

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.029

## 阿司匹林作为直肠癌新辅助放化疗辅助用药的临床研究

郭旭飞,倪秉强<sup>△</sup>,陈日新,朱 州,林 诚

(广西壮族自治区柳州市人民医院肿瘤内科 545000)

**摘要:**目的 探讨阿司匹林作为直肠癌新辅助放化疗辅助用药的临床效果。方法 选取 2009 年 1 月至 2012 年 5 月该院收治的确诊为 II~III 期直肠癌且接受放化疗的 168 例患者作为研究对象,随机分为研究组和对照组,每组各 84 例。自确诊时起,研究组在常规放化疗的基础上每天口服 100 mg 阿司匹林,对照组不服用阿司匹林。比较两组患者新辅助放化疗结束后的肿瘤降期率、病理完全缓解率、病理部分缓解率及两组患者 3 年生存率、5 年生存率、肿瘤局部复发率。结果 研究组患者新辅助放化疗结束后肿瘤降期率为 62.03%,明显高于对照组的 46.25%,差异有统计学意义( $\chi^2=3.983, P=0.046$ );研究组患者新辅助放化疗结束后病理部分缓解率为 45.57% 明显高于对照组的 28.75%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.818, P=0.035$ );研究组患者病理完全缓解率为 21.52%,与对照组的 16.25% 比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.721, P=0.375$ )。研究组患者 3 年生存率为 91.18%,明显高于对照组的 77.03%,差异有统计学意义( $\chi^2=5.227, P=0.021$ );研究组患者 5 年生存率为 85.29%,明显高于对照组的 66.22%,差异有统计学意义( $\chi^2=6.994, P=0.009$ );研究组患者肿瘤局部复发率为 2.92%,低于对照组的 10.81%,但差异无统计学意义( $\chi^2=3.352, P=0.058$ )。结论 阿司匹林可提高直肠癌新辅助放化疗患者肿瘤降期率、病理部分缓解率、3 年生存率及 5 年生存率,有望成为直肠癌治疗中新的辅助药物。

关键词:阿司匹林; 直肠癌; 新辅助放化疗; 辅助用药

中图分类号:R735.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1796-04

## Clinical study of aspirin as adjuvant agent during neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer

GUO Xu fei, NI Bing qiang<sup>△</sup>, CHEN Ri xin, ZHU Zhou, LIN Cheng

(Department of Oncology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of aspirin as a new adjuvant agent during neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. **Methods** A total of 168 patients with stage II - III rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy were chosen as study subjects and randomly divided into the research group and control group, 84 cases in each group. Since the time of diagnosis, the research group took 100 mg of aspirin every day on the basis of routine radiotherapy and chemotherapy, while the control group did not take aspirin. The rate of tumour downstaging, rate of complete remission, rate of partial remission and 3 year survival rate, 5 year survival rate and local recurrence rate of the two groups were compared. **Results** The tumor descending rate in the study group after the new adjuvant chemoradiotherapy was 62.03%, which was significantly higher than that of the control group (46.25%). The difference was statistically significant ( $\chi^2=3.983, P=0.046$ ). The rate of partial remission in the study group after neoadjuvant chemoradiotherapy was 45.57%, which was significantly higher than that of the control group (28.75%). The difference was statistically significant ( $\chi^2=4.818, P=0.035$ ). The complete remission rate of the patients in the study group was 21.52%, which showed no statistically significance with 16.25% in the control group ( $\chi^2=0.721, P=0.375$ ). The 3 year survival rate of the study group was 91.18%, which was significantly higher than that of the control group (77.03%). The difference was statistically significant ( $\chi^2=5.227, P=0.021$ ). The 5 year survival rate of the study group was 85.29%, which was significantly higher than that of the control group (66.22%). The difference was statistically significant ( $\chi^2=6.994, P=0.009$ ). The local recurrence rate of the study group was 2.92%, which was lower than that of the control group (10.81%), but the difference was not statistically significant ( $\chi^2=3.352, P=0.058$ ). **Conclusion** Aspirin can improve the rate of tumour downstaging, pathological partial remission rate, 3 year survival rate and 5 year survival rate in patients with rectal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy and it is expected to be a new adjuvant in the treatment of rectal cancer.

**Key words:** aspirin; rectal cancer; neoadjuvant chemoradiotherapy; auxiliary medication

当前已有大量研究表明,新辅助放化疗能够有效提高晚期直肠癌的局部控制率<sup>[1-2]</sup>。但是,临床上直肠癌患者对新辅助放化疗的敏感性存在明显个体差异。约 50% 的患者在放化疗后会获得肿瘤降期效果,15%~30% 的患者在放化疗后可达到病理完全缓解<sup>[3]</sup>。新辅助放化疗后病理缓解与患者预后息息相关,因此,很多学者都致力于研究新辅助化疗药物和放化疗方案,以期提高直肠癌新辅助放化疗的病理缓解率<sup>[4]</sup>。在过去的 20 年中,有大量临床观察及随机对照研究证明,阿司匹林具有预防结直肠癌的作用。2016 年美国预防服务工作组(USPSTF)更是推荐将阿司匹林用于结直肠癌的一级预防<sup>[5]</sup>。近年来,又有

大量研究报道,阿司匹林可改善结直肠癌患者的预后<sup>[6-7]</sup>。本研究拟对阿司匹林作为直肠癌新辅助放化疗辅助用药的临床效果进行探讨,以期开发一种新的、有效的直肠癌新辅助放化疗辅助药物,现报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 研究方案经本院医学伦理委员会批准后,选取 2009 年 1 月至 2012 年 5 月本院收治的 168 例直肠癌患者作为研究对象。两组患者的年龄、性别构成、肿瘤 T 分期与 N 分期及肿瘤直径等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。两组患者治疗前一般资料比较见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	T 分期[n(%)]		N 分期[n(%)]		肿瘤直径 ( $\bar{x}\pm s$ ,cm)
		男	女		Ⅱ期	Ⅲ期	有淋巴结转移	无淋巴结转移	
研究组	84	51(60.71)	33(39.29)	63.7±12.3	6(7.14)	78(92.86)	36(42.86)	48(57.14)	4.3±0.3
对照组	84	47(55.95)	37(44.05)	65.3±13.0	5(5.95)	79(94.05)	39(46.43)	45(53.57)	4.4±0.5
t/ $\chi^2$		0.392		1.024	0.097		0.217		1.572
P		0.633		0.189	0.356		0.874		0.127

**1.2 纳入和排除标准**

**1.2.1 纳入标准** (1)经组织病理学检查确诊为直肠癌,肿瘤距肛缘 12 cm 以下;(2)经病理学检查初次确诊为直肠癌,T 分期为Ⅱ~Ⅲ期;(3)自愿参加本研究,并签署知情同意书;(4)年龄≥18 岁。

**1.2.2 排除标准** (1)合并结肠腺癌;(2)伴随性炎症性肠病(IBD);(3)家族性息肉病患者;(4)有新辅助放、化疗禁忌证者;(5)需长期服用阿司匹林预防或治疗心脑血管疾病者;(6)有阿司匹林禁忌证者。

**1.3 研究方法** 两组患者在确诊后均接受以下常规放、化疗,于放、化疗结束后 4~12 周接受手术治疗。放疗方案:采用直线加速器 10MV-X 线,对靶区包括肿瘤原发病灶、淋巴引流区等进行 3~5 个视野照射,肿瘤靶体积总剂量 44~48 Gy,常规分割剂量为 2 Gy/F;临床靶体积总剂量 39.6~43.2 Gy,常规分割剂量为 1.8 Gy/F。术前放疗的同时,采用以下方案同步化疗:(1)2 个周期的卡培他滨联合奥沙利铂,卡培他滨全程每次 825 mg/m<sup>2</sup>,2 次/日;奥沙利铂每次 80~100 mg/m<sup>2</sup>,即第 1 天与第 22 天各 1 次。或 mFolfox6 方案化疗 2 次,第 1 天奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 h、亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 h、5-氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注,之后 5-氟尿嘧啶 1 200 mg(m<sup>2</sup>·d)静脉持续滴注 2 d,每 2 周重复;(2)卡培他滨单药口服同步化疗,每次 825 mg/m<sup>2</sup>。

放疗结束后,再按 mFolfox6 方案接受 1~3 个周

期的术前化疗:即第 1 天奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 h、亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 h、5-氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注,之后 5-氟尿嘧啶 1 200 mg/(m<sup>2</sup>·d)静脉持续滴注 2 d,每 2 周重复。或按 XELOX 方案接受 1~2 个周期术前化疗:即第 1 天奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 h,第 1~14 天,卡培他滨每次 1 000 mg/m<sup>2</sup>,每天 2 次,每 3 周重复。研究组患者在新辅助放化疗期间及术后长期加服阿司匹林肠溶片 100 mg/d。对照组不加服阿司匹林肠溶片。

**1.4 研究随访与资料收集** 由指定医生负责收集与整理患者的临床资料和治疗数据,医生应在以下时间点对患者进行随访,并记录相关数据与资料。访视 1(V1):确诊期;访视 2(V2):新辅助放化疗前;访视 3(V3):新辅助放化疗结束期;访视 4(V4):手术前;访视 5(V5):手术后 1 个月;访视 6(V6):手术后 1 年;访视 7(V7):手术后 3 年;访视 8(V8):手术后 5 年。其中 V6~V8 可采用电话随访。V1 通过组织病理学、肠镜、盆腔磁共振(MR)等检查对患者进行确诊及肿瘤分级,并严格安排纳入受试者。V3 检查患者的肿瘤降期情况及病理缓解情况,V6~V8 需了解患者是否继续服用阿司匹林,以及其生存情况与肿瘤局部复发情况。研究组患者在 V2 发放“患者服药日记卡”,并嘱患者详细记录阿司匹林服用剂量、服用时间。V3 回收“患者服药日记卡”,通过“患者服药日记卡”的记录计算患者服药的依从性。依从性=实际服药时间/

理论服药时间×100%。服药依从性小于80%的患者予以剔除。

### 1.5 疗效评价指标

**1.5.1 主要指标** (1)新辅助放化疗后肿瘤降期率: T分期或N分期任何降低即为肿瘤降期;(2)新辅助放化疗后病理完全缓解率:肿瘤完全消退,肠镜检查仅见纤维组织,找不到肿瘤细胞即为病理完全缓解。(3)新辅助放化疗后病理部分缓解率:肠镜检查可见大量纤维组织,仅少量或单个肿瘤细胞残留即为病理部分缓解。

**1.5.2 次要指标** (1)3年生存率;(2)5年生存率;(3)局部复发率。

**1.6 统计学处理** 采用SPSS21.0软件对数据进行处理,计数资料以例数表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用双侧t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 新辅助放化疗完成情况** 研究组有2例患者因严重骨髓抑制反应终止化疗,有1例患者因发生肺栓塞终止化疗,有1例患者因严重消化不良反应终止放疗,另有1例患者服用阿司匹林的依从性 $< 80\%$ ,对上述5例患者予以剔除。对照组有3例患者因严重消化道反应或骨髓抑制反应终止化疗,有1例患者因严重消化不良反应终止放疗,剔除这4例患者。

两组患者选用的放化疗方案差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有患者均于新辅助放化疗结束后4~12周接受手术治疗。

**2.2 两组患者主要疗效指标比较** 见表2。新辅助放化疗结束后,研究组患者病理完全缓解率为21.52%,与对照组患者的16.25%比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.721, P = 0.375$ );研究组患者病理部分缓解率为45.57%,与对照组患者的28.75%差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.818, P = 0.035$ );研究组患者的肿瘤降期率为62.03%,明显高于对照组的46.25%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.983, P = 0.046$ )。

**2.3 两组患者次要疗效指标比较** 见表3。对两组患者随访至术后第5年,研究组有4例失访(患者本人及其家属均无法联系),有7例术后放弃服用阿司匹林,将这11例患者剔除。对照组有6例患者失访(患者本人及其家属均无法联系),予以剔除。统计结果表明,研究组患者3年生存率为91.18%,明显高于对照组的77.03%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.227, P = 0.021$ );研究组患者5年生存率为85.29%,明显高于对照组的66.22%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.994, P = 0.009$ );研究组患者局部复发率为2.92%,低于对照组的10.81%,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.352, P = 0.058$ )。

表2 两组患者主要疗效指标比较[n(%)]

组别	n	病理完全缓解	病理部分缓解	肿瘤降期	T分期					手术选择		
					0期	I期	II期	III期	IV期	经腹骶直肠切除术	经腹会阴联合切除术	经肛门内镜显微手术
研究组	79	17(21.52)	36(45.57)	49(62.03)	17(21.52)	33(41.77)	14(17.72)	13(16.46)	2(2.53)	45(56.96)	23(29.11)	11(13.92)
对照组	80	13(16.25)	23(28.75)	37(46.25)	13(16.25)	28(35.00)	18(22.50)	17(21.25)	4(5.00)	53(66.25)	24(30.00)	3(3.75)
$\chi^2$		0.721	4.818	3.983	0.721	0.771	0.565	0.597	0.667	1.879	0.015	5.124
P		0.375	0.035	0.046	0.375	0.364	0.463	0.436	0.415	0.184	0.932	0.021

表3 两组患者次要疗效指标比较[n(%)]

组别	n	3年生存	5年生存	局部复发
研究组	68	62(91.18)	58(85.29)	2(2.94)
对照组	74	57(77.03)	49(66.22)	8(10.81)
$\chi^2$		5.227	6.944	3.352
P		0.021	0.009	0.058

## 3 讨论

直肠癌是由直肠组织细胞发生恶变而形成的,随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,直肠癌的发病率逐年增加,是目前我国发病率位居第4位的癌症,仅次于肺癌、胃癌及肝癌<sup>[8]</sup>。手术治疗配合放化疗是直肠癌治疗的主要手段,以往对于直肠癌分期为II~III期患者,通常是先进行外科手术,再进行术后放化疗。近年来的研究表明,对于II~III期患者先给

予新辅助放化疗缩小肿瘤范围、降低肿瘤分期,然后再进行外科手术往往对患者的长期存活率及生活质量更有利。已有研究表明,直肠癌新辅助放化疗能有效提高晚期直肠癌的局部控制率,但患者对新辅助放化疗的敏感性存在明显的个体差异<sup>[1-2]</sup>。约50%的患者在放化疗后会获得肿瘤降期效果,15%~30%的患者在放化疗后可达到病理完全缓解<sup>[3]</sup>。据报道,新辅助放化疗后病理缓解情况与患者预后有明显相关性<sup>[4]</sup>。因此,开发新的辅助化疗药物和放化疗方案,提高直肠癌新辅助放化疗的病理缓解率是当前研究的热点。

自从KUNE等<sup>[9]</sup>于1988年首次报道阿司匹林具有预防结直肠癌作用后,不断有大量临床观察及随机对照研究证明阿司匹林在结直肠癌中的防治效果,2016年USPSTF更是推荐将阿司匹林用于结直肠癌

的一级预防。近年来,又有大量研究证明,阿司匹林可改善结直肠癌患者的预后。如 BASTIAANNET 等<sup>[6]</sup>对 4 481 例结直肠癌患者的临床观察显示,使用阿司匹林的患者具有更低的病死率[校正 RR 1.93 (95%CI: 1.70~2.20;  $P < 0.001$ )]。LIAO 等<sup>[7]</sup>研究显示,PIK3CA 突变型结肠癌患者常规使用阿司匹林治疗后,患者癌症相关病死率明显降低[校正 RR 1.93(95%CI:1.70~2.20;  $P < 0.001$ )],总生存率明显增加[校正 RR 0.54 (95%CI :0.31~0.94;  $P = 0.01$ )]。本研究基于上述报道,对阿司匹林作为 II~III 期直肠癌患者新辅助放化疗辅助用药进行了随机、对照研究。结果显示,新辅助放化疗中辅助使用阿司匹林的研究组患者的肿瘤降期率(62.03% vs. 46.25%,  $\chi^2 = 3.983, P = 0.046$ )和病理部分缓解率(45.57% vs. 28.75%,  $\chi^2 = 4.818, P = 0.035$ )均明显高于对照组;而且研究组术后坚持长期服用阿司匹林的患者其 3 年生存率(91.18% vs. 77.03%,  $\chi^2 = 5.227, P = 0.021$ )和 5 年生存率(85.29% vs. 66.22%,  $\chi^2 = 6.994, P = 0.009$ )均明显高于对照组。该结果提示,阿司匹林可能有一定的抗直肠癌作用,有望成为直肠癌治疗中新的、有效的新辅助放化疗中辅助药物,这与国外 RESTIVO 等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。RESTIVO 等<sup>[10]</sup>的研究纳入了 37 例直肠癌患者在新辅助放化疗中辅助用阿司匹林,结果发现这 37 例患者较未服用阿司匹林者有更高的肿瘤降期率及更低的 5 年病死率及总病死率,本研究结果与之相符。

阿司匹林是一种经典的、历史悠久的非甾体解热镇痛药物,最早主要用于解热镇痛,目前广泛用于心脑血管疾病的防治。阿司匹林可通过丝氨酸残基的乙酰化作用抑制环氧化酶(COX)活性,包括 COX-1 与 COX-2<sup>[11]</sup>。COX-2 能够催化前列腺素 E2(PGE2)生成。有研究报道,PGE2 在直肠癌的发生和发展过程中扮演了重要角色,可抑制肿瘤细胞凋亡,刺激肿瘤细胞增殖与迁移,促进肿瘤血管生成<sup>[12-13]</sup>。而 COX-1 则参与血小板的激活,激活的血小板可通过产生转化生长因子- $\beta$ 、白细胞介素-1 $\beta$  等细胞因子与炎症因子促进肿瘤细胞生长、转移及血管生长,协助肿瘤细胞逃脱免疫杀伤<sup>[14]</sup>。因此,阿司匹林表现出的直肠癌防治作用可能与其抑制了 COX-1 与 COX-2 活性,从而影响 PGE2 的生成与血小板的激活有关。

当然,肿瘤的发生和发展是一个相当复杂的过程。阿司匹林在直肠癌防治中的作用可能有更多更为复杂的机制,需要更深入的药理学和分子生物学研究来探讨。包括阿司匹林直肠癌新辅助放化疗辅助用药的作用机制,也有待更多高质量随机对照研究来予以支撑。

### 参考文献

[1] LATKAUSKAS T, PASKAUSKAS S, DAMBRAUSKAS

Z, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis [J]. Colorectal Dis, 2010, 12(11):1075-1083.

[2] DE CALUWÉ L, VAN NIEUWENHOVE Y, CELEN W P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2(2):CD006041.

[3] RESTIVO A, ZORCOLO L, COCCO I M, et al. Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(3):864-871.

[4] ZORCOLO L, ROSMAN A S, RESTIVO A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9):2822-2832.

[5] CHAN A T, LADABAUM U. Where do we stand with aspirin for the prevention of colorectal cancer? the USPSTF recommendations [J]. Gastroenterology, 2016, 150(1):14-18.

[6] BASTIAANNET E, SAMPIERI K, DEKKERS O M, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients [J]. Br J Cancer, 2012, 106(9):1564-1570.

[7] LIAO X, LOCHHEAD P, NISHIHARA R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival [J]. N Engl J Med, 2012, 367(17):1596-1606.

[8] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2016, 26(1):1-8.

[9] KUNE G A, KUNE S, WATSON L F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the melbourne colorectal cancer study [J]. Cancer Res, 1988, 48(15):4399-4404.

[10] RESTIVO A, COCCO I M, CASULA G, et al. Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer [J]. Br J Cancer, 2015, 113(8):1133-1139.

[11] 孙福珍. 关于阿司匹林药理作用的探析 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(19):143.

[12] 丁琦, 孙国平. 阿司匹林在结直肠癌防治中的研究进展 [J]. 安徽医药, 2016, 20(10):1827-1831.

[13] DIXON D A, BLANCO F F, BRUNO A, et al. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia [J]. Recent Results Cancer Res, 2013, 191(1):7-37.

[14] GAY L J, FELDING-HABERMANN B. Contribution of platelets to tumour metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(2):123-134.

(收稿日期:2017-11-02 修回日期:2018-02-15)