

槐耳颗粒联合同步放化疗治疗局部晚期直肠癌的临床研究

沈泽天,武新虎,李 兵,沈君姝,朱锡旭

Clinical research of rectal cancer patients treated by huaier granule combined with concurrent radiochemotherapy

Shen Zetian, Wu Xinhu, Li Bing, Shen Junshu, Zhu Xixu

Department of Radiation Oncology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Jiangsu Nanjing 210002, China.

[Abstract] Objective:To analyze the efficacy and the toxicity of concurrent radiochemotherapy combined with huaier granule in treatment of rectal cancer patients. **Methods:**A total of 56 cases of rectal cancer were treated by concurrent radiochemotherapy. The total dose was (64 – 66) Gy/(32 – 33)f, 1.8 – 2.0Gy/d of rectal cancer patients. Two groups were given the same radioactive dosages and methods. But the treatment group was treated by concurrent radiochemotherapy with huaier granule. **Results:**The total effective rate (CR + PR) of patients in the treatment group was superior to that patients in the concurrent radiochemotherapy alone (85.7% vs 67.9%, $P > 0.05$). The complete remission rate was also much higher in the treatment group than the control group (35.7% vs 28.6%). Anal discomfort, blood in stool, nausea and vomiting, stomachache and diarrhea were much higher in the control than the treatment group ($P < 0.05$). Also the total incidence rate of more than II levels of radiation proctitis, radiation cystitis and bone marrow suppression toxicity were much higher in the control group than the treatment group (39.3% vs 14.3%, $P < 0.05$). **Conclusion:**Huaier granule can improve the short – term curative effect of concurrent radiochemotherapy of rectum cancer, and can significantly decreased side effect of concurrent radiochemotherapy.

[Key words] rectum cancer; concurrent radiochemotherapy; huaier granule

Modern Oncology 2014, 22(05):1114 – 1117

[摘要] 目的:探讨同步放化疗联合槐耳颗粒治疗局部晚期直肠癌的疗效及减少放化疗的毒副反应情况。**方法:**将 56 例局部晚期直肠癌随机分为治疗组 and 对照组各 28 例,所有患者均接受同步放化疗,治疗组在放化疗的同时服用槐耳颗粒,从放化疗开始连续用至治疗结束,对照组只行放化疗,治疗完成后评价疗效和毒副反应。**结果:**治疗组总有效率 (CR + PR) 为 85.7%,完全缓解率 (CR) 为 35.7%;对照组总有效率 (CR + PR) 为 67.9%,完全缓解率 (CR) 为 28.6%,两组间总有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。放疗相关毒副反应主要为肛门不适及消化道症状。对照组肛门不适、大便带血、恶心及呕吐、腹痛、腹泻发生率明显高于治疗组 ($P < 0.05$)。治疗组大于 2 级的放射性直肠炎、放射性膀胱炎及骨髓抑制等毒副反应总发生率为 14.3%,远低于对照组的 39.3%,两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:**槐耳颗粒同步联合放化疗有提高直肠癌近期疗效趋势,可明显减轻放化疗所致的毒副反应。

[关键词] 直肠癌;同步放化疗;槐耳颗粒

[中图分类号] R735.37

[文献标识码] A

DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2014.05.41

[文章编号] 1672-4992-(2014)05-1114-04

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,占大肠癌的 3/5,局

部晚期不适合手术治疗或拒绝手术的直肠癌患者,同步放化疗为首选治疗方法,已取得了较好的疗效^[1-3]。但因治疗过程中患者毒副反应较大,相当一部分病人难以耐受,导致治疗周期延长,影响疗效。为减轻直肠癌同步放化疗的毒副反应,我们于 2005 年 3 月至 2008 年 6 月对 56 例局部晚期直肠癌患者同步放化疗治疗中的 28 例加服槐耳颗粒,就临床近期疗效、毒副反应及生活质量等方面与单纯同步放化疗组进行比较。现将结果分析如下。

1 资料与方法

1.1 入选标准

初治患者且经肠镜检查病理活检证实为直肠癌,无手术适应证或拒绝手术的共 56 例局部晚期直肠癌患者,其中男

[收稿日期] 2013-09-05

[修回日期] 2013-09-30

[基金项目] 南京军区南京总医院课题资助项目(编号:2012057)

[作者单位] 南京军区南京总医院放射治疗科,江苏 南京 210002

[作者简介] 沈泽天(1981-),男,江苏泗洪人,硕士,主治医师,主要从事恶性肿瘤放射治疗及同步放化疗的研究。E-mail:shen-zetian@163.com

[通讯作者] 朱锡旭(1963-),男,江苏淮安人,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事恶性肿瘤立体定向放射外科领域的研究。E-mail:simon_doctor@163.com

32例,女24例。年龄45-80岁,中位年龄57岁。KPS评分≥70分,所有患者无远处转移,肝肾功能、心电图、血常规均正常,既往未接受过盆腔放疗。

1.2 临床资料

对入组的56例患者随机分成治疗组和对照组各28例。其中联合治疗组:男17例,女11例;年龄45-78岁,中位年龄56岁;管状腺癌18例,黏液腺癌7例,印戒细胞癌1例,乳头状腺癌2例;直肠上段病变5例,直肠中段病变10例,直肠下段13例;病变长度≤5cm 13例,>5cm 15例;对照组:男15例,女13例;年龄47-80岁,中位年龄58岁;管状腺癌15例,黏腺癌8例,印戒细胞癌2例,乳头状腺癌3例;直肠上段6例,直肠中段病变8例,直肠下段病变14例;病变长度≤5cm 12例,>5cm 16例。两组资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

表1 治疗组与对照组临床资料比较 n

Item	Treatment group	Control group
Gender		
Male	17	15
Female	11	13
Age(years)		
<60	18	16
≥60	10	12
Tumor length(cm)		
≤5	13	12
>5	15	16
Location in the rectum		
Upper	5	6
Midder	10	8
Lower	13	14
Pathology		
Canalicular adenoma	18	15
Mucinous adenocarcinoma	7	8
Signet - ring cell carcinoma	1	2
Polypoid adenocarcinoma	2	3
ECOG score		
0 - 1	20	18
2	8	10

1.3 治疗方法

所有患者均接受3个周期同步放化疗治疗,即在放疗开始的第1天同时开始接受全身化疗。

三维适形放疗技术(3 - dimensional conformal radiation-therapy,3 - DCRT):设体表标记后CT定位扫描(5mm无间隔),将定位CT重建图像输入三维治疗计划系统,采用三维适形治疗计划系统设计放射治疗计划。靶区定义:按照国际辐射单位和测量委员会规定标准定义。肿瘤区(GTV):根据增强CT扫描显示的肿瘤区(包括原发灶和肿大淋巴结);临床靶区1(CTV1):在GTV基础上外扩1cm;临床靶区2(CTV2):包括GTV及直肠周围系膜区、骶前区、髂内血管周围淋巴引流区及骶3上缘以上的髂外和部分髂总血管周围的淋巴引流区。照射剂量要求:95%的等剂量线包绕95%的靶体积。照射剂量:CTV1:DT(64-66)Gy/(32-33)f,CTV2:DT(45-50)Gy/(25-27)f。计划靶区(PTV)为CTV外放1.0-1.5cm。采用多页光栅技术,用4-6个野进行三

维适形放疗。分割剂量2Gy,5次/周,采用医科达直线加速器6MV X线。

放射治疗同期口服卡培他滨化疗:1250mg/(m²·d),分两次口服,连服3周,休1周,共2个周期。放疗结束后1个月复查腹盆腔CT以评价近期疗效,在治疗过程中每周对患者治疗相关的毒副反应、局部疼痛症状及患者的全身状况进行评价。

治疗组在同步放化疗的基础上口服金克槐耳颗粒20g 3次/日,对照组仅接受同步放化疗。

1.4 观察指标

两组患者放疗前后均行常规检查,包括血常规、肝肾功能、胸部X线摄片、肠道X线钡餐造影,治疗中每周血常规检查。观察放疗中出现的腹痛、大便带血、里急后重等放射性直肠炎症状;尿频、尿急、尿痛等放射性膀胱炎症状;消化道、血液学毒副反应;放疗后大便秘阻改善情况及盆腔CT复查病灶缩小情况。

1.5 疗效评价

肿瘤近期疗效评定按照WHO标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),有效为(CR+PR)。两组均以治疗前和治疗完成后4周腹部增强CT进行对比分析评价。毒副反应评价,放射性直肠炎、放射性膀胱炎的评定按照放射治疗毒性标准^[2]执行,骨髓抑制反应按照WHO毒性反应分度标准评价,分为0-Ⅳ度。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,组间数据采用卡方检验和Fisher精确概率法进行比较,双侧检验以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的近期疗效比较

总有效率(CR+PR),治疗组为85.7%,对照组为67.9%。完全缓解率(CR),治疗组为35.7%,对照组为28.6%。两组间总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.504,P=0.114>0.05$),见表2。

表2 两组近期疗效比较

Tab.2 The therapeutic effect of two groups							
Groups	n	CR	PR	SD	PD	CR (%)	CR + PR (%)
Treatment group	28	10	14	4	0	35.7	85.7
Control group	28	8	11	9	0	28.6	67.9

2.2 两组放化疗的放射反应率

两组患者同步放化疗期间出现的放射相关反应主要为肛门部症状及消化道症状,通过统计发现,对照组肠道症状和消化道症状的发生率明显高于治疗组(具体见表3)。

表3 两组患者的放射反应率比较 n(%)

Tab.3 The radiation reaction rate of two groups n(%)						
Groups	n	Anal discomfort	Blood in stool	Nausea and vomiting	Stomachache	Diarrhea
Treatment	28	15(53.6)	4(14.3)	7(25.0)	5(17.9)	11(39.3)
Control	28	24(85.7)	11(39.3)	16(57.1)	13(46.4)	22(78.6)
χ^2		6.84	4.46	5.98	5.24	8.93
P		<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01

2.3 两组放疗后毒副反应的比较

两组患者大于2级的毒副反应发生率存在明显差别,治疗组为14.3%,对照组为39.3%。放射性直肠炎、放射性膀

肺炎、骨髓抑制的发生率对照组明显高于治疗组,两组比较有显著性差异($\chi^2=4.46,P<0.05$),具体见表4。

表4 两组毒副反应的比较

Tab.4 Comparison of adverse events in two groups

Groups	n	Radiation				Radiation				Bone marrow				Reaction
		proctitis				cystitis				suppression				rate
		I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	(%)
Treatment	28	5		2		4		0		13		2		14.3
Control	28	9		3		8		1		22		7		39.3

3 讨论

直肠癌的发病率在我国呈逐年增高的趋势,目前已是国内常见恶性肿瘤的第五位,尤其在发达地区较为常见,约占大肠肿瘤的60%^[4]。直肠癌发病隐匿,解剖位置独特且与周围组织关系密切,临床上部分病人确诊时已是局部晚期,肿瘤局部浸润广泛、肿瘤巨大、侵犯盆壁,不能进行根治性手术切除。局部晚期直肠癌是治疗的难点,进行手术治疗的切除率低,并且远期生存时间也短,同步放化疗目前在临床上应用比较广泛,特别是对于手术难度较大或不愿手术的患者,同步放化疗是较好的治疗方案,可明显减轻症状,延长病人的生存时间^[5]。

传统放疗射线在损伤癌细胞同时,正常组织会部分受损伤,损伤后的临床表现分为急性反应与迟发反应两种。肠道黏膜和皮肤损伤是常见的急性反应,由于射线除直接损伤黏膜和皮肤,使射野内的微血管的管壁发生肿胀、痉挛、管腔变窄或堵塞,致受损伤部位供血不良而影响愈合,甚至溃疡、继发感染等,继而出现肛门不适、大便带血、腹泻、纳差、乏力、干性皮炎和湿性反应,如果同步配合化疗,更加重急性损伤的发生。严重者被迫暂停放疗,需要加强对症及支持等治疗,这样既降低了患者的生存质量,又延长了治疗时间,增加了患者的精神和经济负担,甚至降低放射治疗的效果。三维适形放疗出现后极大地改变了这一状况,因为三维适形放疗较常规放疗能更好地保护膀胱及周围肠道,同时可以提高肿瘤部位的剂量,提高治疗效果,但并未降低肛门区及直肠病灶周围的肠道及膀胱剂量。怎样在提高疗效的同时降低直肠癌放疗的局部反应成为临床医师关注的焦点。

中医药的特点是全身出发,调整身体的机能,尤其是抗肿瘤的中医药能保护和提高多种肿瘤患者的免疫功能、减少化疗药物对机体的损伤和毒副反应,缓解临床症状,显著提高患者的生活质量^[6-9]。槐耳颗粒是槐耳菌质的提取物,含有多种有机成分和10余种矿物质元素。其主要成分是多糖蛋白,具有独特的直接抗癌作用和显著的免疫增强调节作用^[10]。基础临床研究表明金克槐耳颗粒对多种恶性肿瘤包括直肠癌具有独特的直接抗癌作用和显著的免疫增强调节作用,其免疫调节作用机制包括激活巨噬细胞或中性粒细胞活性;激活自然杀伤细胞活性;促使T淋巴细胞分裂、增殖、成熟及分化,且调整T细胞的比例;提高体液免疫;诱导和产生α及γ干扰素;通过产生某些细胞激活细胞因子如白介素2(IL-2)及NK细胞激活因子等,进一步激活有关的免疫细胞起作用^[11]。槐耳颗粒这些特点为其联合同步放化疗治疗局部晚期直肠癌提供了理论基础。

已有文献报道槐耳颗粒对多种肿瘤均有治疗作用^[12-14],与本文的结果相符。本研究从两组患者的直肠病灶缓解率、急性消化道症状、急性直肠炎、急性膀胱炎等方面

进行观察,观察两组的治疗疗效及毒副反应差异,结果显示,槐耳颗粒联合同步放化疗组直肠病灶总缓解率为85.7%,而单纯放化疗组为67.9%,差异无统计学意义($P>0.05$),但有进一步提高局部疗效的趋势。同时从消化道症状及急性放疗损伤程度看,对照组肛门不适、恶心头及呕吐、腹泻、腹痛、大便带血的发生率明显高于治疗组($P<0.05$)。槐耳颗粒治疗组大于2级的放射性直肠炎、放射性膀胱炎及骨髓抑制等毒副反应总发生率为14.3%,明显低于对照组的39.3%,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

本资料显示直肠癌单纯放化疗组放射性直肠炎及放射性膀胱炎发生率明显高于联合槐耳颗粒组。放疗期间加用槐耳颗粒辅助治疗可减轻放疗所致的放射性直肠炎、膀胱炎等毒副反应,减少因放射反应而致的治疗时间延长。研究表明槐耳颗粒无明显毒副反应,克服了一般抗肿瘤药因毒副反应大、不易耐受、影响疗效之弊,对心、肝、肾均无影响,服用简便,较易于被晚期肿瘤患者接受,可在癌症患者中安全应用。由于本组病例是回顾性分析,对病例的治疗及资料收集缺乏随机性及系统性,现临床随机双盲研究正在进行中。本文通过对56例直肠癌患者的随机对照研究表明,槐耳颗粒联合同步放化疗治疗局部晚期直肠癌,在近期疗效和毒副反应方面均优于单纯的放化疗。说明槐耳颗粒联合放化疗可提高直肠癌的近期疗效,明显降低同步放化疗所带来的毒副反应。远期疗效和长期毒性有待于进一步观察和随访。

【参考文献】

[1] Rau B, Wust P, Tilley W, et al. Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer; regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(2): 381-391.

[2] Kondo Y, Terashima M, Sato A, et al. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent colorectal cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34(4): 195-201.

[3] Vermaas M, Ferenschild FT, Nuytens JJ, et al. Preoperative radiotherapy improves outcome in recurrent rectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48(5): 918-928.

[4] Wong RK, Berry S, Spithoff K, et al. Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer; an updated practice guide - line [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010, 22(4): 265-271.

[5] 魏瑞, 张阳德, 何翦太, 等. 三维适形放疗联合化疗治疗局部晚期和手术后复发直肠癌[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(9): 1584-1586.

[6] 段体德, 毕品端, 杨策尧. 槐耳多糖对胃癌患者术后细胞免疫功能影响的研究[J]. 云南医药, 2007, 8(2): 92-95.

[7] 陈大兴, 陈孝平, 张万广. 槐耳清膏治疗肝癌的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(8): 578-582.

[8] Chen L, Hu ZX, Lu P, et al. Anticancer effect of PS-T on the experimental hepatocellular carcinoma [J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2004, 3(1): 55-59.

[9] 张玉宝, 张国强, 王劲松, 等. 槐耳颗粒在乳腺癌综合治疗中的作用及其机制[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2004, 11(6): 512-515.

[10] 袁鹏, 黄韬, 田元, 等. 金克对乳腺癌裸鼠移植瘤模型生长转移和凋亡的影响[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(5): 348-350.

[11] 姚建高, 韩少良, 朱冠宝, 等. III期胃癌术后联合化疗与金克的疗效[J]. 中国肿瘤, 2003, 12(10): 607.

[12] 李思维, 邹立勇, 尹宜发. 槐耳颗粒在肿瘤临床中的应用[J].

中国肿瘤, 2005, 14(10): 698-700.

- [13] 冯晓彬, 艾军华, 郑树国, 等. 槐耳颗粒对肝癌肝移植术后患者疗效的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2008, 7(6): 428-430.

- [14] 尹大龙, 曲志博, 刘连新, 等. 槐耳颗粒对胃癌 SGC-7901 细胞的作用[J]. 中华消化外科杂志, 2009, 8(6): 466-467.

(编辑: 张西敏)

HIF-1 α 与 NOS₂ 在胃肠道间质瘤中的表达及其相关性研究

陈鑫莹, 周 洋, 王 强

Relationship between the expression of HIF-1 α and NOS₂ in gastrointestinal stromal tumor

Chen Xinying, Zhou Yang, Wang Qiang

Gastrointestinal and Nutritional Department of Shengjing Hospital Affiliated China Medical University, Liaoning Shenyang 110004, China.

【Abstract】 Objective: To explore the expression levels of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and nitric oxide synthase 2 (NOS₂) in gastrointestinal stromal tumor and their relationship. **Methods:** Expressions of HIF-1 α and NOS₂ were detected in 124 cases of gastrointestinal stromal tumor tissue by immunohistochemistry. **Results:** The positive HIF-1 α expression rate was 91.1% in gastrointestinal stromal tumor and the positive NOS₂ was 62.9%. There was a significant correlation between the expressions of HIF-1 α and NOS₂ in gastrointestinal stromal tumor ($r=0.3116, P<0.01$). **Conclusion:** The overexpressions of HIF-1 α and NOS₂ protein were found in gastrointestinal stromal tumor and there was a significant correlation between them.

【Key words】 gastrointestinal stromal tumor; HIF-1 α ; NOS₂

Modern Oncology 2014, 22(05): 1117-1119

【摘要】 目的: 探讨缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和一氧化氮合酶 2 (NOS₂) 蛋白在胃肠道间质瘤组织中的表达及其相关性。**方法:** 应用免疫组织化学法检测 124 例胃肠道间质瘤组织中 HIF-1 α 、NOS₂ 蛋白表达情况。**结果:** 胃肠道间质瘤组织中 HIF-1 α 阳性表达为 91.1% (113/124), NOS₂ 阳性表达为 62.9% (78/124), 在胃肠道间质瘤组织中 HIF-1 α 、NOS₂ 蛋白的表达之间存在显著正相关 ($r=0.3116, P<0.01$)。**结论:** 胃肠道间质瘤组织中 HIF-1 α 、NOS₂ 蛋白高表达, 且两者相关性显著。

【关键词】 胃肠道间质瘤; 缺氧诱导因子-1 α ; 一氧化氮合酶 2

【中图分类号】 R735.3 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.05.42

【文章编号】 1672-4992-(2014)05-1117-03

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 占胃肠道肿瘤的 1%-4%, 每年发病率约 2/10 万。其不可预测的性质仍较为突出, 其生物学特征仍较难以评估, 如何控制肿瘤的侵袭与转移仍是目前治疗所面临的主要问题。我们采用免疫组织化学法检测胃肠道间质瘤组织中缺氧诱导因子 (HIF)-1 α 、一氧化氮合酶 2 (NOS₂) 的表达, 探讨两者在胃肠道间质瘤浸润、转移过程中的作用及其相互关系。

【收稿日期】 2013-11-06

【修回日期】 2013-12-04

【作者单位】 中国医科大学附属盛京医院胃肠、营养外科, 辽宁沈阳 110004

【作者简介】 陈鑫莹 (1985-), 男, 辽宁沈阳人, 硕士, 助教, 主要从事胃肠道间质瘤的研究。E-mail: chenxinying_cmu@163.com

【通讯作者】 王强 (1964-), 男, 辽宁沈阳人, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事胃肠道肿瘤的研究及治疗。E-mail: wangq@sj-hospital.org

1 材料与方法

1.1 标本来源

选择临床病理资料完整、随访结果确切的中国医科大学附属盛京医院 2008 年-2012 年 12 月经手术切除、病理证实的胃肠道间质瘤新鲜组织标本 124 例。男性 64 例, 女性 60 例; 年龄 9-79 岁, 平均 54.6 岁; 肿瘤发生于胃 62 例 (50.0%), 小肠 28 例 (22.6%), 结直肠 14 例 (11.3%), 食管 9 例 (7.3%), 胃肠道外 11 例 (8.9%) (其中网膜 4 例、肠系膜 4 例、后腹膜 3 例)。本文 124 例胃肠道间质瘤中, 除 9 例因其他原因死亡外, 其余 115 例随访资料完整。另取肿瘤旁组织 95 例作为对照。

1.2 试剂与方法

NOS₂ 鼠抗人单克隆抗体购自 Santa Cruz 公司; HIF-1 α 鼠抗人单克隆抗体、免疫组化试剂盒及 DAB 底物显色剂均购自北京中山金桥生物技术有限公司。标本经中性福尔马林固定、常规石蜡包埋。每例连续切片 3 张, 切片厚 4 μ m, 供常规 HE 染色和 HIF-1 α 、NOS₂ 免疫组织化学染色。采用 EnVision 两步法, 参照检测试剂盒说明书进行。