

新辅助放化疗联合局部切除对比全直肠系膜切除术治疗 $T_{2-3ab}N_0M_0$ 期直肠癌：TAUTEM 研究及短期疗效解读

陈倩萍¹, 谢 丽², 朱 骥¹

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 2. 上海交通大学医学院临床研究中心, 上海 200025)

摘要: TAUTEM 研究是一项随机、对照、前瞻性、多中心的 III 期非劣效性研究, 该研究旨在比较新辅助放化疗联合经肛门内镜显微手术 (chemoradiotherapy and transanal endoscopic microsurgery, CRT-TEM) 与全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 在 $T_{2-3ab}N_0M_0$ 期直肠癌患者中的局部复发与术后并发症发生情况。该项研究的主要研究终点为 2 年局部复发率; 次要研究终点为 CRT 的耐受性及其副反应发生率; CRT 后的临床缓解率 (clinical complete response, cCR) 及病理缓解率 (pathological complete response, pCR); 术后并发症发生率及死亡率; 生活质量; 患者的 3 年总生存期等。在接受 CRT-TEM 的患者中, 新辅助放化疗后副反应发生率为 29.6% (24/81), pCR 率为 44.3% (35/79), 器官保留率为 82.7% (67/81); CRT-TEM 组术后并发症发生率为 20.7% (17/82), 而 TME 组术后并发症发生率为 50.6% (41/81)。TAUTEM 研究结果提示新辅助放化疗联合局部切除将为早期浅表直肠癌患者实现器官保留奠定基础。

关键词: 直肠癌; 新辅助放化疗; 局部切除; 经肛门内镜显微手术 (TEM); 全直肠系膜切除术 (TME); 非劣效试验

中图分类号: R735.3+7 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2022)10-0883-09
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.10.B015

Interpretation of TAUTEM Study and Short-term Outcomes: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined with Local Excision versus Total Mesorectal Excision in the Treatment of $T_{2-3ab}N_0M_0$ Rectal Cancer

CHEN Qian-ping¹, XIE Li², ZHU Ji¹

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. Clinical Research Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: The TAUTEM study is a randomized controlled, prospective, multicentre phase III non-inferiority trial designed to compare preoperative chemoradiotherapy combined with transanal endoscopic microsurgery (CRT-TEM) with total mesorectal excision (TME) in patients with rectal adenocarcinoma staged as $T_{2-3ab}N_0M_0$ in terms of local recurrence and postoperative complications. The primary endpoint was the two-year local recurrence rate, while the secondary variables were the tolerance of CRT and its adverse effects; clinical complete response (cCR) and pathological complete response (pCR) after CRT; postoperative complication rate and mortality; quality of life and the 3-year overall survival (OS). Among patients undergoing CRT-TEM, the incidence of side effects after neoadjuvant chemoradiotherapy was 29.6% (24/81); the pCR rate was 44.3% (35/79); the organ preservation rate was 82.7% (67/81); the incidence of postoperative complications in the CRT-TEM group was 20.7% (17/82), whereas that in the TME group was 50.6% (41/81). The findings of TAUTEM indicated that neoadjuvant chemoradiotherapy in conjunction with local excision would lay the foundation for organ preservation in patients suffering from early superficial rectal cancer.

Subject words: rectal cancer; neoadjuvant chemoradiotherapy; local excision; transanal endoscopic microsurgery (TEM); total mesorectal excision (TME); non-inferiority trial

通信作者: 朱 骥, E-mail: zhuji@zjcc.org.cn
收稿日期: 2022-10-29; 修回日期: 2022-10-31



陈倩萍(临床解读)

TAUTEM 研究作为一项随机、对照、多中心的Ⅲ期非劣效性研究,于2022年发表在肿瘤学年鉴(*Annals of Oncology*)^[1]上,该研究对比了新辅助放化疗联合经肛门内镜显微手术(chemoradiotherapy-transanal endoscopic microsurgery, CRT-TEM)与全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)

在早期浅表直肠癌($T_{2-3ab}N_0M_0$ 期)患者中的局部复发率与术后并发症情况,旨在探索 CRT 联合局部切除在早期直肠癌器官保留中的作用。

1 研究背景

目前, $T_{1-2}N_0M_0$ 期直肠癌患者的治疗方式差异很大。无不良预后因素的 $T_1N_0M_0$ 期患者, 一般采取局部切除; 而对于伴有不良预后因素的 T_1 期及 T_2 期患者, 淋巴结转移率高达 12%~28%^[2], 选用 TME 对此类患者获益更大。虽然 TME 改变了直肠癌手术的方式, 将局部复发率降低至 2%~11%, 全身复发率降低至 25%~40%^[3-4]; 但对于低位直肠癌患者而言, 接受 TME 手术将不可避免地腹部建立一个暂时或永久的造口, 该术式不但伴有较高的术后并发症发生率及死亡率(分别为 38%~54% 和 0.9%~1.5%)^[5], 还将使 30%~60% 的患者出现泌尿生殖系统功能损害和低位前切除综合征^[6]。与之相比, 采用 TEM 既实现了肛门保留^[7], 还避免了泌尿生殖系统功能损伤, 同时术后并发症发生率及死亡率也仅分别为 23% 和 0.3%^[8]。此外, 对于局部晚期直肠癌患者, 术前 CRT 的开展能促进肿瘤分期降级、降低术后局部复发率并显著延长患者生存时间^[9]。2010 年, *Lancet Oncology* 上一项研究总结了 14 项临床试验中接受术前 CRT 及 TME 的晚期直肠癌患者的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)情况及 5 年无病生存期(disease-free survival, DFS)。结果发现 CRT 联合 TME 的疗法使 8%~27% 的晚期直肠癌患者达到 pCR, 且该部分患者的 5 年 DFS 为 83.3%^[10]。

尽管目前已有多个观察或回顾性研究证实了 $T_2N_0M_0$ 期直肠癌术前 CRT 有利于实现器官保留^[11], 但关于这一结论的多中心、前瞻性研究仍较为罕见。TAUTEM 研究作为前瞻性的Ⅲ期非劣效性研究, 通过比较早期浅表直肠癌患者接受 CRT-TEM 与接受单独 TME 术后病情复发情况及并发症发生情况, 评估 CRT-TEM 在疗效及安全性上是否非劣效于 TME, 为 $T_{2-3ab}N_0M_0$ 期直肠癌患者的器官保留提供循证医学基础。

2 研究方案

2.1 入组标准和排除标准

TAUTEM 研究是一项在西班牙 17 个结直肠外科单位开展的随机对照试验。

纳入标准:(1)通过直肠镜检查明确距肛缘距离 ≤ 10 cm 的直肠腺癌;(2)术前通过直肠内超声内镜检查(endoscopic ultrasonography, EUS)分期为 cT_2N_0 期或直肠磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)分期为 $cT_{2-3ab}N_0$ 期患者(两者间, 取较高分期为临床诊断);(3)美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分类系统为Ⅲ级或以下;(4)根据腹部-胸部 CT 结果明确无远处转移。

排除标准:(1)根据腹部-胸部 CT 结果明确存在远处转移;(2)同期存在其他结直肠腺癌;(3)术前活检为未分化的直肠腺癌(GⅢ级-分化不良, 高等级或 GⅣ级-未分化, 高等级);(4)不耐受术前化疗或放疗;(5)未签署知情同意书。

2.2 干预及随访

CRT-TEM 组: 新辅助放化疗联合经肛门内镜显微手术。CRT: 每周放疗 5 d, 每次 1.8 Gy, 总剂量 45 Gy, 外加肿瘤区域的 5.4 Gy 增量; 放疗期间同步口服卡培他滨, 2 次/d, 每次 825 mg/m²。CRT 完成后的第 7 周, 通过直肠 MRI 评估临床反应, 评估标准见 2.4。符合标准的患者于 CRT 后第 8 周进行 TEM 手术。

TME 组: TME 被安排在患者首诊后 1 个月内进行。TME 的具体操作参考 Heald 的描述, 根据瘤灶的位置及中心, 使用开腹或腹腔镜方法, 伴或不伴保护性回肠造口。

2.3 随机化和设盲

所有患者按照 1:1 随机分配至 TME 或 CRT-

TEM 组,使用计算机生成的随机号码列表。盲法和
监查由牵头中心和 CRO 公司开展。所有参与医院只
能获得自己的患者数据,只有牵头中心了解整个研
究数据情况。患者的治疗分组对统计分析人员设盲,
直到完成最终分析。

2.4 评估和随访

病理:采用 Bouzourene 分类方法评估经 CRT 治
疗患者的肿瘤退缩等级 (tumor regression grade,
TRG)。对于 TEM 术中及术后病理,记录病变的大小
(mm)、腺癌的分化程度、T 分期,是否有静脉、淋巴
或神经周围浸润及切缘是否阳性。而 TME 术中及术
后病理则记录了病变的大小、分化程度,是否存在静
脉、淋巴或神经周围浸润、切缘是否阳性以及清扫的
淋巴结情况(清扫的总淋巴结及阳性淋巴结数目)。

CRT 不同临床和病理反应的划分:根据实体肿
瘤的疗效评价标准 (response evaluation criteria in
solid tumors,RECIST)和 MRI 结果,在 CRT 后第 7 周
评估临床反应。完全缓解(complete response,CR)指
肿瘤完全消失,部分缓解(partial response,PR)指病
灶最大直径缩小 $>30\%$,疾病稳定(disease stabiliza-
tion,SD)指病灶直径缩小 $<30\%$ 或直径增加 $<20\%$,疾
病进展(disease progression,PD)指病灶的最大直径
增加 $>20\%$ 。

CRT 不同病理反应的划分:根据 Bouzourene 分
类标准以肿瘤消退的程度评估,TRG1 指肿瘤细胞
完全退缩,TRG2 指存在个别肿瘤细胞,TRG3 指肿
瘤区域 $<$ 纤维化区域,TRG4 指肿瘤区域 $>$ 纤维化区
域,TRG5 指肿瘤区域进一步进展。其中,TRG1 被认
为是病理水平肿瘤完全退缩;TRG2 和 3 被认为是
病理水平肿瘤部分退缩。

CRT-TEM 组转为 TME 组的标准:CRT 后无临
床缓解(SD 或 PD)、TEM 术后病理分期高于 ypT_{3ab}、
手术切缘阳性(深度或侧面低于 1 mm)或术后病理
示预后不良的相关特征。符合这些标准的患者被安
排在 4~6 周内进行完整的 TME 手术。

随访:前 2 年,每 4 个月复查直肠镜+活检+CEA+
CA199;每年复查总 FCS+腹部、盆腔及胸部 CT。

2.5 研究终点

主要研究终点:2 年局部复发率,复发定义为残
余瘢痕、吻合口或切除的瘤床活检中出现腺癌。

次要研究终点:人口统计学变量、病变特征、CRT

的急/慢性不良反应、两种
术式术后 30 d 的并发症
发生率、综合并发症指数
(comprehensive complica-
tion index,CCI)、吻合口
瘘(anastomotic leak,AL)
等指标。

2.6 样本量和统计学方法

假设对照组(TME)的
非复发率为 95%,试验组
(CRT-TEM)的非劣效性
界值设置为 10%,设定检
验水准 α 为单侧 5%,统计学检验效能设置为 80%,
每组需要 78 例患者。进一步约估计 10%可能失访,
拟入组样本量为 173 例。

调整意向性治疗(modified intent-to-treat,mITT)
分析中,剔除在开始治疗前已退出或被排除标准排
除的患者。符合方案(per-protocol,PP)分析包括完成
TME 的患者和 CRT-TEM 组中完成 CRT 和 TEM 且
不符合排除标准的患者。

定量变量以均值和标准差描述,或根据情况以
中位数和四分位数范围描述。分类变量用绝对数和
百分比描述。对定量变量的统计分析,如果符合其应
用条件,则采用参数 Student's *t* 检验,否则采用非参
数化的 Mann-Whitney *U* 检验。在分类变量的统计分
析中,使用 Pearson 的 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P<$
0.05 为差异具有统计学意义。

3 研究结果

3.1 参与者基线特征

研究预纳入 364 例患者作为受试者,在随机化
分组之前基于排除标准排除 191 例患者。剩下的
173 例随机患者中,87 例被分配到 TME,86 例被分
配到 CRT-TEM 组,TME 组的 6 例患者和 CRT-TEM
组的 5 例患者在随机化分组后因符合排除标准而被
排除,最终每组有 81 例患者被纳入 mITT 分析。

TME 组的 81 例患者都接受了手术。CRT-TME
组中 1 例患者由于不耐受卡培他滨而没有完成
CRT,最后 80 例(98.8%)患者完成了新辅助治疗。
CRT 后,总计 6 例患者从 CRT-TEM 组排除,其中 3



谢 丽(统计解读)

例患者在 CRT 后的 MRI 报告中显示 PD, 2 例患者在术中转为 TME (1 例由于癌灶位置在腹膜返折以上, 另 1 例因穿孔无法缝合), 还有 1 例患者采用了“观察和等待 (watch and wait, WW)”策略。其余 74 例接受 TEM 患者中, 8 例因术后病理结果而退出, 并施以 TME 手术。最后, 用于 PP 分析的 CRT-TME 组患者共 66 例。

在 mITT 或 PP 分析中, TME 组和 CRT-TEM 组在性别、年龄、结肠镜检查、EUS、MRI 或最终的临床诊断方面差异均没有统计学意义, 两组间入组患者基线特征均衡, 具有可比性。

3.2 疗效分析

术前研究变量分析: 在 mITT 分析中, 患者对 CRT 的依从性较高 (80/81, 98.8%), CRT 后的副反应发生率较低 (24/80, 29.6%), 且 CRT 后的影像学显示肿瘤降期显著 (31/80, 40.3%)。

术中及术后 30 d 研究变量分析: 与 TME 组相比, CRT-TEM 组行临时或永久性造口率低 (4.9% vs 58.0%, $P<0.001$); 且 CRT-TEM 组的手术时间和手术失血量都显著低于 TME 组 (88.6 min vs 252.5 min, $P<0.001$; 22.6 mL vs 198.3 mL, $P<0.001$)。术后 30 d 并发症发生率显示: CRT-TEM 组的并发症发生率与 CCI 均显著低于 TME 组 (20.7% vs 50.6%, $P<0.001$; 8.7 vs 0, $P<0.001$)。其中, 两组术后并发症发生率的差异主要由手术因素导致 (13.4% vs 43.2%, $P<0.001$)。此外, CRT-TEM 组患者住院时间更短, 平均为 3.7 d (95%CI: 2.4~5.0), 而 TME 组为 10.6 d (95%CI: 9.0~12.2) (Table 1)。

术后研究变量分析: CRT-TME 组经新辅助放化疗后的 pCR 率为 44.3%。此外, TME 组中, 17 例患者 (21%) 出现淋巴结转移, 而 CRT-TEM 组因局部切除的疗法限制, 未进行淋巴结评估 (Table 2)。

综上, CRT-TEM 组术前的 CRT 依从性高, 不良反应发生率低; 术中较 TME 组回肠造口率低, 手术时间及失血量少; 术后并发症发生率, 住院时间短。

3.3 安全性

作为一项非劣效性研究, 新辅助放化疗后的副反应是研究的关注重点。对于 CRT-TEM 组, 研究者分析了 CRT 后各等级副反应的发生率及严重程度。患者经 CRT 后的副反应主要集中于 1~3 级, 未见 4~5 级不良反应。其中, 常见的不良反应依次为腹

泻、放射性皮炎和直肠炎 (Table 3)。就 CRT 副反应发生程度而言, CRT-TEM 组未见严重不良反应, 其安全性较高。

4 讨论与思考

4.1 统计部分

4.1.1 选择非劣效试验设计的优势

通常当开展临床试验时, 最常见的选择是优效试验, 假设新干预措施疗效能够优于对照组。然而, 某些情况优效试验可能不完全适用, 例如使用安慰剂对照不符合伦理要求, 同时随着治疗疗效的不断改善, 开发更加优效的干预措施变得越来越难以实现。

非劣效试验以标准治疗作为阳性对照, 目标是确证虽然试验组的疗效低于阳性对照的疗效, 但差异在临床可接受的范围之内, 同时, 试验组相比对照组具有其他方面的显著优势, 例如不良反应更少、使用更加方便灵活、价格更便宜等。非劣效试验有助于寻找好的替代疗法, 即与既定疗法疗效相近的新疗法, 此外, 非劣效试验方法也可用于评估有效疗法是否足够安全。近年来, 非劣效试验已成为评估药物、器械、生物制剂和其他疗法的重要工具。

4.1.2 非劣效性研究终点选择考量要点

TAUTEM 研究中主要研究终点为局部复发, 其定义是在残留瘢痕、吻合口或切除的肿瘤瘤床上的活检中存在腺癌。

一般而言, 非劣效临床试验选择研究试验终点有几个特别需要考虑的地方, 包括以下方面: (1) 选择能够在阳性对照与安慰剂比较试验中找到该研究终点的历史数据, 以便可以选择合理的非劣效界值; (2) 研究终点数据能够被准确和完整地收集, 较少出现缺失, 因为研究终点数据缺失可能使试验倾向于得出非劣效结论; (3) 避免选择测量方法主观性较强的研究终点, 如采用量表或评分, 因为对所有受试者进行相似评价即可使试验倾向于得出非劣效结论, 盲法无法控制此偏倚; (4) 避免选择具有不可调和的利益和风险组分的复合终点作为研究终点, 例如包含安全性和有效性评价指标的复合终点。

4.1.3 样本量估计与非劣效界值确定方法

本研究中, 关键的样本量含量参数设置为: (1) 检验水准 α =单侧 0.05; (2) 检验水准=80% ($\beta=0.2$);

Table 1 Perioperative variables. Morbidity-mortality at 30 days (Modified Intention-to-Treat and Per-Protocol Analysis)^[1]

Characteristics	Modified Intention-to-Treat Analysis				Per-Protocol Analysis			
	Total (n=163)	TME (n=81)	CRT-TEM (n=81)	P value Difference(95%CI)	Total (n=147)	TME (n=81)	RT-TEM (n=66)	P value Difference(95%CI)
SURGICAL INTERVENTION								
Type of surgery(n,%)								
TEM	13(7.9)	0	13(16)		12(8.1)	0	12(18.1)	
TEO	47(28.8)		47(58)		40(27.2)	0	40(60.6)	
TAMIS	14(8.6)		14(17.3)		14(9.5)	0	14(21.1)	
LAR ^① with ileostomy	51(31.3)	47(58)	4(4.9)		47(32)	47(58)	0	
LAR without ileostomy	21(12.9)	18(22.2)	2(2.5)		18(12.2)	18(22.2)	0	
Miles	16(9.8)	16(19.8)	0		16(10.9)	16(19.8)	0	
No intervention ^②	1(0.6)	0	1(1.2)		0	0	0	
Surgical approach(n,%)								
Laparoscopy	74(84.1)	68(84)	5(83.3)			68(84)		
Laparotomy	14	13(16)	1(16.7)			13(16)		
Surgical time,median(IQR) [*] (min)	171.1(190)	252.5(116)	88.6(46)	<0.001	171.9(180)	252.5(116)	75(35)	<0.001
Blood loss,median(IQR) [*] (mL)	106.7(142.5)	198.3(125)	22.6(20)	<0.001	108.5(135)	198.3(125)	11.5(11.3)	<0.001
MORBIDITY AT 30 DAYS								
Overall(n,%)	58(35.6)	41(50.6)	17(20.7)	<0.001 29.63(15.6 a 43.7)	49(33.3)	41(50.6)	8(12.1)	<0.001 38.5(25.1 a 51.9)
Clavien-Dindo Classification(CI-D)								
Grade I	12(7.4)	7(8.6)	5(6.1)		9(6.1)	7(8.6)	2(3)	
Grade II	28(17.2)	23(28.4)	5(6.1)		25(17)	23(28.4)	2(3)	
Grade III a	6(3.7)	5(6.2)	1(1.2)		6(4.1)	5(6.2)	1(1.5)	
Grade III b	9(5.5)	4(4.9)	5(6.1)		6(4.1)	4(4.9)	2(3)	
Grade IV a	1(0.6)	1(1.2)	0		1(0.7)	1(1.2)	0	
Grade IV b	0	0	0		0	0	0	
Grade V	2(1.2)	1(1.2)	1(1.2)		2(1.4)	1(1.2)	1(1.5)	
Relevant morbidity(CI-D>II)(n,%)	18(11)	11(13.6)	7(8.5)	0.33 5.04(-4.56 a 14.65)	15(10.2)	11(13.6)	4(6.1)	0.17 7.5(-1.9 a 16.9)
CCI ^③ ,median(IQR) [*]	0(20.9)	8.7(20.9)	0(0)	<0.001	0(20.9)	8.7(20.9)	0(0)	<0.001
SSI ^④ (n,%)	16(9.8)	9(11.1)	7(8.5)	0.61 2.57(-6.56 a 11.71)	13(8.8)	9(11.1)	4(6.1)	0.39 5(-3.9 a 14)
Incisional SSI(n,%)	7(4.3)	3(3.7)	1(1.2)	1 -1.17(-7.39 a 5.04)	6(4.1)	3(3.7)	0	1 -0.84(-7.3 a 5.6)
Organ-cavity SSI(n,%)	11(6.7)	8(9.9)	6(7.4)	0.131 6.22(-1.45 a 13.88)	9(6.1)	8(9.9)	4(6.1)	0.04 8.3(1.2 a 15.5)
Anastomotic leak(n,%)	8(4.9)	7(8.6)	1(1.2)	0.034 7.42(0.86 a 13.99)	7(4.8)	7(8.6)	0	0.02 8.6(2.5 a 14.7)
Treatment of anastomotic leak(n,%)								
Medical	6(3.7)	6(7.4)	0	0.01 7.41(1.7 a 13.11)	6(4.1)	6(7.4)	0	0.03 7.4(1.7 a 13.11)
Surgical	2(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	1 1.23(-1.17 a 3.64)	1(0.7)	1(1.2)	0	1 1.2(-1.1 a 3.6)
Type of complication(n,%)								
Nosocomial	15(9.2)	10(12.3)	5(6.1)	0.19 6.25(-2.59 a 15.09)	13(8.8)	10(12.3)	3(4.5)	0.14 7.8(-0.9 a 16.5)
Surgical	46(71.8)	35(43.2)	11(13.4)	<0.001 29.8(16.73 a 42.86)	40(27.2)	35(43.2)	5(7.6)	<0.001 35.6(23.1 a 48.1)
Medical	4(2.5)	2(2.5)	2(2.4)	1 0.03(-4.72 a 4.78)	4(2.7)	2(2.5)	2(3)	1 -0.56(-5.9 a 4.7)
Mortality(n,%)	2(1.2)	1(1.2)	1(1.2)	1 1.23(-1.17 a 3.64)	1(1.4)	1(1.2)	1(1.5)	1 -0.28(-4 a 3.5)
Days admitted,median(IQR) [*]	7.2(7)	10.6(7)	3.7(2)	<0.001	7.4(7)	10.6(7)	3.4(2)	<0.001
Readmission(n,%)	15(9.2)	9(11.1)	6(7.3)	0.43 3.79(-5.07 a 12.66)	13(8.8)	9(11.1)	4(6.1)	0.39 5(-3.9 a 14)

^{*}:IQR:interquartile range. ^①:LAR:low anterior resection. ^②:One group decided not to operate on one patient who presented complete clinical response(watch and Wait strategy). ^③:CCI:comprehensive complication index. ^④:SSI:surgical-site infection

Table 2 Postoperative pathology data^[1]

Characteristics	Total (n=163)	TME (n=81)(%)	CRT-TEM (n=79)*(%)	P value Difference(95%CI)
Grade of differentiation ^① (n, %)				
Grade I	62(39.7)	39(48.1)	24(30.3)	
Grade II	58(37.2)	39(48.1)	19(24)	
Grade III	2(1.3)	2(2.5)	0	
Grade IV	2(1.3)	1(1.2)	1(1.3)	
Grade of regression ^② (n, %)				
TRG 1			35(44.3)	
TRG 2			11(13.9)	
TRG 3			20(25.3)	
TRG 4			5(6.3)	
TRG 5			3(3.8)	
Positive margins TME(n, %)				
Distal(<1.5 cm)		5(6.7)		
Circumferential(<1 mm)		2(3.3)		
Positive margins TEM(n, %)				
Deep(<1 mm)			2(2.5)	
Lateral(<1 mm)			2(2.5)	
T stage(n, %)				
T ₀	34(21.8)	0	35(44.3)	
T ₁	26(16.7)	10(12.3)	18(22.8)	
T ₂	73(46.8)	53(65.4)	20(25.3)	
T _{3ab}	15(9.6)	14(17.3)	2(2.5)	
T _{3cd}	8(5.1)	4(4.9)	4(5)	
N stage(n, %)				
N ₀	66(79.5)	64(79)	3(3.8)	
N ₊	17(20.5)	17(21)	1(1.3)	
Pathological response(n, %)				
Complete			35(44.3)	
Partial			18(22.8)	
Stability			22(27.8)	
Progression			4(5)	
Number of lymph nodes, median(n, IQR)				
Positive	0.53(0)	0.53(0)	0.5(-)	
Total	16.1(7)	16(7)	18(-)	
Infiltration(n, %)				
Venous	12(7.6)	11(13.6)	1(1.3)	0.015 12.2(4.3 a 20.1)
Lymphatic	12(7.6)	9(11.1)	3(3.8)	0.146 7.1(-0.9 a 15.2)
Perineural	13(8.3)	10(12.3)	4(5)	0.162 7.3(-1.36 a 15.9)
Factors of poor prognosis ^③ (n, %)	23(14.8)	17(21)	7(8.9)	0.025 12.1(1.3 a 23)

*: In the CRT-TEM one patient was excluded who did not complete CRT and another who did not undergo surgery(watch and wait strategy); thus the total is 79, not 81.

①: Grade I: well differentiated; Grade II: moderately differentiated; Grade III: poorly differentiated; Grade IV: undifferentiated.

②: Bouzourene Classification; TGR1: no evidence of residual tumor; TGR2: occasional tumor cells isolated; TGR3: predominance of fibrosis over tumor cells; TGR4: predominance of tumor cells over fibrosis; TGR5: tumor unchanged.

③: All types of invasion (angiolymphatic or perineural) and undifferentiated tumors

(3)效应值:对照组非复发率95%(复发率5%);(4)非劣效界值=10%;(5)随机分配比例=1:1,估计得到每组需要78例患者,考虑到10%的失访率,进一步扩大至每组87例,两组共计173例。其中,最关键效应值对照组复发率5%来自于ACOSOG Z6041单臂研究,中位随访58个月,总体复发率10%。

非劣效临床试验样本量估计参数设置中,对样本量估计产生显著影响的参数是非劣效界值。非劣效界值是指试验组与阳性对照相比在临床上可接受的最大疗效损失,不应大于阳性对照相对于安慰剂的临床获益,以确保非劣效试验具有足够的检定灵敏度。一般而言非劣效界值越小,所需样本量越大。需要注意的是,不能因为期望开展规模较小的试验而有意识地选择较宽的非劣效界值。

近年来,常用确定非劣效界值的方法包括:点估计法(point estimate method)、固定界值法(fixed margin method)、综合法(synthesis method)、德尔菲法(delphic method)等。美国FDA推荐使用固定界值法和综合法,该方法主要基于阳性对照与安慰剂、试验干预与阳性对照、可接受的最大疗效损失比例之间的相互关系。也有学者认为,在治疗进展迅速以及把握度不断增加的情况下,仅根据阳性对照相对于安慰剂的疗效基础来选择非劣效界值是不够的,建议基于

Table 3 Morbidity-Adverse Effects due to CRT^[1]

Type of AE(n, %)	Modified intention to treat analysis(n=80)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4-5
Abdominal pain	1(1.2)			
Angina			1(1.2)	
Asthenia	2(2.4)			
Constipation	1(1.2)	1(1.2)		
Cystitis		1(1.2)		
Diarrhea	5(6.2)		2(3.7)	
Dysgeusia	1(1.2)			
Fecal incontinence	1(1.2)			
Nauseas/vomiting	1(1.2)	1(1.2)		
Perianal pain	1(1.2)			
Proctitis	3(3.7)	3(3.7)		
Radiodermatitis	5(6.2)	5(6.2)		
Rectal bleeding		1(1.2)		
Sacral ala fracture		1(1.2)		
Sacral pain	1(1.2)			
Vaginitis	1(1.2)	1(1.2)		
Total	23(28.1)	14(17.3)	3(3.7)	0

AE: Adverse Effects

“最佳”和“次佳”阳性对照之间的疗效差异选择非劣效界值。

4.1.4 非劣效试验数据分析集的选择

意向性治疗原则(intention-to-treat set, ITT)是指基于受试者的治疗意向(即计划的治疗方案)而不是实际给予的治疗进行评价的原则,遵循该原则需要对所有随机化受试者完成随访以获得研究结局,但在实践中很难达到这一理想状态。符合方案集(per-protocol set, PP)是指由对方案的依从性较好的受试者子集所产生的数据集,依从性是指完成干预、可获得测量值以及无重大方案违背等。

对于非劣效试验,如果 ITT 人群中出现大量失访、退出、替代治疗或组间交叉等试验质量问题时,试验组不会比阳性对照组显示出更好的疗效,反而可能会缩小组间疗效差异,从而得出非劣效的假阳性结论,因此,ITT 人群不是非劣效试验的最佳分析人群。但 PP 人群在非劣效试验中同样存在困境,由于 PP 人群排除了不符合入选标准、未被随机化以及违背方案等的受试者,减少了脱落和不依从对试验结果解释的潜在影响,所以该人群在某种程度上被认为是非劣效试验的优选或替代分析人群。但是,PP 人群在非劣效试验中的预期保守作用尚未探索清楚,受试者数量减少、基线特征不平衡等因素也可能引入偏倚。目前共识一般是对非劣效临床试验,

ITT 人群和 PP 人群是同等重要的,应同时进行分析,只有两个分析结果均得出非劣效结论,才认为试验的非劣效结论可靠。

4.1.5 非劣效结论解读的注意点

恒定假设(constancy assumption)是非劣效试验的统计推断所需的一个关键假设,要求在当前非劣效试验中阳性对照的疗效要与其历史类似试验中观察到的疗效保持一致。考虑到本研究执行周期长达十余年之久,在未来公布主要研究终点非劣效检验结果时,应谨慎考虑恒定假设是否仍然成立?此外,从复盘的角度看,本研究是否应考虑预先设计期中分析与监测?在非劣效试验中进行期中分析/监测(interim analysis/monitoring)的主要优势是可减少受试者对劣效治疗的暴露。当试验组的疗效劣于阳性对照时,适当的期中分析/监测可以及早发现并停止试验;反之,当试验组的疗效显著优于阳性对照时,通过期中分析/监测发现后也应尽早停止试验。期中分析/监测应纳入试验设计中,制定正式计划,并作为数据监查委员会的审议指南。

4.2 临床部分

4.2.1 优化低位直肠癌人群

在 GRECCAR2 研究^[12]中,研究者通过一项Ⅲ期前瞻性、开放性、多中心、随机对照研究,比较了 T₂₋₃N₀₋₁M₀ 期直肠癌患者采取局部切除术对比 TME 的疗效差异。GRECCAR2 研究纳入的直肠癌患者癌灶距肛距离的中位数为 4 cm,即 50%患者为距肛 4 cm 以内的低位直肠癌。而 TAUTEM 研究中,纳入的直肠癌患者癌灶距肛距离的中位数为 6.6 cm,即半数以上患者为距肛 6.6 cm 以上的中高位直肠癌。而 TME 术中行回肠造口对于中高位直肠癌患者是非必需项。此外,研究显示距肛 6 cm 的直肠癌患者中,超过 90%能保留括约肌功能以实现直肠功能保留^[13]。以上数据反映:TAUTEM 研究中纳入患者癌灶的距肛距离可能过高,以低位直肠癌为主更能说明 CRT-TEM 疗法对于直肠癌患者的器官保留获益。

4.2.2 延长 CRT-TEM 间隔

2016 年,ESMO 大会结直肠癌专场汇报了一项来自英国皇家 MARS DEN 医院的多中心、前瞻性、随机研究,研究者发现对于 237 例局部进展期直肠癌患者(CRM<1 mm、肿瘤邻近括约肌平面、mrT_{3c}及以上、mrEMVI 阳性),新辅助放化疗后间隔 12 周对

比 6 周再行 TME 将获得更高的 T 分期降期率 (58% vs 43%, $P=0.019$) 及 pCR 率 (20% vs 9%, $P<0.05$) (2016 ESMO Abstract 4520)。而在本研究中, 研究者在 CRT 后 8 周行 TEM 手术。因此, 适当延长 CRT 与 TEM 的间隔时间在一定程度上或许能进一步实现早期直肠癌患者的分期降期, 提高 pCR 率以增加器官保留率。

4.2.3 补充骨髓抑制分级

近年来, 随着研究者们对全程新辅助治疗 (total neoadjuvant therapy, TNT) 模式或类 TNT (TNT-like) 模式越来越深入的探索, 短程或长程放疗作为 TNT 的重要组成部分, 很大程度上改善了经典模式的疗效, 但同步放化疗也将增加骨髓抑制的发生率。CAO/ARO/AIO-12 研究中, 66% 的直肠癌患者在 CRT 后出现 1~2 级以白细胞降低为主的骨髓抑制^[14], 而 Clin-clare 研究中, TME 术前行放疗同步卡培他滨化疗, 也将诱发白细胞降低及中性粒细胞降低^[15]。而在 TAUTEM 研究中, 研究者未对 CRT 后的骨髓抑制程度进行评估, 因此该研究对于 CRT 的安全性评价是不完整的。

4.2.4 纳入巩固化疗疗程

TAUTEM 研究中, 虽然术前纳入的直肠癌患者分期为 T_{2-3ab}N₀M₀ 期, 但 21% 的 TME 组患者术后发现淋巴结转移。基于本研究随机化分组的原则, 在 CRT-TEM 组中也存在 20% 淋巴结转移的潜在风险。由于 TEM 仅切除瘤灶而未对周围淋巴结, 尤其是肠系膜淋巴结进行清扫, 故而 CRT-TEM 组可能较 TME 组存在更高的淋巴结复发率, 这亟待 2~5 年后研究者提供长期疗效数据才能进一步评估。

4.2.5 观察等待践行器官保留

对于直肠癌患者而言, 虽然 TME 带来显著获益, 但术后往往引起肠道、泌尿、性功能的障碍及生活质量的下降。因此对于进展期直肠癌, 当前研究重点在于 TNT 后根据肿瘤缓解情况选择“观察和等待”或 TEM, 能否使部分患者实现器官保留, 而且对患者的预后无显著影响。OPRA 研究作为第一个以器官功能保全为目标的 TNT 研究, 与传统 CRT 模式的历史数据比较, 不同 TNT 模式均能显著提高器官保留率 (CRT 模式 20%, INCT 模式 43%, CNCT 模式 59%)^[16]。而在 TAUTEM 研究中, CRT-TEM 组虽达到 82.7% (67/81) 的器官保留率, 但其中只有 1 例

患者放弃手术而直接采用“观察和等待”。对 TAUTEM 研究局切后的病理结果分析发现: CRT 后, 44.3% 的患者达到了 pCR, 对于这部分患者, CRT 后能否放弃局部切除而采用巩固化疗, 最后行“观察和等待”以实现器官保留将是另一个值得探讨的话题。

参考文献:

- [1] Serra-Aracil X, Pericay C, Badia-Closa J, et al. Short-term outcomes of chemoradiotherapy and local excision vs total mesorectal excision in T2-T3ab, N0, M0 rectal cancer. A multicentre randomised, controlled, phase III trial (the TAUTEM study) [J]. *Ann Oncol*, 2022 Oct 8. [Ahead of print]
- [2] Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2000, 43(8): 1064-1071.
- [3] 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.
- [4] Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): 1554-1562.
- [5] van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3): 210-218.
- [6] Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(5): 922-928.
- [7] Serra-Aracil X, Mora-Lopez L, Alcantara-Moral M, et al. Transanal endoscopic surgery in rectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11538-11545.
- [8] Serra-Aracil X, Labro-Ciurans M, Rebasa P, et al. Morbidity after transanal endoscopic microsurgery: risk factors for postoperative complications and the design of a 1-day surgery program [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(5): 1508-1517.
- [9] Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 (Suppl 6):

- vi81-vi88.
- [10] Maas M,Nelemans PJ,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.
 - [11] Hallam S,Messenger DE,Thomas MG. A systematic review of local excision after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are ypT0 tumors the limit?[J]. *Dis Colon Rectum*, 2016,59(10):984-997.
 - [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] Abdelsattar ZM,Wong SL,Birkmeyer NJ,et al. Multi-institutional assessment of sphincter preservation for rectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*,2014,21(13):4075-4080.
 - [14] Fokas E,Schlenska-Lange A,Polat B,et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*,2022,8 (1):e215445.
 - [15] Zhu J,Liu A,Sun X,et al. Multicenter,Randomized,Phase III trial of neoadjuvant chemoradiation with capecitabine and irinotecan guided by UGT1A1 status in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*,2020,38 (36):4231-4239.
 - [16] Garcia-Aguilar J,Patil S,Gollub MJ,et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy [J]. *J Clin Oncol*,2022,40(23): 2546-2556.



朱 骥

简 评

对于肿瘤负荷较小的 $cT_{2-3ab}N_0M_0$ 期直肠癌患者,TME 是标准治疗的基石。但能否通过 CRT 后使肿瘤退缩,序贯 TEM 即可达到非劣于 TME 的疗效呢?TAUTEM 研究正是出于这样的初衷而开展的一项随机、对照、多中心的Ⅲ期非劣效性研究,即对比长程放化疗序贯 TEM 和标准的 TME 手术在早期直肠癌中的疗效差异。

虽然本研究的主要研究终点——2 年局部复发率尚未报道,但从不良反应、手术并发症和器官保留率来看,放化疗序贯 TEM 组有良好的结果,这或许能为相对分期较早的直肠癌患者实现器官保留提供循证医学证据。

但本研究的不足同样明显,入组时间长达 10 年,这 10 年间,提高肿瘤退缩的策略层出不穷,放疗同期联合伊立替康、全新辅助治疗、三药高强度化疗等都显示出对肿瘤退缩疗效的提升,而本研究的研究者依然采用的是卡培他滨单药联合放疗,这并不能够使 CR 率(pCR/cCR)达到最大程度的改善。

对于低位直肠癌患者(如肿瘤距肛距离 ≤ 5 cm),争取 cCR 后的观察等待对于器官保留以及生活质量提高至关重要。而对于距肛 5~10 cm、能够手术保肛的患者,TME 依然是实现根治的最佳方案。放弃根治性手术而采用 CRT+局部切除策略,在肿瘤控制、不良反应、卫生经济学等方面是否有获益尚有疑问。本研究也未对此进行亚组分析讨论,希望能够在后续文章中对此进行深入探讨。

总之,在肿瘤治疗手段逐渐多样化,疗效逐渐改善的背景下,TAUTEM 研究通过优化综合治疗策略来缩小手术范围,也提示了肿瘤治疗未来的方向。我们也期待随后的长期随访数据能够从临床研究的角度优化直肠癌器官保留策略。