

·话乾坤·

如何评估和促进直肠癌新辅助治疗后的临床完全缓解

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.007



扫码阅读电子版



肖毅



孙应实



邓艳红



李永恒

临床综合评价

孙蕊 肖毅

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科 100005

通信作者:肖毅, Email: xiaoy@pumch.cn, 电话: 010-69152620

关于直肠癌新辅助治疗后临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 的判断标准, 目前多沿用 Habr-Gama 所提议的标准, 即在内镜直视下黏膜面完整、苍白、伴毛细血管扩张, 未见残余溃疡、结节、或黏膜不平整, 不推荐局部全层切除活检或选择性切除活检作为判断 cCR 的依据^[1-2]。Habr-Gama 以此为基础进行的“等待观察”研究取得了令人满意的无瘤及整体生存率, 但这一标准依赖直肠指诊及内镜检查, 稳定性及可重复性较差, 尤其是“黏膜完整”这项指标, 在实际临床工作中难以满足。因此, 其他研究者致力于引入客观的临床评价手段以判断 cCR, 这些检查手段包括: 直肠核磁共振、直肠超声及 PET-CT。

随着直肠核磁检查手段的日益发展, 其对完全缓解的诊断价值日趋提高, 已经成为目前最有前景的客观检查手段。目前应用放射组学“机器学习”(计算机算法)进行直肠 MRI 测量的中心并不多, 我中心尚采用传统的手工测量方法, 虽然评估完全缓解的灵敏度仅为 15.9%, 但其特异度可达 94.0%。Curvo-Semedo 等^[3]应用弥散加权成像 (diffusion weighted image, DWI) 序列对肿瘤细胞体积的缩小程度进行定量测量, 绘制出诊断 ypT₀N₀ 的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线下面积为 0.92; 北京大学肿瘤医院的研究应用放射组学的手段, 对 ypT₀N₀ 预测的 ROC 曲线下面积达到 0.975 64^[4]。这些序列

及测量方式的改进, 取得了可喜的结果, 但目前还未大规模推广。

在现有的“等待观察”临床研究中, 一些中心将直肠核磁共振作为 cCR 评估标准的重要指标, 但是目前对这一检查方式中关于 cCR 表现的描述仍未统一。随着人们发现直肠核磁共振观察肠腔外静脉浸润 (extramural venous invasion, EMVI) 的优势及 EMVI 对肿瘤预后的预测价值, 将其相关表现纳入 cCR 的核磁共振评价体系显得十分必要^[5-6]。而直肠超声对淋巴结的分辨率较差, 影响其应用前景^[7]。但在本中心的数据中, 直肠超声对于 yT₀ 诊断的敏感性和特异性均高于直肠核磁共振, 说明直肠超声对于肠壁的观察有独特的优势。当然, 直肠超声作为一种主观评估手段, 准确性较大程度依赖于操作者的熟练度。PET-CT 也能提高了对病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 的诊断效力^[8-9]。但由于 PET-CT 检查费用昂贵, 目前并未作为常规的评估手段。

Duldulao 等^[10]对新辅助治疗后非 pCR 患者组织病理学特点进行统计, 发现在 94 例 ypT₂₋₄ 患者中, 有 98% 在固有肌层有残余肿瘤细胞, 但仅 13% 和 56% 的患者在黏膜层和黏膜下层存在残余肿瘤细胞。这一结果说明新辅助治疗后直肠癌细胞的退缩在肠壁各层是不均匀的, 采取点状活检将面临极大的假阴性概率。有研究分析了 42 例新辅助治疗后获得 ypT₀₋₁ 患者的临床资料, 其中 40 例患者存在异常肠黏膜残留的情况, 范围 < 3 cm, 且有 1 例患者术后病理提示淋巴结阳性, 该研究有力支持了局部全层切除的价值, 有可能在局部异常黏膜的患者中找到更多适合“等待观察”的人群^[11]。也有研究者认为, 局部全层切除 (尤其是经肛内镜下微创手术), 可能形成局部瘢痕挛缩及粘连, 为今后挽救性根治手术的实施带来困难^[12-13]。局部切除因无法判断治疗后淋巴结的侵犯情况, 可能使 ypT₀N₊ 的患者失去最佳手

术时机。本单位的数据显示,原发病灶完全缓解病例中存在10%的区域淋巴结阳性概率。

目前,无论是Habr-Gama标准,亦或是处于高速发展的客观影像及超声技术,甚至是活检或全程切除,都有其评估肿瘤完全缓解的局限性,单一的评价思路似乎并不能满足临床需要。目前不同的临床研究对于完全缓解的评价标准差异较大,这些研究大多结合肛诊、内镜检查、直肠核磁共振、直肠超声及活检,建立综合的评价标准以提高cCR与pCR的一致率。这一综合评价体系的完善,有赖于客观影像技术的进步和更多大规模随机对照试验研究数据的支持。

参 考 文 献

- [1] Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(12):1692-1698. DOI:10.1007/DCR.0b013e3181f42b89.
- [2] Habr-Gama A, Perez RO. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy (Br J Surg 2012; 99: 993-1001)[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(11):1601-1602. DOI:10.1002/bjs.8946.
- [3] Curvo - Semedo L, Lambregts DM, Maas M, et al. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy -- conventional MR volumetry versus diffusion - weighted MR imaging [J]. *Radiology*, 2011, 260(3):734-743. DOI:10.1148/radiol.11102467.
- [4] Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23):7253-7262. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-1038.
- [5] Ale AH, Kirsch R, Razaz S, et al. Extramural venous invasion in rectal cancer: overview of imaging, histopathology, and clinical implications[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(1):1-10. DOI:10.1007/s00261-018-1673-2.
- [6] Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: the MERCURY II study[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(4):751-760. DOI:10.1097/SLA.0000000000001193.
- [7] Perez RO, Pereira DD, Proscurshim I, et al. Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation--can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation?[J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(7):1278-1284. DOI:10.1007/DCR.0b013e3181a0af4b.
- [8] Dos Anjos DA, Perez RO, Habr - Gama A, et al. Semiquantitative volumetry by sequential pet/ct may improve prediction of complete response to neoadjuvant chemoradiation in patients with distal rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(9):805-812. DOI:10.1097/DCR.0000000000000655.
- [9] Joye I, Debucquoy A, Deroose CM, et al. Quantitative imaging outperforms molecular markers when predicting response to chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(1):104-109. DOI:10.1016/j.radonc.2017.06.013.
- [10] 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.
- [11] Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35):4633-4640. DOI:10.1200/JCO.2011.37.7176.
- [12] Perez RO, Habr-Gama A, São JGP, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates [J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(5):545-551. DOI:10.1007/DCR.0b013e3182083b84.
- [13] Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, et al. Impact of organ-preserving strategies on anorectal function in patients with distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(4):264-269. DOI:10.1097/DCR.000000000000543.
- [14] Lu JY, Xiao Y, Qiu HZ, et al. Clinical outcome of neoadjuvant chemoradiation therapy with oxaliplatin and capecitabine or 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(4):213-219. DOI:10.1002/jso.23394.

(收稿日期:2019-03-19)

MRI 诊断

孙应实 管真

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142
通信作者:孙应实,Email:sys27@163.com,电话:010-88196822

基金项目:北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201803);北京市百千万人才工程项目(2017A13)

针对局部进展期直肠癌,术前新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)已经成为其标准治疗策略,通过新辅助放化疗,部分患者可达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR)。Habr-Gama等^[1-3]研究表明,达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)且未行手术治疗与达到pCR并行TME手术患者的生存率相近。因此,可对达到cCR的患者实行“等待观察(watch and wait)”策略。故如何准确地判断患者是否达到cCR,对于指

导其下一步治疗方案至关重要。文献报道,联合直肠指诊、直肠镜检查以及MRI,能够明确高达98%的cCR患者^[4]。然而,前两者检查手段仅能观察肠腔内黏膜的状态,而无法显示肠壁深层有无肿瘤残余,本文将对MRI评估和判断cCR方面的应用进行探讨。

新辅助放化疗后MRI T2加权成像(T2 weighted image, T2WI)中大多表现为低信号纤维化与残余肿瘤信号混杂存在。2011年, MERUCRY 试验依据病理肿瘤退缩分级(pathologic tumor regression grade, pTRG)提出MRI肿瘤退缩分级标准(mrTRG),该标准主要通过T2WI中低信号纤维化及残余肿瘤信号的相对比例进行分级;该研究亦证实, mrTRG与5年总生存率(overall survival, OS)及无病生存率(disease-free survival, DFS)显著相关^[5]。也有文献报道,可通过肿瘤体积缩小率(tumor volume reduction rate, TVRR)反映新辅助放化疗后肿瘤负荷。Barbaro等^[6]认为,术前新辅助放化疗后TVRR是否超过70%与肿瘤有无降期显著相关。Nougaret等^[7]也得出了相似的结果,认为70%是肿瘤负荷的有效评价指标。此外,有研究证实,新辅助治疗后肿瘤MRI T分期(ymrT)≥T_{3b}者预后较差、具有较高的复发率^[8,9]。ymrT对于评估新辅助放化疗效果有一定价值,但应与其他指标联合应用。

MRI功能成像参数对于评估新辅助放化疗效果也有较大的价值。有关Meta分析表明,弥散加权成像序列(diffusion-weighted imaging, DWI)提高了对于新辅助放化疗疗效的诊断效能,其将有效缓解的检出率提高至84%,同时降低了漏诊残余肿瘤的风险^[10]。表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是反映水分子运动是否受限的定量指标。我们既往的研究证实,扩散成像可以早期预测直肠癌新辅助放化疗的疗效^[11];Choi等^[12]及De Felice等^[13]研究证实,ADC值能够较准确地预测新辅助放化疗后是否达到pCR。动态对比增强MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)是另一种功能性磁共振成像序列,可以反映组织的血运情况,肿瘤组织的微循环灌注增加,可以通过DCE-MRI识别,进一步推断是否存在肿瘤组织。容积转运常数(K_{trans})是最常用、最有意义的DCE定量参数。Gollub等^[14]研究表明,化疗后K_{trans}在区分pCR与非pCR组之间差异具有统计学意义。新辅助治疗后,肿瘤组织K_{trans}明显降低,治疗有效组K_{trans}降低更加显著。

以上是既往研究中MRI用于评估直肠癌新辅助放化疗疗效的主要方面。笔者认为,MRI能够从形态学、功能学方面多角度评价新辅助放化疗效果,判断是否达到cCR,为筛选能够实行“等待观察”策略的患者提供帮助,是目前临床应用最为广泛、评价最为全面的检查手段,但是单一应用某一参数无法准确评估,故在临床应用中需综合多方面因素进行整体评价。

参 考 文 献

[1] 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):711-718.

- [2] Habr-Gama A, Perez RO, Proscurschim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(10):1319-1329. DOI: 10.1016/j.gassur.2006.09.005.
- [3] Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São JGP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(4):822-828. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
- [4] Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12):3769-3771. DOI: 10.1245/s10434-015-4691-0.
- [5] Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging - detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28):3753-3760. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.
- [6] Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy [J]. *Radiology*, 2009, 250(3):730-739. DOI: 10.1148/radiol.2503080310.
- [7] Nougaret S, Rouanet P, Molinari N, et al. MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response and outcome after combined chemotherapy and radiation therapy [J]. *Radiology*, 2012, 263(2):409-418. DOI: 10.1148/radiol.12111263.
- [8] Dieguez A. Rectal cancer staging: focus on the prognostic significance of the findings described by high-resolution magnetic resonance imaging [J]. *Cancer Imaging*, 2013, 13(2):277-297. DOI: 10.1102/1470-7330.2013.0028.
- [9] Bhoday J, Balyasnikova S, Wale A, et al. How should imaging direct/orient management of rectal cancer? [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2017, 30(5):297-312. DOI: 10.1055/s-0037-1606107.
- [10] van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis [J]. *Radiology*, 2013, 269(1):101-112. DOI: 10.1148/radiol.13122833.
- [11] Sun YS, Zhang XP, Tang L, et al. Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging [J]. *Radiology*, 2010, 254(1):170-178. DOI: 10.1148/radiol.2541082230.
- [12] Choi MH, Oh SN, Rha SE, et al. Diffusion-weighted imaging:

Apparent diffusion coefficient histogram analysis for detecting pathologic complete response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016,44(1): 212-220. DOI: 10.1002/jmri.25117.

- [13] De Felice F, Magnante AL, Musio D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(7): 1324-1329. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.03.010.
- [14] Gollub MJ, Gultekin DH, Akin O, et al. Dynamic contrast enhanced - MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(4): 821-831. DOI: 10.1007/s00330-011-2321-1.

(收稿日期:2019-03-23)

巩固化疗和诱导化疗的选择

邓艳红

中山大学附属第六医院肿瘤内科一区,广州 510655

Email: dengyanh@mail.sysu.edu.cn, 电话: 020-38254084

基金项目: 广州市科技计划项目(201803010073)

新辅助放化疗能够显著降低患者的局部复发率,目前已成为局部进展期直肠癌的标准治疗方式,并且这种方式能够使 20%~30% 的患者达到病理完全缓解 (pathological complete response, pCR)^[1-2]。“放化疗能够治愈局部进展期肿瘤”这一结论,在放疗敏感的肿瘤例如鼻咽癌、食管癌以及肛管鳞癌等都被证实。对于直肠癌新辅助治疗后达到 pCR 的患者,显微镜下已找不到存活的癌细胞,让不少学者认为,单纯放化疗可能治愈这部分患者,手术治疗不再是必要的,即在评估达到临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 后可以施行“等待观察”策略,不接受手术治疗,既可以避免一次大手术的创伤,又能保留肛门、有更高的生活质量。

“等待观察”策略最早的研究是由 Habr-Gama 等^[3]在 2004 年发表的报道,针对局部晚期直肠癌新辅助治疗达到 cCR 的患者,行“等待观察”与行根治术的无病生存率和总生存率的对比研究,结果显示两者差异均无统计学意义。此外,纽约纪念斯隆凯特琳癌症中心回顾性分析了 2006—2018 年期间施行“等待观察”策略的 113 例患者临床资料,研究结果显示,82% 的患者保留了直肠,5 年疾病相关生存率为 90%,尽管低于 pCR 的患者,但提示部分患者不进行根治手术也是可行的^[4];英国还开展了一项倾向性评分匹配研究,共 129 例患者采用“等待观察”策略,结果显示,这部分患者与进行根治性手术达到 pCR 患者比较,无复发生存率和总生存率的差异均无统计学意义,但造口的比例却更低^[5]。

实施“等待观察”策略的患者比例,取决于 cCR 的比例。不少研究希望通过增加化疗的次数来达到增加 cCR 或者 pCR 的目的。增加化疗的模式主要有两种:(1)在同步放化疗前进行的化疗称之为诱导化疗;(2)在同步放化疗之后进行的化疗称之为巩固化疗。目前,关于诱导化疗的研究已经有较多报道,其中最早的一个随机对照研究是由 Fernandez-Martos 等^[6]开展的,该研究比较了诱导卡培他滨联合奥沙利铂化疗 4 个疗程后同步放化疗,与标准的放化疗相比,其 pCR 率和无病生存率均未发生明显改善,唯一改善的是患者的耐受性。尽管如此,美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南还是根据该研究将诱导化疗作为其中一种新辅助治疗的模式。由此也提示,想要获得更多的 pCR,使用常规的氟尿嘧啶联合奥沙利铂诱导化疗并不可行。意大利的一项研究,采用最强的三药 FOLFOXIRI 方案 (氟尿嘧啶+亚叶酸+奥沙利铂+伊利替康) 联合贝伐单抗 6 个疗程做诱导化疗,获得了 36.5% 的 pCR 率^[7]。而最有代表性的巩固化疗的研究,是 2015 年 *Lancet Oncol* 杂志上发表的美国 Garcia-Aguilar 等^[8]的报道,分别在同步放化疗后加 0、2、4、6 次 FOLFOX (氟尿嘧啶+亚叶酸+奥沙利铂) 的化疗,结果显示,随着化疗次数的增加,患者的 pCR 率在不断增加,加了 6 次化疗的患者 pCR 率高达 38%。因此,巩固化疗可能是促进 cCR 或 pCR 的可行方法,但尚需要三期随机对照的临床研究数据支持。除了放化疗之外,单纯新辅助化疗的研究也越来越多,单纯化疗的 pCR 率在 10%~20% 之间。FOWARC 研究显示,行 FOLFOX 单纯化疗的患者 pCR 率为 6.6%^[9];采用贝伐单抗联合 CapeOX 方案的患者 pCR 率为 25%^[10]。笔者所在单位已经有两例微卫星不稳定 (MSI-H) 的患者,接受了 PD-1 抗体纳武单抗单药的新辅助治疗,结果非常令人鼓舞,1 例患者达到 pCR,另外 1 例患者为 cCR。因此,对于 MSI-H 的患者,PD-1 抗体新辅助治疗可能疗效显著。

综上所述,相信随着未来分子分型研究的深入,将会有更有效的靶向药物应用在患者的新辅助治疗中,联合或不联合放疗都将大幅度的提高 cCR 率,造福更多的患者。

参 考 文 献

- [1] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- [2] O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04 [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1927-1934. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753.
- [3] 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): 711-717; discussion 717-718.
- [4] Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a Watch-

- and-Wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy [J]. *JAMA Oncol*, 2019; e185896. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [5] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2): 174-183. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
- [6] Fernandez - Martos C, Garcia - Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long - term results of the Spanish GCR - 3 phase II randomized trial [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1722-1728. DOI: 10.1093/annonc/mdv223.
- [7] Masi G, Vivaldi C, Fornaro L, et al. Total neoadjuvant approach with FOLFOXIRI plus bevacizumab followed by chemoradiotherapy plus bevacizumab in locally advanced rectal cancer: the TRUST trial [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 110: 32-41. DOI:10.1016/j.ejca.2019.01.006.
- [8] Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 957-966. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
- [9] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open - label, randomized three - arm phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3300-3307. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6198.
- [10] Tomida A, Uehara K, Hiratsuka K, et al. Neoadjuvant CAPOX and bevacizumab alone for locally advanced rectal cancer: long-term results from the N-SOG 03 trial [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(4): 403-410. DOI: 10.1007/s10147-018-1372-6.

(收稿日期:2019-04-19)

放疗的适应证判断和放射技术的选择

石晨 李永恒

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放疗科 恶性
肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:李永恒, Email: yonghenglee@163.com, 电话:
13810277398

基金项目:北京市医管局培育计划(20160111);北京市医管
局青苗计划(UML20171104)

外科手术是直肠癌的主要治疗方式,然而由于直肠癌起

病隐匿,大多患者在初诊时就已经是中晚期,导致肿瘤完整切除率低,术后复发率高。因此,指南推荐对美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第八版分期为Ⅱ~Ⅲ期的中低位直肠癌进行术前放疗,以起到提高R₀切除率,增加保肛率,降低局部复发率的作用。术前放疗联合全直肠系膜切除术已成为目前局部进展期直肠癌的标准治疗模式。

当然,在临床实践中,可能会存在使那些原本不需要术前放疗的早期患者接受过度治疗的问题^[1-2]。因此,如何对直肠癌患者进行准确的临床分期至关重要。目前,评估直肠癌肿瘤浸润深度(T分期)和区域淋巴结受累情况(N分期)常用的检查方法,包括盆腔MRI、直肠腔内超声和盆腔CT。多项Meta分析评价了上述3种检查方法对直肠癌术前分期的准确性,结果显示,在评价肠壁固有肌层的肿瘤浸润深度时,腔内超声和MRI均具有较高的敏感性(94%),而CT并不适用于直肠癌局部浸润深度的术前评价^[3-4]。N分期方面,准确评价区域淋巴结的情况仍是目前直肠癌术前分期的一大挑战。大多数研究认为,上述3种影像学方法在评估淋巴结转移上并没有哪一种占绝对的优势,但是腔内超声仅能判断直肠周围淋巴结转移状态,仅有CT和MRI可以评估髂血管旁、肠系膜或腹膜后淋巴结转移的情况^[3,5]。此外,MRI在准确显示直肠系膜的软组织结构上更具优势,包括测定肿瘤浸润最深处距直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)的距离,以及判断直肠壁外血管侵犯(external vascular invasion, EMVI)的情况^[5-8]。因此,将盆腔MRI作为分期首选。若存在MRI检查禁忌,推荐行直肠腔内超声联合盆腔增强CT检查。

另外,准确判断肿瘤的位置也十分重要。对于上段直肠癌,由于解剖位置及肿瘤的生物学特点,外科手术比较容易达到R₀切除,除非肿瘤外侵明显或者侵犯邻近脏器,一般不需要接受新辅助放疗,但是对于中下段直肠,由于没有完整的腹膜覆盖,肿瘤容易扩散,且盆腔空间较窄,手术难以达到R₀切除及保留肛门括约肌功能,进行新辅助放疗可以提高R₀切除率、保肛率并降低术后局部复发率。判断肿瘤位置的最简单和实用的手段就是肛门指诊,还有硬质直肠镜检查。此外,高分辨的MRI能够比较清楚及客观地描述肿瘤下界的位置,尤其是和腹膜反折的关系,可以帮助我们区分肿瘤的位置来选择新辅助放疗的适应人群。

想要提高直肠癌临床完全缓解率,首先要保证肿瘤“打得准”,同时不要“误伤”肿瘤邻近的正常组织,这就对放疗治疗实施的精准性提出了很高的要求。从技术层面来说,放疗治疗经历了二维放疗、三维适形放疗治疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、调强放疗治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)三个阶段。二维放疗对设备技术条件要求较低,操作相对简单,但其照射野形状与肿瘤形状不完全相符,照射野内包括的正常组织也较多,不光“打得不准”,正常组织的损伤还大,所以已经基本被淘汰。3D-CRT技术的射野形状可基本做到与肿瘤形状一致,直肠

癌术前放疗采用3D-CRT技术时,一般为先盆腔大野照射,结束后缩野至肿瘤区加量,从而达到控制肿瘤及保护正常组织的目的。随着放疗技术的进步、机器设备的更新,IMRT技术逐渐被推广,其特点是在盆腔大范围照射的同时提高肿瘤局部照射剂量,做到同步加量。相比较于3D-CRT技术,IMRT能实现更优的靶区适形度、更陡的正常组织边缘剂量跌落以及更低的正常组织受量,更好地满足“疗效更好、毒性更小”这一要求。因此,对于直肠癌的术前放疗,推荐采用IMRT技术进行。

参 考 文 献

- [1] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1731-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- [2] Madoff R D. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how?[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1790-1792. DOI: 10.1056/NEJMe048213.
- [3] Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging -- a meta-analysis [J]. Radiology, 2004, 232(3): 773-783. DOI: 10.1148/radiol.2323031368.
- [4] Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI[J]. Eur Radiol, 2007, 17(2): 379-389. DOI: 10.1007/s00330-006-0388-x.
- [5] Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2005, 26(4): 259-268.
- [6] Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging [J]. Radiology, 2004, 232(2): 335-346. DOI: 10.1148/radiol.2322021326.
- [7] Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(1): 34-43. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3258.
- [8] Xie H, Zhou X, Zhuo Z, et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Dig Surg, 2014, 31(2): 123-134. DOI: 10.1159/000363075.

(收稿日期:2019-03-21)

(本栏目编辑:王静)

· 医学信息 ·

II~III期高危结肠癌患者接受3个月或6个月FOLFOX或CapOX方案 辅助化疗对比:IDEA研究中希腊肿瘤研究组(HORG)的疗效结果

背景:IDEA研究目的在于探讨在II~III期高危结肠癌患者中,接受3个月(3M)的基于奥沙利铂/氟尿嘧啶的辅助化疗,其3年无病生存(DFS)是否不劣于接受6个月(6M)辅助化疗。方法:HORG-IDEA研究将患者随机分为接受3个月或6个月的FOLFOX方案或CapOX方案,主要的研究终点是3年DFS。结果:2009年5月至2015年10月期间,研究共纳入1121例患者,其中413例为高危II期结肠癌,708例为III期结肠癌。中位随访时间为67(38~126)个月。高危II期组别共有79个DFS事件,其中3M组43例,6M组38例,两组的3年DFS分别为82.7%和83.4%(HR:1.05,95%CI:0.68~1.63,P=0.829)。相似地,III期患者组别共有214个DFS事件,其中3M组161例,6M组153例,两组3年DFS分别为72.9%和74.1%(HR=1.06,95%CI:0.81~1.42,P=0.622)。接受FOLFOX方案的高危II期患者,3M组和6M组的3年DFS分别为76.7%和79.3%(HR=1.21,95%CI:0.54~2.70,P=0.641)。接受CapOX方案的高危II期患者,3M组和6M组的3年DFS分别为85.4%和83.8%(HR=0.99,95%CI:0.59~1.67,P=0.968)。接受FOLFOX方案的III期结肠癌患者,3M组和6M组的3年DFS分别为71.5%和77.3%(HR=1.18,95%CI:0.74~1.86,P=0.479)。接受CapOX方案的III期结肠癌患者,3M组和6M组的3年DFS分别为74.5%和74.7%(HR=0.99,95%CI:0.70~1.44,P=0.991)。

结论:HORG-IDEA研究的结果与国际IDEA研究结果是相符的,提示患者3年DFS取决于不同的辅助化疗方案,对患者应个体化选择不同的化疗方案和化疗时长。

[Ioannis Sougklakos, et al. ASCO2019, Abstract 3500(NCT01308086). 中山大学附属第六医院 李珊珊翻译 邓艳红审校]