

## II、III期直肠癌根治术后放疗同步希罗达化疗的疗效

陆忠华, 王建华, 许锡元, 周 健

陆忠华, 王建华, 许锡元, 周健, 苏州大学附属常州肿瘤医院放疗科 江苏省常州市 213002

作者贡献分布: 陆忠华与王建华对此文所作贡献均等; 此课题由陆忠华与王建华设计; 研究过程由陆忠华、王建华、许锡元及周健操作完成; 数据分析和论文写作由陆忠华完成。

通讯作者: 陆忠华, 副主任医师, 213002, 江苏省常州市, 苏州大学附属常州肿瘤医院放疗科. luzhonghua8687@163.com

收稿日期: 2009-08-17 修回日期: 2009-09-23

接受日期: 2009-10-12 在线出版日期: 2009-11-18

### Efficacy of postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy with Xeloda for stage II/III rectal cancer

Zhong-Hua Lu, Jian-Hua Wang, Xi-Yuan Xu, Jian Zhou

Zhong-Hua Lu, Jian-Hua Wang, Xi-Yuan Xu, Jian Zhou, Department of Radiation Oncology, Changzhou Tumor Hospital, Soochow University, Changzhou 213002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhong-Hua Lu, Department of Radiation Oncology, Changzhou Tumor Hospital, Soochow University, Changzhou 213002, Jiangsu Province, China. luzhonghua8687@163.com

Received: 2009-08-17 Revised: 2009-09-23

Accepted: 2009-10-12 Published online: 2009-11-18

### Abstract

**AIM:** To retrospectively analyze the efficacy of postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy with Xeloda for stage II/III rectal cancer.

**METHODS:** A total of 103 rectal cancer patients who underwent radical surgery from January 2001 to December 2004 at our hospital were included in the study. These patients were divided into three groups: patients undergoing radical resection alone (surgical treatment group, ST;  $n = 23$ ), those undergoing concurrent radiochemotherapy after radical resection (postoperative concurrent radiochemotherapy group, PCR;  $n = 32$ ), and those undergoing sequential radiochemotherapy after radical resection (postoperative sequential radiochemotherapy group, PSR;  $n = 48$ ). Two weeks after surgery, patients in the PCR group received radiotherapy consisting of DT 46-50 Gy in 23-25 fractionations over 4.6-5 weeks, concurrent with 4-6 cycles of chemother-

apy [each cycle consisting of 14 days of Xeloda ( $800 \text{ mg/m}^2$ , bid) followed by seven days off], while those in the PSR group received the same radiotherapy as the PCR group, followed by 4-6 cycles of chemotherapy [each cycle consisting of 14 days of oxaliplatin ( $130 \text{ mg/m}^2$ , qd) and capecitabine ( $500 \text{ mg/m}^2$ , bid) followed by seven days off].

**RESULTS:** The 5-year survival rate in the PCR group was significantly higher than that in the ST group ( $62.5\% \text{ vs } 22.5\%$ ;  $P = 0.024$ ), but comparable with that in the PSR group ( $62.5\% \text{ vs } 54.2\%$ ;  $P = 0.077$ ). The local recurrence rate was significantly lower in the PCR group than in the PSR group and ST group ( $6.25\% \text{ vs } 31.25\% \text{ and } 39.13\%$ ;  $P = 0.007 \text{ and } 0.008$ , respectively). No significant difference was noted in the local recurrence rate between the PSR group and ST group ( $P = 0.511$ ). No significant difference was also noted in the incidence of grade 3/4 side effects between the PCR group and PSR group.

**CONCLUSION:** Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy with Xeloda is superior to radical resection alone in decreasing the local recurrence rate and improving the 5-year survival rate in stage II/III rectal cancer patients, and does not increase the incidence of side effects compared with sequential radiochemotherapy.

**Key Words:** Rectal cancer; Radiotherapy; Xeloda; Concurrent treatment

Lu ZH, Wang JH, Xu XY, Zhou J. Efficacy of postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy with Xeloda for stage II/III rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(32): 3351-3354

### 摘要

**目的:** 回顾性分析 II、III 期直肠癌患者术后放疗同步联合希罗达化疗的疗效。

**方法:** 2000-01/2004-12 收治直肠癌根治患者 103 例。按治疗方法分为 3 组。(1) 单纯手术组 ( $n = 23$ ), 行 Mile's 或 Dixon 式根治术; (2) 术后同

### ■背景资料

近年来放疗化疗的综合治疗越来越多运用到直肠癌的术后辅助治疗中, 术后的综合治疗有可能降低肿瘤局部复发率和提高生存率。

### ■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

## ■应用要点

本研究显示放疗联合希罗达同步治疗Ⅱ、Ⅲ期直肠癌术后患者可显著降低肿瘤局部复发率, 优于序贯放化疗和单纯手术, 且不良反应与序贯放化疗相比并未增加, 值得推广应用。

步放化疗组( $n = 32$ ), 患者先行Mile's或Dixon式根治术, 术后2 wk开始放疗, 每4.6-5 wk DT 46-50 Gy/23-25次; 放疗第1天起同时行化疗, 希罗达1600 mg/( $m^2 \cdot d$ ), 每天2次, 第1-14天, 每3 wk重复1个疗程, 共4-6个疗程; (3)术后序贯放化疗组( $n = 48$ ), 手术及放疗方法同上, 化疗结束后给予放疗。奥沙利铂130 mg/( $m^2 \cdot d$ ), 每天1次, 第1-14天; 希罗达1000 mg/( $m^2 \cdot d$ ), 每天2次, 第1-14天, 每3 wk重复1个疗程, 共4-6个疗程。

**结果:** 术后同步放化疗组5年生存率为62.5%, 高于单纯手术组的52.2%( $P = 0.024$ ), 但与序贯放化疗组(54.2%)相似( $P = 0.077$ ); 同步放化疗组局部复发率为6.25%, 明显低于序贯放化疗组的31.25%( $P = 0.007$ )及单纯手术组(39.13%,  $P = 0.008$ ); 序贯放化疗组的局部复发率低于单纯手术组, 但无明显差异( $P = 0.511$ )。同步放化疗组的3/4度不良反应与序贯放化疗组相比无差异。

**结论:** 放疗联合希罗达同步治疗Ⅱ、Ⅲ期直肠癌术后患者可显著降低肿瘤局部复发率, 5年生存率高于单纯手术, 不良反应与序贯放化疗相比并未增加。

**关键词:** 直肠癌; 放射治疗; 希罗达; 同步治疗

陆忠华, 王建华, 许锡元, 周健. Ⅱ、Ⅲ期直肠癌根治术后放疗同步希罗达化疗的疗效. 世界华人消化杂志 2009; 17(32): 3351-3354

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3351.asp>

## 0 引言

直肠癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 占大肠癌的60%-80%。手术是直肠癌的首要治愈手段, 而Ⅱ、Ⅲ期直肠癌患者手术治疗失败的原因主要为局部复发, 对此类病例行术后放化疗可以减少局部复发, 现已成为标准治疗方法。本研究对2000-01/2004-12收治的接受术后希罗达同步放化疗Ⅱ、Ⅲ期直肠癌患者的疗效进行回顾性分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2000-01/2004-12我院收治直肠癌患者103例, 均有病理证实, 按治疗方法分为3组。同步放化疗组、序贯放化疗组和单纯手术组。同步放化疗组32例, 其中男24例, 女8例, 中位年龄62岁。病理类型: 腺癌6例, 黏液腺癌18例, 印戒细胞癌8例; 分化程度: 高分化6例, 中分化15例,

低分化11例; 临床分期: Ⅱ期11例, Ⅲ期21例; 手术方式: Mile's术15例, Dixon术17例。序贯放化疗组48例, 其中男33例, 女15例, 中位年龄66岁。病理类型: 腺癌16例, 黏液腺癌18例, 印戒细胞癌14例; 分化程度: 高分化11例, 中分化23例, 低分化14例; 临床分期: Ⅱ期20例, Ⅲ期28例; 手术方式: Mile's术25例, Dixon术23例。单纯手术组23例, 其中男17例, 女6例, 中位年龄67岁。病理类型: 腺癌3例, 黏液腺癌13例, 印戒细胞癌7例; 分化程度: 高分化5例, 中分化10例, 低分化8例; 临床分期: Ⅱ期10例, Ⅲ期13例; 手术方式: Mile's术12例, Dixon术11例。三组临床资料相比无差异( $P > 0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 放疗:** 常规采用三野等中心放疗。患者体模固定俯卧于模拟机上, 双手置于颞下, 在模拟机透视下定位, 上界在第5腰椎椎体下缘水平, 下界依肿瘤的下界水平而定。如为Dixon保肛手术后则下界在闭孔下缘, 如为Mile's术后则下界在原肛门口水平, 二侧界为直骨盆缘外1 cm, 二侧野上、下界同上, 后界包括髂骨外侧皮质, 前界根据术后盆腔CT片, 包括膀胱后1/3处, 侧野用30度楔形板。以上三野均常规挡铅。三个野的剂量比为2:1:1, 放疗剂量每4.6-5 wk DT 46-50 Gy/23-25次。

**1.2.2 化疗方案:** (1)同步放化疗组: 希罗达1600 mg/( $m^2 \cdot d$ ), 第1-14天, 每天2次, 每3 wk重复1个疗程。化疗在放疗第1天即开始, 放疗完成后继续按原方案化疗, 共4-6个疗程。(2)序贯放化疗组: 奥沙利铂130 mg/( $m^2 \cdot d$ ), 第1-14天, 每天1次; 希罗达1000 mg/( $m^2 \cdot d$ ), 第1-14天, 每天2次, 每3 wk重复1个疗程, 共4-6个疗程, 化疗结束后给予放疗。

**1.2.3 评价标准:** (1)观察希罗达联合放化疗方案总生存率(OS)、局部复发率、远处转移率, 总生存率计算从同步放化疗开始一直到死亡或末次随访; (2)希罗达联合放化疗方案治疗期间急性不良反应, 按照RTOG/EORTC急性放射不良反应评价标准进行评价。

**统计学处理** 患者随访截至2009-03, 随访率100%。数据采用SPSS12.0统计软件分析。Kaplan-Meier法计算生存率, Log-Rank检验差异性, 其余数据为 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

**2.1 3种治疗方法疗效比较** 同步放化疗组、序贯放化疗组和单纯手术组的局部复发分别为2

表 1 3种治疗方法疗效比较

	<i>n</i>	复发 <i>n</i> (%)	远处转移 <i>n</i> (%)	5年总 生存率(%)
同步放化疗组	32	2(6.25)	8(25)	62.5
序贯放化疗组	48	15(31.25)	10(20.83)	54.2
单纯手术组	23	9(39.13)	8(34.78)	52.2
$\chi^2$ 值	—	9.386	1.605	5.120
<i>P</i> 值	—	0.009	0.448	0.024

表 2 术后2种方式放化疗3/4级不良反应比较

	同步放 化疗组 <i>n</i> (%)	序贯放 化疗组 <i>n</i> (%)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
粒细胞减少	2(6.25)	5(10.42)	0.059	0.809
腹泻	6(18.75)	6(12.5)	0.200	0.655
恶心、呕吐	4(12.5)	6(12.5)	0.000	1.000
手足综合征	1(3.13)	3(6.25)	0.011	0.917
感觉神经病变	4(12.5)	7(14.58)	0.000	1.000

## ■同行评价

本文回顾性分析了II、III期直肠癌术后患者的同步放化疗资料,对优化晚期直肠癌的治疗方案及预后评估有临床参考价值。

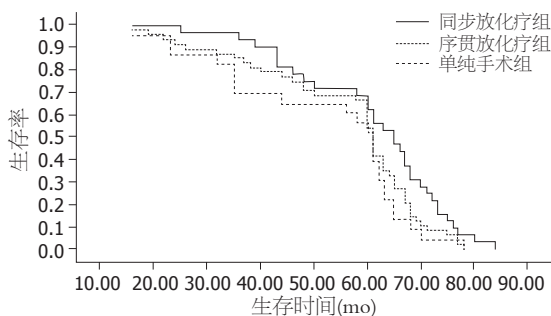


图 1 三种疗法生存曲线。

例、15例和9例;远处转移分别8例、10例和8例。详见表1。

术后同步放化疗组5年生存率为62.5%,高于单纯手术组的52.2%( $P = 0.024$ ),但与序贯放化疗组(54.2%)相似( $P = 0.077$ );同步放化疗组局部复发率为6.25%,明显低于序贯放化疗组的31.25%( $P = 0.007$ )及单纯手术组(39.13%,  $P = 0.008$ );序贯放化疗组的局部复发率低于单纯手术组,但无明显差异( $P = 0.511$ , 图1)。

2.2 放化疗不良反应 主要不良反应有粒细胞减少、腹泻、恶心、呕吐、手足综合征、感觉神经病变,同步放化疗组的3/4度不良反应与序贯放化疗组相比无差异详见表2。

### 3 讨论

手术治疗是目前直肠癌首选治疗方法,但是单纯手术后复发率高,尤其于Dukes B2和C期的患者,复发率高达45%-65%<sup>[1]</sup>。钱立庭 *et al*<sup>[2]</sup>对243例II期和III期直肠癌根治术后放疗治疗的疗效分析中,其术后放疗治疗使局部复发率明显降低,其与单纯手术组的5年累积复发率分别为15.8%和26.8%( $P = 0.043$ ),但术后放疗治疗并不能降低远处转移率,不能延长生存率。Gunderson *et al*<sup>[3]</sup>报道III期患者单纯手术的局部复发率为45%-65%,术后放疗组降为9%-12%;对淋巴结阴性的II期患者单纯手术的局部复发率为

25%-30%,术后放疗组为5%-6%,T分期或T/N分期均可作为独立的预后因素,术后放疗开始得早的患者,其效果将更好,术后放射治疗优点是分期明确,避免了T1-2N0M0及术中探查已有肝转移患者的不必要照射。同时在手术中可以放置银夹,靶区定位较准确且不延长手术时间。但由于手术对血管的破坏,造成亚临床病灶缺氧,降低放射敏感性,影响疗效。

近年来放化疗的综合治疗也越来越多地运用到直肠癌的术后辅助治疗中,术后的综合治疗有可能提高生存率。氟尿嘧啶不仅作为标准的大肠癌的化疗药物具有放射增敏作用,与放疗同期使用能降低远处转移率,进而提高生存率<sup>[4]</sup>。NSABPR-2研究<sup>[5]</sup>初步结果显示同步放化疗可提高生存率和局控率。本组资料显示术后同步放化疗组5年生存率为62.5%,高于单纯手术组的52.2%( $P = 0.024$ ),但与序贯放化疗组(54.2%)相似( $P = 0.077$ );同步放化疗组局部复发率为6.25%,明显低于序贯放化疗组的31.25%( $P = 0.007$ )及单纯手术组(39.13%,  $P = 0.008$ );序贯放化疗组的局部复发率低于单纯手术组,但无明显差异( $P = 0.511$ ),这与序贯放化疗组开始放疗的时间与手术时间间隔较长有关,手术区域周围形成疤痕,造成亚临床病灶缺氧,降低放射敏感性,而使局部复发率下降不明显。因此,术后放疗时间应尽可能早。已有数个前瞻性随机对照研究的结果证实,II期和或III期直肠癌术后同步放化疗的疗效优于单纯手术、术后化疗或术后放疗,显著提高了局部控制率和5年总生存率<sup>[1]</sup>。

希罗达是一种口服氟嘧啶类药物,本身无细胞毒性,但是在肿瘤组织中通过胸腺嘧啶磷酸酶(TP)转化成5-FU<sup>[6]</sup>。5-FU能够插入肿瘤组织DNA链中,干扰其复制或修复,从而高度靶向治疗肿瘤。放疗治疗可上调实验性肿瘤中TP活性,而不上调正常组织中的TP活性。肿瘤组织TP水



平和活性高于正常组织,较5-FU靶向作用好,因此,希罗达+放疗能够协同增敏治疗肿瘤。同时,希罗达还能防治放疗期间肿瘤转移,已经有多家临床试验<sup>[7-8]</sup>证明,希罗达与放射治疗同步治疗的安全性和可行性,希罗达最常见的不良反应为腹泻、手足综合征和轻微的骨髓抑制。本组资料显示同步放化疗组的3/4度不良反应:最常见的不良反应亦为腹泻(18.75%)、恶心、呕吐(12.5%)、粒细胞减少(6.25%),但手足综合征少见(3.13%),与序贯放化疗组相比无差异。且与5-FU持续静脉滴注或静脉推注相比,希罗达口服用药更方便,并可以避免静脉用药所造成的并发症,如感染、静脉血栓以及疼痛。大规模III期临床试验<sup>[7]</sup>已经说明,将希罗达与氟尿嘧啶方案对比治疗大肠癌,希罗达方案耐受性良好,可以在门诊进行。

总之,放疗联合希罗达同步治疗II、III期直肠癌术后患者,既可提高生存率,又可降低局部复发率。不良反应大多经对症处理可耐受,所有病例无治疗相关性死亡。

#### 4 参考文献

- 1 殷蔚伯,谷铣之. 肿瘤放射治疗学. 第3版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 764-774
- 2 钱立庭,宋永文,刘新帆,余子豪,钱图南,李晔雄. II和III期直肠癌根治术后放射治疗的疗效观察. 中华放射肿瘤学杂志 2003; 12: 101-105
- 3 Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, O'Connell MJ, Allmer C, Smalley SR, Martenson JA, Haller DG, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, Macdonald JS, Goldberg RM. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 386-396
- 4 Benson AB 3rd. Therapy for advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 2-11
- 5 Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, Wexler M, Prager D, Cruz AB Jr, Gordon PH, Petrelli NJ, Deutsch M, Mamounas E, Wickerham DL, Fisher ER, Rockette H, Fisher B. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388-396
- 6 Ebi H, Sigeoka Y, Saeki T, Kawada K, Igarashi T, Usubuchi N, Ueda R, Sasaki Y, Minami H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoropyrimidine derivatives, capecitabine and 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR). *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 205-211
- 7 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740
- 8 Souglakos J, Androulakis N, Mavroudis D, Kourousis C, Kakolyris S, Vardakis N, Kalbakis K, Pallis A, Ardavanis A, Varveris C, Georgoulas V. Multicenter dose-finding study of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1284-1287

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang *et al*”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,潘伯荣 *et al*<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。(科学编辑: 李军亮 2009-11-18)