VMAT 联合 XELOX 方案术前治疗局部晚期直肠腺癌的临床观察

曹　玲，杨永净，石　磊，吴洪芬
（吉林省肿瘤医院，吉林 长春 130012）

摘　要：［目的］观察 VMAT 联合 XELOX 方案术前治疗局部晚期直肠腺癌的早期临床疗效及治疗不良反应，明确其在临床实践中的可行性。［方法］入组 2012 年 3 月至 2014 年 9 月符合入组条件的局部进展期直肠腺癌患者 86 例，予以术前放化疗。全组放疗采用 VMAT 技术，靶区剂量为：计划大体肿瘤靶体积（PGTV）：50Gy/25 次，计划靶区（PTV）：45Gy/25 次，1 次/d，5 次/周。同步化疗采用 XELOX 方案，具体如下：卡培他滨 1600mg/m²/d，分两次口服，$d_{1\sim14,22\sim25}$，奥沙利铂 100mg/m²，$d_{1,22}$）。术后继续行 XELOX 方案化疗 4 个周期。［结果］全组 86 例患者均完成放疗。放化疗期间 3~4 级急性不良反应发生情况：血液学毒性：3~4 级白细胞减少 5 例（5.8%）；3~4 级血小板减少 2 例（2.3%）。非血液学毒性：3~4 级腹泻 13 例（15.1%）。全组共 85 例患者完成手术，其中 Dixon 手术 57 例，Miles' 手术 26 例，Hartmann 手术 1 例，其他 1 例。低位直肠癌保肛率为 50%（23/46）。82 例（96.5%）患者 R0 切除。全组病理完全缓解率（pCR）20.0%（17/85）。局部 T 分期、N 分期及临床分期降期率分别为 82.4%、52.9%和 76.5%。术后 60 天内无死亡病例。［结论］VMAT 联合 XELOX 方案术前治疗局部进展期直肠腺癌可获得良好的 pCR 率及肿瘤降期率，不良反应可耐受，值得临床推广。

关键词：直肠肿瘤；旋转容积调强放疗；奥沙利铂；病理降期
中图分类号：R735.3+7　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1004-0242（2016）06-0487-04
doi：10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A017

Clinical Observation on Oxaliplatin Combined with VMAT in Treatment of Stage Ⅱ~Ⅲ Rectal Neoplasm

CAO Ling，YANG Yong-jing，SHI Lei，et al.
（Cancer Hospital of Jilin Province，Changchun 130012，China）

Abstract：［Purpose］To observe the early clinical efficacy and side effects of VMAT combined with XELOX for preoperative treatment in locally advanced rectal adenocarcinoma，and verify the feasibility of the VMAT combined with XELOX in clinical practice.［Methods］A total of 86 cases of patients with locally advanced rectal adenocarcinoma who met the inclusion criteria were enrolled in our hospital from March 2012 to September 2014 and received preoperative chemoradiotherapy. The radiotherapy of the whole group used VMAT technology and the target dose was PGTV：50Gy/25 times and PTV：45Gy/25f. The concurrent chemotherapy used the XELOX program and was specific as follows：capecitabine 1600mg/m²/day，twice a day，$d_{1\sim14,22\sim35}$，oxaliplatin 100mg/m²，$d_{1,22}$. The XELOX chemotherapy program continued for 4 cycles postoperatively.［Results］All patients completed radiotherapy. The occurrences of grade 3-4 acute adverse reactions during the chemoradiotherapy were as follows：the hematologic toxicity：there were 5 cases with grade 3-4 neutropenia (5.8%)；and 2 cases with grade 3-4 thrombocytopenia (2.3%)；non-hematologic toxicity：there were 8 cases with grade 3-4 diarrhea(9.3%). 85 patients in the whole group completed the operation. Among them，there were 57 cases receiving Dixon surgery，26 cases Miles' surgery，1 case Hartmann surgery，and 1 case other surgery. The probability of anus reservation of low rectal carcinoma was 50%(23/46). There were 82 cases (96.5%) receiving R0 resection. The pCR rate of the whole group was 20.0%(17/85). The local T-level downstaging rate was 82.4%(70/85)，the N downstaging rate was 52.9% (45/85)，and downstaging rate of clinical stage was 76.5%(65/85). There were no deaths within 60 days after operation.［Conclusion］VMAT combined with XELOX for preoperative treatment in locally advanced rectal adenocarcinoma obtain excellent pCR rate and tumor downstaging rates，the adverse reactions were tolerable，and thus the treatment was worthy of clinical promotion.

Key words：rectal neoplasm；volumetric modulated arc therapy；oxaliplatin；pathological down-staging

结直肠癌是世界第三大恶性肿瘤，局部进展期直肠癌（locally advanced rectal cancer，LARC）因其直接手术切除难度大，易于出现局部复发及远处转移，一直是直肠癌治疗中的难点[1]。以氟尿嘧啶及卡

收稿日期：2016-01-27；修回日期：2016-03-15
通讯作者：吴洪芬，E-mail：whf0822@sina.com

培他滨为基础的术前同步放化疗是 LARC 的标准治疗方案[2]。多项随机临床试验已经证实以氟尿嘧啶及卡培他滨为基础的术前同步放化疗的疗效优于单纯放疗及术后同步放化疗[3,4]。研究显示,与氟尿嘧啶相比,卡培他滨具有给药方便及高靶向性等优势,更易于同步放疗。虽然以卡培他滨为基础的同步放化疗可以达到良好的局部控制率,但远处转移率仍较高,且多项临床研究也未得到生存获益[5]。故越来越多的学者在努力寻找更好的术前同步放化疗方案。其中,奥沙利铂因其在直肠癌术后辅助治疗中疗效显著,尤其是 XELOX 方案的广泛应用而备受关注[6~8]。

旋转容积调强 (volumetric modulated arctherapy,VMAT)作为一种新型的调强技术,其剂量分布不亚于静态调强,单次治疗时间明显缩短,生物学疗效好,且有报道指出 VMAT 技术在直肠癌治疗中对小肠等危及器官的保护优于 IMRT[9]。但国内外关于 VMAT 应用于局部晚期直肠癌术前新辅助治疗的研究多局限于剂量学的对比研究,临床试验观察鲜有报道。我院自 2012 年 3 月开始入组符合条件的Ⅱ~Ⅲ期直肠腺癌患者,以期明确 VMAT 技术联合 XELOX 方案术前治疗Ⅱ~Ⅲ期直肠腺癌的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入组标准:病理证实为直肠腺癌;UICC/AJCC(第七版) 临床分期为Ⅱ~Ⅲ期,分期检查包括盆腔 MRI、胸部 CT、全腹部 CT。患者无远处转移;ECOG 评分 0~2 分;WBC>3.5×10^9/L,PLT>125×10^9/L;肝功能 ALT、AST<正常值上限 1.5 倍,GGT<正常值上限 2 倍,胆红素无异常,肾功能无异常;患者未接受任何形式的化疗、放疗;无其他重要相关疾病,如恶性肿瘤(皮肤基底细胞癌、宫颈原位癌除外)、严重心脏病或中枢神经系统疾病等;患者必须签署知情同意书。

排除标准:既往接受过放疗、化疗或抗肿瘤生物治疗;曾接受过免疫抑制治疗(包括皮质类固醇);患有影响认知能力的神经或精神类疾病;患有严重心肺疾病。

1.2 治疗方法

放疗定位:患者定位 1h 前排空膀胱,间断饮入泛影葡胺稀释液 800~1000ml,显影小肠,充盈膀胱。采用西门子大孔径螺旋 CT 进行模拟定位,取俯卧位,双手前伸,俯卧于腹部定位板(bellyboard)和体部固定板上。扫描范围从 L2 下缘至坐骨结节下 15cm,层厚 3mm,行增强扫描,但对碘造影剂过敏者行平扫。

靶区定义与勾画:大体肿瘤区 (gross tumor volume,GTV):依据影像学所示病变范围,包括原发肿瘤及转移的淋巴结;临床靶区 (clinical target volume,CTV):包括直肠周围系膜区、骶前区、骶 3 上缘以上的髂外血管和部分髂总血管、全部髂内血管周围淋巴引流区和坐骨直肠窝 (距肛缘 7cm 内的肿瘤);上、下分界:L5 下缘为上界,直肠原发灶下 2.5~3.0cm 为下界;计划靶区 (planning target volume,PTV):GTV 外扩 5 mm 形成计划大体肿瘤靶体积(PGTV);CTV 头脚方向外放 10mm,左右、腹背外放 5mm 形成 PTV。

放疗剂量及危及器官限量:应用 Pinnacle 9.0 放疗计划系统进行设计,全组采用单弧 VMAT 技术。靶区处方剂量 PGTV:50Gy/25 次,PTV:45Gy/25 次,1 次/d,5 次/周。正常危及器官包括小肠、膀胱及股骨头,其中小肠勾画至 PTV 上 2cm。危及器官限量分别为:小肠 Dmax<50Gy,V_{20}≤50%;膀胱 V_{50}≤50%;股骨头 V_{50}≤5%。

化疗方案:同步放化疗方案:放疗同时采用 XELOX 方案:卡培他滨(1600mg/m^2/d,分两次口服,$d_{1\sim14,22\sim35}$),奥沙利铂(100mg/m^2,$d_{1,22}$)。辅助化疗方案:XELOX 方案化疗 4 个周期:卡培他滨(2000mg/m^2/d),分两次口服,$d_{1,14}$,奥沙利铂 130mg/m^2,d_1,1 次/3 周。

手术:放疗后 6~8 周行手术,手术方式由外科医生根据患者具体情况决定,手术遵循 TME 原则。

不良反应及疗效评价:同步放化疗期间至少每周复查 1 次血常规和肝肾功能,并评价患者的放化疗相关不良反应,评价标准参照 CTCAE 3.0,每周分级 1 次,分级最高的为最后分级结果。放化疗结束后 4~6 周返院行手术治疗,并评价近期疗效,评价检查包括盆腔 MRI、胸部 CT、全腹部 CT。

2 结 果

2.1 入组患者资料

共 86 例患者入组并完成研究。中位年龄 45 岁(34~65 岁),男性 54 例,女性 32 例。肿瘤距离肛

缘≤5cm(低位)46 例;>5cm(中高位)40 例。治疗前临床分期:T_2 15 例,T_3 61 例,T_4 10 例,N_0 10 例,N_1 31 例,N_2 45 例。Ⅱa 期 5 例,Ⅱb 期 8 例,Ⅱc 期 5 例,Ⅲa 17 例,Ⅲb 期 35 例,Ⅲc 期 16 例。截止 2015 年5 月,中位随访 18 个月(3~32 个月),3 例失访,随访率为 96.5%。

2.2 疗效及不良反应

全组均完成放疗,仅 5 例患者因白细胞 3~4 度降低、1 例因 3 度腹泻中断放疗。放化疗期间 3~4 级急性不良反应:其中血液学毒性中 3~4 级白细胞减少 5 例(5.8%),3~4 级血红蛋白减少 1 例(1.2%);3~4 级血小板减少 2 例(2.3%)。非血液学毒性中:3~4 级腹泻 13 例 (15.1%)、3~4 级恶心、呕吐 2 例(2.3%),3~4 级放射性皮肤炎 3 例(3.5%)。具体详见 Table 1。

Table 1 Acute adverse effect and treatment compliance in patients received preoperative chemoradiotherapy[n(%)]

Acute toxicity	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Haematological toxicity			
Leucopenia	15(17.4%)	4(4.7%)	1(1.2%)
Anaemia	6(7.0%)	1(1.2%)	0
Thrombocytopenia	9(10.5%)	2(2.3%)	0
Non hematologic toxicity			
Diarrhoea	13(15.1%)	11(12.8%)	2(2.3%)
Nausea or vomiting	7(8.1%)	2(2.3%)	0
Radiation dermatitis	11(12.8%)	3(3.5%)	0

2.3 手术结果及术后并发症

1 例患者因达到临床完全缓解拒绝行手术治疗,余 85 例患者均完成手术,其中行 Dixon 手术 57 例,Miles'手术 26 例,Hartmann 手术 1 例,其他方式 1 例。59 例患者最终保肛, 总保肛率为 69.4%(59/85),低位直肠癌保肛率为 50%(23/46),中高位直肠癌保肛率为 90%(36/40)。术后并发症:伤口愈合不良 7 例(8.1%);盆腔积液或脓肿 3 例(3.5%);吻合口瘘 1 例(1.2%);会阴处切口感染 2 例(2.3%);不全肠梗阻 2 例(2.3%)。

2.4 术后病理结果及术后辅助化疗

82 例(96.5%)患者达到 R0 切除;全组病理完全缓解率 (pathological complete response,pCR) 为 20.0%(17/85);局部 T 降期率为 82.4%(70/85);N 降期率 52.9%(45/85); 临床分期降期率为 76.5%(65/85);术后 60 天内无死亡病例。

3 讨 论

基于氟尿嘧啶类的术前同步放化疗是Ⅱ~Ⅲ期直肠腺癌的标准治疗模式。Ⅲ期临床试验 EORTC22921 及 FFCD9203 均显示以氟尿嘧啶为基础的术前同步放化疗较比单纯放疗虽没有得到生存获益,但提高了 pCR 率及局部控制率[1,10,11]。德国 CAO/ARO/AIO-94 试验数据显示(中位随访时间 11 年): 术前放化疗组与术后放化疗组的 10 年局部复发率分别为 7.1%与 10.1%(P=0.048);10 年总生存率、无病生存率及远处转移率均无统计学差异。术前同步放化疗明显提高了患者的保肛率, 使患者保肛率从术后同步放化疗组的 19%提高到了 39%[12]。

尽管基于氟尿嘧啶类的术前同步放化疗提高了患者的局部控制率,但仍有高达 35%的患者出现远处转移[13]。为了进一步提高治疗疗效,越来越多的学者将目光投向了术前同步放化疗中化疗药物的选择上。国际上开展了一系列有关新的化疗药物在直肠癌术前放化疗中应用临床研究, 其中奥沙利铂是研究比较多,也争议颇多的药物之一[14]。

迄今为止, 共有 5 项大型Ⅲ期随机对照临床试验对奥沙利铂在 LARCs 术前同步放化疗中的应用进行了探讨,分别为意大利的 STAR-1 试验[15]、法国的 ACCORD12/0405-Prodige 2 试验[16]、德国的 CAO/ARO/AIO-04 试验[17]、美国的 NSABP R-04 试验[18]以及由欧洲癌症治疗研究组织 (EORTC) 发起的 PETACC-6 试验[19]。其中 STAR-01、ACCORD-12、NSABPR-04 、PETACC-6 均为阴性结果,CAO/ARO/AIO-04 是惟一结果阳性的试验,显示了奥沙利铂组能够获得显著的无病生存期(DFS)获益。因此奥沙利铂是否可用于局部晚期直肠癌的新辅助放化疗,仍存在明显的争议。

VMAT 是目前国际上最先进的放疗技术之一,集新型加速器与逆向优化治疗计划设计软件、精密三维和二维的剂量验证设备于一身, 通过联合动态多叶光栅技术配合机架旋转, 可在更短时间内完成与静态 IMRT 相当的靶区覆盖和危及器官保护[20],该项技术可满足全身各部位肿瘤治疗的需要。Cilla[9]等人研究证实 VMAT 比三维适形放疗明显降低小肠的受量。所以说新辅助化疗奥沙利铂联合旋转容积调强放疗是治疗Ⅱ~Ⅲ期直肠腺癌的安全、有效的方案。

多项Ⅱ期临床研究探讨了奥沙利铂联合氟尿嘧啶的近期疗效[21,25]。多数报道奥沙利铂联合氟尿嘧啶术前放化疗的 pCR 率在 7%~28%;保肛率在 32%~73%。3~4 级腹泻是最常见的放化疗期急性副反应，发生率在 8%~38%。在本研究中,pCR 率达到 20.0%，总保肛率为 69.4%，低位直肠癌保肛率为 50%,3~4 级急性不良反应为 8.1%,3~4 级腹泻发生率为 9.3%。试验结果显示术前 VMAT 联合 XELOX 化疗不仅取得了良好的疗效，且不良反应未见明显增加,安全性良好。

综上所述,VMAT 联合 XELOX 方案术前治疗Ⅱ~Ⅲ期直肠腺癌安全、有效,可以获得较高的 pCR 率及病理降期率。但本研究为单中心的早期临床观察,且入组例数偏少,仍需多中心、大样本的长期随访临床研究进一步证实。

参考文献:

[1] Siegel R,Desantis C,Jemal A. Colorectal cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin,2014,64(2):104-117.

[2] Bosset JF,Collette L,Calais G,et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [J]. N Engl J Med,2006,355(11):1114-1123.

[3] 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.

[4] Hofheinz RD,Wenz F,Post S,et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer:a randomised,multicentre,non -inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2012 ,13(6):579-588.

[5] van Gijn W,Marijnen CA,Nagtegaal ID,et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer:12-year follow-up of the multicentre,randomised controlled TME trial[J]. Lancet Oncol, 2011,12(6):575-582.

[6] Andre' T,Boni C,Mounedji-Boudiaf L,et al. Oxaliplatin, fluorouracil,and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer[J]. N Engl J Med ,2004,350(23):2343-2351.

[7] De Gramont A,Figer A,Seymour M,et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer[J]. J Clin Oncol,2000, 18(16):2938-2947.

[8] Blackstock AW,Hess S,Chaney S,et al. Oxaliplatin:in vitro evidence of its radiation sensitizing activity—preclinical observations relevant to clinical trials [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1999,45(3):253-254.

[9] Cilla S,Caravatta L,Picardi V,et al. Volumetric modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for locally advanced rectal cancer[J]. Clin Oncol ,2012,24(4):261-268.

[10] Bosset JF,Collette L,Calais G,et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [J]. N Engl J Med,2006,355(11):1114-1123.

[11] Bosset JF,Calais G,Mineur L,et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer:preliminary results—EORTC 22921[J]. J Clin Oncol,2005,23(24):5620- 5627.

[12] Sauer R,Liersch T,Merkel S,et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer:results of the German CAO/ARO /AIO-94 randomized phase Ⅲ trial after a median follow-up of 11 years[J]. J Clin Oncol,2012,30(16):1926-1933.

[13] Klautke G,Fietkau R. Intensified neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer:a review[J]. Int J Colorectal Dis,2007,22(5):457-465.

[14] Martin LK,Bekaii-Saab T. Optimizing neoadjuvant therapy for rectal cancer with oxaliplatin[J]. J Natl Compr Canc Netw,2013,11(3):298-307.

[15] Aschele C,Cionini L,Lonardi S,et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer:pathologic results of the STAR-01 randomized phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol ,2011,29(20):2773-2780.

[16] Gerard JP,Azria D,Gourgou-Bourgade S,et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer:results of the phase Ⅲ trial ACCORD 12/0405 -Prodige 2 [J]. J Clin Oncol , 2010,28(10):1638-1644.

[17] Rödel C,Graeven U,Fietkau R,et al. Oxaliplatin added to fluorouracil -based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study):final results of the multicentre,open -label,randomised,phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2015,16(8):979-989.

[18] O'Connell MJ,Colangelo LH,Beart RW,et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer:surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04[J]. J Clin Oncol,2014,32(18):1927-1934.

[19] Haustermans K,Schmoll HJ,Price T,et al. First results of the PETACC-6 randomized phase Ⅲ trial in locally advanced rectal cancer [J].Radiother Oncol,2014,111:S96.

[20] Teoh M,Clark CH,Wood K,et al. Volumetric modulated arc therapy:a review of current literature and clinical use in practice[J]. Br J Radiol,2011,84(1007):967-996.

[21] Gerard JP,Chapet O,Nemoz C,et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high dose radiation and oxaliplatin-containing regimen:the Lyon R0-04 phase Ⅱ trial [J]. J Clin Oncol, 2003,21(6):1119-1124.

[22] Ryan DP,Niedzwiecki D,Hollis D,et al. Phase Ⅰ/Ⅱ study of preoperative oxaliplatin,fluorouracil,and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer:Cancer and Leukemia Group B 89901[J]. J Clin Oncol,2006,24(16):2557-2562.

[23] Aschele C,Friso ML,Pucciarelli S,et al. A phase Ⅰ-Ⅱ study of weekly oxaliplatin,5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Ann Oncol,2005,16(7):1140-1146.

[24] Fakih MG,Bullarddunn K,Yang GY,et al. Phase Ⅱ study of weekly intravenous oxaliplatin combined with oral daily capecitabine and radiotherapy with biologic correlates in neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys ,2008,72(3):650- 657.

[25] Turitto G,Panelli G,Frattolillo A,et al. Phase Ⅱ study of neoadjuvant concurrent chemioradiotherapy with oxaliplatincontaining regimen in locally advanced rectal cancer[J]. Front Biosci,2006,11(12):1275-1279.