 及相关因子在肝硬化免疫病理中起重要作用,且与肝脏炎症活动密切相关,肝组织损伤可能是IFN- γ 及相关因子活性增加的原因.

唐洁婷,房静远,顾伟齐.乙肝肝硬化患者血清 IFN- γ 及相关因子水平与肝脏炎症活动的关系.世界华人消化杂志 2004;12(4):1002-1004

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1002.asp>

0 引言

以往的研究已证明,乙型肝炎的发生并不是由乙肝病毒直接侵袭肝脏细胞所引起,而是与病毒抗原和机体免疫系统相互作用有关,而 CD4+TH 细胞在细胞免疫和体液免疫应答过程中有着重要的辅助作用.根据产生的细胞因子不同,CD4+T 细胞又可分为 TH1、TH2 亚群,其中 TH1 细胞以产生 IFN- γ 、IL-2 及 TNF- β 为特征.研究表明,TH1 型免疫反应与感染的免疫性和防御性有关.乙肝病情演变后期进入肝硬化阶段后,其免疫功能的紊乱、肝相关细胞因子表达与肝损伤的关系目前资料尚少,我们对43例乙肝肝硬化患者及19例正常人血清 IFN- γ 、IL-2 及 sIL-2R 进行检测,并探讨