

·论著·

# 放疗联合手术治疗局部进展期直肠黏液腺癌的疗效分析:一项基于SEER数据库的回顾性研究



扫码阅读电子版

张悦仪 王泉杰 池畔 林惠铭 卢星榕 黄颖 徐宗斌 黄胜辉 孙艳武 叶道雄  
福建医科大学附属协和医院结直肠外科,福州 350001

通信作者:池畔,Email:cp3169@163.com,电话:0591-86218060

**【摘要】** 目的 探讨放疗联合手术治疗局部进展期直肠黏液腺癌的临床疗效。方法 通过检索美国SEER数据库中1992—2013年术后病理明确诊断为局部进展期直肠黏液腺癌[T<sub>3-4</sub>和(或)N<sup>+</sup>]患者的临床资料;排除仅行局部切除、肿瘤活检或联合脏器切除者以及随访信息不完整者。将所有纳入患者根据不同的治疗策略分为3个亚组,包括单纯手术组、术前放疗联合手术组及手术联合术后放疗组。提取的数据包括患者基本资料、肿瘤基本资料、治疗情况以及随访结果。计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Kaplan-Meier绘制生存曲线和计算生存率,生存分析比较采用Log-rank检验。采用R语言2.8.1对患者通过倾向性评分进行1:1匹配,匹配变量包括性别、确诊年龄、确诊年份、人种、组织分化程度、TNM分期、浸润深度,使亚组间基线资料具有可比性。采用Cox比例风险模型进行预后因素的多因素分析。结果 共2 149例局部进展期直肠黏液腺癌患者纳入研究,其中男性1 255例(58.4%),女性894(41.6%)。单纯手术组有706例(32.9%),术前放疗联合手术组有772例(35.9%),手术联合术后放疗组671例(31.2%)。单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组间的中位生存时间分别为39、85和74个月,5年总体生存率分别为38.7%、56.5%和55.2%;中位肿瘤特异性生存时间分别为86、127及111个月,5年肿瘤特异性生存率分别为53.7%、62.2%和60.7%;3组间比较,单纯手术组的5年总体生存率和5年肿瘤特异性生存率均明显低于术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组(均 $P<0.001$ );术前放疗联合手术组与手术联合术后放疗组的5年总体生存率和肿瘤特异性生存率差异均无统计学意义(分别 $P=0.166$ 和 $P=0.392$ )。经倾向性评分对单纯手术组和术前放疗联合手术组患者的基线资料进行校正后,共750例患者匹配成功,单纯手术组(375例)和术前放疗联合手术组(375例)的5年总体生存率分别为40.1%比54.5%( $P<0.001$ ),5年肿瘤特异性生存率分别为54.3%比63.3%( $P=0.023$ ),差异均具有统计学意义;经倾向性评分对单纯手术组和手术联合术后放疗组的基线资料进行校正后,共806例患者匹配成功,单纯手术组(403例)和手术联合术后放疗组(403例)的5年总体生存率分别为37.4%比54.7%( $P<0.001$ ),5年肿瘤特异性生存率分别为51.6%比61.0%( $P=0.031$ ),差异也具有统计学意义;而经倾向性评分对术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的基线资料进行校正后,共726例患者匹配成功,术前放疗联合手术组(363例)和手术联合术后放疗组(363例)的5年总体生存率分别为51.7%比55.5%( $P=0.789$ ),5年肿瘤特异性生存率分别为57.7%比60.5%( $P=0.484$ ),差异均无统计学意义。Cox多因素分析显示,放疗( $HR=0.845$ ,95% $CI$ :0.790~0.903, $P=0.001$ )是影响局部进展期直肠黏液腺癌总体生存的独立预后因素;放疗( $HR=0.907$ ,95% $CI$ :0.835~0.985, $P=0.021$ )亦是影响局部进展期直肠黏液腺癌患者肿瘤特异性生存的独立预后因素。结论 与单纯手术相比,术前与术后联合放疗均能使局部进展期直肠黏液腺癌患者远期生存获益。

**【关键词】** 直肠黏液腺癌;局部进展期;放疗;疗效分析;肿瘤特异性生存率

**基金项目:**国家临床重点专科建设资助项目[卫办医政函(2012)649号];福建医科大学启航基金项目(2016QH027);福建省卫生计生青年科研课题(2017-1-39);福建省科技创新联合资金项目(2017Y9103,2017Y9038)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.014

Efficacy analysis of radiotherapy combined with surgery for locally advanced rectal mucinous

**adenocarcinoma: a retrospective study based on data of Surveillance, Epidemiology, and End results population**

Zhang Yueyi, Wang Xiaojie, Chi Pan, Lin Huiming, Lu Xingrong, Huang Ying, Xu Zongbin, Huang Shenghui, Sun Yanwu, Ye Daoxiong

Department of Colorectal Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Chi Pan, Email: cP3169@163.com, Tel: 0591-86218060

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy of radiotherapy combined with surgery for locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma. **Methods** Clinical data of patients with locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma (T3-4 and/or N+) diagnosed by postoperative pathology from 1992 to 2013 were retrieved from the US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Patients with local excision only, tumor biopsy or combined organ excision and incomplete follow-up information were excluded. All the enrolled patients were divided into three groups according to different treatments, including surgery alone (SA) group, preoperative radiotherapy combined with surgery (RT+S) group and surgery combined with postoperative radiotherapy (S+RT) group. The extracted data included basic data of patients and tumor, treatment status, and follow-up results. The  $\chi^2$  test was used to compare the count data. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve and calculate the survival rate. The survival was analyzed and compared by Log-rank test. The R language 2.8.1 was used to match the patients as 1:1 pairing through the propensity score matching (PSM). The matching variables included gender, age at diagnosis, year at diagnosis, ethnicity, degree of tissue differentiation, TNM stage, depth of invasion, making the baseline data of subgroups comparable. The Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis of prognostic factors. **Results** A total of 2 149 patients with locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma were enrolled in the study, including 1 255 males (58.4%) and 894 females (41.6%). There were 706 patients (32.9%) in the SA group, 772 patients (35.9%) in the RT+S group and 671 patients (31.2%) in the S+RT group. In SA, RT+S and S+RT groups, the median overall survival time was 39, 85, and 74 months respectively; the 5-year overall survival (OS) rate was 38.7%, 56.5%, and 55.2% respectively; the median cancer-specific survival (CSS) time was 86, 127, and 111 months respectively, and the 5-year CSS rate was 53.7%, 62.2% and 60.7% respectively. In comparison among the 3 groups, the 5-year OS rate and CSS rate in the SA group were significantly lower than those in the RT+S group and S+RT group (all  $P < 0.001$ ); the 5-year OS rate and CSS rate between RT+S group and S+RT group were not significantly different ( $P = 0.166$  and  $0.392$ , respectively). After the baseline data of subgroups were corrected through PSM, the 5-year OS rate and CSS rate in the SA group ( $n = 375$ ) were significantly lower than those in the RT+S group ( $n = 375$ ) (OS: 40.1% vs. 54.5%,  $P < 0.001$ ; CSS: 54.3% vs. 63.3%,  $P = 0.023$ ). The 5-year OS rate and CSS rate in the SA group ( $n = 403$ ) were also lower than those in the S+RT group ( $n = 403$ ) (OS: 37.4% vs. 54.7%,  $P < 0.001$ ; CSS: 51.6% vs. 61.0%,  $P = 0.031$ ). The 5-year OS rate and CSS rate between RT+S group ( $n = 363$ ) and S+RT group ( $n = 363$ ) were not significantly different (OS: 51.7% vs. 55.5%,  $P = 0.789$ ; CSS: 57.7% vs. 60.5%,  $P = 0.484$ ). Cox multivariate analysis showed that radiotherapy (HR=0.845, 95%CI: 0.790 to 0.903,  $P = 0.001$ ) was an independent prognostic factor for OS of locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma; radiotherapy (HR=0.907, 95% CI: 0.835 to 0.985,  $P = 0.021$ ) was also an independent prognostic factor affecting CSS in patients with locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma. **Conclusion** As compared with surgery alone, surgery combined with preoperative or postoperative radiotherapy is beneficial to the long-term survival of patients with locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma.

**【Key words】** Rectal mucinous adenocarcinoma, locally advanced; Radiotherapy; Efficacy analysis; Cancer specific survival

**Fund program:** National Clinical Key Specialty Construction Project of China [Health-Medical Administration Letter (2012) 649]; Sail Fund of Fujian Medical University (2016QH027); Young

Scientist Foundation of Fujian Provincial Commission of Health and Family Planning (2017-1-39); Joint Funds for the Innovation of Science and Technology, Fujian Province (2017Y9103, 2017Y9038)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.014

目前,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南及 2015 版中国结直肠癌诊疗规范均推荐局部进展期直肠癌[T<sub>3-4</sub>和(或)N+]患者应先行术前新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT),未行 NCRT 者术后需追加辅助放化疗<sup>[1-2]</sup>。因患者对放化疗的敏感程度有所不同,部分患者无反应甚至出现疾病进展。这提示 NCRT 的疗效存在个体差异。直肠黏液腺癌是具有独特生物学行为的肿瘤,占直肠癌的 10%~15%,多为进展期且易向周围组织浸润生长<sup>[3-4]</sup>;与非黏液腺癌比较,直肠黏液腺癌术后更容易出现复发及转移,预后更差<sup>[5-7]</sup>。既往多项小样本单中心研究亦提示直肠黏液腺癌对放疗不敏感<sup>[8-10]</sup>。但无论 NCCN 指南或中国指南均未对直肠黏液腺癌的放疗疗效进行明确界定。

美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)详细登记记录了美国部分州县自 1973 年以来上百万例患者的发病、治疗、病理及预后等信息。本研究拟通过回顾性分析 SEER 数据库中 1992—2013 年结直肠癌并接受直肠癌根治手术的病例,总结手术联合放疗治疗局部进展期直肠黏液腺癌患者的疗效,重点探讨在手术基础上,术前与术后放疗能否使这一部分患者获益。

## 资料与方法

### 一、一般资料

从美国 SEER 数据库中收集 1992—2013 年病理明确诊断为直肠黏液腺癌并接受根治性手术的患者。纳入标准:(1)Ⅱ~Ⅲ期直肠癌[T<sub>3-4</sub>和(或)N+];(2)病理确诊为黏液腺癌;(3)接受标准的根治性术(原发灶手术+区域淋巴结清扫)。排除标准:(1)Ⅰ或Ⅳ期直肠癌;(2)仅行局部切除、肿瘤活检或联合脏器切除手术;(3)随访信息不完整。采用第七版国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会 TNM 分期系统对病例进行分期。

### 二、收集指标

从美国 SEER 数据库中提取的研究数据包括:患者基本资料(性别、确诊年龄、确诊年份、人种),

肿瘤基本资料(肿瘤部位、肿瘤浸润深度、侵犯淋巴结情况、组织分化程度),肿瘤治疗资料(是否手术、手术方式、是否放疗和患者接受手术与放疗的先后顺序)和随访资料(生存时间、随访结局和死亡原因)。在评估患者预后情况时,则以总生存率(overall survival, OS)及肿瘤特异性生存率(cancer specific survival, CSS)作为评估指标。OS 的观察起点为初诊时间,终点为任何原因的死亡。CSS 观察起点为初诊时间,终点为肿瘤原因的死亡。

### 三、统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验进行比较。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线、计算生存率,生存分析比较采用 Log-rank 检验。采用 R 语言 2.8.1 对患者通过倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)法进行 1:1 匹配,匹配变量包括性别、确诊年龄、确诊年份、人种、组织分化程度、肿瘤 TNM 分期、浸润深度,使亚组间基线资料具有可比性。采用 Cox 比例模型进行多因素预后分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组患者临床及病理特征

共纳入 2 149 例术后病理明确诊断为局部进展期直肠黏液腺癌的患者,其中男性 1 255 例(58.4%),女性 894 例(41.6%)。所有患者根据不同的治疗策略分为 3 组,分别为单纯手术组(706 例,32.8%)、术前放疗联合手术组(772 例,35.9%)及手术联合术后放疗组(671 例,31.2%)。3 组间在性别、确诊年龄、确诊年份、组织分化程度、TNM 分期及浸润深度上的差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),而在人种间的差异无统计学意义。3 组中,单纯手术组高龄( $\geq 75$  岁)患者比例最高,手术联合术后放疗组的Ⅲ期患者比例最高,3 组的组织分化程度均集中表现为中低分化。见表 1。

### 二、不同治疗策略患者构成比随年份的变化情况

用折线图表示局部进展期直肠黏液腺癌的治疗策略随年份发生的变化,显示术前放疗联合手术组患者从 1992 年至 2013 年总体上呈现增加的趋

表 1 局部进展期直肠黏液腺癌患者单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组临床病理特征比较

临床特征	单纯手术组 (706 例)	术前放疗联合手术组 (772 例)	手术联合术后放疗组 (671 例)	$\chi^2$ 值	P 值
性别				7.593	0.022
男	383(54.2)	470(60.9)	402(59.9)		
女	323(45.8)	302(39.1)	269(40.1)		
确诊年龄(岁)				216.768	<0.001
<45	30(4.2)	114(14.8)	70(10.4)		
45~<60	110(15.6)	255(33.0)	173(25.8)		
61~<75	242(34.3)	270(35.0)	284(42.3)		
$\geq 75$	324(45.9)	133(17.2)	144(21.5)		
确诊年份(年)				233.561	<0.001
1992~<2000	323(45.8)	132(17.1)	362(53.9)		
2000~ $\leq 2013$	383(54.2)	640(82.9)	309(46.1)		
人种				11.987	0.062
白种人	593(84.0)	619(80.2)	551(82.1)		
美洲印第安人和阿拉斯加本地人	1(0.1)	11(1.4)	6(0.9)		
亚洲和太平洋岛民	57(8.1)	86(11.1)	68(10.1)		
黑人	55(7.8)	56(7.3)	46(6.9)		
组织分化程度				31.129	<0.001
高分化	54(7.6)	64(8.3)	45(6.7)		
中分化	452(64.0)	431(55.8)	362(53.9)		
低分化	124(17.6)	153(19.8)	177(26.4)		
未分化	9(1.3)	23(3.0)	14(2.1)		
未知	67(9.5)	101(13.1)	73(10.9)		
肿瘤 TNM 分期				43.294	<0.001
II 期	331(46.9)	317(41.1)	200(29.8)		
III 期	375(53.1)	455(58.9)	471(70.2)		
肿瘤浸润深度				20.964	0.002
T <sub>1</sub>	13(1.8)	4(0.5)	16(2.4)		
T <sub>2</sub>	45(6.4)	26(3.4)	48(7.2)		
T <sub>3</sub>	540(76.5)	613(79.4)	506(75.4)		
T <sub>4</sub>	108(15.3)	129(16.7)	101(15.1)		

势,在 2010 年至 2013 年期间已达到 58.60%。而单纯手术组和手术联合术后放疗组患者总体上则呈现下降趋势。见图 1。

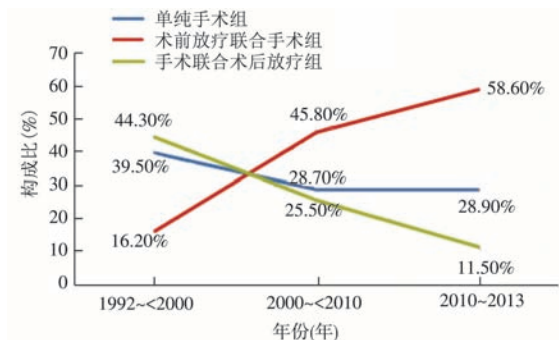


图 1 不同治疗策略局部进展期直肠黏液腺癌患者构成比随年份的变化情况

### 三、不同治疗策略的疗效比较

1. 3 组间远期疗效比较:(1)比较 3 组间的 OS: 单纯手术组、术前放疗联合手术组及手术联合术后放疗组间的中位生存时间分别为 39、85 和 74 个月。Log-rank 检验显示,单纯手术组的 5 年 OS 为 38.7%,明显低于术前放疗联合手术组的 56.5%( $P<0.001$ )和手术联合术后放疗组的 55.2%( $P<0.001$ );而术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的 5 年 OS 相近,差异无统计学意义( $P=0.166$ ),见图 2a。(2)比较 3 组间的 CSS,单纯手术组、术前放疗联合手术组及手术联合术后放疗组间的中位肿瘤特异性生存时间分别为 86、127 和 111 个月。单纯手术组的 5 年 CSS 为 53.7%,明显低于术前放疗联合手术组的 62.2%( $P<0.001$ )和手术联合术后放疗组的



60.7% ( $P=0.017$ ); 同样术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的 5 年 CSS 亦相近, 差异无统计学意义 ( $P=0.392$ ), 见图 2b。

2. PSM 后 3 组间的远期疗效比较: 通过 PSM 对单纯手术组和术前放疗联合手术组的基线资料进行校正后, 共 750 例患者匹配成功, 两组间基线资料的比较, 差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 见表 2。单纯手术组和术前放疗联合手术组的中位生存时间分别为 43 个月和 77 个月, 单纯手术组 5 年 OS 低于术前放疗联合手术组 (40.1% 比 54.5%,  $P<0.001$ ), 差异具有统计学意义, 见图 3a。同样,

单纯手术组 5 年 CSS 低于术前放疗联合手术组 (54.3% 比 63.3%,  $P=0.023$ ), 差异具有统计学意义, 见图 3b。

通过 PSM 对单纯手术组和手术联合术后放疗组的基线资料进行校正, 共 806 例患者匹配成功, 两组间基线资料的比较, 差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 见表 2。单纯手术组和手术联合术后放疗组的中位生存时间分别为 40、73 个月, 单纯手术组 5 年 OS 明显低于手术联合术后放疗组 (37.4% 比 54.7%,  $P<0.001$ ), 差异具有统计学意义, 见图 3c。同样, 单纯手术组 5 年 CSS 明显低于手术联合术后

表 2 局部进展期直肠黏液腺癌患者倾向评分匹配后单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组间基线资料的比较 [例 (%)]

临床基线资料	单纯手术组 (375 例)		术前放疗联合手术组 (375 例)		单纯手术组 (403 例)		手术联合术后放疗组 (403 例)		手术联合术后放疗组 (363 例)		术前放疗联合手术组 (363 例)	
	$\chi^2$ 值	$P$ 值	$\chi^2$ 值	$P$ 值	$\chi^2$ 值	$P$ 值	$\chi^2$ 值	$P$ 值	$\chi^2$ 值	$P$ 值	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.001	1.000			0.132	0.716			0.210	0.647
男	231(61.6)	231(61.6)			254(63.0)	249(61.8)			221(60.9)	227(62.5)		
女	144(38.4)	144(38.4)			149(37.0)	154(38.2)			142(39.1)	136(37.5)		
确诊年龄 (岁)			0.598	0.897			2.479	0.479			0.154	0.985
<45	23(6.1)	19(5.1)			19(4.7)	15(3.7)			38(10.5)	40(11.0)		
45~<60	85(22.7)	91(24.3)			73(18.1)	78(19.4)			95(26.2)	98(27.0)		
60~75	159(42.4)	157(41.9)			177(43.9)	193(47.9)			154(42.4)	151(41.6)		
$\geq 75$	108(28.8)	108(28.8)			134(33.3)	117(29.0)			76(20.9)	74(20.4)		
确诊年份 (年)			0.001	1.000			0.020	0.888			0.027	0.869
1992~<2000	98(26.1)	98(26.1)			206(51.1)	204(50.6)			101(27.8)	103(28.4)		
2000~2013	277(73.9)	277(73.9)			197(48.9)	199(49.4)			262(72.2)	260(71.6)		
人种			2.001	0.572			3.620	0.305			3.743	0.291
白种人	312(83.2)	320(85.3)			362(89.8)	358(88.8)			296(81.5)	309(85.1)		
美洲印第安人和阿拉斯加本地人	1(0.3)	3(0.8)			0	3(0.7)			5(1.4)	1(0.3)		
亚洲和太平洋岛民	39(10.4)	32(8.5)			24(6.0)	28(6.9)			38(10.5)	31(8.5)		
黑人	23(6.1)	20(5.3)			17(4.2)	14(3.5)			24(6.6)	22(6.1)		
组织分化程度			2.444	0.655			0.920	0.922			0.427	0.980
高分化	22(5.9)	31(8.3)			21(5.2)	26(6.5)			24(6.6)	23(6.3)		
中分化	241(64.3)	231(61.6)			249(61.8)	241(59.8)			208(57.3)	209(57.6)		
低分化	73(19.5)	69(18.4)			92(22.8)	97(24.1)			91(25.1)	87(24.0)		
未分化	7(1.9)	6(1.6)			5(1.2)	4(1.0)			2(0.6)	3(0.8)		
未知	32(8.5)	38(10.1)			36(8.9)	35(8.7)			38(10.5)	41(11.3)		
肿瘤 TNM 分期			0.005	0.941			0.431	0.512			0.006	0.939
II 期	159(42.4)	160(42.7)			145(36.0)	154(38.2)			125(34.4)	124(34.2)		
III 期	216(57.6)	215(57.3)			258(64.0)	249(61.8)			238(65.6)	239(65.8)		
肿瘤浸润深度			3.089	0.378			0.257	0.968			1.070	0.784
T <sub>1</sub>	3(0.8)	0			7(1.7)	8(2.0)			3(0.8)	1(0.3)		
T <sub>2</sub>	18(4.8)	19(5.1)			26(6.5)	23(5.7)			16(4.4)	16(4.4)		
T <sub>3</sub>	297(79.2)	301(80.3)			320(79.4)	322(79.9)			297(81.8)	301(82.9)		
T <sub>4</sub>	57(15.2)	55(14.7)			50(12.4)	50(12.4)			47(12.9)	45(12.4)		

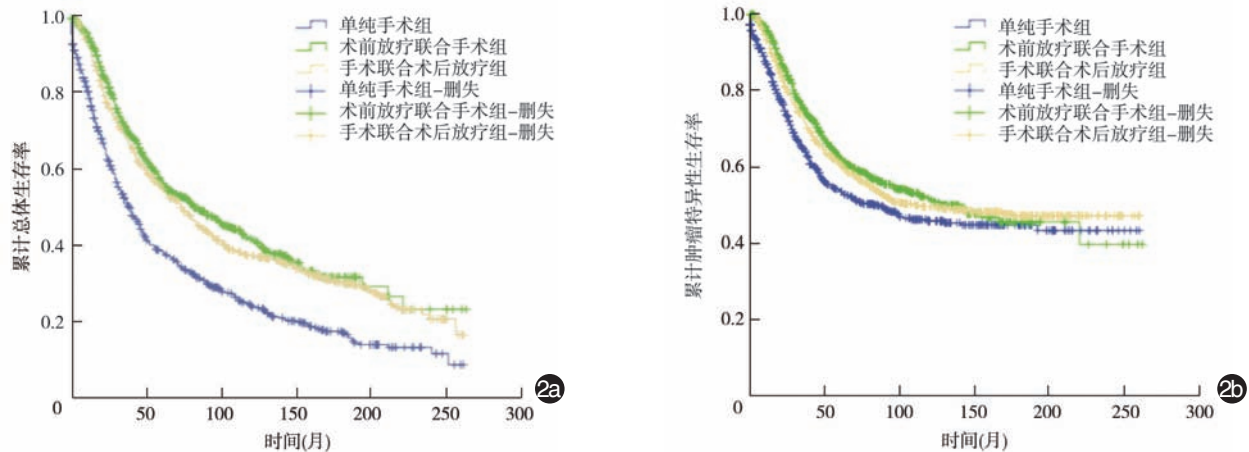


图2 局部进展期直肠黏液腺癌患者倾向评分匹配前单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组间生存曲线的比较 2a.3组总体生存曲线;2b.3组肿瘤特异性生存曲线

放疗组(51.6%比61.0%, $P=0.031$ ),差异具有统计学意义,见图3d。

通过PSM对术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的基线资料进行校正,共726例患者匹配成功,两组间基线资料的比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),见表2。术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的中位生存时间分别为63个月和73个月,术前放疗联合手术组5年OS与手术联合术后放疗组相近(51.7%比55.5%, $P=0.789$ ),差异无统计学意义,见图3e。而术前放疗联合手术组5年CSS与手术联合术后放疗组相近(57.7%比60.5%, $P=0.484$ ),差异无统计学意义,见图3f。

#### 四、局部进展期直肠黏液腺癌患者预后的多因素分析

影响局部进展期直肠黏液腺癌患者总体生存的单因素分析见表3;将单因素分析中差异有统计学意义的临床因素纳入Cox多因素分析中显示,确诊年龄、确诊年份、组织分化程度、TNM分期和放疗是影响局部进展期直肠黏液腺癌总体生存的独立预后因素(均 $P<0.05$ )。见表3。

影响局部进展期直肠黏液腺癌患者肿瘤特异性生存的单因素分析见表4;将单因素分析中差异有统计学意义的临床因素纳入Cox多因素分析中显示,确诊年龄、确诊年份、组织分化程度、TNM分期和放疗是影响局部进展期直肠黏液腺癌患者肿瘤特异性生存的独立预后因素(均 $P<0.05$ )。见表4。

### 讨 论

根据既往文献报道,直肠黏液腺癌是具有独特

生物学行为的肿瘤,抑癌基因P53表达受抑制,更容易出现微卫星不稳定及KRAS基因突变等分子机制与其不良预后相关<sup>[11-13]</sup>。而制定NCCN指南及中国指南的参考文献均基于腺癌患者。因此,对于直肠黏液腺癌是否应行放化疗,目前尚无定论。Simha等<sup>[14]</sup>研究发现直肠黏液腺癌患者对放化疗效果不佳,放化疗后有更高的环周切缘阳性率(11.7%比2.3%)、pT<sub>4</sub>期肿瘤比例(73.5%比10.7%)及pN<sub>2</sub>淋巴结比例(29.4%比9.3%),甚至在放化疗期间更容易出现腹膜转移(5.9%比0)和远处转移(8.8%比3.9%)。而Das等<sup>[15]</sup>的一项针对562例直肠癌放化疗的敏感性研究结果显示:黏液腺癌病理学亚型与放化疗敏感性无关。不足的是,这些文献大多是基于小样本的回顾性研究,无法对两组基线进行校正,且黏液腺癌患者术前肠镜诊断的准确率较低,部分研究的黏液腺癌诊断是基于术后大体病理标本。本研究基于大数据,从治疗策略角度出发,对黏液腺癌患者进行亚组分析,并对亚组的基线进行PSM校正,分别探讨术前与术后放疗对局部进展期黏液腺癌远期预后的影响。即便如此,仍不可避免其局限性。例如由于放化疗方案、肿瘤局部复发等重要信息的缺失,我们无法了解到化疗方案、放疗时程等对预后的影响及肿瘤的局部控制情况。近期一篇基于SEER数据库的研究提示:放疗可提高黏液腺癌患者的肿瘤特异性生存率,使黏液腺癌患者获益<sup>[16]</sup>,与本研究结果相同。但该研究尚纳入了I期患者,且未对术前和术后放疗的疗效进行亚组分析。本研究未纳入I期直肠黏液腺癌患者,因为无论在NCCN指南还是2015版中国结直肠癌诊疗

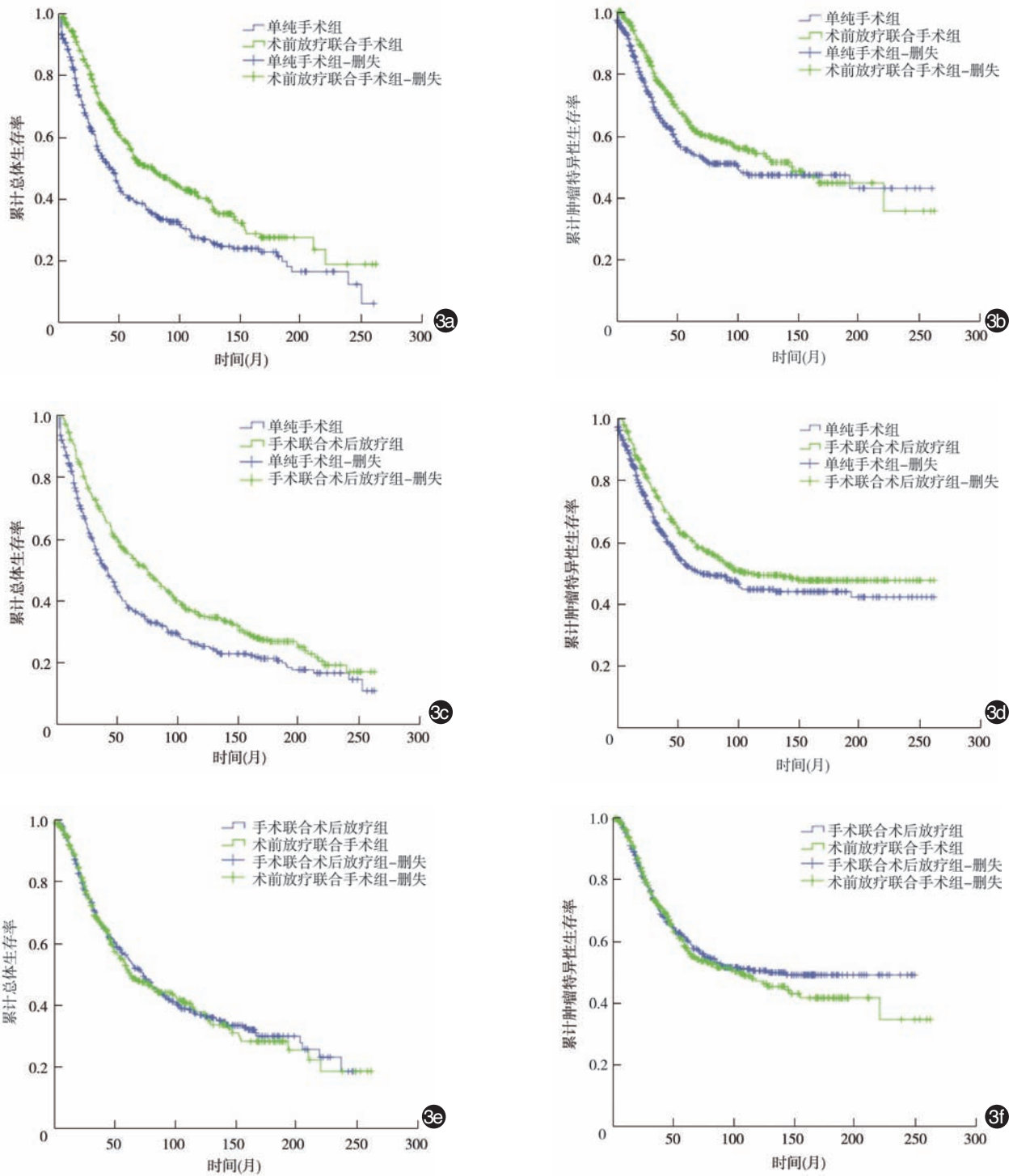


图3 倾向评分匹配后,单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组3亚组间生存曲线的比较 3a.单纯手术组与术前放疗联合手术组总体生存曲线比较;3b.单纯手术组与术前放疗联合手术组肿瘤特异性生存曲线比较;3c.单纯手术组与手术联合术后放疗组总体生存曲线比较;3d.单纯手术组与手术联合术后放疗组肿瘤特异性生存曲线比较;3e.手术联合术后放疗组与术前放疗联合手术组总体生存曲线比较;3f.手术联合术后放疗组与术前放疗联合手术组肿瘤特异性生存曲线比较

规范,均未推荐对 I 期直肠癌患者进行放疗。此外,本研究进一步分别将术前与术后放疗与单纯手术进行对比,发现无论术前放疗还是术后放疗均能使局部进展期黏液腺癌患者远期预后获益,这在临

床工作中亦有重要指导意义。另本研究延长患者纳入年限(1992—2013年),并通过多因素分析得出确诊年份是进展期直肠黏液腺癌的预后影响因素,笔者推测这可能与2000年以后放化疗联合全直肠

表 3 影响本组局部进展期直肠黏液腺癌患者总体生存的单因素和多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
性别(女/男)	0.950(0.852~1.061)	0.363	-	-
确诊年龄(岁, ≥75/60~<75/45~<60/~<45)	1.648(1.546~1.757)	0.001	1.612(1.510~1.721)	0.001
确诊年份(年, 2000~≤2013/1992~<2000)	0.842(0.754~0.941)	0.002	0.839(0.751~0.938)	0.002
人种(黑人/亚洲、太平洋岛民/美洲印第安人、阿拉斯加本地人/白种人)	0.998(0.941~1.058)	0.944	-	-
组织分化程度(未知/未分化/低分化/中分化/高分化)	1.056(1.005~1.110)	0.030	1.061(1.010~1.115)	0.018
肿瘤 TNM 分期(Ⅲ期/Ⅱ期)	1.178(1.055~1.316)	0.004	1.327(1.186~1.484)	0.001
放疗(手术联合术后放疗组/术前放疗联合手术组/单纯手术组)	0.785(0.734~0.840)	0.001	0.845(0.790~0.903)	0.001

注:“-”表示无数据

表 4 影响本组局部进展期直肠黏液腺癌患者肿瘤特异性生存的单因素和多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
性别(女/男)	0.947(0.829~1.082)	0.424	-	-
确诊年龄(岁, ≥75/60~<75/45~<60/~<45)	1.337(1.242~1.440)	0.001	1.341(1.244~1.446)	0.001
确诊年份(年, 2000~≤2013/1992~<2000)	0.873(0.765~0.997)	0.046	0.860(0.752~0.982)	0.026
人种(黑人/亚洲、太平洋岛民/美洲印第安人、阿拉斯加本地人/白种人)	1.052(0.982~1.126)	0.147	-	-
组织分化程度(未知/未分化/低分化/中分化/高分化)	1.099(1.037~1.165)	0.002	1.097(1.034~1.163)	0.002
肿瘤 TNM 分期(Ⅲ期/Ⅱ期)	1.578(1.371~1.815)	0.001	1.686(1.462~1.943)	0.001
放疗(手术联合术后放疗组/术前放疗联合手术组/单纯手术组)	0.901(0.830~0.979)	0.013	0.907(0.835~0.985)	0.021

注:“-”表示无数据

系膜切除术的综合治疗模式作为局部进展期直肠癌的规范化治疗方案得以普及推广有关。同时,本研究还对纳入的直肠黏液腺癌患者总体生存率进行分析,发现术前或术后放疗不仅延长了肿瘤特异性生存率,还延长了总体生存率。

综上所述,术前与术后放疗可延长局部进展期直肠黏液腺癌患者 OS 及 CSS,使直肠黏液腺癌患者远期预后获益。即使术前因急诊手术、术前分期诊断未明确等其他因素未行辅助放疗,术后予补充放疗亦能使局部进展期直肠黏液腺癌患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参 考 文 献

- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 3.2017[EB/OL]. <https://www.NCCN.org>.
- [2] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(10):961-973. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.10.001.
- [3] Debunne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects [J]. Acta Chir Belg, 2013, 113(6):385-390.
- [4] Hosseini S, Zohourinia S, Zare - Bandamiri M, et al. Clinical and pathological characteristics of mucinous colorectal adenocarcinoma: a comparative study [J]. Ann Colorectal Res, 2016, 4:e34404.
- [5] Yamaguchi T, Taniguchi H, Fujita S, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma [J]. Histopathology, 2012, 61(2): 162-169. DOI:10.1111/j.1365-2559.2012.04235.x.
- [6] Mekenkamp LJ, Heesterbeek KJ, Koopman M, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4):501-509. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.004.
- [7] Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, et al. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Pathol, 2012, 65(5): 381-388. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200340.
- [8] Sengul N, Wexner SD, Woodhouse S, et al. Effects of radiotherapy on different histopathological types of rectal carcinoma [J]. Colorectal Dis, 2006, 8(4): 283-288. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00934.x.
- [9] Grillo-Ruggieri F, Mantello G, Berardi R, et al. Mucinous rectal adenocarcinoma can be associated to tumor downstaging after preoperative chemoradiotherapy [J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(10):1594-1603. DOI: 10.1007/s10350-007-9026-1.
- [10] McCawley N, Clancy C, O' Neill BD, et al. Mucinous rectal adenocarcinoma is associated with a poor response to neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(12):1200-1208. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000635.
- [11] Kakar S, Aksoy S, Burgart LJ, et al. Mucinous carcinoma of the



colon: correlation of loss of mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival [J]. Mod Pathol, 2004, 17(6):696-700. DOI:10.1038/modpathol.3800093.

[12] King - Yin LA, Ong K, Ho YH. Colorectal mucinous adenocarcinoma: the clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression[J]. Dis Colon Rectum, 2006, 49(9): 1275-1283. DOI:10.1007/s10350-006-0650-y.

[13] Hanski C, Tiecke F, Hummel M, et al. Low frequency of p53 gene mutation and protein expression in mucinous colorectal carcinomas[J]. Cancer Lett, 1996, 103(2):163-170.

[14] Simha V, Kapoor R, Gupta R, et al. Mucinous adenocarcinoma of the rectum: a poor candidate for neo-adjuvant chemoradiation? [J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5(4):276-279. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.020.

[15] Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2006, 29(3): 219-224. DOI: 10.1097/01.coc.0000214930.78200.4a.

[16] Guan X, Jia S, Chen W, et al. Long - term effect of radiotherapy in rectal cancer patients with mucinous tumor: a large population based study[J]. Sci Rep, 2017, 7:43821. DOI: 10.1038/srep43821.

(收稿日期:2017-11-01)

(本文编辑:王静)

### 《中华胃肠外科杂志》第五届编辑委员会成员名单

- 顾问** 王吉甫 黎介寿 郑树 李世拥 张苏展 姚礼庆 邱辉忠 丁义江
- 总编辑** 汪建平
- 副总编辑** 秦新裕 王杉 顾晋 季加孚 蔡三军 朱正纲 李宁 兰平 何裕隆
- 编辑委员** (按姓氏拼音字母为序) 蔡三军 曹晖 曹杰 陈凜 陈双 陈俊强  
 陈克能 池畔 迟强 崔龙 戴冬秋 杜建军 杜晓辉 方文涛 房学东  
 付卫 傅传刚 傅剑华 高峰 龚建平 顾晋 郝纯毅 何裕隆 胡祥  
 胡伟国 黄昌明 黄忠诚 季加孚 江志伟 姜可伟 揭志刚 兰平 李宁  
 李国新 李乐平 李幼生 李志霞 梁寒 梁小波 林锋 林建江 林桐榆  
 刘彤 刘宝华 刘炳亚 刘天舒 刘铜军 刘颖斌 刘玉村 罗琪 马晋平  
 潘凯 潘志忠 彭俊生 钱群 秦净 秦新裕 任东林 任建安 邵钦树  
 沈琳 寿成超 宋纯 苏向前 孙益红 所剑 谭敏 汪欣 汪建平  
 王磊 王烈 王杉 王存川 王国斌 王海江 王维林 王锡山 王振军  
 王自强 卫洪波 吴国豪 吴小剑 吴晔明 夏立建 徐瑞华 徐忠法 许剑民  
 薛奇 薛英威 杨桦 姚宏伟 叶颖江 应敏刚 于金明 余佩武 曾庆黎  
 章真 张忠涛 赵任 赵青川 郑成竹 郑民华 周平红 周岩冰 周志伟  
 周志祥 周总光 朱维铭 朱正纲 邹小明
- 通讯编委** (按姓氏拼音字母为序) 陈纲 陈功 邓靖宇 丁克峰 范朝刚 傅红  
 韩加刚 胡建昆 胡志前 江从庆 姜军 金黑鹰 靖昌庆 李琛 李明  
 李勇 李德川 李曙光 李晓华 李云峰 李子禹 练磊 林国乐 刘骞  
 刘凤林 卢云 毛伟征 裴海平 沈坤堂 唐磊 陶凯雄 童卫东 屠世良  
 汪健 王颢 王黔 王群 王贵玉 王天宝 王新颖 卫勃 吴涛  
 武爱文 肖毅 严超 燕敏 姚琪远 印慨 于颖彦 余江 余家康  
 袁维堂 臧潞 曾长青 张俊 张森 张卫 张连海 赵永亮 钟芸诗  
 朱骥 朱甲明
- 特约审稿专家** (按姓氏拼音字母为序) 曹永宽 崔滨滨 邓艳红 韩方海 胡彦锋  
 康亮 刘浩 邱江锋 王旭东 王屹 魏波 徐建波 严俊 杨升  
 俞金龙 张常华 赵刚 郑宗珩