

辅助化疗对ypI 期直肠癌患者术后生存的影响

张大奎¹, 王本军², 李明¹, 詹天成¹, 张晓¹, 姚云峰¹, 赵军¹,
彭亦凡¹, 顾晋¹

(1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东省中西医结合肿瘤防治技术重点实验室, 山东 济南 250014)

摘要: [目的] 比较 I 期直肠癌与新辅助治疗后降期为 ypT₁₋₂N₀M₀ 的 cT₃₋₄ 或 N+ 的直肠癌患者 5 年总生存率的差异。[方法] 回顾分析 105 例直肠癌根治术后病理分期为 T₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者的临床病理资料及随访资料。按患者是否行新辅助治疗和辅助化疗分为 3 组。单纯手术组 (A 组): 未经术前新辅助治疗, pT₁₋₂N₀M₀ 的早期直肠癌患者 (29 例)。新辅助降期化疗组 (B1 组): 初始诊断为 cT₃₋₄ 或 N+, 术前行新辅助治疗后降期为 ypT₁₋₂N₀M₀, 且术后行辅助化疗的直肠癌患者 (54 例)。新辅助降期非化疗组 (B2 组): 初始诊断为 cT₃₋₄ 或 N+, 术前行新辅助治疗后降期为 ypT₁₋₂N₀M₀, 且术后未行辅助化疗的直肠癌患者 (22 例)。对 3 组生存情况进行分析。[结果] 新辅助治疗后降期为 T₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者 (B1+B2 组) 术后 5 年生存率为 94.0%。单纯手术组 (A 组) 患者术后 5 年生存率为 91.0%, 新辅助降期化疗组 (B1 组) 为 88.9%, 新辅助降期非化疗组 (B2 组) 为 90.9%。单因素分析提示 3 组预后差异无统计学意义 (P>0.05)。[结论] 新辅助治疗后降期为 T₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者无论是否行术后化疗都可获得与 I 期直肠癌患者相同的预后。新辅助治疗后降期为 T₁₋₂N₀M₀ 直肠癌患者术后化疗并未能提高患者 5 年总生存率。

关键词: 直肠肿瘤; 新辅助治疗; 降期; 预后; 外科手术; 辅助化疗

中图分类号: R735.37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)01-0009-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.01.B003

Influence of Adjuvant Chemotherapy on Survival in Patients with Rectal Cancer Stage I After Neoadjuvant Therapy

ZHANG Da-kui¹, WANG Ben-jun², LI Ming¹, et al.

(1. Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China; 2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract: [Purpose] To compare the 5-year survival between rectal cancer patients with initial stage I and stage cT₃₋₄ or N+ patients downstaging to ypT₁₋₂N₀M₀ after neoadjuvant therapy. [Methods] One hundred and five rectal cancer patients with pathological stage T₁₋₂N₀M₀ after radical resection were retrospectively analyzed. They were divided into three groups according to with or without neoadjuvant therapy and adjuvant chemotherapy. Group A (n=29): patients with surgery alone, without neoadjuvant therapy, pT₁₋₂N₀M₀. Group B1 (n=54): initially diagnosed as stage cT₃₋₄ or N+, downstaging to ypT₁₋₂N₀M₀ after neoadjuvant therapy, and receiving postoperative adjuvant chemotherapy. Group B2 (n=22): initially diagnosed as stage cT₃₋₄ or N+, downstaging to ypT₁₋₂N₀M₀ after neoadjuvant therapy, without postoperative adjuvant chemotherapy. Survivals in 3 groups were analyzed. [Results] The 5-year overall survival rate in patients downstaging to ypT₁₋₂N₀M₀ after neoadjuvant therapy (group B1+group B2) was 94.0%. And the 5-year overall survival rate was 91.0%, 88.9% and 90.9% in group A, group B1 and group B2 respectively. Univariate analysis showed no significant difference of prognosis among the 3 groups. [Conclusion] No matter with or without postoperative adjuvant chemotherapy, rectal cancer patients downstaging to ypT₁₋₂N₀M₀ after neoadjuvant therapy might have the similar prognosis to initial stage I patients. Patients with neoadjuvant therapy will not benefit from adjuvant chemotherapy.

Subject words: rectal neoplasms; neoadjuvant therapy; downstaging; prognosis; surgery; adjuvant chemotherapy

通讯作者: 顾晋, 主任医师, 博士; 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所结直肠肿瘤外科, 北京市海淀区阜成路 52 号 (100142); E-mail: zgulin@126.com

张大奎、王本军对本文有同样贡献, 并列第一作者。

收稿日期: 2014-09-17; **修回日期:** 2014-10-23

局部进展期直肠癌的术前新辅助治疗已经成为标准的治疗方案,被国际的指南所推荐^[1]。文献报道直肠癌术前治疗技术和方法的不断进步,新辅助放疗后肿瘤获得了不同程度的降期或完全缓解^[2-4]。有研究表明,新辅助放疗后降期的直肠癌患者较未降期患者预后好^[5]。对于这些经过新辅助治疗并接受了根治性手术的直肠癌患者,是否还要继续接受术后的辅助治疗这一问题,近些年出现了一些不同的研究结果。按照 NCCN 指南规定,凡是接受术前新辅助治疗的局部进展期直肠癌,都应该接受术后辅助治疗。已经证实,经过新辅助治疗后,有 40%~60% 的患者出现了肿瘤的降期和降级^[2,6],有 10%~30% 的患者出现了肿瘤的临床完全缓解 (clinical complete response, cCR)^[7,8],于是,一些学者认为出现 cCR 的患者可以接受“等待观察(wait and see)”策略^[9]。除新辅助治疗后 cCR 的患者之外,对于经新辅助治疗后降期为 yp I 期(yp 即新辅助治疗后)的患者,是否能够采取和初始诊断为 I 期的患者相同的治疗措施呢?例如,仅进行局部切除,或根治术后不采取辅助化疗,这在目前尚无定论。

本研究收集 p I 期的直肠癌患者,和经放疗后降期为 ypT₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者临床病理资料及术后随访资料,比较两组患者的预后及术后治疗策略的差异,探究 yp I 期直肠癌是否需要再进行术后辅助化疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2002~2008 年在北京大学肿瘤医院结直肠肿瘤外科诊治的直肠癌患者,按照是否接受了术前治疗,分为单纯手术组(A 组)和新辅助降期组(B 组)。后者根据是否接受了以 5-Fu 为基础的术后辅助治疗再分为新辅助降期化疗组(B1 组)和新辅助降期非化疗组(B2 组)。

单纯手术组(A 组)患者需满足以下条件入组:①病理证实为直肠腺癌;②肛门指诊及肠镜提示肿瘤下缘距肛门<10cm;③均接受了标准的全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME);④术后病理分期为 pT₁₋₂N₀M₀;⑤未行新辅助治疗和术后辅助化疗。

新辅助降期组(B 组)患者需满足以下入组条件:①病理证实为直肠腺癌;②肛门指诊及肠镜提示肿瘤下缘距肛门<10cm;③初始临床及影像学诊断为 cT₃₋₄ 或 cN+, ④均接受 30Gy/10f, 10~14d 方案术前新辅助放疗^[3];⑤放疗后 10~14d 接受标准 TME 手术;⑥术后病理回报为 ypT₁₋₂N₀M₀。根据术后是否接受辅助化疗将该组患者分为两个亚组,即 B1 和 B2 组。

排除标准:①c I 期直肠癌接受局部切除的直肠癌;②术前放疗至术后 6 个月期间影像学发现远隔转移,或术中发现远隔转移;③合并有严重影响预期生存期的内科合并症如严重心脏病,心功能不全,呼吸功能不全,严重的代谢性疾病,严重的脑血管疾病,合并血液系统疾病;④合并其他恶性肿瘤;⑤遗传性非息肉病性结直肠癌(HNPCC)。

全部 105 例患者均有完整临床病理资料,随访 5 年以上,中位随访时间为 58 个月。

1.2 统计学处理

应用 SPSS16.0 统计软件进行统计学处理。新辅助治疗与直肠癌临床病理资料分析采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理因素比较

76 例直肠癌患者接受术前新辅助治疗,其术后病理分期为 ypT₁₋₂N₀M₀。29 例患者未接受新辅助治疗,术后病理为 pT₁₋₂N₀M₀。两组之间,患者的性别、年龄和病理分布无差异(Table 1)。

Table 1 Characteristics of patients in group A and group B

Characteristics	Group B	Group A	P
Gender			
Male	46	12	0.08
Female	30	17	
Age(years old)			
<60	52	15	0.12
≥60	24	14	
T stage			
T ₁ (p/yp)	15	3	0.23
T ₂ (p/yp)	61	26	

Note: Group B neoadjuvant radiotherapy group; Group A surgery alone group.

在新辅助降期组内,术后辅助化疗的 B1 组(n=54)和术后未化疗的 B2 组(n=22),两亚组患者的临床病理资料比较也无明显差异(Table 2)。

Table 2 Characteristics in subgroups of patients received neoadjuvant radiotherapy

Characteristics	Group B1	Group B2	P
Gender			
Male	27	11	1.00
Female	27	11	
Age(years old)			
<60	25	15	0.96
≥60	29	7	
T stage			
T ₁ (p/yp)	10	4	0.97
T ₂ (p/yp)	44	18	

2.2 预后分析

全部 105 例患者均接受根治性手术治疗,中位随访时间为 58 个月。单纯手术组(A 组)死亡 29 例,5 年总生存率为 91.0%;新辅助降期组(B 组)死亡 8 例,5 年总生存率 94.0%。两组比较差异无统计学意义($P=0.538$;Figure 1)。

B1 组和 B2 组分别与 A 组比较,生存率差异均无统计学意义($P=0.616$ 和 0.558 ;Figure 2,3)。

2.3 术后辅助化疗对新辅助治疗后 ypT₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者预后的影响

新辅助治疗组共 76 例患者,其中 54 例患者接受了术后辅助化疗,即术后进行了以 5-Fu 为基础的辅助化疗,5 年总生存率 88.9%;22 例降期但未接受术后辅助化疗,5 年总生存率 90.9%,与术后辅助化疗组相比,未表现出 5 年总生存率的降低。单因素分析提示两组间生存无统计学差异($P=0.777$)。

使用 Cox 比例风险模型进行多因素回归分析。性别、年龄、T 分期、辅助化疗等因素均未能进入 Cox 模型,未找到影响新辅助放疗后直肠癌患者预后的独立危险因素。

3 讨论

局部进展期直肠癌的治疗目前推荐术前行新辅助治疗。新辅助放疗能使肿瘤退缩,提高低位直肠癌患者手术的保肛率,降低直肠癌术后局部复发率,并可能改善患者预后^[10]。研究表明,新辅助放疗后 40%~60% 的局部进展期直肠癌患者可发生降期,这

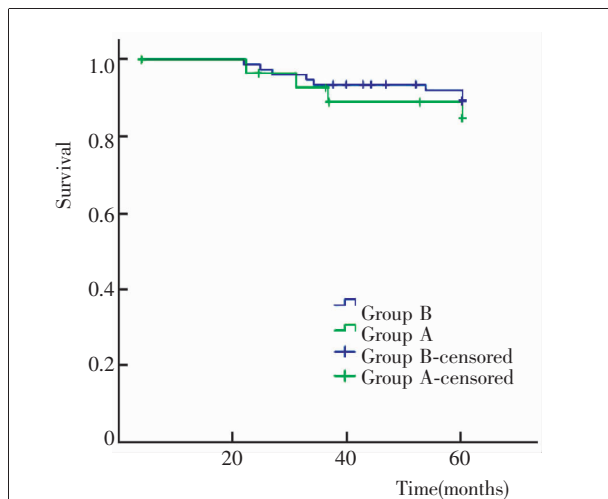


Figure 1 Survival curves of group A and group B

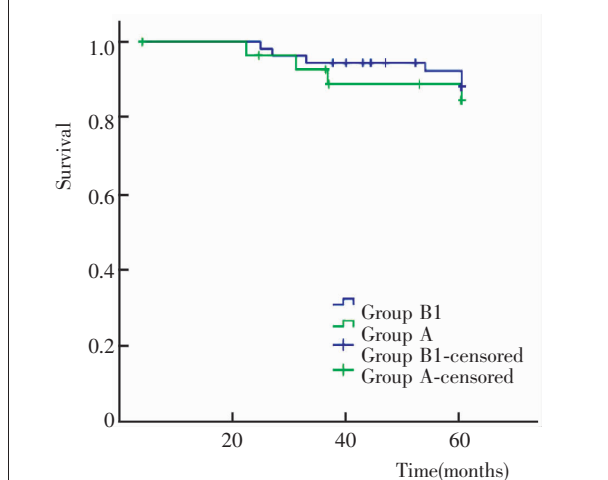


Figure 2 Survival curves of group A and group B1

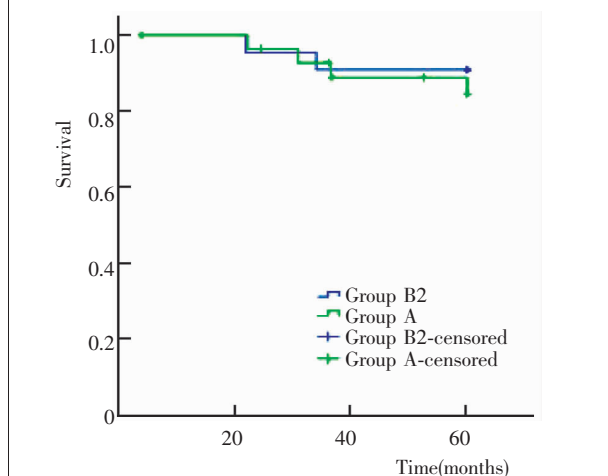


Figure 3 Survival curves of group A and group B2

部分患者能获得更好的预后^[11],相关研究从放疗后完全缓解的患者中开始,提出直肠癌放疗后完全缓解患者可不行手术治疗的“wait and see”即“等待观察”的观点,对这部分患者采取等待观察的治疗策略^[9]。多个研究发现,放疗后完全缓解患者即使不行根治性手术也可能获得与根治手术相近的预后^[12-17]。并且由于未行手术,也较大程度地提高了患者的生活质量。但是这一结论仍存在争议^[18],因此该治疗策略只在临床试验中实施。这也为新辅助放疗后降期的直肠癌患者治疗相关的研究提供了思路。

3.1 pT₁₋₂N₀M₀ 与 ypT₁₋₂N₀M₀ 直肠癌术后治疗策略的差异

对于直肠癌的术后化疗,多个直肠癌的国际指南都指出,只要是 pT₃ 或 N₊ 的患者,应该进行术后的辅助治疗。而术后 I 期的直肠癌,可以不进行辅助化疗。但是,对于接受了术前的新辅助治疗,由于其术前临床分期为 T₃ 或 N₊,不论病理分期如何,均进行辅助化疗^[1]。本研究正是对经放疗后降期为 I 期的直肠癌患者,和未放疗的 I 期的患者其预后及治疗策略进行了比较,探讨新辅助放疗后降期的患者是否还要进行辅助化疗。本研究显示,经放疗后降期为 ypT₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者与未经任何新辅助和辅助治疗的 I 期直肠癌患者相比,其 5 年生存率没有统计学差异。这与 Bhanu 等^[19]利用 SEER 数据库的回顾性研究结果相似,他发现局部进展期直肠癌新辅助放疗后降期为 T₁N₀M₀ 的患者无论实施根治性切除还是局部切除手术,其长期生存率与 I 期直肠癌患者之间无统计学差异。这一结果提示 ypT₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者有更多的治疗选择,因此,人们开始考虑将这部分降期的直肠癌患者当作 I 期患者来对待,采用不同的治疗策略,如局部切除,不进行术后辅助化疗等。Gallender 等^[20]甚至提出对放化疗敏感的 T₃ 期直肠癌患者在术前放化疗后行局部切除可获得与 TME 手术相同的无病生存率的观点^[20]。

3.2 ypT₁₋₂N₀M₀ 接受术后辅助治疗的意义

对于术后出现降期的 ypT₁₋₂N₀M₀,是否一定要接受术后辅助化疗? 本研究发现,对于 ypT₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者,其术后是否进行辅助化疗,对提高患者的预后并无意义,即这部分患者并未从辅助化疗中获益,这一结果同样提示我们,对 ypT₁₋₂N₀M₀ 的患者,我们可参照 pT₁₋₂N₀M₀ 患者的治疗模式,即术后不再

采用辅助化疗,而不是按照现有的指南中规定的,无论病理结果如何,只要进行了术前新辅助放疗,都必须接受术后辅助化疗^[21]。

本研究发现,经放疗后降期为 ypT₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者与 I 期直肠癌患者相比,预后无统计学差异;对于 ypT₁₋₂N₀M₀ 的直肠癌患者,术后辅助化疗不能使其生存获益。我们应该承认本研究的局限性:①本研究是一个回顾性研究;②研究入组的病例较少,样本配比不够均衡等缺陷。这些因素都可能造成偏倚,因此本研究的结论尚需进一步研究进行证实。

参考文献:

- [1] Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, et al. Rectal cancer [J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2012, 10(12): 1528-1564.
- [2] Zhan T, Gu J, Li M, et al. Intermediate-fraction neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56(4): 422-432.
- [3] Steinhagen E, Shia J, Riedel E, et al. Response to neoadjuvant therapy in patients with early age-of-onset rectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56(1): 58-63.
- [4] Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42: 935-941.
- [5] Theodoropoulos G. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival [J]. Dis Colon Rectum, 2002, 45(7): 895-903.
- [6] Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer [J]. Cancer, 2007, 109(9): 1750-1755.
- [7] Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. Br J Surg, 2012, 99(7): 918-928.
- [8] Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the MD Anderson Cancer Center experience [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 44(5): 1027-1038.
- [9] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer

- following chemoradiation therapy: long-term results[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(4): 711.
- [10] Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34): 8688–8696.
- [11] Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the rectum: current outcomes and perspectives[J]. *JPN J Clin Med*, 72(1): 108–113.
- [12] Bujko K, Michalski W, Kepka L, et al. Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: an analysis of outcomes in a randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67: 369–377.
- [13] Maas M, Nelemans P J, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 835–844.
- [14] Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation[J]. *Cancer*, 2008, 113: 57–64.
- [15] De Campos-Lobato LF, Stocchi L, Da Luz Moreira A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6): 1590–1598.
- [16] Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DMJ, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35): 4633–4640.
- [17] Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(6): 965–972.
- [18] Hughes R, Harrison M, Glynne-Jones R. Could a wait and see policy be justified in T3/4 rectal cancers after chemoradiotherapy?[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(3): 378–381.
- [19] Bhangu A, Brown G, Nicholls RJ. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study [J]. *Ann Surg*, 2013, 258(4): 563–569.
- [20] Callender GG, Das P, Rodriguez-Bigas MA, et al. Local excision after preoperative chemoradiation results in an equivalent outcome to total mesorectal excision in selected patients with T₃ rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(2): 441–447.
- [21] Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a National Comprehensive Cancer Network analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 30–38.

本刊启事

近期发现有人恶意向《肿瘤学杂志》投稿作者发送虚假性、欺骗性内容的留言、通知,进行诈骗活动。他们主要通过短信方式通知稿件作者缴纳稿件相关费用,或者假冒《肿瘤学杂志》工作人员向用户索取用户名或密码。对这种恶劣的违法行为,本刊将持续保持关注,并向公安机关举报。同时郑重地提醒广大作者:

本刊版面费收取通知是以邮件形式(zlxzz04@126.com)发送到作者在投稿系统注册时使用的电子邮箱,同时附文稿的校对清样(PDF格式),并以《肿瘤学杂志》投稿系统发送短信提醒作者查看相关邮件,但该短信中不会提及具体的收费金额等,请务必以邮件内容为依据!作者均可自行登录投稿系统查看并核对稿件的有关信息。

本刊不收审稿费,不收取任何形式的加急费等额外费用。请各位作者收到类似诈骗短信时,务必提高警惕,有任何问题可及时联系编辑部,电话:0571-88122280(编务办公室),0571-88122556(主任办公室)。

《肿瘤学杂志》网址 <http://www.chinaoncology.cn> 电子邮箱:zlxzz04@126.com