

本文引文格式:黄文鹏,巫佳明,刘桂,等.术前区域动脉化疗联合全身化疗治疗局部晚期
直肠癌的Ⅱ期临床研究[J].右江民族医学院学报,2021,43(1):71-75

【论著与临床报道】

术前区域动脉化疗联合全身化疗治疗 局部晚期直肠癌的Ⅱ期临床研究

黄文鹏,巫佳明,刘桂,黄金球,李万浪

(广西科技大学第二附属医院普通外科,广西 柳州 545006)

摘要:目的 新辅助放化疗是局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准治疗方案,但该方案具有较强毒副作用,本研究评估术前区域动脉化疗联合全身化疗(preoperative regional arterial chemotherapy combined with systemic chemotherapy, PRAC/SC)方案对LARC患者的有效性及安全性。**方法** 34例LARC患者术前应用两周期PRAC/SC治疗,对PRAC/SC无反应者改行新辅助放化疗,3~4周后手术,术后2~4周开始行术后化疗。术后对局部复发的高危患者应用放化疗。**结果** 所有患者术前均完成两个周期的PRAC/SC。3例巨大肿瘤患者术前改行新辅助放化疗。所有患者均行R0切除。29例患者接受术后治疗:4例接受术后放化疗并完成方案治疗,25例接受术后化疗,18例完成术后化疗。术前和术后3级化疗反应发生率分别为11.76%和24.00%,34例患者中有8例(23.52%)出现术后并发症,6例(17.65%)取得病理完全缓解。中位随访期为19个月(8~28个月),2年无病生存率为81.8%,总生存率为91.7%。**结论** PRAC/SC方案对局部进展期直肠癌是可行的和有效的,但对于巨大肿瘤患者,PRAC/SC方案结合新辅助放化疗可能是更有效的方法。

关键词: 直肠肿瘤;新辅助化疗;术前局部动脉化疗;全身化疗;辅助化疗

中图分类号:R735.37

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2021)01-0071-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.015

Phase II clinical study of preoperative regional arterial chemotherapy combined with systemic chemotherapy in the treatment of patients with locally advanced rectal cancer

Huang Wenpeng, Wu Jiaming, Liu Gui, Huang Jinqiu, Li Wanlang

(Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** Neoadjuvant chemoradiotherapy is the standard treatment for locally advanced rectal cancer (LARC), but it has strong toxic and side effects. This study evaluated the efficacy and safety of preoperative regional arterial chemotherapy combined with systemic chemotherapy (PRAC/SC) for patients with LARC. **Methods** Thirty-four patients with LARC received two cycles of PAC/SC treatment before operation, and those who did not respond to PAC/SC were transferred to neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy. They underwent surgery 3~4 weeks later and received postoperative chemotherapy at 2~4 weeks after surgery. Postoperative radiotherapy and chemotherapy was applied to high-risk patients with local recurrence. **Results** All patients completed two cycles of PRAC/SC preoperatively. Three patients with giant tumors underwent preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy. All patients underwent R0 resection. Twenty-nine patients received postoperative treatment: four received postoperative chemoradiotherapy and completed the regimen; 25 received postoperative chemotherapy and 18 completed postoperative chemotherapy. The preoperative

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20180135)

第一作者简介:黄文鹏(1973-),男,博士,副主任医师,研究方向:结直肠外科,E-mail:gxnhwp@126.com

and postoperative level 3 chemotherapy response rates were 11.76% and 24.00%, respectively. Postoperative complications occurred in 8 of 34 cases (23.52%), complete pathological remission in 6 of 34 cases (17.65%). The median follow-up period was 19 months (8~28 months), the 2-year disease-free survival rate was 81.8%, and the overall survival rate was 91.7%. **Conclusion** PRAC/SC regimen is feasible and effective for locally advanced rectal cancer, but for patients with large tumors, the combination of PRAC/SC regimen with neoadjuvant chemoradiotherapy may be a more effective approach.

Key words: rectal tumor; neoadjuvant chemotherapy; preoperative regional arterial chemotherapy; systemic chemotherapy; adjuvant chemotherapy

新辅助放化疗(术前放疗+化疗)联合全直肠系膜切除术是局部进展期直肠癌的标准治疗方法^[1]。尽管新辅助放化疗在肿瘤局部控制方面有好的效果,但术前放疗会增加手术并发症,损害膀胱、肠功能,降低化疗耐受性,增加继发癌的风险^[2-4]。新辅助放化疗还可能导致严重的组织粘连和纤维化,这使得手术和判断肿瘤侵袭程度变得困难^[5]。近来人们进行了一些研究,以评估局部进展期直肠癌中单独应用新辅助化疗而不使用放疗的可行性,并取得满意的效果^[6-9]。

我国结直肠癌治疗指南中指出在术前放化疗不适用的前提下可以选择介入治疗^[10]。术前区域动脉介入化疗在我国广泛应用于胃肠道肿瘤,是一种治疗肿瘤的有效方案,动脉给药可使肿瘤部位的化疗药物浓度达到很高局部浓度,且肿瘤反应远大于静脉给药^[11-12]。目前,术前区域动脉灌注化疗多为单独局部应用而未和全身化疗相结合,术前介入次数,外科手术的间隔时间等仍未确定,对于局部进展期直肠癌,术前区域动脉化疗是否能有效替代放疗,目前较少有该方面的相关研究。

我们设计了术前区域动脉化疗结合全身化疗(PRAC/SC)治疗方案,化疗剂量和疗程根据 FOL-FOX6 方案(奥沙利铂/亚叶酸/5-FU)设计。此方案的目的是避免放疗毒性和缩短新辅助化疗和手术间隔。我们于 2017 年 11 月—2019 年 5 月对 34 例局部进展期直肠癌患者行 PRAC/SC,现评价其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为非随机、单中心前瞻性研究。经广西科技大学第二附属医院伦理委员会批准,所有患者在入组前均提供书面知情同意书。患者入选标准:①组织学确诊的直肠腺癌;②T3-T4 或区域淋巴结阳性;③位于肛缘 12 cm 范围内的肿瘤;④既往无骨盆化疗或放疗;⑤正常血液、心脏、肝和肾功能。排除标准:①肠梗阻需急诊手术治疗;②复发性肿瘤;③不能耐受放疗或化疗。

1.2 治疗方法 患者术前行两周期 PRAC/SC,化疗周期为 2 周 1 次,对 PRAC/SC 无反应者术前改行新辅助放化疗,3~4 周后手术,术后 3 周应用 XELOX

化疗方案[第 1 天静滴奥沙利铂 130 mg/m²,口服卡培他滨(希罗达)850~1000 mg/m²,每天 2 次,连续服药 14 d;每 3 周重复 1 次]6 个疗程。对局部复发的高危患者术后应用放化疗。PRAC/SC 方案为:奥沙利铂 100 mg/m²,亚叶酸 200 mg/m²,5-FU 1000 mg/m²,直肠上动脉和双侧髂内动脉介入注射,比例为 4:3:3,静脉滴注亚叶酸 200 mg/m²,然后用 5-FU 2400 mg/m² 持续全身输注 46 h。PRAC 采用 Seldinger 经股动脉入路。根据血管造影,对直肠上动脉和双侧髂内动脉进行超声选择性插管,并通过导管给予化疗药物,见图 1。

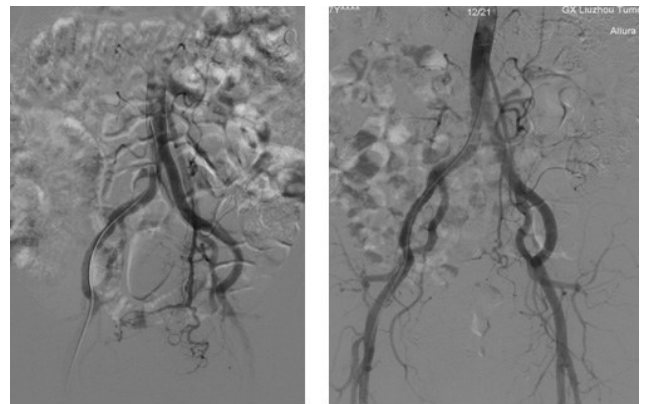


图 1 术前行两周期 PRAC/SC

1.3 疗效评估 PRAC/SC 前行直肠内超声、增强盆腔磁共振成像和增强 CT 明确肿瘤分期。PRAC/SC 后 3 周内行增强盆腔磁共振成像评价疗效。手术标本按 Dworak 标准^[13]进行病理肿瘤退缩分级,共分为 TRG“0~4”五个等级。TRG0 代表肿瘤无退缩,而 TRG4 则代表无肿瘤细胞残留(PCR)。R0 切除定义为边缘 1 mm 范围内没有肿瘤细胞。化疗不良反应:按美国国家癌症研究所通用不良反应标准(4.0 版)^[14]分为 1~5 级,记录其级别最高的不良反应。1、2 级反应为低级反应,3、4 级反应为严重反应。

1.4 观察方法 西蒙最优两阶段设计(Simon's optimal two-stage design)^[15]用于确定本试验患者数量。R0 切除率 > 95% 确定该方案有效,如 R0 切除率 <

80%则无效。在 I 型错误概率为 10%和 90%分辨力的条件下,第一阶段纳入 7 例患者,如果有 5 例或更多患者行 R0 切除,则继续第二阶段研究。第二阶段需纳入 24 例患者,如果 R0 切除率超过 90%,那么我们将考虑该治疗方案有效。考虑到 10%的失访率,患者总数为 34 例。

1.5 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 13.0 对数据进行分析,生存分析应用 Kaplan-Meier 曲线,计数资料数据以频数(*n*)和(或)百分率(%)表示。

2 结果

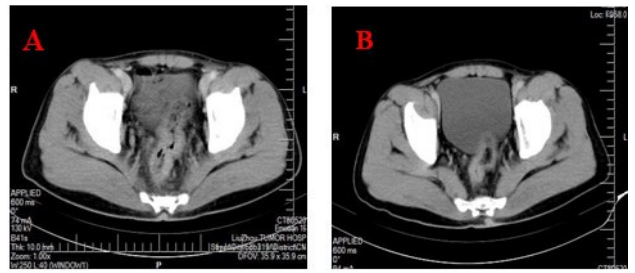
2.1 患者一般临床资料 2017 年 11 月—2019 年 5 月,共有 34 例 T3/T4 或 N+ 直肠癌患者入选本研究,其中男性 26 例(76.47%),年龄 30~71 岁,平均 56 岁。肿瘤下缘到肛门的中位距离为 6.2 cm(2.0~11.0 cm),肿瘤的中位长度为 4.9 cm(2.8~13.5 cm)。病理类型以中分化为(64.71%),见表 1。

表 1 患者一般临床资料 (n=34)

项目	例数	百分率
性别		
男	26	76.47
女	8	23.53
临床 T 分期		
T3	22	64.71
T4a	4	11.76
T4b	8	23.53
临床 N 分期		
N0	7	20.59
N+	27	79.41
病理分期		
高分化	9	26.47
中分化	22	64.71
低分化	3	8.82

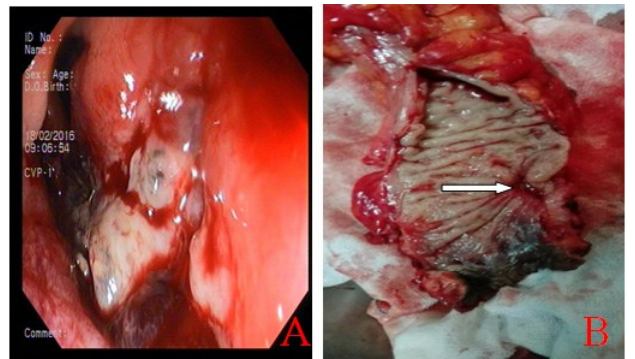
注:表内计数资料数据以频数(*n*)和百分率(%)表示。

2.2 PRAC/SC 术前后变化情况 所有患者术前均完成两个周期的 PRAC/SC。大部分患者化疗后局部症状均有不同程度缓解,CT 提示肿瘤较前缩小,与周围组织之间可见明显脂肪间隙(见图 2)。术中直肠周围组织虽然有炎症水肿,但并不影响手术分离。术后标本发现肿物明显缩小、形成瘢痕,周围肠壁平坦(见图 3)。3 例巨大肿瘤患者因无效改行新辅助放化疗,所有患者均行 R0 切除。29 例患者接受术后治疗:4 例接受放化疗并完成方案治疗,25 例接受 XELOX 治疗,18 例完成 6 个周期化疗。34 例中 6 例(17.65%)取得病理完全缓解,中位随访期为 19 个月(8~28 个月),2 年无病生存率为 81.8%,总生存率为 91.7%,见图 4。



注:A:PRAC/SC 前;B:PRAC/SC 后 CT 提示肿瘤较前缩小,与周围组织之间可见明显脂肪间隙。

图 2 PRAC /SC 前后 CT 变化



注:A:PRAC /SC 前肠镜检查直肠肿瘤阻塞肠管;B:术后发现肿物明显缩小,形成瘢痕(箭头所示)、周围肠壁平坦。

图 3 PRAC /SC 前肠镜检查及手术切除之直肠标本

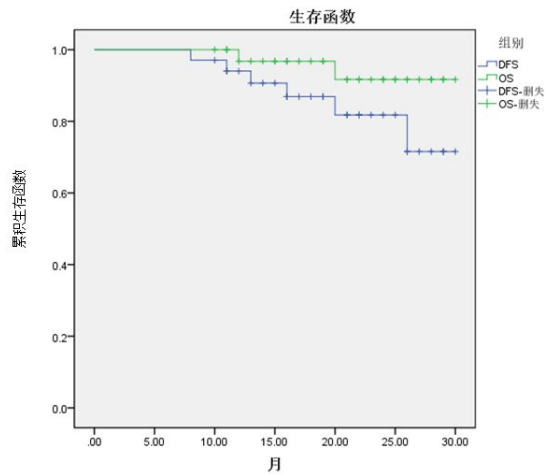


图 4 患者术后生存曲线(OS:总生存率,DFS:无病生存率)

2.3 不良反应 所有患者均成功行 PRAC,无不良反应发生。PRAC/SC 最常见的不良反应是白细胞减少 20 例(58.82%),其次是中性粒细胞减少 17 例(50.00%)和贫血 8 例(23.53%)。34 例中 4 例(11.76%)出现 3 级毒性。术后 25 例中 6 例(24.00%)出现 3 级化疗反应,围手术期化疗未出现 4 级化疗反应,见表 2。

表 2 化疗反应

化疗反应	术前化疗 (n=34)		术后化疗 (n=25)	
	任何等级	3 级	任何等级	3 级
白细胞减少	20(58.82)	1(2.94)	12(48.00)	0(0.00)
中性粒细胞减少	17(50.00)	3(8.82)	14(56.00)	3(12.00)
贫血	8(23.53)	0(0.00)	13(52.00)	0(0.00)
血小板减少	7(20.59)	0(0.00)	14(56.00)	2(8.00)
转氨酶升高	5(14.71)	0(0.00)	12(48.00)	0(0.00)
胆红素升高	4(11.76)	0(0.00)	6(24.00)	0(0.00)
腹泻	2(5.88)	0(0.00)	8(32.00)	1(4.00)
呕吐	3(8.82)	0(0.00)	2(8.00)	0(0.00)
手足综合征	0(0.00)	0(0.00)	9(36.00)	0(0.00)
过敏	0(0.00)	0(0.00)	3(12.00)	0(0.00)
周围神经病变	0(0.00)	0(0.00)	19(76.00)	0(0.00)

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.4 手术及肿瘤退缩分级 在 34 例手术中,24 例为低位前切除术,7 例为经腹会阴联合切除术,1 例为 Hartmann 手术,2 例为腹会阴切除联合邻近脏器(1 例为精囊,1 例为卵巢子宫)。4 例巨大肿瘤行 PRAC/SC 术后 1 例肿瘤缩小,行 R0 切除术,3 例改行新辅助化疗后行 R0 切除,1 例取得病理完全缓解,其余患者均未进行新辅助化疗,R0 切除率为 100%。34 例患者中 6 例(17.65%)取得病理完全缓解,8 例(23.52%)出现术后并发症,手术并发症包括伤口感染(3 例,8.82%)、肠梗阻(2 例,5.88%)、术后出血(1 例,2.94%)、吻合口瘘(24 例保肛手术中 2 例,8.33%),见表 3。

表 3 手术及肿瘤退缩分级 (n=34)

项目	人数(%)
R0 切除率	34(100.00)
手术方式	
LAR	24(70.59)
APR	7(20.59)
Hartmann	1(2.94)
联合切除	2(5.88)
手术并发症	
切口感染	3(8.82)
吻合口瘘	2(5.88)
出血	1(2.94)
肠梗阻	2(5.88)
死亡率	0(0.00)
肿瘤退缩分级	
TRG 4 (PCR)	6(17.65)
TRG 3	15(44.12)
TRG 0-2	13(38.24)

注:①LAR:低位前切除术,APR:经腹会阴切除术,PCR:病理完全反应,TRG:病理肿瘤退缩分级;②表内计数资料数据用[n(%)]表示。

3 讨论

区域动脉灌注化疗采用介入方法,通过导管在肿瘤供血动脉内直接灌注化疗药,经动脉灌注的高浓度化疗药物高度抑制肿瘤细胞的活性,最大限度地杀伤癌细胞,减少术中医源播散,防止术后复发及转移。区域动脉灌注化疗可明显减轻患者的临床症状,延长胃肠道肿瘤患者术后生存时间^[16-17]。在本研究中,大部分患者治疗后临床症状得到明显缓解。所有患者均行 R0 切除术(100%)。根据西蒙最优两阶段设计中 90% R0 切除率的要求,该治疗方案有效。

本方案病理完全缓解率为 17.65%,比新辅助化疗方案的 15.6%^[18]稍高。但 PRAC/SC 对巨大肿瘤患者效果不佳。本研究共纳入 4 例巨大肿瘤患者,其中 1 例肿瘤缩小,行 R0 切除术,术后行放化疗,其余 3 例均改行新辅助化疗。PRAC/SC 后行新辅助化疗可能是治疗巨大肿瘤的有效方案:3 例患者均行 R0 切除,2 例肿瘤明显消退,1 例取得病理完全缓解。随访 4 例均无局部复发或远处转移。因此,对于巨大肿瘤患者,PRAC/SC 联合新辅助化疗可能是一个有效的治疗方法。

该研究的目的之一是缩短 PRAC/SC 和手术之间的间隔。在一些新辅助化疗^[7-9]的研究中,新辅助化疗到手术间隔约为 14~20 周;较长的间隔可能导致肿瘤转移。在本研究中,PRAC/SC 和手术间隔约为 5 周,所有患者均在按时完成方案并接受手术,无一例转移发生。

新辅助化疗能降低局部复发率,但总体生存率没有提高,新辅助化疗后 16 周才进行术后化疗,这种延迟和仅 5-FU 单一化疗可能增加远处转移的风险有关。本研究术后采用 XELOX 辅助化疗,新辅助化疗和术后化疗间隔约为 9 周,较传统术前放化疗短。大多数患者在规定的时间内完成方案并进行术后化疗。在生存率方面,5 例患者出现疾病复发,2 例患者在中位观察时间 19 个月后死亡,34 例患者的 2 年生存率为 91.7%。PRAC/SC 方案 2 年的总生存率数据与新辅助化疗方案^[19]的数据 89%相似。但由于患者数量少,随访期短,结果须谨慎分析。

新辅助化疗在肿瘤局部控制方面有好的效果,但新辅助化疗导致肿瘤与周围组织紧密结合,给手术和判断肿瘤侵袭带来困难。术中需根据冰冻病理切片选择合适的手术方式。新辅助化疗还导致术后并发症增加,一些患者肠道瘘管形成可能会持续数月甚至数年。在本研究中,术中未发现明显的纤维化和粘连,使得手术操作简单、安全,术后并发症的发生率为 23.52%,低于新辅助化疗方案的 36%^[19]。中位随访时间为 19 个月,无伤口愈合不良、吻合口狭窄或

永久性瘘道形成。

这项研究证实了该方案的耐受性。所有患者均能完成该方案,85.29%(29/34)的患者能进行术后化疗,75.86%(22/29)的患者可完成术后治疗,该方案毒副作用小,术前 11.76% 患者发生 3 级化疗反应,术后 24.00% 患者发生 3 级化疗反应。化疗期间未发生 4 级化疗反应。与新辅助放化疗方案^[19] 39% 相比,PRAC/SC 方案毒副作用也相对较低。

该研究存在一些局限性:这是一项没有对照组的单臂 II 期研究,样本数量较少。尽管本研究从短期疗效表明 PRAC/SC 对中小型直肠癌患者有效,但长期疗效尚有待进一步观察。

总之,本研究表明 PRAC/SC 方案对局部进展期直肠癌是可行的和有效的。但对于巨大肿瘤患者,PRAC/SC 方案结合新辅助放化疗可能是更有效的方法。目前需要更长的随访时间来证实这一点。

参考文献:

[1] Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, et al. Rectal cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(12): 1528-1564.

[2] Bullard KM, Trudel JL, Baxter NN, et al. Primary perineal wound closure after preoperative radiotherapy and abdominoperineal resection has a high incidence of wound failure[J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48(3): 438-443.

[3] Wright JD, St Clair CM, Deutsch I, et al. Pelvic radiotherapy and the risk of secondary leukemia and multiple myeloma[J]. Cancer, 2010, 116(10): 2486-2492.

[4] Schiffmann L, Wedermann N, Gock M, et al. Intensified neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer enhances surgical complications[J]. BMC Surg, 2013, 13: 43.

[5] Zhao L, Bai CM, Shao YJ, et al. A phase II study of neoadjuvant chemoradiotherapy with oxaliplatin and capecitabine for rectal cancer[J]. Cancer Lett, 2011, 310(2): 134-139.

[6] Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6): 513-518.

[7] Kamiya T, Uehara K, Nakayama G, et al. Early results of multicenter phase II trial of perioperative oxaliplatin and capecitabine without radiotherapy for high-risk rectal

cancer: CORONA I study[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(6): 829-835.

- [8] Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, et al. Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial[J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(10): 964-971.
- [9] Hasegawa J, Nishimura J, Mizushima T, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(5): 1079-1087.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 601-625.
- [11] Gu J, Ma ZL, Li Y, et al. Angiography for diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(2): 288-290.
- [12] Wu ZF, Cao QH, Wu XY, et al. Regional Arterial Infusion Chemotherapy improves the Pathological Response rate for advanced gastric cancer with Short-term Neoadjuvant Chemotherapy[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17516.
- [13] Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy[J]. Int J Colorectal Dis, 1997, 12(1): 19-23.
- [14] Xie JG, He YQ. Ontology-Based Vaccine Adverse Event Representation and Analysis[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1028: 89-103.
- [15] Simon R. Optimal twostage designs for phase II clinical trials[J]. Control Clin Trials, 1989, 10(1): 1-10.
- [16] Maurer CA, Borner M, Bushler MW. Regional chemotherapy of gastro-intestinal cancer[J]. Dig Surg, 1997, 14(1): 9-22.
- [17] 李国立, 刘福坤, 陈忠豪, 等. 胃癌术前选择性动脉化疗对组织和细胞结构的影响[J]. 中华外科杂志, 1997, 35(5): 259-261.
- [18] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Longterm outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9): 835-844.
- [19] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1731-1740.

收稿日期: 2020-06-25; 修回日期: 2020-09-03