

直肠癌新辅助治疗的研究进展

赵洪川

赵洪川, 卫生部北京中日友好医院 北京市 100029
通讯作者: 赵洪川, 100029, 北京市, 卫生部北京中日友好医院.
rosy-li@hotmail.com
电话: 010-84205506
收稿日期: 2008-05-21 修回日期: 2008-09-04
接受日期: 2008-09-08 在线出版日期: 2008-09-28

Advance in neoadjuvant therapy for rectal cancer

Hong-Chuan Zhao

Hong-Chuan Zhao, China-Japan Friendship Hospital, Ministry of Health, Beijing 100029, China
Correspondence to: Hong-Chuan Zhao, China-Japan Friendship Hospital, Ministry of Health, Beijing 100029, China. rosy-li@hotmail.com
Received: 2008-05-21 Revised: 2008-09-04
Accepted: 2008-09-08 Published online: 2008-09-28

Abstract

Rectal cancer is a frequent malignant tumor. It affects people health seriously for its high incidence and recurrence rate. In recent years, neoadjuvant therapy has gained increasingly interest. It has shown clear benefits in sphincter preservation, decreasing relapse and prolonging survival. And it gradually becomes an important treatment.

Key Words: Rectal cancer; Neoadjuvant therapy

Zhao HC. Advance in neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(27): 3083-3085

摘要

直肠癌是人类常见的恶性肿瘤, 由于发病率和复发率高, 严重影响了人们的健康. 近年来, 新辅助治疗逐渐受到关注. 在保留肛门, 减少复发, 延长生存等方面的重要作用使其逐渐成为直肠癌治疗的重要方法.

关键词: 直肠癌; 新辅助治疗

赵洪川. 直肠癌新辅助治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(27): 3083-3085
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3083.asp>

www.wjgnet.com

0 引言

新辅助治疗(neoadjuvant therapy)是指在恶性肿瘤局部手术切除前给予的局部放疗和局部或全身化疗^[1], 包括在手术前进行的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)、新辅助放疗(neoadjuvant radiotherapy)和新辅助化放疗(neoadjuvant chemoradiotherapy)等治疗措施. 早在1982年Frei^[2]首先提出了新辅助化疗的概念, 当时又称前期化疗. Wikle *et al*^[3]于1989年报道了新辅助化疗在胃癌患者中的应用, 此后随着术前放疗在肿瘤患者当中的应用, 新辅助治疗越来越受到重视, 并逐渐运用到直肠癌当中, 成为改善患者预后的重要方法之一.

1 背景

直肠癌是常见的恶性肿瘤, 外科手术一直以来都是治疗直肠癌的主要手段, 但是单纯的手术疗法效果不尽人意. 美国癌症协会Cutler统计分析25 000例结直肠癌资料, 外科治疗直肠癌由44%提高到50%. 英国牛津大学临床试验研究中心收集1960-1987年世界各地所有结直肠癌临床随机治疗资料共计97组154项研究, 包含32 000余例. 直肠癌手术治疗3年生存率65%; 5年生存率为45.1%. 直到最近, 大宗病例报告的直肠癌术后5年生存率徘徊50%左右. 局部复发和肝、肺远处转移是治疗失控的主要原因. 由于直肠癌解剖位置、淋巴引流的特殊性以及直肠癌本身的生物学特性, 无论手术范围如何扩大, 直肠癌根治术后仍有相当高的局部复发率. 同时, 直肠癌治疗也正在经历从生物学模式向“生物-社会-心理模式”的转变, 从单纯追求“根治肿瘤、挽救生命”向“以预后为终点指标, 强调整体治疗, 以幸福结局为治疗目标”的转变^[4]. 随着社会的进步, 科学技术水平的提高, 人们对生活质量要求也提高, 直肠癌患者更多要求保肛. 近年来新辅助治疗的实施为提高直肠癌术后生存率, 增加保肛率带来了新的希望.

2 临床分期与评价

对确诊为直肠癌的患者应首先进行临床分期, 并

■背景资料

直肠癌是常见的恶性肿瘤, 外科手术一直以来都是治疗直肠癌的主要手段, 但是单纯的手术疗法效果不尽人意. 近年来新辅助治疗的实施为提高直肠癌术后生存率, 增加保肛率带来了新的希望.

■同行评议者

何超, 教授, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院肛肠外科

■研发前沿

1982年Frei首先提出了新辅助化疗的概念,当时又称前期化疗。Wikle *et al*于1989年报道了新辅助化疗在胃癌患者中的应用,此后随着术前放疗在肿瘤患者中的应用,新辅助治疗越来越受到重视,并逐渐运用到直肠癌当中,成为改善患者预后的重要方法之一。

对患者病情和全身状况认真评价。目前使用的国际通用的评估方法有:(1)钡灌肠和电子肠镜:这两种检查目前已经普遍使用,在明确病变性质、位置、病变范围等方面可以起到互补的作用。但他的缺点是仅有65%的腺瘤和早期癌可以通过乙状结肠镜检查得到诊断^[5],同时对于肿瘤肠外生长及局部淋巴结转移无法探知。(2)超声内镜:超声内镜检查能分辨直肠壁各层结构,显示肿瘤的浸润深度、范围,同时还可显示直肠腔外一定深度范围内有无包块及肿大的淋巴结,为术式选择提供依据^[6]。有报道直肠腔内超声对淋巴结转移检测的准确性为64%-89%,敏感性53%-89%,特异性75%-88%^[7]。使用腔内超声引导下细针穿刺活检能进一步提高淋巴结分期的准确性^[8]。(3)螺旋CT:盆腔CT扫描可以对病变浸润范围、临近脏器受累情况、淋巴结转移作出准确判断,也可进行放疗前定位。而肝、肺等脏器螺旋CT检查能够发现较早期的转移病变。

采用以上方法进行临床评价,不仅可以指导选择合理的治疗方案,对术前放化疗前后的效果对比也有非常重要的作用。

3 新辅助化疗的适用范围

NCCN治疗指南对直肠癌的术前辅助治疗限定在术前分期T₃和任何T、N₁₋₂的患者。目前通常对进展期的直肠癌的新辅助化疗均应用于这类患者。对局部浸润程度超过T₂的患者辅助治疗还有争议。有些T₄的晚期结直肠癌患者,通过新辅助化疗,可以得到肿瘤降期和降级的好结果,为临床手术治疗直肠癌创造了必要的条件,也可以根据患者的自身情况做出选择。

4 新辅助放疗

4.1 直肠癌新辅助放疗的优势

4.1.1 减少术后肿瘤的原位复发:术前肿瘤血运未破坏,有氧细胞较多而使其对放射线较敏感,同时直肠癌多属腺癌,具有一定的放射敏感性,其中肿瘤细胞增殖指数高的对放疗较敏感。1997年瑞典有关直肠癌研究显示,术前短程放疗后肿瘤的5年局部复发率由27%降至11%^[9]。而新近荷兰的一项著名研究显示,尽管采用标准的TME术式已能将术后的5年局部复发率降至12%,而在联合应用新辅助放疗+TME手术后,局部复发率获得了更为显著的下降(6%)^[10]。

4.1.2 提高手术保肛率:术前放疗后可以使肿瘤体不同程度地缩小、细胞变性、纤维组织

增生、癌周浸润消失,使肿瘤退缩后,肿瘤边缘与齿线间的距离更为清楚,能够保留一个理想的安全的远端切缘。研究显示,新辅助放疗后低位直肠癌的保肛率可由40%左右提高到约60%^[11-12]。

4.1.3 实现肿瘤术前降期:新辅助放疗是达到这个目的唯一选择。经过术前放疗,肿瘤的侵犯深度较放疗前明显变浅,部分肿瘤甚至在形态学上完全消失;肿瘤周围的转移淋巴结的数量明显变少,使原本无法根治性切除的局部比较晚期的患者,经过新辅助放疗后肿瘤变得可以切除或根治性切除率得到明显的提高^[13]。

4.1.4 避免术后放疗的缺点:如手术后部分小肠降入盆腔并发生粘连、固定,放疗过程中受到反复照射而引起损伤及术后放疗引起的吻合口损伤等。

4.2 直肠癌新辅助放疗的缺点 可能对早期(T₁、N₂N₀)或已有远处转移的患者存在过度治疗。但随着影像技术的发展,螺旋CT、直肠内超声内镜等技术的应用,术前分期的准确性已大为提高。放疗后产生的肿瘤退缩可能会影响疾病的最初分期,从而影响对治疗疗效及预后的预测。但瑞典的多中心试验结果提示,与单纯手术比较,术前放疗对所有期别的肿瘤均有好处^[9],因此可能肿瘤的最初分期并不重要。

4.3 放疗方案与手术时机 目前最常用的术前放疗方案有两种:一种是短程高剂量的新辅助放疗,如术前1 wk 5 Gy/次×5次,1 wk后手术。这种方案的缺点是放疗与手术间隔时间短,肿瘤缩小不明显,放疗损伤较重及不能与化疗同步^[14]。另一种是5-6 wk常规分割(1.8-2.0 Gy),加或不加同步化疗,4-6 wk后手术。研究结果显示,放疗后4-6 wk肿瘤组织的坏死和纤维化即比较明显,并有一定的缩小,但是效果完全显现要8 wk左右^[15]。此方法的优势是可以结合新辅助化疗和放疗,减少肿瘤术后复发、转移,提高保肛率。

5 直肠癌新辅助治疗面临的问题

5.1 治疗适应证的选择 哪些患者需要进行新辅助治疗还存在争议。有的医生认为所有中低位直肠癌均应先行新辅助治疗然后手术,也有医生认为高位直肠癌或者原发肿瘤体积较小、侵犯深度为T₁、T₂,不伴有淋巴结转移的直肠癌不应进行新辅助治疗。从循证医学的角度,尚未见到高证据水平的多中心随机对照研究证实哪种选择更有优势。

■相关报道

1997年瑞典有关直肠癌研究显示,术前短程放疗后肿瘤的5年局部复发率由27%降至11%;还有研究结果显示,新辅助放疗后低位直肠癌的保肛率可由40%左右提高到约60%。

5.2 疗效的判断 不是所有直肠癌患者都能从新辅助治疗中受益. 解决这个问题一方面需要治疗前进行准确的分期和评估, 从而制定个体化、放疗及化疗方案; 还需要通过分子生物学等研究找到肿瘤细胞对放、化疗更敏感的参数^[16].

6 结论

随着更先进的诊断技术, 更优化的放疗模式, 以及更有效的化疗药物及新配伍方案的联合应用, 有选择地对直肠癌患者采取个体化新辅助治疗, 将使直肠癌的治疗效果得到进一步提高.

7 参考文献

- 1 顾晋, 李明. 复发性胃肠道肿瘤的新辅助治疗. 中国实用外科杂志 2004; 24: 392-394
- 2 Frei E 3rd. Clinical cancer research: an embattled species. *Cancer* 1982; 50: 1979-1992
- 3 Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, Siewert JR, Achterrath W, Lenaz L, Knipp H. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-1326
- 4 Renner K, Rosen HR, Novi G, Holbling N, Schiessel R. Quality of life after surgery for rectal cancer: do we still need a permanent colostomy? *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1160-1167
- 5 Maghfoor I. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 1013
- 6 Mackay SG, Pager CK, Joseph D, Stewart PJ, Solomon MJ. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003; 90: 346-350
- 7 Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, d'Orta C, Poletti E, Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 338-345
- 8 Shami VM, Parmar KS, Waxman I. Clinical impact of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the management of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 59-65
- 9 Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987
- 10 Van de Velde CJH. Preoperative radiotherapy and TME-surgery for rectal cancer: detailed analysis in relation to quality control in a randomized trial. *Proc ASCO* 2002; 21: 127A
- 11 Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, Kelsen DP, Kemeny N, Ilson D, Bass-Loeb J. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-522
- 12 Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 51-57
- 13 Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 426-431
- 14 Minsky MD. Adjuvant therapy for rectal cancer—a good first step. *N Engl J Med* 1997; 14: 1016
- 15 Abramson LP, Pahl E, Huang L, Stellmach V, Rodgers S, Mavroudis C, Backer CL, Arensman RM, Crawford SE. Serum vascular endothelial growth factor as a surveillance marker for cellular rejection in pediatric cardiac transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 153-156
- 16 Fu CG, Tominaga O, Nagawa H, Nita ME, Masaki T, Ishimaru G, Higuchi Y, Tsuruo T, Muto T. Role of p53 and p21/WAF1 detection in patient selection for preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 68-74

■同行评价

本文语言流畅, 内容及结论对临床工作有一定的临床借鉴意义.

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

●消息●

世界华人消化杂志被收录情况

本刊讯 世界华人消化杂志被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录. 国内为中国科技论文统计与分析(科技部遴选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录. (常务副总编辑: 张海宁 2008-09-28)