

·论著·

新辅助放化疗联合全盆腔脏器切除术 治疗原发性T_{4b}期直肠癌的 疗效分析



扫码阅读电子版

吴涛¹ 文龙¹ 张继新² 武颖超¹ 姜勇¹ 陈国卫¹ 汪欣¹ 黄珊君¹ 万远廉¹¹北京大学第一医院普通外科 100034; ²北京大学第一医院病理科 100034

通信作者:吴涛, Email: drwutao@aliyun.com, 电话: 010-83575153

【摘要】 **目的** 探讨新辅助放化疗联合全盆腔脏器切除术在原发性T_{4b}期直肠癌治疗中的价值。**方法** 采用回顾性队列研究方法,分析北京大学第一医院于2008年1月至2015年12月期间收治并行全盆腔脏器切除术(TPE)的原发性T_{4b}期直肠癌患者临床病理资料。纳入标准为:术前临床分期(cTNM)分期为cT_{4b}期的原发性直肠癌,且仅向前壁侵犯;肿瘤下缘距肛缘10 cm以内;接受TPE术,且病理证实为R₀切除。排除复发性直肠癌、远处转移者以及合并非直肠肿瘤而行TPE者。按是否行新辅助放化疗(nCRT)分为nCRT组(13例)和非nCRT组(18例)。nCRT组接受术前长程放疗(总剂量50 Gy,分割25次),同步口服卡培他滨,在新辅助放化疗结束6~8周后行TPE;非nCRT组则直接手术治疗。分析比较两组患者术中、术后及病理情况、以及局部复发情况,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并比较两组生存情况。**结果** 共纳入31例患者,nCRT组13例,非nCRT组18例,两组患者年龄、病程时长、术前基础疾病、体质指数、吸烟比例以及肿瘤距肛缘的距离等基线资料的比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。nCRT组与非nCRT组患者保肛比例分别为30.8%(4/13)和38.9%(7/18)($P=0.468$),中位术中出血量分别为1 000 ml和800 ml($P=0.644$),手术时间分别为(531.7±137.2) min和(498.0±90.1) min($P=0.703$),术后中位住院时间分别为18 d和14 d($P=0.400$),术后30 d内并发症发生率分别为23.1%(3/13)和38.9%(7/18)($P=0.452$),术后腹腔脓肿发生率分别为15.4%(2/13)和0($P=0.168$),术后二次手术比率分别为7.7%(1/13)和11.1%(2/18)($P=1.000$),差异均无统计学意义。全组术后病理ypT_{4b}比例为58.1%(18/31),其中nCRT组53.8%(7/13),非nCRT组61.1%(11/18),两组间差异无统计学意义($P=0.691$)。nCRT组淋巴结清扫数目为(13.5±5.9)枚,明显少于非nCRT组(23.0±11.8)枚($P=0.013$)。nCRT组中无病理完全缓解(ypCR)病例,13例患者肿瘤消退分级(TRG)2、3、4、5级分别为1例(7.7%)、6例(46.2%)、5例(38.5%)和1例(7.7%)。全组中位随访时间33(2~115)个月,随访率93.5%(29/31),nCRT组与非nCRT组各失访1例。全组3年无病生存率为43.5%,nCRT和非nCRT组分别为43.6%和43.3%,两组差异无统计学意义($P=0.833$);全组3年总体生存率为51.1%,nCRT和非nCRT组分别为45.7%和54.7%,两组间差异亦无统计学意义($P=0.653$)。nCRT和非nCRT组局部复发率分别为8.3%(1/12)和5.9%(1/17),远处转移率分别为50.0%(6/12)和41.2%(7/17),两组比较,差异均无统计学意义(分别 $P=1.000$ 和 $P=0.865$)。**结论** 对于通过联合脏器切除可达到R₀切除的原发性T_{4b}期直肠癌,新辅助放化疗并未体现出肿瘤降期、降低局部复发率、改善生存率的优势,反而有增加术后并发症的趋势。

【关键词】 直肠肿瘤,T_{4b}期; 新辅助放化疗; 全盆腔脏器切除术; 肿瘤消退分级

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.010

Efficacy analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with total pelvic exenteration in the treatment of primary T_{4b} rectal cancer

Wu Tao¹, Wen Long¹, Zhang Jixin², Wu Yingchao¹, Jiang Yong¹, Chen Guowei¹, Wang Xin¹, Huang Shanjun¹, Wan Yuanlian¹¹Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²Department of Pathology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Wu Tao, Email: drwutao@aliyun.com, Tel: 010-83575153

【Abstract】 Objective To investigate the value of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT)

combined with total pelvic exenteration (TPE) in the treatment of primary T4b rectal cancer. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to analyze the clinicopathological data of 31 patients with primary T4b rectal cancer who underwent TPE from January 2008 to December 2015 at Peking University First Hospital. Inclusion criteria: preoperative clinical stage (cTNM) was defined as cT4b primary rectal cancer with only front wall invasion; the lower edge of tumor was within 10 cm from the anal margin; TPE was performed; R0 resection was confirmed by pathology. Patients with recurrent rectal cancer, distant metastasis, and undergoing TPE for non-rectal tumors were excluded. Patients were divided into nCRT group and non-nCRT group according to whether receiving nCRT before surgery. The nCRT group received long course radiotherapy (total dose 50 Gy in 25 daily fractions) with concomitant chemotherapy (Capecitabine), and the surgery was performed 6-8 weeks after the neoadjuvant chemoradiation, while the non-nCRT group received surgery directly. The intraoperative, postoperative and pathological conditions and local recurrence were compared between the two groups. The survival curves were drawn by Kaplan-Meier method and the survival of two groups were compared. **Results** A total of 31 patients were enrolled, including 13 patients in the nCRT group and 18 patients in the non-nCRT group. The baseline data, such as age, duration of disease, preoperative basic disease, body mass index, smoking rate, and tumor distance from the anal margin, were not significantly different between the two groups (all $P>0.05$). In the nCRT group and non-nCRT group respectively, the ratio of anal preservation was 30.8% (4/13) and 38.9% (7/18) ($P=0.468$), the median intraoperative blood loss was 1 000 ml and 800 ml ($P=0.644$), the operation time was (531.7±137.2) minutes and (498.0±90.1) minutes ($P=0.703$), the median hospital stay was 18 days and 14 days ($P=0.400$), the morbidity of complications within 30 days after surgery was 23.1% (3/13) and 38.9% (7/18) ($P=0.452$), the incidence of postoperative abdominal abscess was 15.4% (2/13) and 0 ($P=0.168$), the proportion of secondary surgery was 7.7% (1/13) and 11.1% (2/18) ($P=1.000$), whose differences were not significantly different. The proportion of postoperative pathological pT4b in whole group was 58.1% (18/31), including 53.8% (7/13) in nCRT group and 61.1% (11/18) in non-nCRT group, which was not significantly different between the two groups ($P=0.691$). The number of harvested lymph node in nCRT group was 13.5±5.9, which was significantly less than 23.0±11.8 in non-nCRT group ($P=0.013$). There was no pathological complete remission (ypCR) case in nCRT group, and among 13 patients, tumor regression grade (TRG) of 2, 3, 4, and 5 was in 1 case (7.7%), 6 cases (46.2%), 5 cases (38.5%), and 1 case (7.7%), respectively. The median follow-up time was 33 (2 to 115) months, and the follow-up rate was 93.5% (29/31). One case was lost in both the nCRT group and non-nCRT group. The 3-year disease-free survival rate was 43.5% in pooled data, and was 43.6% and 43.3% in nCRT group and non-nCRT group respectively without significant difference ($P=0.833$). The 3-year overall survival rate was 51.1% in pooled data, and was 45.7% and 54.7% in nCRT group and non-nCRT group respectively without significant difference ($P=0.653$). The local recurrence rate of nCRT and non-nCRT groups was 8.3% (1/12) and 5.9% (1/17) respectively, and the distant metastasis rate was 50.0% (6/12) and 41.2% (7/17) respectively, whose differences were not statistically significant as well ($P=1.000$ and $P=0.865$, respectively). **Conclusion** For primary T4b rectal cancer which can achieve R0 resection through total pelvic exenteration, neoadjuvant chemoradiotherapy has not been demonstrated any advantage in tumor regression, reducing local recurrence, or improving survival, and may increase postoperative complications.

【Key words】 Rectal neoplasms, T4b; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Total pelvic exenteration; Tumor regression grade

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.010

新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)被证实可以实现不同程度的肿瘤降期、提高手术切除率、降低局部复发率^[1]。在局部进展期中低位直肠癌的治疗中,新辅助放化疗后再行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)已

成为标准模式^[2]。尽管欧洲肿瘤内科学会(Europe Society of Medical Oncology, ESMO)指南^[3]与中国结直肠癌诊疗规范(2017版)^[4]对T4b期直肠癌推荐行新辅助放化疗,但原发性T4b期直肠癌接受新辅助放化疗能否达到满意的肿瘤降期以及局部控制效

果,尚存争议^[5]。综合新辅助治疗不良反应及患者获益情况,2017 版 ESMO 指南下调了局部进展期直肠癌行新辅助治疗的适应证^[3]。本文通过对北京大学第一医院 2008 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 31 例行全盆腔脏器切除术(total pelvic exenteration, TPE)的原发性 T_{1b} 期直肠癌患者的病例资料进行回顾性分析,对比是否进行新辅助放化疗的两组患者肿瘤的病理检测结果、术后并发症、总体生存及局部复发情况,评估新辅助放化疗联合 TPE 在原发性 T_{1b} 期直肠癌中的疗效。

资料与方法

一、研究对象

回顾性收集 2008 年 1 月至 2015 年 12 月期间在北京大学第一医院治疗的原发性 T_{1b} 期直肠癌患者的临床资料。纳入标准:(1)原发性直肠癌;(2)术前临床分期(cTNM)分期为 cT_{1b} 者,且仅向前壁侵犯;(3)肿瘤下缘距肛缘 10 cm 以内;(4)接受 TPE 术,且病理证实为 R₀ 切除。排除标准:(1)复发性直

肠癌;(2)术前经影像学或组织学活检提示远处转移者(M₁);(3)因同时合并泌尿系统、生殖系统肿瘤而行 TPE 者。根据以上标准,共 31 例患者纳入研究,均为男性,年龄(53.8±11.3)岁,中位病程为 6.0(3.0~12.5)个月;共有 11 例患者曾于外院行开腹探查术,但因探查见肿物无法切除,仅行造口术。所有患者均行 CT 检查,26 例患者行 MR 检查,术前 cTNM 均为 T_{1b}N_xM₀。按术前是否行新辅助放化疗,将患者分为 nCRT 组(13 例)和非 nCRT 组(18 例)。nCRT 组患者在新辅助放化疗结束 6~8 周后行 TPE,非 nCRT 组则直接手术治疗。

二、评价方法

临床和病理分期参照美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟结直肠癌 TNM 分期系统第七版^[6]。

新辅助放化疗后肿瘤消退分级(tumor regression grade, TRG)采用 Mandard 分级标准^[7]进行评价:1 级:肿瘤完全消退(完全缓解),镜下不可见残留肿瘤细胞;2 级:少量散在肿瘤细胞残留,绝大部分组织呈纤维化;3 级:可见肿瘤细胞,但纤维化组织 >50%;

表 1 全组 T_{1b} 直肠癌患者临床资料以及新辅助放化疗(nCRT)组与非 nCRT 组基线资料和手术情况的比较

临床资料	全组(31 例)	nCRT 组(13 例)	非 nCRT 组(18 例)	统计值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.8±11.3	53.7±11.7	53.9±11.3	$t=0.047$	0.963
病程时长[月, 中位数(范围)] ^a	6.0(3.0~12.5)	8.0(4.0~12.5)	5.0(3.0~12.0)	$Z=-1.837$	0.066
术前基础疾病[例(%)]					
心血管疾病	10(32.3)	3(23.1)	7(38.9)	-	0.452 ^b
肺部疾病	3(9.7)	1(7.7)	2(11.1)	-	1.000 ^b
糖尿病	5(16.1)	2(15.4)	3(16.7)	-	1.000 ^b
其他	2(6.5)	1(7.7)	1(5.6)	-	1.000 ^b
体质指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.3±2.8	23.2±2.3	21.6±3.1	$t=-1.494$	0.122
吸烟[例(%)]	11(35.5)	3(23.1)	8(44.4)	-	0.200 ^b
肿瘤距肛缘距离[cm, 中位数(范围)]	5.0(1.0~8.0)	5.0(3.2~5.8)	5.0(4.0~7.0)	$Z=-1.057$	0.312
保肛[例(%)]	11(35.5)	4(30.8)	7(38.9)	-	0.468 ^b
术中出血量[ml, 中位数(范围)]	800(400~1 500)	1000(162.5~1 550)	800(550~1 075)	$Z=-0.462$	0.644
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	504.6±110.4	531.7±137.2	498.0±90.1	$t=-0.385$	0.703
术后住院天数[d, 中位数(范围)]	15.0(11.0~25.0)	18.0(11.0~22.0)	14.0(12.0~21.5)	$Z=-0.842$	0.400
术后 30 d 内并发症[例(%)]	10(32.3)	3(23.1)	7(38.9)	-	0.452 ^b
吻合口漏	3(9.7)	1(7.7)	2(11.1)	-	1.000 ^b
会阴伤口感染	5(16.1)	3(23.1)	2(11.1)	-	0.625 ^b
肠梗阻	1(3.2)	0	1(5.6)	-	1.000 ^b
泌尿系感染	3(9.7)	1(7.7)	2(11.1)	-	1.000 ^b
腹腔感染	2(6.5)	1(7.7)	1(5.6)	-	1.000 ^b
二次手术[例(%)]	3(9.7)	1(7.7)	2(11.1)	-	1.000 ^b
远期并发症[例(%)]					
腹腔脓肿	2(6.5)	2(15.4)	0	-	0.168 ^b
尿瘘	1(3.2)	1(7.7)	0	-	0.419 ^b

注:表中的统计学数据为 nCRT 组与非 nCRT 组的比较;^a病程时长指患者从发病到初次就诊的时间;^b为 Fisher 精确概率法检验;“-”表示无数据

4 级:可见较多肿瘤细胞,纤维化组织<50%;5 级:肿瘤细胞无明显消退,不可见纤维化。

三、随访方式

对患者术后每 12 个月进行随访 1 次,随访方式为电话询问及门诊复查。门诊随访内容包括:实验室检查(血常规、生化、肿瘤标记物)、影像学评估、肿瘤是否复发及相关治疗。随访时间截止至 2017 年 12 月。

四、统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布以中位数(范围)表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用例(%)表示,采用 Fisher 精确概率法检验或 Mann-Whitney *U* 检验;生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制,并应用 log-rank 检验进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者基线资料的比较

nCRT 组中 13 例接受术前长程放疗(总剂量 50 Gy,分割 25 次),同步口服卡培他滨,新辅助放化疗与手术的中位间隔时间为 6(5~12)周。两组患者年龄、病程时长、术前基础疾病、体质指数、吸烟比例以及肿瘤距肛缘的距离等基线资料的比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

二、两组患者手术情况的比较

两组患者均行标准的 TPE 术,总体平均手术时长 504.6 min,中位出血量为 800 ml,保肛率为 35.5%,无围手术期死亡病例;术后并发症发生率 45.2%(14/31),常见并发症依次为会阴伤口感染、吻合口漏、泌尿系感染和腹腔感染;围手术期再次手术率 9.7%(3/31),均因吻合口漏行横结肠双腔造口术;术后中位住院 15 d;远期并发症 3 例,均为 nCRT 患者,1 例为术后 3 个月出现尿瘘,泌尿系造影提示输尿管与回肠吻合口处可见造影剂渗出,另两例为腹腔脓肿,会阴部伤口处和造口旁可见窦道,持续引流脓性液体。nCRT 组与非 nCRT 组患者保肛比例、术中出血量、手术时间、术后住院时间、术后近远期并发症及再次手术率的比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

三、术后病理情况

所有病例术后均经病理确诊,无高分化腺癌,中分化腺癌 87.1%(27/31),低分化腺癌 6.5%(2/31),

印戒细胞癌 6.5%(2/31)。病理证实未侵犯者 5 例,仅与邻近脏器炎性粘连而无浸润者 8 例。证实肿瘤侵犯者 18 例,其中侵犯前列腺 12 例、膀胱 4 例、精囊腺 2 例。全组 ypT_{4b} 比例为 58.1%(18/31),其中 nCRT 组 53.8%(7/13),非 nCRT 组 61.1%(11/18),两组间差异并无统计学意义。nCRT 组淋巴结清扫数目为(13.5±5.9)枚,明显少于非 nCRT 组(23.0±11.8)枚($P < 0.05$)。而两组肿瘤长径、分化程度、N 分期、ypTNM 分期、神经或脏器侵犯以及脉管癌栓等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。nCRT 组中无病理完全缓解(ypCR)病例,TRG 2 级 7.7%(1/13),TRG 3 级 46.2%(6/13),TRG 4 级 38.5%(5/13),TRG 5 级 7.7%(1/13)。

四、复发及生存情况

中位随访时间 33(2~115)个月,随访率 93.5%(29/31),nCRT 组与非 nCRT 组各失访 1 例。全组 1、2、3 年无病生存率(disease-free survival, DFS)分别为 71.4%、52.2% 及 43.5%,nCRT 组分别为 72.7%、54.5% 及 43.6%,非 nCRT 组分别为 70.6%、50.5% 及 43.3%,两组间差异无统计学意义($P = 0.833$),见图 1;总体中位无病生存时间为 25 个月,其中 nCRT 组 25 个月,非 nCRT 组 27 个月。全组 1、2、3 年的总体生存率(overall survival, OS)分别为 86.2%、72.4% 及 51.1%,nCRT 组分别为 83.3%、66.7% 及 45.7%,非 nCRT 组分别为 88.2%、76.5% 及 54.7%,两组间差异无统计学意义($P = 0.653$),见图 2;总体中位生存时间为 38 个月,nCRT 组为 35 个月,非 nCRT 组 38 个月。全组局部复发率为 6.8%(2/29),均为直肠复发;远处转移率为 44.8%(13/29),好发部位分别为肝脏和肺脏(各 5 例)。见表 3。

讨 论

2017 版 ESMO 指南^[3]指出,对于 cT₄、切缘高危、累及直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)及环周切缘阳性的直肠癌推荐先行新辅助放化疗,实现肿瘤退缩、提高 R₀切除率。但原发性 T_{4b} 期直肠癌接受新辅助放化疗能否达到同样满意的肿瘤退缩,单纯行 TME 能否达到满意的 R₀切除率,尚无定论。

影响新辅助放化疗效果的重要因素之一是肿瘤浸润深度,特别是向直肠系膜及肠壁外的浸润范围^[8]。Qiu 等^[9]的研究结果提示,低分化的 T₄ 期直肠癌除了会导致新辅助治疗无效,还会带来更差的预后。Sanfilippo 等^[10]统计了 45 例行术前放化疗的临

表2 全组 T_{4b}期直肠癌患者术后病理以及新辅助放化疗(nCRT)组与非 nCRT 组术后病理情况的比较

病理资料	全组(31例)	nCRT组(13例)	非nCRT组(18例)	统计值	P 值
肿瘤长径(cm, $\bar{x} \pm s$)	6.2±2.9	5.8±3.3	6.5±2.6	$t=0.707$	0.485
分化程度[例(%)]				$Z=-1.478$	0.139
中分化	27(87.1)	10(76.9)	17(94.4)		
低分化	2(6.5)	1(7.7)	1(5.6)		
印戒细胞癌	2(6.5)	2(15.4)	0		
pT/ypT分期[例(%)]				$Z=-0.398$	0.691
T ₃	13(41.9)	6(46.2)	7(38.9)		
T _{4b}	18(58.1)	7(53.8)	11(61.1)		
N分期[例(%)]				$Z=-0.738$	0.460
N ₀	17(54.8)	8(61.5)	9(50.0)		
N ₁	10(32.3)	4(30.8)	6(33.3)		
N ₂	4(12.9)	1(7.7)	3(16.7)		
pTNM/ypTNM分期[例(%)]				$Z=-0.975$	0.352
II A	9(29.0)	5(38.5)	4(22.2)		
II C	9(29.0)	4(30.8)	5(27.8)		
III B	5(16.1)	1(7.7)	4(22.2)		
III C	8(25.8)	3(23.1)	5(27.8)		
淋巴结清扫个数(枚, $\bar{x} \pm s$)	19.0±10.8	13.5±5.9	23.0±11.8	$t=2.648$	0.013
神经侵犯[例(%)]	6(19.4)	4(30.8)	2(11.1)	-	0.208 ^a
脉管癌栓[例(%)]	2(6.5)	0	2(11.1)	-	0.497 ^a
侵犯脏器[例(%)]				-	0.912 ^a
未侵犯	5(16.1)	3(23.1)	2(11.1)		
炎性粘连	8(25.8)	3(23.1)	5(27.8)		
前列腺	12(38.7)	5(38.5)	7(38.9)		
精囊腺	2(6.5)	1(7.7)	1(5.6)		
膀胱	4(12.9)	1(7.7)	3(16.7)		

注:表中的统计学数据为nCRT组与非nCRT组的比较;^a为 Fisher 精确概率法检验;“-”表示无数据

表3 全组 T_{4b}期直肠癌患者复发转移情况以及新辅助放化疗(nCRT)组与非nCRT组的比较[例(%)]

复发转移	全组 (29例)	nCRT组 (12例)	非nCRT组 (17例)	P 值 ^a
局部复发	2(6.9)	1(8.3)	1(5.9)	1.000
远处转移部位	13(44.8)	6(50.0)	7(41.2)	0.865
肝脏	5(17.2)	2(16.7)	3(17.6)	
肺脏	5(17.2)	2(16.7)	3(17.6)	
骨	1(3.4)	0	1(5.9)	
肾上腺	1(3.4)	1(8.3)	0	
脑	1(3.4)	1(8.3)	0	

注:表中的统计学数据为nCRT组与非nCRT组的比较;^a为 Fisher 精确概率法检验

床 T₄期直肠癌患者,术后病理证实,大量肿瘤细胞残留者占 75%,pT₄者占 44%。Cukie 等^[11]和 Harris 等^[12]分别报道了 29 例和 31 例直肠癌患者新辅助放化疗后行联合脏器切除的研究,ypT_{4b}比例分别为 46.7% 和 45.2%。本研究结果显示,nCRT 组与非

nCRT 组的 ypT_{4b} 期比例的差异无统计学意义(53.8% 比 61.6%)。可见,仍有相当高比例的患者病理证实为肿瘤侵犯周围脏器,此时若缩小手术范围,仅行 TME 势必增加非 R₀切除和复发的风险。Vecchio 等^[13]纳入 144 例 cT₃₋₄期接受新辅助治疗的病例,根据 Mandard 分级将患者分别 TRG1~2 组和 TRG3~5 组,结果显示 TRG3~5 组在局部复发、远处转移及总体生存方面均明显劣于 TRG1~2 组。本文中 nCRT 组中 TRG 分级为 3~5 级的病例占 91.7%,由此可见,当肿瘤侵犯邻近脏器达到 T_{4b}期时,新辅助放化疗难以达到的理想的 T 分期降期及肿瘤消退。此外,Duldulao 等^[14]针对新辅助放化疗后残余肿瘤细胞(residual cancer cell, RCC)在肠壁各层内的分布状态进行研究,发现大多数患者在新辅助治疗后,肿瘤细胞并未残留在黏膜和黏膜下层,而更多的是分布在固有肌层和浆膜下层,尤其是 ypT₄期组中,分布在后两者中的比例更高。故制定手术方案

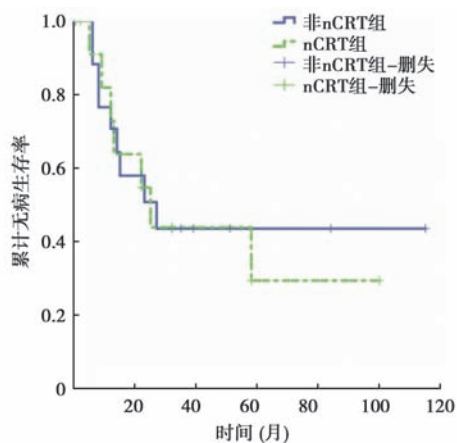


图1 新辅助放化疗(nCRT)组与非nCRT组T_{4b}期直肠癌患者无病生存曲线的比较

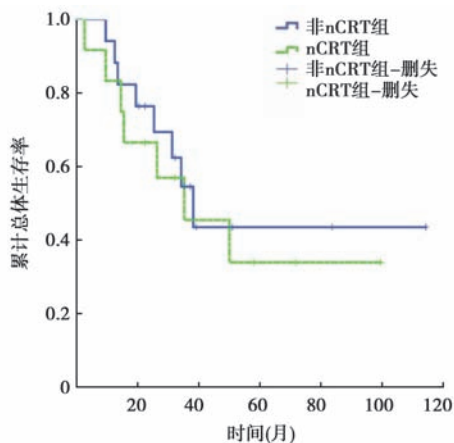


图2 新辅助放化疗(nCRT)组与非nCRT组T_{4b}期直肠癌患者总体生存曲线的比较

时应参考新辅助治疗前的肿瘤分期,而非治疗后的再次评价。

欧洲一项多中心的回顾性队列研究统计了101例行新辅助放化疗的T₄期直肠癌患者资料,根据ypT分期患者将分为反应组和无反应组,分析不同手术方式对预后的影响,结果显示反应组的3年局部复发率及3年无病生存率均要优于无反应组,无反应组中行e-TME术式(extended-TME,仅对直肠邻近脏器部分切除)的局部复发率约是b-TME(beyond-TME,完整切除邻近脏器,包括全盆腔脏器切除、后盆腔脏器切除)的两倍(39%比22%)^[5]。由此不难推断,对新辅助放化疗反应不明显的T₄期直肠癌,联合脏器切除术可能是更好的选择。相比于复发性直肠癌常累及盆壁、骶骨,原发性直肠癌多向前侵犯泌尿生殖系统,行联合脏器切除具有更高的手术根治性,能有效改善预后^[12]。针对cT₄期直肠癌行联合脏器切除,国外文献多因素分析均显示,R₀

切除和淋巴结转移是影响预后的独立危险因素^[15-16]。新辅助治疗联合多脏器切除术若能达到R₀切除,5年局部复发率在15%^[17];单纯行全盆腔脏器切除则5年局部复发率为8%^[18]。本中心2005年的数据显示,接受全盆腔脏器切除术治疗的原发性局部晚期直肠癌,R₀切除率可达到92.9%,局部复发率为15.4%,5年生存率为38.5%^[19]。本文将研究对象限定为仅向前侵犯且达到R₀切除的原发性直肠癌,尽管nCRT组和非nCRT组的DFS分别为43.6%和43.3%,但局部复发率仅分别为8.3%和5.9%,复发部位仍以远处转移为主。因此,本研究结果显示新辅助放化疗并未体现出降低局部复发率的优势,也未延长无复发生存期及总体生存期。此外,在新辅助治疗过程中,也偶有发生远处转移的案例^[11]。

本研究术后30 d内并发症发生率为45.2%,其中近期并发症以伤口感染、吻合口漏、泌尿系感染最多见,随访过程中,nCRT组有3例患者出现远期并发症。中山大学附属第六医院FOWARC研究初步结果显示,术前放疗组(A组20.2%,B组23.6%)的吻合口发生率显著高于未放疗组(C组8.2%),同时还增加了吻合口狭窄的风险^[20]。Nisar等^[21]的研究显示,虽然新辅助放疗组与单纯手术组在吻合口漏发生率方面差异并无统计学意义,但这种差异性可能与预防性造口的应用有关。Schiffmann等^[22]针对新辅助放化疗的并发症进行的回顾性队列研究显示,nCRT组吻合口漏发生率(26.6%)约为非nCRT组(9.7%)的3倍,腹部伤口感染发生率nCRT组(42.2%)约为非nCRT组(18.8%)的2倍,差异均有统计学意义。在功能保护方面,FOWARC研究的随访结果显示,CRT组中男性患者勃起及排尿功能障碍的发生率也显著高于非CRT组^[23]。同时,放疗带来治疗费用的增加也成为患者较大的经济负担。

综上,原发性T_{4b}直肠癌行新辅助放化疗联合全盆腔脏器切除术者与单纯行全盆腔脏器切除者相比,在肿瘤局部复发、无复发生存率及总体生存率方面均未体现出优势。当肿瘤浸润周围脏器后往往对新辅助放化疗反应较弱,无法达到预想的降期效果,同时新辅助放化疗将增加治疗费用,也有增加术后并发症的趋势。故笔者认为,在原发性可切除的T_{4b}直肠癌治疗中,新辅助放化疗并非不可或缺,应把R₀切除作为首要目标,针对具体分期制定合理的治疗方案。同时,对于已行新辅助治疗的

T_{4b}期直肠癌,应评估疗效、慎重选择手术方式,避免出现肿瘤残余,增加局部复发风险。但本研究属于回顾性研究,入组患者均为肿瘤向前侵犯并达到R₀切除,故样本量有限,难以避免Ⅱ类错误的出现,新辅助放化疗在原发性T_{4b}期直肠癌的疗效尚待更大样本的前瞻性研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02015.x.
- [2] Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(1): 8-61.
- [3] Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Turet E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4): iv22-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- [4] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(1): 92-106.
- [5] Denost Q, Kontovounisios C, Rasheed S, et al. Individualizing surgical treatment based on tumour response following neoadjuvant therapy in T4 primary rectal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1): 92-99. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.09.004.
- [6] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
- [7] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations [J]. *Cancer*, 1994, 73(11): 2680-2686.
- [8] Shihab OC, Taylor F, Salerno G, et al. MRI predictive factors for long-term outcomes of low rectal tumours [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(12): 3278-3284. DOI: 10.1245/s10434-011-1776-2.
- [9] Qiu HZ, Wu B, Xiao Y, et al. Combination of differentiation and T stage can predict unresponsiveness to neoadjuvant therapy for rectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(12): 1353-1360. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02570.x.
- [10] Sanfilippo NJ, Crane CH, Skibber J, et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 176-183.
- [11] Cukier M, Smith AJ, Milot L, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(8): 677-682. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.05.001.
- [12] Harris DA, Davies M, Lucas MG, et al. Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2011, 98(4): 582-588. DOI: 10.1002/bjs.7373.
- [13] Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(3): 752-760. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.017.
- [14] Duldulao MP, Lee W, Streja L, et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(2): 142-149. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827541e2.
- [15] Derici H, Unalp HR, Kamer E, et al. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2008, 10(5): 453-459. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01427.x.
- [16] Mañas MJ, Espín E, López-Cano M, et al. Multivisceral resection for locally advanced rectal cancer: prognostic factors influencing outcome [J]. *Scand J Surg*, 2015, 104(3): 154-160. DOI: 10.1177/1457496914552341.
- [17] Smith JD, Nash GM, Weiser MR, et al. Multivisceral resections for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(8): 1137-1143. DOI: 10.1002/bjs.8820.
- [18] Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies [J]. *World J Surg*, 2009, 33(7): 1502-1508. DOI: 10.1007/s00268-009-0066-7.
- [19] 潘义生, 万远廉, 刘玉村, 等. 原发和复发直肠癌行全盆腔脏器切除术的疗效分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(03): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2005.03.004.
- [20] Qin Q, Ma T, Deng Y, et al. Impact of preoperative radiotherapy on anastomotic leakage and stenosis after rectal cancer resection: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(10): 934-942. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000665.
- [21] Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(9): 1750-1757. DOI: 10.1007/s11605-012-1936-0.
- [22] Schiffmann L, Wedermann N, Gock M, et al. Intensified neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer enhances surgical complications [J]. *BMC Surg*, 2013, 13: 43. DOI: 10.1186/1471-2482-13-43.
- [23] Huang M, Lin J, Yu X, et al. Erectile and urinary function in men with rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy alone: a randomized trial report [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(7): 1349-1357. DOI: 10.1007/s00384-016-2605-7.

(收稿日期: 2018-05-14)

(本文编辑: 王静)