

术前放疗与直肠癌术后局部复发的临床观察

郑权, 张刚庆, 王红兵, 高鹏, 卿三华

■背景资料

直肠癌在我国呈上升趋势。直肠癌的首选治疗方法为手术切除, 但局部复发和转移是影响直肠癌术后生存的主要因素。直肠癌术前放疗的效果仍存在争议, 一些研究者认为术前放疗没有必要, 只会增加并发症率和死亡率; 一些研究者认为, 术前放疗作为直肠癌综合治疗的一部分, 有助于降低术后局部复发和提高术后生存率, 能通过减少直肠癌局部复发而改善患者的生存质量。

■研究前沿

直肠癌术后局部复发除与肿瘤本身病理类型、肿瘤细胞分化程度、肿瘤大小、部位、淋巴结转移、分期及手术过程中的操作等主要因素有关外, 还与术前、术后的处理密切相关。针对不同情况下的直肠癌, 放射治疗的作用、是术前还是术后放疗, 以及如果术前放疗, 其放疗剂量和放疗结束后间隔多长时间进行手术等, 目前尚无定论, 是一个长期争论的问题。

郑权, 南方医科大学分校外科教研室 广东省广州市 510317
张刚庆, 王红兵, 高鹏, 广州中山大学 广东省第二人民医院
博士后科研基地普外科 广东省广州市 510317
卿三华, 广州南方医科大学南方医院普外科 广东省广州市 510317

郑权, 2002年中国人民解放军第一军医大学硕士研究生毕业, 广州南方医科大学分校外科教研室讲师, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤和乳腺肿瘤的诊治。

通讯作者: 张刚庆, 510317, 广东省广州市石榴岗路1号, 广东省第二人民医院普外科. zhangggq@hotmail.com

电话: 020-89168084 传真: 020-89168084

收稿日期: 2007-03-11 修回日期: 2007-04-21

Clinical observation of postoperative local recurrence in rectal carcinoma treated with preoperative radiotherapy

Quan Zheng, Gang-Qing Zhang, Hong-Bing Wang, Peng Gao, San-Hua Qing

Quan Zheng, Department of Surgery, Branch School of Southern Medical University, Guangzhou 510317, Guangdong Province, China

Hong-Bing Wang, Gang-Qing Zhang, Peng Gao, Department of General Surgery, the Second people's Hospital of Guangdong Provincial Postdoctoral Workstation of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510317, Guangdong Province, China

San-Hua Qing, Department of General Surgery, Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangzhou 510317, Guangdong Province, China

Correspondence to: Gang-Qing Zhang, Department of General Surgery, the Second People's Hospital of Guangdong Province Postdoctoral Workstation of Sun Yat-Sen University, 1 Shiliugang Road, Guangzhou 510317, Guangdong Province, China. fch58520@sina.com

Received: 2007-03-11 Revised: 2007-04-21

Abstract

AIM: To explore the relationship between preoperative radiotherapy in rectal carcinoma and postoperative local recurrence.

METHODS: Patients with rectal carcinoma ($n = 762$) treated with surgery, with or without preoperative radiotherapy, were followed-up and analyzed retrospectively for postoperative local recurrence and survival rate.

RESULTS: There were 142 (18.6%) patients with postoperative local recurrence. Among these,

123 (20.9%) were not treated with preoperative radiotherapy and 19 (11.0%) were treated. There was a significantly larger difference between them ($P < 0.05$). The 5 years survival rate was 48.1% in patients not treated with preoperative radiotherapy and 58.4% in those who were treated. Further, there was a significantly larger difference between them ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma can reduce local recurrence, and increase 5 year survival rate.

Key Words: Preoperative radiotherapy; Rectal carcinoma; Postoperative local recurrence

Zheng Q, Zhang GQ, Wang HB, Gao P, Qing SH. Clinical observation of postoperative local recurrence in rectal carcinoma treated with preoperative radiotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(21): 2322-2325

摘要

目的: 探讨直肠癌术前放疗与术后局部复发的关系。

方法: 直肠癌患者男536例, 女226例, 年龄21-73(平均48)岁; 病理分型: 高分化腺癌320例(42.0%), 中分化腺癌195例(25.6%), 黏液腺癌84例(11.0%), 乳头状腺癌40例(5.2%), 低分化腺癌50例(6.6%), 未分化癌34例(4.5%), 腺鳞癌18例(2.4%), 印戒细胞癌21例(2.7%)。分期: Dukes A期115例, B期399例, C期210例, D期38例。762例行手术($n = 589$)或手术加术前放疗($n = 173$)治疗。随访(58-143 mo), 了解术前放疗与预后的关系。

结果: 在762例中, 术后局部复发142例(18.6%)。其中术前放疗者173例中, 术后局部复发19例(11.0%), 术前未进行放疗的589例中, 局部复发123例(20.9%), 两者比较有统计学意义($P < 0.05$)。术前未进行放疗的5 a生存率48.1%, 手术前施行放疗的5 a生存率58.4%, 两者比较有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 直肠癌术前放疗可以降低术后局部复

发率, 提高5 a生存率.

关键词: 术前放疗; 直肠癌; 术后局部复发

郑权, 张刚庆, 王红兵, 高鹏, [卿三华]. 术前放疗与直肠癌术后局部复发的临床观察. 世界华人消化杂志 2007;15(21):2322-2325

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2322.asp>

0 引言

直肠癌在我国呈上升趋势, 占结直肠癌总数的70%^[1]. 直肠癌的首选治疗方法为手术切除, 但局部复发和转移是影响直肠癌术后生存的主要因素. 术前放疗作为直肠癌综合治疗的一部分, 有助于降低术后局部复发和提高术后生存率^[2-3]. 我们1990-2002年进行的直肠癌手术762例, 作一回顾性分析以了解术前放疗对直肠癌术后局部复发和术后生存的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 我院于1990/2002年收治术后病理证实资料齐全的直肠癌患者762例, 男536例, 女226例, 年龄21-73(平均48)岁. Duckes A期115例, B期399例, C期210例, D期38例. 高分化腺癌320例(42.0%), 中分化腺癌195例(25.6%), 黏液腺癌84例(11.0%), 乳头状腺癌40例(5.2%), 低分化腺癌50例(6.6%), 未分化癌34例(4.5%), 腺鳞癌18例(2.4%), 印戒细胞癌21例(2.7%).

1.2 方法 所有患者均施行手术治疗. 其中单独施行Dixon手术者349例, Mailes手术者222例, 局部切除者18例; 行手术加术前行放疗治疗173例. 术前放疗采用CLINAC4/6X型直线加速器进行前后双野照射, 短程高剂量放疗(5 Gy×5次). 照射范围包括直肠原发病灶及盆腔内淋巴引流区, 不遗漏骶前区和会阴部, 照射野上界在第5腰椎下缘, 两侧超出真骨盆缘1.5 cm, 下界达肛缘. 放疗结束后5 d-7 d内行相应手术. 术后所有患者均常规应用5-FU静脉化疗, 1疗程6 g-8 g, 共用6-8个疗程.

统计学处理 采用Kaplan-Meier法计算生存率和局部复发率, 显著性差异差异Logrank检验和 χ^2 检验.

2 结果

随访期58-143, 中位(81) mo. 复发142例, 复发时间4 mo-41 mo, 其中1 a以内复发者45例. 单纯手术者与术前放疗1疗程后再手术者, 其术后局部

复发率和5 a生存率相比, $P<0.05$, 差异有显著性意义(表1). 肿瘤局部复发与肿瘤细胞学类型有关(表2). 与Dukes 分期也有关(表3). 复发部位: 吻合口76例, 淋巴结24 例, 会阴部30例, 吻合口周围16例, 切口8例.

3 讨论

直肠癌在我国呈上升趋势, 占结直肠癌总数的70%^[4-5]. 局部复发和转移是影响直肠癌术后生存的主要因素. 特别是局部复发, 约80%的患者死于局部复发而无远处转移. 有报道直肠癌术后局部复发率为15.7%, 其中腹会阴联合切除术(APR)复发率16.9%; 保留肛门低位前切除术(LAR)复发率14.3%^[6-10]. 尽管在采用直肠系膜全切除(TME)后, 局部复发率虽有下降, 但文献报道直肠癌TME后局部复发率仍在12.7%-31%^[5,8], 可见预防直肠癌根治手术的局部复发, 是临床一大难题, 对提高直肠癌的生存率有重要的临床意义.

直肠癌术后局部复发除与肿瘤本身病理类型、肿瘤细胞分化程度、肿瘤大小、部位、淋巴结转移、分期及手术过程中的操作等主要因素有关外, 还与术前、术后的处理密切相关^[9-15]. 荷兰大肠癌学组报道1861例直肠癌全系膜切除根治术的患者中924例加术前放疗, 937例不加放疗, 加放疗组局部复发率明显降低. Minsky *et al*^[3]报道30例低位直肠癌距肛缘1.5 cm-6.0 cm, 原均拟行Miles术, 后经术前放疗后83%完成了低位前切除结肠肛管吻合术. 可见, 直肠癌在术前或术后配合放射治疗能起到降低局部复发率的作用, 合理配合放射治疗是减少直肠癌术后复发的重要措施. 但究竟是术前还是术后放疗, 这是一个长期争论的问题^[16-18]. 有学者认为, 术前放疗优于术后放疗, 其原因是经过手术创伤后局部组织的血供受到了破坏, 在供血减少和血氧降低的条件下, 亚氮含量降低, 组织对射线的敏感性是降低的, 直接影响了放疗的疗效; 其次, 术前放射可使肿瘤缩小, 病变降期(down-staging), 从而提高肿瘤切除率和保肛成功率; 再次, 术前放疗可以避免术后直肠被切除, 有更多小肠和正常组织进入盆腔接受照射, 在肿瘤细胞尚未被杀死前, 大量血供良好的正常组织和小肠都受到了严重的伤害, 放射性直肠炎、吻合口狭窄、肠功能障碍等并发症的机率也大, 患者难以忍受, 无法完成或达到所需杀死全部残留肿瘤细胞的剂量^[19-20]. 术前放疗可使骶筋膜

■ 相关报道

Glimelius *et al*对直肠癌术前放疗+TME根治术25351例进行综合分析, 并与1996年的1504例进行比较, 结果局部复发率由28%降至10%-15%, 由此认为术前放疗能明显改善局控率, 可减少局部复发, 提高了手术切除率和保肛率, 改善了患者的生活质量, 还有望提高生存率.

■应用要点

术前放疗的剂量以及结束后间隔多长时间进行手术目前尚无定论。近年来国内国外多采用短时单次大剂量术前放疗(4-5 Gy × 5次), 放疗结束1 wk内手术。本研究中放疗组采用短时单次大剂量术前放疗(4-5 Gy × 5次), 放疗结束1 wk内手术, 效果明显, 提示术前放疗在低位直肠癌术后局部复发的预防和生存率的提高中有积极而重要的意义, 值得临床上进一步推广。

表 1 直肠癌患者手术方式及术前放疗结果 $n(\%)$

术式	术前未放疗			术前放疗		
	n	局部复发	5 a生存率	n	局部复发	5 a生存率
局部切除	18	3(16.7)	11(61.1)	5	1(20.0)	3(60.0)
Dixon术	349	57(16.3)	178(51.0)	103	7(6.8) ^a	62(60.2) ^a
Miles术	222	65(29.3)	94(42.3)	65	11(16.9) ^a	36(55.4) ^a
合计	589	123(20.9)	283(48.1)	173	19(11) ^a	101(58.4) ^a

^a $P < 0.05$ vs 术前未放疗。

表 2 直肠癌细胞学类型术前放疗与局部复发的关系 n/n

细胞学类型	n	术前未放疗	术前放疗	总(%)
高分化腺癌	296	3/296	0/296	3/296
中分化腺癌	194	13/194	0/194 ^a	13/194
低分化腺癌	55	20/55	4/55 ^a	24/55
未分化癌	37	22/37	4/37 ^a	26/37
乳头状腺癌	44	0/44	0/44	0/44
腺癌	19	0/19	0/19	0/19
印戒细胞癌	25	7/25	2/25 ^a	9/25
黏液腺癌	92	58/92	9/92 ^a	67/92
合计	762	123/762	19/762	142/762

^a $P < 0.05$ vs 术前未放疗。

表 3 直肠癌Dukes分期与肿瘤复发的关系 n

分期	n	术前未放疗	术前放疗
A	115	89	1/89
B	399	308	51/308
C	210	163	61/163
D	38	29	10/29
合计	762	589	123/589

^a $P < 0.05$ vs 术前未放疗。

纤维化而增厚, 对骶前血管保护作用加强, 术中损伤骶前静脉机会减少, 提高手术安全性。本研究表明, 术前放疗, 在早期直肠癌(Dukes A期), 行局部切除的病例中, 其局部复发和5 a生存率上, 与同期术前不进行放疗和术后进行放疗相比, 两者无明显差异; 但在行Dixon术和Miles术的病例(Dukes B-D期)中, 术前放疗可以降低术后局部复发和提高5 a生存率, 与同期术前不进行放疗相比, 两者的差异具有统计学意义; 从直肠癌细胞学类型分析表明, 无论是高分化腺癌还是黏液腺癌, 术前放疗均可以降低术后局部复发和提高术后5 a生存率, 可见, 术前放疗可以明显降低直肠癌术后局部复发。

术前放疗的剂量以及结束后间隔多长时间进行手术目前尚无定论。有临床研究证实, 术前5次短疗程放疗对估计可以切除的直肠癌具有明显的辅助治疗效果^[21-24]。近年来国内国外多采用短时单次大剂量术前放疗(4-5 Gy × 5次), 放疗结束1 wk内手术。本研究中放疗组采用短时单次大剂量术前放疗(4-5 Gy × 5次), 放疗结束1 wk内手术, 术后5 a生存率达58.4%, 较术前未进行放疗的48.1%有明显提高, 其局部复发率由未进行放疗的20.9%下降到11%, 效果明显, 提示术前放疗在低位直肠癌术后局部复发的预防和生存率的提高中有积极而重要的意义, 值得临床上进一步推广。

4 参考文献

- Li M, Gu J. Changing patterns of colorectal cancer in China over a period of 20 years. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4685-4688
- 郁宝铭. 结直肠癌治疗的新概念——综合治疗的发展和展望. *外科理论与实践* 2003; 8: 261-264
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 553-559
- Minsky BD. Sphincter preservation in rectal cancer. Preoperative radiation therapy followed by low anterior resection with coloanal anastomosis. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 30-35
- 郁宝铭, 吴唯勤. 新辅助化放疗与TME联合治疗局部进展期低位直肠癌. *中国实用外科杂志* 2005; 25: 270-272
- Spiliotis J, Datsis A. The surgical approach to locally recurrent rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1: s33-35
- Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 447-454
- Wells BJ, Stotland P, Ko MA, Al-Sukhni W, Wunder J, Ferguson P, Lipa J, Last L, Smith AJ, Swallow CJ. Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 390-395
- 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*

- 志 2004; 12: 1000-1002
- 10 罗琪, 张颂恩, 魏黎煜. 新辅助放疗在局部进展期低位直肠癌保留肛门括约肌的作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2247-2250
- 11 Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CA. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6199-6206
- 12 Rodel F, Hoffmann J, Distel L, Herrmann M, Noisternig T, Papadopoulos T, Sauer R, Rodel C. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 4881-4887
- 13 Alves A, Panis Y, Mathieu P, Kwiatkowski F, Slim K, Mantion G. Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 509-514
- 14 Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123
- 15 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646
- 16 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987
- 17 Ichikawa D, Yamaguchi T, Yoshioka Y, Sawai K, Takahashi T. Prognostic evaluation of preoperative combined treatment for advanced cancer in the lower rectum with radiation, intraluminal hyperthermia, and 5-fluorouracil suppository. *Am J Surg* 1996; 171: 346-350
- 18 苏琪, 吴硕东, 袁正伟, 王伟, 殷红专, 韩霞, 刘恩卿. 直肠癌保肛手术后肛门功能障碍的生物反馈治疗. 世界华人消化杂志 2005; 13: 419-423
- 19 Hosseinalikhani M, Smedh K, Kraaz W. Is the circumferential resection margin a predictor of local recurrence after preoperative radiotherapy and optimal surgery for rectal carcinoma? *Colorectal Dis* 2007
- 20 Lorchel F, Peignaux K, Crehange G, Bosset M, Puyraveau M, Mercier M, Bosset JF, Maingon P. Preoperative radiotherapy in elderly patients with rectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 436-441
- 21 Cambray i Amenos M, Navarro Garcia M, Marti Rague J, Pareja Fernandez L, Pera Fabregas J. Preoperative radio-chemotherapy (RT-CT) in rectal cancer. Prospective study with postoperative RT-CT control group. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 183-191
- 22 Lay GC, Caraul B, Dessi M, Orru S, Murtas R, Deidda MA, Farigu R, Farci D, Maxia L, Casula G, Amichetti M. Phase II study of preoperative irradiation and chemotherapy with capecitabine in patients with locally advanced rectal carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2007; 26: 61-70
- 23 de Heer P, Gosens MJ, de Bruin EC, Dekker-Ensink NG, Putter H, Marijnen CA, van den Brule AJ, van Krieken JH, Rutten HJ, Kuppen PJ, van de Velde CJ. Cyclooxygenase 2 expression in rectal cancer is of prognostic significance in patients receiving preoperative radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2955-2960
- 24 Klenova A, Georgiev R, Kurtev P, Kurteva G. Short versus conventional preoperative radiotherapy of rectal cancer: indications. *J BUON* 2007; 12: 227-232

■同行评价

本文论证了直肠癌术前放疗可以降低术后局部复发率, 提高5 a生存率, 研究手段先进, 目的明确, 数据可信, 对临床有很大的实用价值。

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志在线办公系统

本刊讯 自2005-12-15起, 世界华人消化杂志正式开通了在线办公系统(<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流. 凡在在线办公系统注册的用户, 将可获得世界华人消化杂志最新出版消息.