

· 论著 ·

两种治疗模式对新辅助治疗达cCR/near-cCR中低位直肠癌患者远期预后的影响

李正杰*

信阳市中心医院普外科 (河南 信阳 464000)

【摘要】目的 探讨新辅助治疗后达临床完全缓解(cCR)或接近临床完全缓解(near-cCR)后续保守治疗和根治手术对中低位直肠癌患者远期预后的影响。方法 回顾性分析我院2014年1月至2020年6月收治新辅助治疗后达cCR或near-cCR中低位直肠癌患者共247例临床资料, 其中后续行等待观察或局部切除方案治疗共124例设为保守组, 后续行根治手术方案治疗并达ypCR共123例设为根治组, 分析保守治疗后总体疗效, 比较两组随访3年生存情况、器官保留率及括约肌保留率。结果 (1)两组患者年龄、性别、肿瘤距切缘距离、肿瘤分化程度、肿瘤临床分期及治疗前血清CEA水平比较差异无显著性($p>0.05$); 根治组同步放化疗比例显著高于保守组($P<0.05$); (2)至随访截止时间评估确认为near-cCR和cCR患者中处于无病生存状态患者比例分别为92.31%(24/26), 85.71%(84/98); (3)保守组患者局部再发率、远处转移率、随访3年器官保留率及括约肌保留率分别为24.19%(30/124)、8.06%(10/124), 85.48%(106/124), 95.16%(118/124); (4)保守组中cCR、near-cCR及根治组患者无病生存率和肿瘤特异性生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 中低位直肠癌患者新辅助治疗后达cCR或near-cCR行保守治疗可获得与行根治切除手术治疗患者相近近期临床获益, 提示该治疗模式可作为新辅助治疗效果良好患者保留器官功能潜在选择。

【关键词】中低位直肠癌; 新辅助治疗; 缓解; 预后

【中图分类号】R730.7

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.04.022

Influence of Two Kinds of Treatment Modes on Long-term Prognosis of Patients with Middle and Low Rectal Cancer Achieved to cCR or Near-cCR after Neoadjuvant Treatment

Li Zheng-jie*

Department of General Surgery, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To investigate the influence of conservative treatment and radical operation on long-term prognosis of patients with middle and low rectal cancer achieved to cCR or near-cCR after neoadjuvant treatment. *Methods* Clinical data of 247 patients with middle and low rectal cancer achieved to cCR or near-cCR after neoadjuvant treatment were retrospectively chosen in the period from January 2014 to June 2020 in our hospital and divided into 2 groups including conservative group (124 patients) with conservative treatment and radical group (123 patients) with radical operation protocol; and the overall clinical effects of patients with conservative treatment were analyzed, and the survival in 3 years with follow-up, organ retention rate and sphincter retention rate of 2 groups were compared. *Results* (1) There was no significant difference in age, gender, distance between tumor and cutting edge, degree of tumor differentiation, clinical stage of tumor and serum CEA level before treatment between 2 groups ($P>0.05$). The proportion of concurrent radiotherapy and chemotherapy of radical group were significantly higher than conservative group ($P<0.05$). (2) By the end time points of follow-up, the proportion of disease-free survival state in patients confirmed as near-cCR and cCR were separately 92.31% (24/26), 85.71% (84/98). (3) The local recurrence rate, distant metastasis rate, organ retention rate and sphincter retention rate in 3 year with follow-up were separately 24.19% (30/124), 8.06% (10/124), 85.48% (106/124), 95.16% (118/124). (4) There was no significant difference in disease-free survival rate and tumor specific survival rate among 3 groups ($P>0.05$). *Conclusion* After neoadjuvant treatment, the patients with middle and low rectal cancer can achieve the same clinical benefits as those with radical resection after reaching cCR or near cCR for conservative treatment and the results suggested that treatment mode can be used as the potential choice for retain organ function in patients with excellent effects of neoadjuvant treatment.

Keywords: Middle And Low Rectal Cancer; Neoadjuvant Treatment; Remission; Prognosis

目前研究显示中低位直肠癌行新辅助放化疗后pCR比例约为15%-35%, 此类患者随访5年生存率接近90%, 且术后远期局部再发极低^[1]; 以上证据提示此类人群接受根治性切除术治疗存在争议, 保肛术后往往因严重并发症导致生活质量明显下降^[2]。近年来越来越多学者针对中低位直肠癌放化疗后达cCR患者采用等待/观察疗法治疗, 并能够获得与根治手术后pCR患者接近总生存率^[3]; 而对于显著降期或达near-cCR患者亦有学者认为可采用等待/观察疗法或行器官保留手术^[4]。本文回顾性分析我院2014年1月-2020年6月收治新辅助治疗后达cCR或near-cCR中低位直肠癌患者共247例临床资料, 旨在探讨中低位直肠癌患者新辅助治疗后达cCR或near-cCR后续保守方案和根治手术方案对远期临床预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入我院2014年1月-2020年6月收治新辅助治疗后达cCR或near-cCR中低位直肠癌患者共247例, 其中后续行等待观察或局部切除方案治疗共124例设为保守组, 后续行根治手术方案治疗并达ypCR共123例设为根治组。

纳入标准: 根据影像学检查、肠镜及手术病理活检确诊中低位直肠癌; 病理组织学为腺癌; 均行新辅助放化疗达cCR或near-cCR。排除标准: 合并其他系统恶性肿瘤; 合并远处转移; 既往放化疗史; 免疫系统疾病。研究方案经本院伦理委员会批准。

1.2 评价标准 新辅助治疗结束后6~16周参考Habr-Gama和MSKCC标准完成疗效评价^[5]; 其中cCR判定标准包括: 直肠指诊未触及结节或溃疡; 内镜下符合cCR典型表现; MRIT2-DWI可见

【第一作者】李正杰, 男, 主治医师, 主要研究方向: 肝胆胰腺。E-mail: lzj0912@tom.com

【通讯作者】李正杰

原肿瘤部位无异常表现或明显纤维化。near-cCR指指诊可触摸到光滑硬结样瘢痕异常；内镜下呈放疗后显著消退改变；MRI T2-DWI可见原肿瘤部位明显纤维化，ADC成像中可见少量高信号残留；肿瘤局部再发局限于肠壁内，且淋巴结退缩，同时cCR或near-cCR诊断还需符合：(1)治疗后血清CEA复常；(2)未见远处转移。

1.3 随访终点事件 (1)主要终点事件包括非肿瘤再发无病生存率和肿瘤特异性生存率；其中非肿瘤再发无病生存为接受新辅助治疗后一定时间内死亡、术后局部再发或远处转移发生的时间；除外未接受手术治疗后局部再发；肿瘤特异性生存指接受新辅助治疗后一定时间内发生直肠癌相关死亡事件的时间^[5]；(2)次要终点事件包括器官保留率和括约肌保留率；器官保留指新辅助治疗后达cCR或near-cCR且器官保留；括约肌保留指接受等待观察、局部切除或保肛手术治疗^[6]。

1.4 统计学方法 选择SPSS 20.0软件处理数据；不符合正态分布计量资料比较采用U检验，以M(Q1, Q3)表示；计数资料比较采用 χ^2 检验，以%表示；生存时间比较采用Kaplan-Meier中log-rank检验； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料分析 两组患者年龄、性别、肿瘤距切缘距离、肿瘤分化程度、肿瘤临床分期及治疗前血清CEA水平比较差异无显著性($P>0.05$)；根治组同步放化疗比例显著高于保守组($P<0.05$)；见表1。

2.2 疗效分析

2.2.1 保守组 首次评估确认为near-cCR共26例患者中接受局部切除14例，其中ypT0Nx期患者12例再次评估确认为cCR；局部切除术后均未见局部再发，远处转移4例中肺转移3例接受根治切除，1例骨转移接受化疗；其余12例患者接受等待/观察，其中出现局部再发8例，均行挽救性根治切除；至随访截止时间处于无病生存状态患者比例为92.31%(24/26)。

2.2.2 根治组 首次评估确认为cCR 共98例患者，其中ypT0Nx期患者2例接受局部切除并经再次评估确认为cCR；肿瘤局部再发率22.45%(22/98)，其中接受补救性手术治疗18例，包括：接受根治手术治疗10例，均未见局部再发；接受局部切除手术治疗8例，其中出现局部再发2例。远处转移率为6.12%(6/98)。

2.3 入选患者随访情况分析 随访截止时间为2018年12月；其中保守组随访9-85个月，中位随访时间为37.0个月，随访中因非直肠癌原因死亡6例。保守组患者局部再发率为24.19%(30/124)，局部再发时间为5-64个月，中位时间为13.0个月；远处转移率、随访3年器官保留率及括约肌保留率分别为8.06%(10/124)，85.48%(106/124)，95.16%(118/124)；见表2。

保守组cCR和near-cCR患者随访3年非肿瘤再发无病生存率分别为88.26%，83.49%；根治组患者随访3年无病生存率为94.81%；保守组cCR和near-cCR患者、根治组患者随访3年肿瘤特异性生存率分别为100.00%，100.00%，94.02%；保守组中cCR、near-cCR及根治组患者无病和肿瘤特异性生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 基线资料分析

指标		保守组(n=124)	根治组(n=123)	P
性别	男性	76	89	0.38
	女性	48	34	
年龄[岁, M(Q1, Q3)]		61(35-74)	59(37-77)	0.38
肿瘤距切缘距离[cm, M(Q1, Q3)]		4(1-9)	5(1-8)	0.62
分化程度	高分化	10	17	0.61
	中分化	100	86	
	低分化	14	20	
临床分期	T1N+	2	0	0.37
	T2N0	14	4	
	T3N0	18	3	
	T2N+	12	12	
	T3N+	78	102	
	T4N+	0	2	
治疗前血清CEA水平(ug/L)	<5	90	0.48	0.03
	≥5	14	33	
新辅助治疗方案	放疗+同步化疗	94	123	0.03
	放疗+同步/诱导/巩固化疗	30	0	

表2 保守组肿瘤学事件和功能保留情况分析

事件类型	发生率
总局部再发	24.19%(30/124)
挽救性根治切除术后局部再发	0.00%(0/18)
局部切除术后局部再发	8.33%(2/24)
总远处转移	8.06%(10/124)
不可根治性远处转移	3.23%(4/124)
首次可根治性远处转移	4.84%(6/124)
直肠癌相关死亡	0.00%(0/124)
非直肠癌相关死亡	4.84%(6/124)
器官保留率	85.48%(106/124)
括约肌保留率	95.16%(118/124)

3 讨论

大量临床研究显示^[7-8]，直肠癌患者行新辅助放化疗+根治性切除术治疗后局部再发率均在5%以内；而新辅助放化疗后患者中达ypCR比例约为15%-30%，此类患者行根治切除手术存在治疗过度问题；即使行保肛手术仍需面对术后并发症多发、生活质量显著下降等问题，难以满足临床需要。如何在保证生存获益基础上更为完整保留直肠肛门功能已受到医学界的广泛关注。

目前研究均证实新辅助治疗后达cCR患者行等待/观察疗效效果确切，总生存率与接受根治性切除术后达ypCR 患者接近甚至更优；其中达cCR患者随访观察肿瘤局部再发率、补救手术成功率及远处转移率分别达20%~25%，85%~90%，8%~10%^[9]。本次研究结果中，保守组患者局部再发率和远处转移率分别为24.19%(30/124)，8.06%(10/124)，与以往报道结果相符，提示新辅助治疗后达cCR或near-cCR患者肿瘤生物学行为具有相似规律。

目前临床针对新辅助治疗后cCR评价标准并未完全统一，且无权威数据支持^[10]；本研究在既往研究基础上结合影像学、内镜等检查手段及MSKCC标准综合评估；研究显示达near-cCR 患者

一线治疗多采用局部切除术,但总体生存获益与cCR患者和ypCR患者接近;有学者报道提示^[11],临床cCR真实诊断率仅为5%,而ypCR率则接近20%,说明约15%患者接受非必需根治手术治疗;笔者认为通过引入near-CR这一诊断有助于扩大等待/观察和局部切除术适用范围,使部分未达cCR诊断标准但已达pCR患者实现器官功能保留;此外95%以上肿瘤局部再发局限于肠壁内,故局部切除亦可作为潜在补救性手术治疗方式^[12]。

本次研究采用非肿瘤再发无病生存率作为评估新辅助治疗后达cCR或near-cCR患者生存终点事件指标;已有研究显示^[13],等待/观察过程中出现局部复发与TME术后局部再发存在明显差异,故有学者采用局部再发这一概念。目前认为影响非肿瘤再发无进展生存因素主要为远处转移;本次研究结果中,新辅助治疗后达cCR和near-cCR患者非肿瘤再发无进展生存率和根治切除术后达ypCR患者总生存获益方面组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),与国外学者报道结果一致^[14];笔者注意到10例发生远处转移患者中初始可行根治切除6例,其中4例实现长期生存,这亦说明中低位直肠癌患者生存获益增加一方面受局部控制影响,另一方面发生转移后给予更为积极有效多学科治疗亦是极为关键。此外本次研究与以往报道存在差异,除局部进展期直肠癌外还纳入cT1N+/cT2N0患者;而cT2-3a/bN0期新辅助治疗后CR比例往往可达35%以上^[15];根据以上数据笔者认为新辅助治疗可提高早期直肠癌达cCR比例。

本次研究亦存在一定不足:(1)直肠癌患者对于保留直肠强烈意愿对直接影响治疗决策,使得设计等待/观察疗法和局部切除手术研究往往难以实现随机对照设计,导致证据级别相对较低;(2)本次研究中新辅助治疗未全部采用强化治疗方案导致存在混杂因素影响。

综上所述,中低位直肠癌患者新辅助治疗后达cCR或near-cCR行保守治疗可获得与行根治切除手术治疗患者相近远期临床获益,提示该治疗模式可作为新辅助治疗效果良好患者保留器官功能潜在选择。

参考文献

- [1] Passardi A, Molinari C. Why is neoadjuvant chemoradiation therapy underused for locally advanced rectal cancer? [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(12): 1317-1319.
- [2] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2): 174-183.

- [3] Zhong H, Boimel PJ, Fan Y, et al. Predicting Overall Survival of Locally Advanced Rectal Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation Therapy by Radiomic Features Extracted From Planning CTs [J]. Int J Radiation Oncology Biol, 2017, 99(2): E206-E207.
- [4] Perez RO. Complete clinical response in rectal cancer: a turning tide [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2): 125-126.
- [5] 赫捷. 临床肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 132-133.
- [6] 王绿化, 朱广迎. 肿瘤放射治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 563-564.
- [7] Moon DH, Mcree AJ, Blackstock AW, et al. Phase 1b/2 Study of Neoadjuvant Chemoradiation Therapy With CRLX101 and Capecitabine for Locally Advanced Rectal Cancer [J]. Int J Radiation Oncology Biol, 2017, 99(2): S66.
- [8] Bruera G, Staso M D, Bonfili P, et al. Dose-finding study of oxaliplatin associated to capecitabine-based preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. Oncotarget, 2018, 9(25): 17906-17954.
- [9] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2): 174-183.
- [10] Landi F, Espín E, Rodrigues V, et al. Pathologic response grade after long-course neoadjuvant chemoradiation does not influence morbidity in locally advanced mid-low rectal cancer resected by laparoscopy [J]. Int J Colorectal Dis, 2017, 32(2): 255-264.
- [11] Rana N, Chakravarthy AB, Kachnic LA. Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer: New Concepts in Clinical Trial Design [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(2): 13-20.
- [12] Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 390(10093): 469-479.
- [13] Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF, et al. Pathologic Complete Response in Rectal Cancer: Can We Detect It? Lessons Learned From a Proposed Randomized Trial of Watch-and-Wait Treatment of Rectal Cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(4): 255-263.
- [14] Sung SY, Jang HS, Kim SH, et al. Oncologic Outcome and Morbidity in the Elderly Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision: A Multi-institutional and Case-matched Control Study [J]. Ann Surg, 2019, 269(1): 108-113.
- [15] Sammour T, Price BA, Krause KJ, et al. Nonoperative Management or 'Watch and Wait' for Rectal Cancer with Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Critical Appraisal [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(7): 1904-1915.

(收稿日期: 2022-09-15)

(校对编辑: 孙晓晴)

(上接第 31 页)

参考文献

- [1] Ng W T, Lee M C, Chang A T, et al. The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT [J]. Oral Oncol, 2014, 50(5): 506-512.
- [2] Lee A W M, Ng W T, Chan J Y W, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Cancer Treat Rev. 2019 Sep; 79: 101890.
- [3] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging [J]. Magn Reson Med, 2005, 53(6): 1432-1440.
- [4] 王琛, 苏丹柯, 刘丽东等. MR扩散加权成像对鼻咽癌患者局部复发的诊断价值 [J]. 中华放射学杂志, 2014, 06: 72-75.
- [5] 钟贻洪, 李金高, 钟俊远等. 磁共振表观扩散系数对鼻咽癌放疗后复发与纤维化的鉴别诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(3): 288-291.
- [6] Liyan L, Si W, Qian W, et al. Diffusion Kurtosis as an in vivo Imaging Marker of Early Radiation-Induced Changes in Radiation-Induced Temporal Lobe Necrosis in Nasopharyngeal Carcinoma Patients [J]. Clin Neuroradiol, 2018, 28(3): 413-420.

- [7] Chen Y, Ren W, Zheng D, et al. Diffusion kurtosis imaging predicts neoadjuvant chemotherapy responses within 4 days in advanced nasopharyngeal carcinoma patients [J]. Magn Reson Imaging, 2015, 42(5): 1354-1361.
- [8] 杨海南, 何广明, 吴辉等. 磁共振扩散峰度成像MK值、FA值在鉴别高级别胶质瘤与转移瘤的价值分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2016, 05: 1-2+5.
- [9] Huang W Y, Li M M, Lin S M, et al. In Vivo Imaging Markers for Prediction of Radiotherapy Response in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: RESOLVE DWI versus DKI [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15861.
- [10] 陈小云. MRI扩散峰度成像对乳腺病变的价值分析 [J]. 医学信息, 2022, 11: 110-113.
- [11] 党佩, 王立东, 黄雪莹等. DKI在鉴别脑胶质瘤复发与假性进展中的应用价值研究 [J]. 磁共振成像, 2022, 5: 28-33.
- [12] 吴刚, 王奋, 林少民等. 磁共振扩散峰度成像预测鼻咽癌放疗近期疗效研究 [J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(5): 369-375.

(收稿日期: 2022-08-14)

(校对编辑: 孙晓晴)