

局部进展期直肠癌行新辅助放化疗后辅助化疗的争议与进展

李心翔 李清国

复旦大学附属肿瘤医院大肠外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032

通信作者:李心翔,Email:lxx1149@163.com,电话:021-34777100



扫码阅读电子版

【摘要】 结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一。外科治疗是直肠癌治疗方式中最主要、最决定性的手段,全直肠系膜切除术的提出大大降低了中低位直肠癌的局部复发率。然而,直肠癌术后局部复发和远处转移仍然是直肠癌最主要的致死因素。以氟尿嘧啶(5-FU)为基础的新辅助放化疗方案在直肠癌治疗中的价值越来越得到认可,并已被诸多临床治疗指南推荐为局部进展期直肠癌的标准治疗模式。新辅助放疗后肿瘤常获得满意的降期,部分患者甚至达到病理完全缓解,对这部分患者是按照初始的临床分期还是术后病理来制定辅助治疗策略尚无定论,并且辅助化疗能否给这部分患者带来生存获益也尚无共识。这就给新辅助治疗后直肠癌辅助化疗的选择带来了较多争议。本文主要阐述直肠癌辅助化疗的循证医学证据、新辅助治疗模式的改变对辅助化疗的影响以及新辅助放化疗背景下辅助化疗的争议与思考。

【关键词】 直肠肿瘤,局部进展期; 新辅助放化疗; 辅助化疗

基金项目: 国家自然科学基金(81702353、81772599)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.015

Controversies and progress in adjuvant chemotherapy for patients with locally advanced rectal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy

Li Xinxiang, Li Qingguo

Department of Colorectal Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Li Xinxiang, Email: lxx1149@163.com, Tel: 021-34777100

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors worldwide. Surgical resection is the most important and decisive method in the treatment of rectal cancer. Total mesorectal excision (TME) has greatly reduced the local recurrence rate of middle and low rectal cancer. However, local recurrence and distant metastasis remain the leading cause of death in patients with rectal cancer. 5-fluorouracil (5-FU)-based neoadjuvant chemoradiotherapy has been widely accepted in locally advanced rectal cancer and was

recommended by various clinical practice guidelines as the standard treatment option. Tumors often achieve satisfactory reduced stage after neoadjuvant radiotherapy, and some patients even achieve pathological complete regression, which brings much controversies to the choice of adjuvant chemotherapy. This article intends to introduce evidence-based evidences for adjuvant chemotherapy for rectal cancer, impact of current neoadjuvant models on choice of adjuvant chemotherapy strategies, controversies and considerations for adjuvant chemotherapy in the context of neoadjuvant radiotherapy.

【Key words】 Rectal neoplasms, locally advanced; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Adjuvant chemotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81702353, 81772599)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.015

结直肠癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一^[1]。在我国,随着人们生活习惯的改变以及人口的老齡化,结直肠癌发病率呈现逐年增高的趋势^[2]。直肠癌患者就诊时多处于局部进展期,一项基于美国国立癌症研究所 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库的研究显示, T₃₋₄N₀及 T₁₋₂N₊的患者占 TN 分期可评估的直肠癌的 72.2%^[3]。局部进展期直肠癌是直肠癌治疗中的重点和难点。现阶段,外科治疗仍然是结直肠癌治疗方式中最主要的、决定性的手段,但是单一的外科手术切除效果常难以令人满意。在全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 提出之前,直肠癌术后局部复发率在 Duck's B 期达 31%, Duck's C 期高达 50%^[4]。TME 手术虽然显著降低了中低位直肠癌的局部复发率,但直肠癌术后局部复发和远处转移仍然是直肠癌最主要的致死因素。

近年来,基于氟尿嘧啶(5-FU)为基础增敏的新辅助放化疗方案已经被美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南等推荐为局部进展期直肠癌的标准治疗方式,其在肿瘤降期、增加手术 R₀ 切除率、减少局部复发率等方面取得了明显的效果^[5]。术后病理是制定辅助治疗策略的主要参考,新辅助放化疗后肿瘤已达到降期,部分患者甚至达到病理完全缓解 (pathological

complete response, pCR),对这部分患者是按照初始的临床分期还是术后病理来制定辅助治疗策略尚无定论,并且辅助化疗能否给这部分患者带来生存获益也无共识。本文拟从直肠癌辅助化疗的循证医学证据、新辅助治疗模式的改变对辅助化疗的影响,以及新辅助放疗背景下辅助化疗的争议与思考等方面做一介绍。

一、辅助化疗在直肠癌中的循证医学证据

术后辅助化疗已经被认为是局部进展期直肠癌治疗中的一个重要手段。首先,术后辅助化疗被多项临床研究证实可以提高Duck's B期和Duck's C期直肠癌患者的总生存率^[5-8]。其次,参考结肠癌的循证医学证据,对结肠癌患者行术后辅助化疗可以减少患者25%~30%的复发率和病死率^[9]。因此,在此后的所有临床试验中对局部进展期直肠癌患者都推荐以5-FU为基础的术后辅助化疗。故NCCN指南推荐对于局部进展期直肠癌,给予围手术期6个月的FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU)或者CapeOX(卡培他滨+奥沙利铂)联合放疗的辅助治疗策略^[5]。对接受新辅助放疗后再行TME手术的患者,推荐术后4个月的5-FU为基础的辅助化疗策略^[5]。

二、局部进展期直肠癌治疗模式的改变对既往循证医学证据的影响

在过去的数十年中,局部进展期直肠癌的治疗模式已经从术后辅助放疗过渡到术前的新辅助放疗,用既往的循证医学证据指导当前临床治疗实践已出现的诸多问题。首先,术前新辅助放疗可使部分肿瘤获得明显的降期,术后病理甚至出现pCR或者ypT₁₋₂N₀的情况。对于这部分患者,如果依据术后病理,当前所有指南推荐是不需要辅助化疗的,但实际临床工作中,临床医生仍然会给这部分患者使用术后辅助化疗,特别是初始临床评估为淋巴结阳性的患者。其次,早期临床试验中纳入的部分病例可能是已经出现少量远处转移病灶的患者,纳入这部分患者可能会扩大辅助化疗的作用。随着医学影像技术的发展,如薄层螺旋CT检查、肝脏普美磁共振检查、正电子发射计算机断层显像-CT(positron emission tomography-CT, PET-CT)等技术的发展,直肠癌的术前分期相较以往有了明显的提高,减少了分期偏移的风险。既往循证医学证据在现代医学背景下可能不一定完全适用。再者,TME的应用大大降低了局部复发率,由原来的25%~50%^[10]减少至不到10%^[11]。而近来部分随机对照临床试验提示,术后辅助化疗在接受新辅助化疗的局部进展期直肠癌患者中并没有显示出生存的优势^[12-16]。辅助化疗在直肠癌中的应用,在一定程度上是基于结肠癌的临床试验的依据^[19]。目前缺乏足够的证据支持术后辅助化疗在接受术前新辅助放疗的局部进展期直肠癌患者中的常规应用^[19]。

三、新辅助放疗后辅助化疗的价值的争议

2010年,Sainato等^[12]曾报告一项大型临床研究,655例术前肿瘤分期为T₃或者T₄并且接受新辅助放疗的直肠癌患者被随机分配接受6个疗程的5-FU治疗或者观察组,分析结果显示,术后化疗组和观察组的5年总生存率分别为68%

和69%,局部复发率分别为7.4%和8.7%,远处转移发生率分别为24.3%和23.9%,两组差异并无统计学意义(均 $P>0.05$)。同期的其他3项随机对照三期临床试验均认为,术后辅助化疗并不能改善患者的长期生存^[13-15]。如CHRONICLE试验,对已接受至少45 Gy新辅助放疗联合同期CapeOX方案新辅助化疗的局部进展期直肠癌患者接受术后为6个月的辅助化疗或者观察的结果进行比较。虽然此研究提前终止,但通过对已有的数据进行分析发现,尽管观察组淋巴结阳性的比率更高,但术后辅助化疗组的预后并没有提高^[15]。在EORTC 22921研究中,多达1 011例局部进展期直肠癌患者在术前随机接受5-FU联合新辅助化疗或者单纯术前新辅助放疗,而后随机接受4个疗程的5-FU联合亚叶酸钙治疗。研究旨在证明术后辅助化疗在局部进展期直肠癌中预设的10%的总体生存获益,然而令人失望的是,在中位随访时间超过10年的随访后,术后辅助化疗组在总生存方面并没有明显的获益^[13]。不过这4项临床试验中入组患者的治疗完成率均较低,在EORTC 22921研究中,只有43%的患者完成了术后辅助化疗^[13],CHRONICLE试验中完成比例为48%^[15],意大利I-CNR-RT试验中为55%^[12],PROCTOR-SCRIPT试验中为73%^[16]。2015年,Breugom等^[14]对这4个临床试验进行的Meta分析显示,术后辅助化疗对总体生存、无疾病生存和远处转移均没有影响,但亚组分析显示,在距肛门10~15 cm直肠癌中辅助化疗可降低远处转移、提高无病生存率,但对总体生存时间没有影响。这提示接受了新辅助化疗的高位直肠癌可能从辅助化疗中获益。一项在亚洲开展的多中心二期随机对照临床试验(ADORE试验)证实,奥沙利铂+5-FU的联合化疗与5-FU单药化疗相比,可以显著提高yp III期直肠癌的3年无病生存率(71.6%比62.9%),但对yp II期直肠癌的预后没有影响^[18]。最近发表的德国的多中心临床研究得出了类似的结果,术后联合化疗可延长cT₃₋₄和cN₁₋₂直肠癌患者的无病生存时间^[19]。同样,Maas等^[20]通过系统分析直肠癌新辅助放疗的13个数据库,发现术后辅助化疗不能使pCR患者获益。

四、术后辅助化疗在局部进展期直肠癌中应用的思考

由上可见,既往研究并没有对术后辅助化疗在接受新辅助放疗直肠癌患者的应用中得出一致的结论。新辅助放疗后不同的术后病理分期可能会影响辅助化疗价值的判断。考虑辅助化疗药物本身可能带来的毒副作用,笔者认为,对于已接受术前新辅助放疗的直肠癌患者,应根据患者放疗后的反应及不同的病理分期采取不同的治疗策略。包括如下3点:(1)达到pCR的患者可能不能从术后辅助化疗中获益,可以推荐密切随访观察。(2)距肛门10 cm以内的直肠癌,如术后病理为T₁₋₃期也可采取随访观察的治疗策略;如术后病理为T₃₋₄或T₀₋₄N₁₋₂的患者,则建议行术后辅助化疗。(3)距肛门>10 cm的直肠癌,如术后病理有肿瘤残留推荐行术后辅助化疗。基于此,我们发起了术后辅助化疗在接受新辅助放疗的局部进展期直肠癌中价值的多中心、随机对照临床研究(ACRNaCT研究),本项研究依据

术后病理结果为分层因素(放化疗后反应较好的 pCR 和 ypT₁₋₂N₀组,以及反应欠佳的 ypT₃₋₄和 ypT₀₋₄N₁₋₂组),比较不同的化疗方案的生存获益差别,在 pCR 和 ypT₁₋₂N₀组中设计了随访观察和单药化疗的非劣效试验,在 ypT₃₋₄或 ypT₀₋₄N₁₋₂组中设计了联合化疗和单药比较的优势试验。期待我们以及其他的前瞻性研究能够为接受新辅助放化疗的局部进展期直肠癌的术后治疗提供更多的、更高级别的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- [2] 郭天安, 谢丽, 赵江, 等. 中国结直肠癌 1988—2009 年发病率和死亡率趋势分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(1): 33-40. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.01.007.
- [3] Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2): 256-263. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9194.
- [4] Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery [J]. *Cancer*, 1983, 52(7): 1317-1329.
- [5] Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (3): CD004078. DOI: 10.1002/14651858.CD004078.pub2.
- [6] Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil - based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(28): 4379-4386. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.9685.
- [7] 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.
- [8] Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(11): 1114-1123. DOI: 10.1056/NEJMoa060829.
- [9] Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International multicentre pooled analysis of colon cancer trials (IMPACT) investigators [J]. *Lancet*, 1995, 345(8955): 939-944.
- [10] Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5644-5650. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.144.
- [11] Sauer R, H Becker, W Hohenberger, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- [12] Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT) [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(2): 223-229. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.10.006.
- [13] Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil - based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long - term results of the EORTC 22921 randomised study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 184-190. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70599-0.
- [14] Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta - analysis of individual patient data [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 200-207. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4.
- [15] Glynne - Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7): 1356-1362. DOI: 10.1093/annonc/mdu147.
- [16] Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4): 696-701. DOI: 10.1093/annonc/mdu560.
- [17] Carvalho C, Glynne-Jones R. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 8(6): e354-e363. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30346-7.
- [18] Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open - label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1245-1253. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70377-8.
- [19] Rüdell C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil - based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 979-989. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X.
- [20] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: Defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: a pooled analysis of 3,313 patients [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(1): 212-220. DOI: 10.1002/ijc.29355.

(收稿日期: 2018-12-02)

(本文编辑: 万晓梅)