

· 特别推荐论著 ·

直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解患者预后的危险因素分析



扫码阅读电子版

张杭 孙戈 郑阔 孟荣贵 郝立强 刘连杰 楼征 高显华 张卫

海军军医大学附属长海医院肛肠外科, 上海 200433

通信作者: 张卫, Email: weizhang2000cn@163.com

Analysis of risk factor for prognosis of patients with rectal cancer with neoadjuvant chemoradiotherapy after pathological complete remission

Zhang Kang, Sun Ge, Zheng Kuo, Meng Ronggui, Hao Liqiang, Liu Lianjie, Lou Zheng, Gao Xianhua, Zhang Wei

【摘要】 目的 探讨直肠癌新辅助放化疗(nCRT)后病理完全缓解(pCR)患者的临床病理特征和影响预后的因素。**方法** 采用回顾性队列研究的方法。病例入组标准:(1)nCRT前病理证实为直肠腺癌,无远处转移;(2)nCRT前经MRI检查,为中低位直肠癌患者,肿瘤临床分期为cT₃₋₄N₊和T₂N₀,为保肛而进行nCRT;(3)之前未接受过系统化疗和放疗;(4)术后肿瘤分期为ypT₀;(5)随访资料完整。排除标准:(1)术前短程放疗;(2)放疗中出现肠梗阻行急诊手术;(3)nCRT后、手术前出现远处转移。根据上述标准,收集2010年1月至2019年6月期间,海军军医大学附属长海医院肛肠外科行nCRT并施行根治性切除术、术后ypT₀的患者共78例,有2例nCRT前已分别出现肝多发转移和腹股沟淋巴结转移,予以排除。共入组76例患者。所有患者均采用长程调强放疗(IMRT),每周5次,每次2 Gy,共5周50 Gy;并同时口服卡培他滨;其中41例在放化疗结束后行XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)或FOLFOX方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)巩固化疗或诱导化疗。所有患者均在nCRT后5~13周接受手术。术后随访,了解肿瘤复发转移和生存情况,包括无病生存率(DFS)和总体生存率(OS),采用Cox比例风险模型检验分析DFS和OS的影响因素。**结果** 76例ypT₀患者中,男性60例,女性16例,年龄(56.0±10.3)岁;肿瘤下缘距肛缘距离(4.1±2.4)cm。术后病理示所有患者肿瘤远切缘和基底切缘均为阴性,共计清扫淋巴结692枚,人均清扫9.1枚。术后ypT₀N₀患者67例(88.2%),ypT₀N₁₋₂(有肠系膜淋巴结转移和癌结节转移)患者9例(11.8%)。全组中位随访时间38.4(2.0~103.1)个月,期间有7例(9.2%)发生远处转移,2年内发生转移5例,术后3~5年发生转移2例;死亡6例,其中5例死于肿瘤转移。全组患者术后5年DFS和5年OS分别为86.2%和94.7%;ypT₀N₀和ypT₀N₁₋₂两组患者的5年DFS分别为89.3%和62.5%($P=0.003$);5年OS分别为97.6%和72.9%($P=0.002$);nCRT前血清癌胚抗原升高的22例患者中有5例(22.7%)发生远处转移,而nCRT前血清癌胚抗原正常的54例患者中只有2例(3.7%)发生远处转移。nCRT前血清癌胚抗原升高和正常的两组患者5年DFS分别为71.0%和92.8%($P=0.007$),5年OS分别为86.6%和97.5%($P=0.143$)。Cox多因素分析结果显示,nCRT前血清癌胚抗原升高($HR=8.395$, 95%CI: 1.378~51.151, $P=0.021$)和ypN+($HR=6.112$, 95%CI: 2.289~91.209; $P=0.005$)是DFS的独立危险因素;而未发现OS的独立影响因素。**结论** nCRT后ypT₀N₀直肠癌患者可获得良好的长期预后;针对ypN+和nCRT前血清癌胚抗原升高患者,应加强术后治疗和随访。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助放化疗; 病理完全缓解; 预后; 等待观察**基金项目:** 国家临床重点专科建设项目(军队2016);精准医学转化应用研究专项(2017JZ06);上海市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12016122)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20191227-00528

中低位局部进展期直肠癌的标准治疗措施包括新辅助治疗(neoadjuvant chemoradiotherapy,

nCRT)、手术治疗和术后辅助治疗^[1-2]。既往文献报道,经过nCRT后,11.4%~27%的患者能够达到术后

病理完全缓解 (pathological complete response, pCR)^[3-4]。与非 pCR 的患者相比, pCR 的患者局部复发率和远处转移率降低, 无病生存期延长^[5-6]。近年来, 针对直肠癌行 nCRT 后临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 的患者行全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 的必要性不断进行研究, 经肛局部切除和“等待观察”策略可保留肛门直肠, 并且避免永久性造口, 局部复发率也可得到良好控制; 但是其一旦出现局部复发, 即使及时行补救性手术, 其远处转移率依然很高^[7]。原因之一, 是这种治疗方式并未清扫可能有肿瘤转移的肠系膜淋巴结。有文献报道, 淋巴结转移在 nCRT 后病理完全缓解 (ypT₀) 的患者中发生率为 6.6%~16.0%, 是术后局部复发和远处转移的重要原因^[8-10]。现对海军军医大学附属长海医院肛肠外科予以 nCRT 并行根治性切除术治疗的中低位直肠癌患者资料进行总结分析, 探讨其临床病理特征和影响预后的因素。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性队列研究的方法。病例纳入标准: (1) nCRT 前病理证实为直肠腺癌, 无远处转移; (2) nCRT 前经 MRI 检查, 为中低位直肠癌患者, 肿瘤临床分期为 cT₃₋₄N⁺和 T₂N₀, 为保肛而进行 nCRT; (3) 之前未接受过系统化疗和放疗; (4) 术后肿瘤分期为 ypT₀; (5) 随访资料完整。排除标准: (1) 术前短程放疗; (2) 放疗中出现肠梗阻行急诊手术; (3) nCRT 后、手术前出现远处转移。

2010 年 1 月至 2019 年 6 月期间, 根据上述标准, 海军军医大学附属长海医院肛肠外科行 nCRT 并施行根治性切除术的患者共计 450 例, 术后 ypT₀ 的患者共 78 例, 有 2 例 nCRT 前已分别出现肝多发转移和腹股沟淋巴结转移, 予以排除。共入组 76 例患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求; 患者均获知情同意。

二、治疗方案

放疗方案: 所有患者均采用调强放疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT)。肿瘤靶区 (gross tumor volume, GTV) 为影像学上确定的原发病灶和转移淋巴结; 临床靶区 (clinical target volume, CTV) 为 GTV+选择性淋巴引流区, 计划靶区 (planning target volume, PTV) 为 CTV 外扩 0.5~1.0 cm。总剂量

45.0~50.4 Gy, 1.8~2.0 Gy/次, 共 25~28 次。

化疗方案: 单药口服卡培他滨 1 000 mg/m², 2 次/d, 每周 5 d, 共 5 周; XELOX 方案 (奥沙利铂 130 mg/m², 静脉输注 2 h, 第 1 天; 卡培他滨 1 000 mg/m² 口服, 2 次/日, 第 1~14 天, 每 3 周重复); FOLFOX 方案 (奥沙利铂 85 mg/m² 静脉输注 2 h, 第 1 天, 亚叶酸钙 400 mg/m² 静脉输注 2 h, 第 1 天, 氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注, 第 1 天, 然后每天 200 mg/m² 持续静脉输注 2 d)。

所有患者均在 nCRT 后 5~13 周接受手术。术后是否辅助化疗根据患者病理结果由外科医生、肿瘤科医生以及患者共同讨论决定。

三、随访方法

以查阅住院病例、门诊复查及定期电话访问等方式进行随访。从患者手术结束时起, 前 3 年每 3 个月门诊随访 1 次, 然后每 6 个月 1 次, 至术后 5 年; 5 年以后每年随访 1 次。随访内容包括常规行肛门指诊、检测血常规和肝肾功能以及肿瘤标志物、胸部 CT 平扫、肝脏 B 超或增强 MRI、盆腔增强 CT 或 MRI 及结肠镜等检查。随访终点为患者死亡。患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS) 定义为手术至肿瘤复发、转移的时间; 总生存期 (overall survival, OS) 定义为手术至患者死亡或随访截止时间。本组病例随访截止时间为 2019 年 7 月 21 日。

四、统计学方法

使用 SPSS 22.0 版本软件进行统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验; 计量资料比较, 正态分布资料采用 *t* 检验, 偏态分布资料用 Mann-Whitney *U* 检验。生存分析用 Kaplan-Meier 法并行 Log-rank 检验。预后因素分析采用 Cox 比例风险模型检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

本组 76 例 ypT₀ 患者中, 男性 60 例, 女性 16 例, 年龄 (56.0±10.3) 岁, 肿瘤下缘距肛缘距离 (4.1±2.4) cm, T₃₋₄N⁺ 患者 64 例, 为保肛而进行新辅助放化疗的 T₂N₀ 患者 12 例。所有患者均进行长程放疗, 即每周 5 次, 每次 2 Gy, 共 5 周 50 Gy; 并同时口服卡培他滨; 其中 41 例在放化疗结束前后行 XELOX 或 FOLFOX 方案巩固化疗或诱导化疗。见表 1。

术后病理示所有患者肿瘤远切缘和基底切缘均为阴性, 共计清扫淋巴结 692 枚, 人均清扫 9.1 枚。

术后 ypT₀N₀ 患者 67 例 (88.2%), ypT₀N₁₋₂ (有肠系膜淋巴结转移和癌结节转移) 患者 9 例 (11.8%), 其中 1 枚和 2 枚淋巴结转移者各 3 例, 3 枚淋巴结转移者 1 例; 1 例有 4 枚淋巴结转移和 1 枚癌结节转移, 1 例单纯 1 枚癌结节转移。术后 48 例 (63.2%) 接受辅助化疗, 24 例单药口服卡培他滨化疗, 31 例行XELOX 或 FOLFOX 方案化疗。见表 1。

表 1 本组 76 例直肠癌新辅助治疗后病理完全缓解 (ypT₀) 患者临床病理数据

临床病理特征	数据
性别 [例 (%)]	
男	60 (78.9)
女	16 (21.1)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	56.0 $\pm$ 10.3
肿瘤距肛缘距离 (cm, $\bar{x} \pm s$)	4.1 $\pm$ 2.4
放化疗前癌胚抗原 [例 (%)]	
≤ 5 g/L	54 (71.1)
> 5 g/L	22 (28.9)
肿瘤周径 [例 (%)]	
$\leq 1/2$	39 (51.3)
$> 1/2$	37 (48.7)
肿瘤临床 T 分期 [例 (%)]	
T ₂	19 (25.0)
T ₃	37 (48.7)
T ₄	20 (26.3)
肿瘤临床 N 分期 [例 (%)]	
N ₀	27 (35.5)
N ₁	28 (36.8)
N ₂	21 (27.6)
肿瘤分化程度 [例 (%)]	
高	1 (1.3)
中	29 (38.2)
低	16 (21.1)
数据缺失	30 (39.5)
放疗后距离手术时间 [例 (%)]	
< 6 周	9 (11.8)
6~8 周	18 (23.7)
> 8 周	49 (64.5)
手术方式 [例 (%)]	
经腹会阴联合切除术	21 (27.6)
低位前切除术	55 (72.4)
术中清扫淋巴结数 (枚, $\bar{x} \pm s$)	9.1 $\pm$ 5.0
新辅助治疗后 N 分期 [例 (%)]	
N-	67 (88.2)
N+	9 (11.8)
术后辅助化疗 [例 (%)]	
无	28 (36.8)
卡培他滨	18 (23.7)
XELOX 或 FOLFOX ^a	30 (39.5)

注: ^aXELOX 为奥沙利铂+卡培他滨; FOLFOX 为奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶

二、随访结果

全组中位随访时间为 38.4 (2.0~103.1) 个月。随

访率为 97.4% (74/76)。76 例患者中有 7 例 (9.2%) 发生远处转移, 其中 ypT₀N₀ 的患者 4 例, ypT₀N₁₋₂ 的患者 3 例; 5 例 2 年内发生转移, 2 例在 3~5 年发生转移, 手术结束至患者出现远处转移平均间隔 23.4 (5.9~53.6) 个月。全组无局部复发患者。死亡 6 例, 除 1 例死于急性心衰, 其余 5 例死于肿瘤转移, 其中 3 例为 ypT₀N₀, 2 例为 ypT₀N₁₋₂。

三、生存分析

全组患者 5 年 DFS 和 5 年 OS 分别为 86.2% 和 94.7%, 见图 1。ypT₀N₀ 和 ypT₀N₁₋₂ 两组患者的 5 年 DFS 分别为 89.3% 和 62.5% ($P=0.003$); 5 年 OS 分别为 97.6% 和 72.9% ($P=0.002$), 见图 2。nCRT 前血清癌胚抗原升高的 22 例患者中, 有 5 例 (22.7%) 发生远处转移, 而 nCRT 前血清癌胚抗原正常的 54 例患者中只有 2 例 (3.7%) 发生远处转移; 两组患者 5 年 DFS 分别为 71.0% 和 92.8% ($P=0.007$), 5 年 OS 分别为 86.6% 和 97.5% ($P=0.143$), 见图 3。

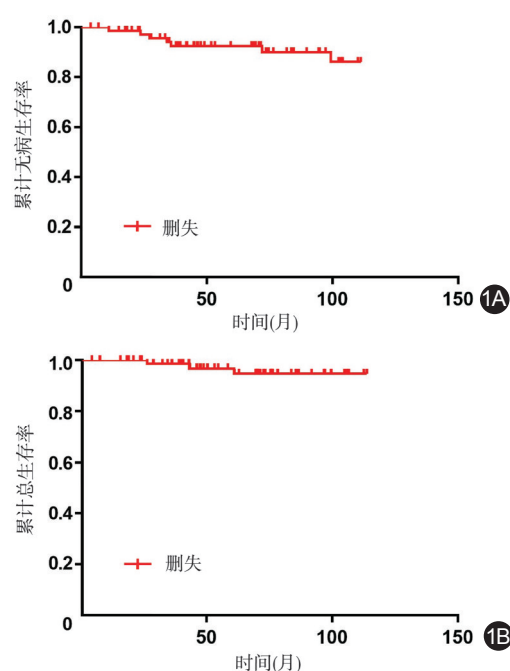


图 1 全组直肠癌患者无病生存和总体生存曲线的比较 1A. 无病生存曲线; 1B. 总体生存曲线

四、预后因素分析

76 例 ypT₀ 患者 DFS 和 OS 的单因素分析见表 2。影响 DFS 的单因素分析结果显示, 放化疗前血清癌胚抗原升高和 ypN 是影响 DFS 的因素, Cox 多因素分析结果显示, 放化疗前血清癌胚抗原升高 ($HR=8.395$, $95\%CI: 1.378\sim51.151$, $P=0.021$) 和 ypN+ ($HR=$

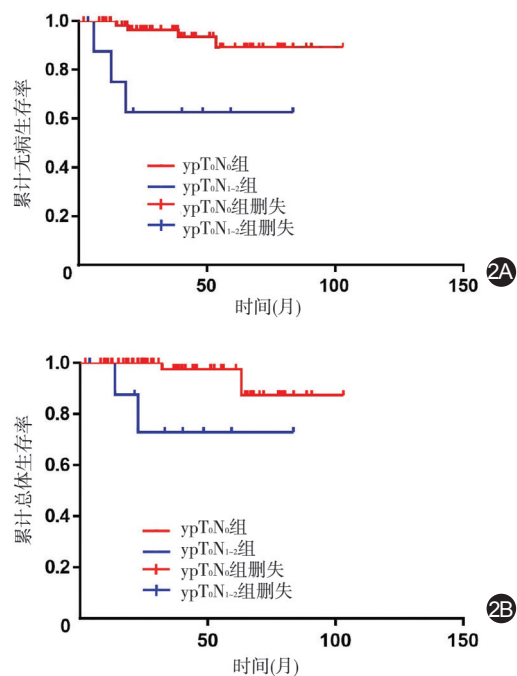


图2 ypT₀N₀与ypT₀N₁₋₂两组患者无病生存和总体生存曲线的比较 2A.无病生存曲线; 2B.总体生存曲线

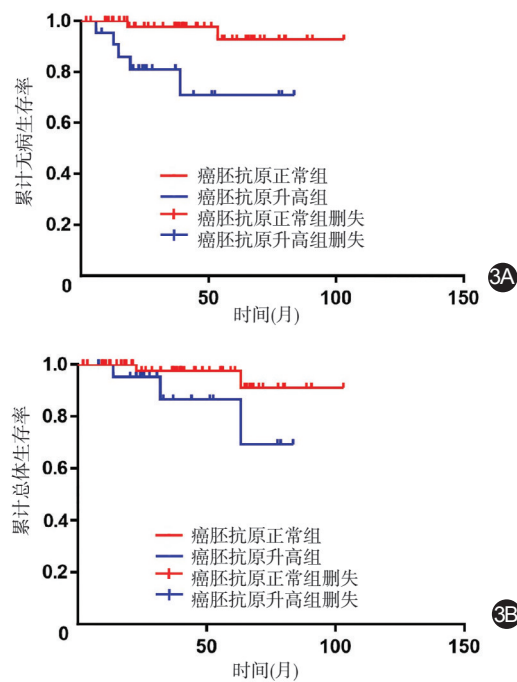


图3 新辅助治疗前血清癌胚抗原正常组和升高组患者无病生存和总体生存曲线的比较 3A.无病生存曲线; 3B.总体生存曲线

6.112, 95%CI: 2.289~91.209, $P=0.005$)是影响DFS的独立危险因素。影响OS的单因素分析结果显示,仅ypN是影响OS的因素,但Cox多因素分析结果显示,ypN并不是影响OS的独立危险因素($HR=6.112$, 95%CI: 0.923~40.473, $P=0.061$)。

表2 76例直肠癌新辅助治疗后病理完全缓解(ypT₀)患者无病生存率和总体生存率的单因素分析

临床病理因素	例数	5年无病生存率(%)	<i>P</i> 值	5年总体生存率(%)	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.080		0.673
≤55	33	96.7		95.5	
>55	43	76.2		94.3	
性别			0.137		0.644
男	60	91.2		95.9	
女	16	71.4		90.9	
肿瘤距肛缘距离(cm)			0.875		0.698
≤5	56	88.3		95.0	
>5	20	81.4		93.8	
肿瘤周径(周)			0.644		0.512
≤1/2	39	91.6		97.1	
>1/2	37	81.1		92.1	
肿瘤临床T分期			0.564		0.765
cT ₂	19	93.8		93.3	
cT ₃₋₄	57	85.6		95.2	
肿瘤临床N分期			0.551		0.156
cN ₀	27	89.8		100	
cN ₁₋₂	49	82.9		91.2	
放化疗前癌胚抗原(g/L)			0.007		0.143
≤5	54	92.8		97.5	
>5	22	71.0		86.6	
放疗后至手术时间(周)			0.824		0.886
≤8	27	83.2		95.5	
>8	49	89.0		94.3	
手术方式			0.886		0.873
经腹会阴联合切除术	55	84.8		94.7	
低位前切除术	21	87.3		94.6	
清扫淋巴结数量(枚)			0.631		0.832
<12	48	91.0		95.3	
≥12	28	77.6		94.1	
术后化疗			0.492		0.166
有	48	86.4		97.1	
未	28	85.5		89.9	
肿瘤病理N分期			0.003		0.002
N-	67	89.3		97.6	
N+	9	62.5		72.9	

讨论

在过去的40年里,直肠癌的评估、分期以及治疗都取得了显著进步,使得全世界直肠癌患者肿瘤学预后得到明显改善。首先是TME的推广降低了肿瘤局部复发率,紧接着nCRT的应用进一步改善肿瘤局部控制情况并且降低了药物的不良反应^[11]。特别是术后pCR的患者,无病生存期显著延长^[5-6]。de Campos-Lobato等^[5]在一项中位随访时间超过4年、包含58例nCRT后达到pCR(ypT₀N₀M₀)的中低位局部进展期直肠癌的研究中发现,在研究期间无局部复发病例,与未达到pCR的患者相比,其远处转

移率显著降低,5 年总生存期可达 93%。一项囊括 36 个中心 566 例 nCRT 后 ypT₀N₀ 患者的多中心研究发现,在中位随访时间达 46.4 个月后,患者局部复发率、远处转移率、5 年 DFS 和 OS 分别为 1.6%, 8.9%, 85.0% 和 90.0%^[12]。本研究中,67 例 ypT₀N₀ 患者的 5 年 DFS 和 OS 分别为 89.3% 和 97.6%,与文献报道相近^[5,12]。另有 9 例(11.8%)属于 ypN+,且 ypN+ 的患者更易发生远处转移,是 ypT₀ 患者 DFS 的独立危险因素。Lu 等^[13]通过分析 59 例直肠癌 nCRT 后 ypT₀ 的患者发现,直肠系膜淋巴结转移的有 8 例(13.6%),ypT₀N₀ 患者 5 年无复发生存率和 OS 明显优于 ypT₀N+ 的患者,多因素分析显示,直肠系膜 ypN+ 是 RFS 的独立影响因素。Jang 等^[9]分析的 91 例 ypT₀ 的患者中有 6 例(6.6%)ypN+,所有患者均无局部复发,ypT₀N₀ 患者的 5 年 DFS 和 OS 分别为 82.3% 和 89.2%,多因素分析显示,ypN+ 是 DFS 的独立危险因素。nCRT 后 pCR 的患者远处转移率降低,我们认为原因之一,是放疗结束至手术这一时间段,因达到 pCR 的患者无肿瘤细胞残留,而未达到 pCR 的患者在这一时间段体内的肿瘤细胞与周围环境持续作用,使其发生远处转移的可能性大大增加。因此,原发肿瘤对 nCRT 的良好反应可看作全身系统治疗起作用的标志^[7,14]。然而,与肠壁肿瘤不同,淋巴结转移并没有随着肠壁肿瘤达到 pCR 而完全消失,这有可能因为肿瘤细胞在原发灶和转移灶中不断进化,其侵袭、转移和放疗抵抗等恶性潜能进一步提高^[15-17]。所以即便肠壁肿瘤完全消失,淋巴结转移的肿瘤细胞也会存活并导致远处转移。

既往研究表明,术前癌胚抗原是局部和转移性结直肠癌的预后标志物^[18-19]。本研究同样发现,nCRT 前癌胚抗原升高是 ypT₀ 患者 DFS 的独立危险因素。Lee 等^[20]研究发现,治疗前癌胚抗原 ≤ 5 g/L 组患者 5 年 DFS (73.2%) 显著高于 > 5 g/L 组患者 (60.9%, $P=0.002$)。Colloca 等^[21]所做的包含 20 项治疗前癌胚抗原与患者 DFS 和 OS 关系研究的荟萃分析表明,治疗前癌胚抗原正常组与升高组相比,患者的 3 年和 5 年 DFS 显著延长 ($OR=1.88$, $95\%CI: 1.64\sim 2.16$)。众多研究认为,癌胚抗原升高与患者不良预后之所以相关,实际上是出现亚临床转移灶的结果^[20,22-23]。进一步研究证实,癌胚抗原以自分泌的方式影响肿瘤细胞的生物学行为,增加肿瘤细胞存活率,抑制肿瘤细胞分化,并以旁分泌方式促进内皮细胞活化和肿瘤血管生成^[24-25]。本研究进一步

证实了治疗前癌胚抗原对行新辅助放化疗及手术治疗的直肠癌患者的预后价值。

术后检出淋巴结的数量因个体而异,受年龄、性别、肿瘤部位和术前放化疗等因素的影响^[26-28]。放疗导致淋巴细胞死亡,进一步被纤维组织取代,使淋巴结难以被发现^[29-32]。然而,有研究发现,nCRT 后检出较少的淋巴结具有临床意义。Habr-Gama 等^[29]发现,检出淋巴结减少与肿瘤不良预后无关,无淋巴结检出组 5 年 DFS 不仅优于 ypN+ 组 (74% 比 30%, $P<0.001$),而且与 ypN₀ 组相比,差异无统计学意义 (74% 比 59%, $P>0.05$)。de Campos-Lobato 等^[33]进一步研究发现,放化疗后检出淋巴结 < 12 枚组患者,其局部复发率显著低于 ≥ 12 枚/例组 (0 比 11%, $P=0.004$),检出淋巴结 < 12 枚可能是肿瘤反应良好和预后改善的一个指标。Govindarajan 等^[28]发现,在 429 例患者中,有 63% 的患者术后检出淋巴结数量 < 12 枚,且检出的淋巴结数量越多,得到阳性淋巴结的可能性越大;在多因素分析中,淋巴结检出数并不是疾病特异性生存率的独立危险因素 ($HR=0.94$, $95\%CI: 0.88\sim 1.01$, $P=0.09$)。本研究中,76 例患者平均检出淋巴结 9.1 枚, < 12 枚者 48 例,其 5 年 DFS 显著高于 ≥ 12 枚组 (91.0% 比 77.6%, $P=0.631$),两组 5 年 OS 相近 (95.3% 和 94.1%, $P=0.832$)。我们的研究结论与上述报道相符。

Habr-Gama 等^[34]提出了“等待观察”策略,认为 nCRT 后经过严格的临床评估,确定达到 cCR 的直肠癌患者可以避免手术切除,尤其是手术可能导致肛门括约肌功能丧失。而采取密切观察随访,若发现局部复发,可及时进行补救手术,最终可获得与手术切除相似的肿瘤学预后。近年来,越来越多的研究表明,“等待观察”策略与手术切除相比,不仅能够提高保肛率,同时能够获得与手术切除同样的肿瘤学预后^[7,35-36]。研究表明,临床中 cCR 的真实诊断率约为 5%,与 20% 的 pCR 率差距巨大,约 15% 的患者需接受不必要的根治性切除术^[37]。

本研究有若干局限性。首先,ypT₀ 患者的样本量较小,肿瘤分化程度数据丢失较多,可能会影响统计分析结果。其次,这是一项单中心回顾性研究,研究结果可能会受选择偏倚的影响。再次,本研究发现,ypN+ 和 nCRT 前血清癌胚抗原升高是 ypT₀ 患者 DFS 的独立危险因素,尚需进一步探索患者术后辅助化疗方案是否需要调整以改善患者长期预后。

结论 nCRT 后 ypT₀N₀ 的直肠癌患者长期预后良好;然而,仍可在少部分患者中发现淋巴结和癌结节转移。ypN+ 和 nCRT 前血清癌胚抗原升高是 ypT₀ 患者 DFS 的独立危险因素,针对这部分患者应加强术后治疗和随访。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv263. DOI: 10.1093/annonc/mdy161.
- [2] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J NCCN*, 2018, 16(7):874-901.
- [3] Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28):4620-4625. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
- [4] Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Wyrwicz L, et al. Neoadjuvant treatment for unresectable rectal cancer: an interim analysis of a multicentre randomized study [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(2):171-177. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.03.001.
- [5] de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da LMA, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6): 1590-1598. DOI: 10.1245/s10434-010-1506-1.
- [6] Wasmuth HH, Rekstad LC, Tranø G. The outcome and the frequency of pathological complete response after neoadjuvant radiotherapy in curative resections for advanced rectal cancer: a population-based study [J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(1):67-72. DOI: 10.1111/codi.13072.
- [7] 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, 5(4): e185896. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [8] Yeo SG, Kim DY, Kim TH, et al. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01). [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(6): 998-1004. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181f3f1b1.
- [9] Jang TY, Yu CS, Yoon YS, et al. Oncologic outcome after preoperative chemoradiotherapy in patients with pathologic T₀ (ypT₀) rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(10):1024-1031. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182644334.
- [10] Vallam KC, Engineer R, Desouza A, et al. High nodal positivity rates even in good clinical responders after chemoradiation of rectal cancer: is organ preservation feasible? [J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(10):976-982. DOI: 10.1111/codi.13114.
- [11] 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.
- [12] Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(1):99-107. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.019.
- [13] Lu Z, Cheng P, Yang F, et al. Long-term outcomes in patients with ypT₀ rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and curative resection [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(2):272-281. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.10.
- [14] Bujko K, Michalski W, Kepka L, et al. Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(2):369-377. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.065.
- [15] Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22):2109-2121. DOI: 10.1056/NEJMoa1616288.
- [16] Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Corrigendum: phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution [J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 264. DOI: 10.1038/nature25161.
- [17] 于观贞, 陈颖, 陈方国, 等. 结直肠癌原发瘤细胞和淋巴结转移瘤细胞基因型差异的研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(8): 715-720. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2008.08.010.
- [18] Prager GW, Braemswig KH, Martel A, et al. Baseline carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels predict bevacizumab-based treatment response in metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(8):996-1001. DOI: 10.1111/cas.12451.
- [19] Takagawa R, Fujii S, Ohta M, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12):3433-3439. DOI: 10.1245/s10434-008-0168-8.
- [20] Lee JH, Kim SH, Jang HS, et al. Preoperative elevation of carcinoembryonic antigen predicts poor tumor response and frequent distant recurrence for patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision: a multi-institutional analysis in an Asian population [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(4):511-517. DOI: 10.1007/s00384-012-1584-6.
- [21] Colloca G, Venturino A, Vitucci P. Pre-treatment carcinoembryonic antigen and outcome of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemo-radiation and surgical resection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(10):177. DOI: 10.1007/s12032-017-1037-8.

- [22] Lou Z, Meng RG, Zhang W, et al. Preoperative carcinoembryonic antibody is predictive of distant metastasis in pathologically T1 colorectal cancer after radical surgery [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(3):389-393. DOI:10.3748/wjg.v19.i3.389.
- [23] Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen as an outcome predictor in colon cancer [J]. J Surg Oncol, 2013, 108(1):14-18. DOI:10.1002/jso.23352.
- [24] Bramswig KH, Poettler M, Unseld M, et al. Soluble carcinoembryonic antigen activates endothelial cells and tumor angiogenesis [J]. Cancer Res, 2013, 73(22):6584-6596. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0123.
- [25] Ordóñez C, Zhai AB, Camacho-Leal P, et al. GPI-anchored CEA family glycoproteins CEA and CEACAM6 mediate their biological effects through enhanced integrin $\alpha 5 \beta 1$ -fibronectin interaction [J]. J Cell Physiol, 2007, 210(3):757-765. DOI:10.1002/jcp.20887.
- [26] Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(2):272-279. DOI:10.1016/j.ejca.2004.10.010.
- [27] Shen SS, Haupt BX, Ro JY, et al. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(5):781-786. DOI: 10.1043/1543-2165-133.5.781.
- [28] Govindarajan A, Gönen M, Weiser MR, et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(34):4568-4573. DOI:10.1200/JCO.2011.37.2235
- [29] Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? [J]. Dis Colon Rectum, 2008, 51(3):277-283. DOI:10.1007/s10350-007-9148-5.
- [30] Lee WS, Lee SH, Baek JH, et al. What does absence of lymph node in resected specimen mean after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer [J]. Radiat Oncol, 2013, 8:202. DOI:10.1186/1748-717X-8-202.
- [31] Ha YH, Jeong SY, Lim SB, et al. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer [J]. Ann Surg, 2010, 252(2):336-340. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181e61e33.
- [32] Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, et al. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2010, 53(7):1023-1029. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181dadeb4.
- [33] de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(11):3398-3406. DOI: 10.1245/s10434-013-3010-x.
- [34] 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. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
- [35] 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.
- [36] van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study [J]. Lancet, 2018, 391(10139):2537-2545. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [37] Nahas SC, Rizkallah NCS, Sparapan MCF, et al. Pathologic complete response in rectal cancer: can we detect it? Lessons learned from a proposed randomized trial of watch-and-wait treatment of rectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(4):255-263. DOI:10.1097/DCR.0000000000000558.

(收稿日期:2019-12-26)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

张杭,孙戈,郑阔,等.直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解患者预后的危险因素分析[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(3):305-311. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20191227-00528.