

中低位局部进展期直肠癌新辅助治疗与全程新辅助治疗的近期疗效和安全性比较



扫码阅读电子版

翟志伟¹ 张坤宁² 王琛¹ 韩加刚¹ 马华崇¹ 魏广辉¹ 杨勇¹ 王振军¹¹首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科, 北京 100020; ²首都医科大学附属北京朝阳医院病理科, 北京 100020

通信作者: 王振军, Email: wang3zj@sohu.com

【摘要】 目的 比较中低位局部进展期直肠癌术前采用新辅助放化疗(nCRT)和全程新辅助治疗(TNT)两种模式的近期疗效与安全性。**方法** 采用回顾性队列研究方法。病例入组标准:(1)病理证实为距离肛缘 12 cm 以内的直肠腺癌;(2)经磁共振(MRI)或直肠腔内超声诊断为 cT₃₋₄N₀或 cT₁₋₄N₁₋₂者;(3)经肠镜证实为直肠单发肿瘤;(4)能够耐受放化疗;(5)既往无其他肿瘤史。排除标准:既往接受过直肠癌根治手术,此次为局部复发者;(2)不能完整完成 nCRT 疗程者;(3)远处转移者;(4)临床病理资料不完善者。按照上述标准,2016 年 1 月至 2019 年 1 月期间,首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科收治的 134 例直肠癌患者纳入本研究。其中男性 82 例,女性 52 例,男女比例为 1.58:1.00,年龄 26~81(59.6±11.2)岁。根据患者接受的辅助治疗方案(2017 年 12 月前为 nCRT 治疗,2018 年 1 月后为接受 TNT 治疗),将患者分为 nCRT 组(55 例)和 TNT 组(79 例)。两组患者年龄、性别、肿瘤距肛缘距离、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态评分、肿瘤 TNM 分期等基线资料的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组患者均采用三维适形调强放疗(IMRT),放疗剂量为 50.4 Gy/28 f。nCRT 组放疗期间口服卡培他滨化疗,放疗结束休息 6~8 周后行手术治疗。TNT 组于放疗前给予 CapeOX 方案(奥沙利铂+卡培他滨)诱导化疗 1 个周期后开始同步放化疗;巩固化疗结束后 2 周行手术治疗。比较两组新辅助治疗疗效、放化疗不良反应发生情况以及围手术期安全性。**结果** 两组患者均完成 nCRT 疗程。nCRT 组和 TNT 组患者不良反应发生率比较,中性粒细胞减少[7.3%(4/55)比 10.1%(8/79)]、贫血[3.6%(2/55)比 3.8%(3/79)]、血小板减少[5.5%(3/55)比 7.6%(6/79)]、胃肠功能紊乱[3.6%(2/55)比 6.3%(5/79)]和放射性肠炎[9.1%(5/55)比 8.9%(7/79)]发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。130 例患者完成 TME 手术,nCRT 组 54 例,TNT 组 76 例。相比 nCRT 组,TNT 组采用经腹会阴联合切除术(APR)的比例较高,差异具有统计学意义[31.6%(25/76)比 13.0%(7/54), $\chi^2=9.382, P=0.009$],但两组术后并发症发生率以及手术时间、术中出血量、术后住院时间方面的差异也均无统计学意义(均 $P>0.05$)。所有患者的手术远切缘和环周切缘均阴性。nCRT 组 pCR 为 7.4%(4/54),TNT 组为 22.4%(17/76),差异有统计学意义($\chi^2=5.217, P=0.022$)。两组术后病理分期、神经侵犯和脉管癌栓的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 在中低位进展期直肠癌的治疗中,TNT 在不增加放化疗不良反应和手术并发症发生率的前提下,pCR 率高于 nCRT。

【关键词】 直肠肿瘤,局部晚期; 新辅助放化疗; 全程新辅助治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20190819-00312

Comparison of short-term efficacy and perioperative safety between neoadjuvant therapy and total neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer

Zhai Zhiwei¹, Zhang Kunning², Wang Chen¹, Han Jiagang¹, Ma Huachong¹, Wei Guanghui¹, Yang Yong¹, Wang Zhenjun¹¹Department of General Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; ²Department of Pathology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Wang Zhenjun, Email: wang3zj@sohu.com

【Abstract】 Objective To compare the short-term efficacy and perioperative safety of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) with total neoadjuvant treatment (TNT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). **Methods** A retrospective cohort analysis was carried out. Inclusion criteria: (1) rectal adenocarcinoma confirmed by pathology with a distance from tumor inferior border to anal verge within 12 cm; (2) clinical stage cT3-4N0 or cT1-4N1-2 diagnosed by magnetic resonance imaging (MRI) or endorectal ultrasonography; (3) a single rectal tumor confirmed by colonoscopy; (4) patients suitable for chemoradiotherapy; (5) no previous history of other tumors. Exclusion criteria: (1) patients with previous rectal cancer surgery and local recurrence; (2) those who did not complete nCRT course; (3) those with distant metastases; (4) those with defective clinicopathological data. According to the above criteria, a total of 134 LARC patients at the Department of General Surgery of Beijing Chaoyang Hospital from January 2016 to January 2019 were enrolled, including 82 males and 52 females, with a male-female ratio of 1.58:1.00 and mean age of (59.6 ± 11.2) (26-81) years. Based on neoadjuvant regimen, patients were divided into nCRT group ($n=55$) and TNT group ($n=79$). There were no statistically significant differences in baseline data, such as age, sex, distance from tumor to anal verge, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status and clinical TNM stage, between the two groups (all $P>0.05$). All the patients received pelvic intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with a total dose of 50.4 Gy in 28 fractions. Patients in nCRT group received oral capecitabine chemotherapy during radiotherapy and underwent surgery 6-8 weeks after chemoradiation. Patients in TNT group received one cycle of induction CapeOX (oxaliplatin and capecitabine) and concurrent chemoradiotherapy, then underwent a radical surgery two weeks after completion of consolidation chemotherapy. The efficacy of neoadjuvant therapy, adverse events of chemoradiotherapy and perioperative safety were compared between the two groups. **Results** Patients of two groups completed the course of neoadjuvant therapy. There were no statistically significant differences between nCRT group and TNT group in the incidence of adverse events in neutropenia [7.3% (4/55) vs. 10.1% (8/79)], anemia [3.6% (2/55) vs. 3.8% (3/79)], thrombocytopenia [5.5% (3/55) vs. 7.6% (6/79)], gastrointestinal dysfunction [3.6% (2/55) vs. 6.3% (5/79)] and radiation enteritis [9.1% (5/55) vs. 8.9% (7/79)] (all $P>0.05$). One hundred and thirty patients completed TME surgery, including 54 patients in nCRT group and 76 patients in the TNT group. Compared with the nCRT group, the proportion of abdominoperineal resection (APR) was higher in the TNT group [31.6% (25/76) vs. 13.0% (7/54), $\chi^2=9.382$, $P=0.009$]. No statistically significant differences in morbidity of postoperative complication, operation time, intraoperative blood loss and postoperative hospital stay between the two groups were found (all $P>0.05$). The distal and circumferential margins were negative in all the patients. Seventeen patients in the TNT group 22.4% (17/76) got pathologic complete response (pCR), which was significantly higher than 7.4% (4/54) in nCRT group ($\chi^2=5.217$, $P=0.022$). There were no statistically significant differences in ypTNM classification, perineural invasion and venous invasion between the two groups (all $P>0.05$). **Conclusion** The pCR of TNT is higher than that of nCRT without increasing the incidence of toxicity and complications of radiotherapy and chemotherapy for patients with locally advanced rectal cancer.

【Key words】 Rectal neoplasms, locally advanced; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Total neoadjuvant treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20190819-00312

目前在全球范围内,结直肠癌的发病率和死亡率仍是排第三的恶性肿瘤^[1]。对于中低位进展期直肠癌,美国国家综合癌症治疗协作网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐的标准治疗是新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy,

nCRT)+全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)+术后辅助化疗^[2]。这种方法尽管使局部复发率降低,但是远处转移仍是患者的主要死亡原因^[3]。基于此,有些临床研究提出,在手术前进行诱导化疗或者巩固化疗,与nCRT相结合的治疗策略,称为

全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT),其具有改善患者的放化疗依从性、增加肿瘤学降期效果、早期引入化疗以消除可能存在的微转移病灶和评估化疗敏感性以及减少患者术后带造口化疗的时间等优点^[4-8]。

纪念斯隆-凯特琳癌症中心的一项纳入 61 例患者的研究发现,在 nCRT 之前增加 FOLFOX(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)化疗使患者的放化疗耐受性和治疗反应得到改善,共 22 例(36%)获得病理完全缓解(pathological complete response, pCR)或临床完全缓解(clinical complete response, cCR)^[7]。其他的研究结果也有类似报道^[4-5]。由此而使 TNT 成为 2019 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中治疗局部进展期直肠癌的一种策略。

目前,关于 TNT 的研究在国内报道相对较少,本研究回顾性收集在首都医科大学附属北京朝阳医院同期行 TNT 或 nCRT 模式治疗的患者的临床病理资料,比较两种模式的近期疗效、放化疗不良反应和围手术期安全性,旨在探讨 TNT 模式能否为国内局部进展期直肠癌患者带来获益,以期能够为倾向非手术策略来保留器官的等待观察患者带来希望。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性队列研究方法。病例入组标准:(1)病理证实为距离肛缘 12 cm 以内的直肠腺癌;(2)经磁共振(MRI)或直肠腔内超声诊断为 cT₃₋₄N₀或 cT₁₋₄N₁₋₂者;(3)经胸部、腹部 CT 等检查除外远处转移;(4)经肠镜证实为直肠单发肿瘤;(5)未接受术前化疗、盆腔放疗或免疫治疗;(6)既往无其他肿瘤史;(7)经美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~1 分^[9]或 Karnofsky 评分 ≥70 分^[10],患者无严重心、肺、肾等并发症,能够耐受放化疗。排除标准:(1)既往接受过直肠癌根治手术,此次为局部复发者;(2)不能完整完成新辅助治疗疗程的患者;(3)临床病理资料不完善患者。

按照上述标准,2016 年 1 月至 2019 年 1 月期间,首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科收治的 134 例直肠癌患者纳入本研究。其中男性 82 例,女性 52 例,男女比例为 1.58:1.00,年龄 26~81(59.6±11.2)岁。采用美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 8 版 TNM 分期系统进行临床分

期^[11]。根据患者接受的辅助治疗方案(2016 年 1 月至 2017 年 12 月期间予以 nCRT 治疗,2018 年 1 月至 2019 年 1 月期间予以 TNT 治疗),将患者分为 nCRT 组(55 例)和 TNT 组(79 例)。两组间年龄、性别、肿瘤距离肛缘的距离、ECOG 评分、TNM 分期等基线资料的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。本研究获得首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会的批准(批号:2016-科-350),患者及家属均签署知情同意书。

表 1 新辅助放化疗(nCRT)组与全程新辅助治疗(TNT)组直肠癌患者临床基本资料的比较

临床资料	nCRT 组 (55 例)	TNT 组 (79 例)	统计值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.2±11.4	59.7±11.8	$t=0.155$	0.859
性别[例(%)]			$\chi^2=0.356$	0.550
男	32(58.2)	50(63.3)		
女	23(41.8)	29(36.7)		
体质指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.4±3.7	24.2±4.1	$t=0.241$	0.380
肿瘤距肛缘[例(%)]			$\chi^2=0.235$	0.889
≤5 cm	28(50.9)	43(54.4)		
>5~10 cm	21(38.2)	29(36.7)		
>10 cm	6(10.9)	7(6.9)		
ECOG 评分 ^a [例(%)]			$\chi^2=0.975$	0.323
0	48(87.3)	73(92.4)		
1	7(12.7)	6(7.6)		
肿瘤临床 T 分期[例(%)]			$\chi^2=0.863$	0.877
T ₂	3(5.5)	6(7.6)		
T ₃	43(78.2)	57(72.2)		
T _{4a}	7(12.7)	13(16.5)		
T _{4b}	2(3.6)	3(3.7)		
肿瘤临床 N 分期[例(%)]			$\chi^2=1.393$	0.238
N ₀	16(29.1)	16(20.3)		
N ₊	39(70.9)	63(79.7)		
肿瘤 TNM 分期[例(%)]			$\chi^2=0.659$	0.417
II	10(18.2)	19(24.1)		
III	45(81.8)	60(75.9)		

注:^aECOG 评分为美国东部肿瘤协作组评分

二、治疗方案

两组患者均采用三维适形调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT),放疗靶区均有经验丰富的放疗医师勾画确定,靶区包括原发肿瘤区域及转移淋巴结区域。放疗剂量为 50.4 Gy/28 f。

1.nCRT 方案:放疗期间口服卡培他滨化疗,卡培他滨的剂量为 825 mg/m²,口服,2 次/d。放疗结束休息 6~8 周后行手术治疗。

2. TNT 方案:于放疗前给予 CapeOX 方案诱导化疗 1 个周期;之后开始同步放化疗,期间给予 CapeOX 方案化疗两周期;同步放化疗结束后再给予 CapeOX 方案巩固化疗两周期。CapeOX 方案为:奥沙利铂 130 mg/m²,静脉注射,第 1 天;卡培他滨 1 000 mg/m²,口服,2 次/d,第 1~14 天;每 3 周 1 次。巩固化疗结束后 2 周行手术治疗。

三、观察指标及疗效评估

1. 基本临床资料:年龄、性别、体质指数、肿瘤距离肛缘的距离、ECOG 评分、TNM 分期等基线资料。

2. 辅助治疗疗效评估:cCR 定义为:综合多种临床检查和影像学检查手段(肛门指检、肠镜、超声内镜、CT、核磁等)均未发现病变残留^[12]。肿瘤消退分级(tumor regression grading, TRG)按照 NCCN 指南推荐的 Ryan R 改良的评估肿瘤治疗反应分级系统^[13]:TRG 0 级:完全退缩,TRG 1 级:接近完全退缩,TRG 2 级:部分退缩。TRG 3 级:退缩不良或无退缩。对所有患者术后病理进行重新分期。pCR 定义为 nCRT 及手术后病理证实直肠原发肿瘤完全缓解(y_pT₀期)和无肿瘤细胞残留,无论区域淋巴结是否受累^[14]。

3. 放化疗不良反应:根据常见不良事件评价标准(common terminology criteria adverse events, CTCAE) 5.0 版^[15]进行分级评估。

4. 围手术期安全性:比较两组术中情况及术后 30 d 内出现的手术相关感染、出血、心肺系统等并发症。

四、统计学方法

应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用两独立样本 *t* 检验。计数资料采用例(%)表示,两组数据采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;等级资料采用 Kruskal-Wallis 秩和检验进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、辅助治疗完成情况及急性不良反应

两组患者均完整完成 nCRT 疗程,治疗过程发生的 3~4 级不良反应,见表 2。两组患者在中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、胃肠功能紊乱和放射性肠炎方面不良反应发生率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

二、手术及手术安全性

共 130 例患者完成 TME 手术, nCRT 组 54 例,

表 2 新辅助放化疗(nCRT)组与全程新辅助治疗(TNT)组直肠癌患者放化疗 3~4 级急性不良反应的比较[例(%)]

不良反应	nCRT 组(55 例)	TNT 组(79 例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
中性粒细胞减少	4(7.3)	8(10.1)	0.068	0.794
贫血	2(3.6)	3(3.8)	0.000	1.000
血小板减少	3(5.5)	6(7.6)	0.019	0.892
胃肠功能紊乱	2(3.6)	5(6.3)	0.087	0.768
放射性肠炎	5(9.1)	7(8.9)	0.000	1.000

TNT 组 76 例。nCRT 组放化疗结束至手术时间间隔为(7.0±0.1)周,TNT 组为(11.0±0.1)周。相比 nCRT 组,TNT 组采用经腹会阴联合切除术(abdominoperineal resection, APR)的比例较高,差异具有统计学意义($P = 0.009$)。130 例患者总的并发症发生率为 14.6%,包括术后吻合口漏 7 例,其中 3 例合并盆腔感染,均行二次手术治疗,其余 4 例经过持续冲洗治疗好转;切口感染 6 例,均行局部换药直至伤口愈合;吻合口出血 1 例,经结肠镜下止血治疗;肺部感染 2 例,均经抗炎治疗后痊愈;术后肠梗阻 2 例,均经保守治疗后好转。两组术后并发症发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组手术时间、术中出血量、术后住院时间方面的差异也均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

三、辅助治疗疗效

nCRT 和 TNT 组在术前检查发现各有 1 例患者出现远处转移,未行手术治疗,两组比较,差异无统计学意义(1.8% 比 1.3%, $\chi^2 = 0.060$, $P = 0.807$)。nCRT 组有 3 例患者新辅助治疗后评价为 cCR,全部行 TME 手术病理证实为 pCR;而 TNT 组有 8 例评价为 cCR,其中有 2 例拒绝行 TME 手术要求采取等待观察策略,目前随访 6 个月无明显复发转移。

130 例行 TME 手术治疗的,所有手术的远切缘、环周切缘均为阴性。与 nCRT 组比较,两组 TRG 分级的差异并无统计学意义($P > 0.05$),但 TNT 组达到 pCR 更高,差异有统计学意义($P = 0.022$)。两组术后病理分期及神经侵犯和脉管癌栓的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

讨 论

随着手术技术的进步和 nCRT 的应用,直肠癌的局部复发得到有效控制。TME 的应用极大地降低了切缘阳性率及局部复发率^[16]。而 nCRT 使进展期直肠癌的局部复发率从 18% 左右降至 8%,效果显著^[17];

表 3 新辅助放化疗(nCRT)组与全程新辅助治疗(TNT)组患者手术及其安全性以及术后病理特征比较[例(%)]

类别	nCRT组 (54例)	TNT组 (76例)	统计值	P值
手术方式			$\chi^2=9.382$	0.009
低位前切除术	41(75.9)	49(64.5)		
经腹会阴联合切除术	7(13.0)	25(31.6)		
Hartmann术	6(11.1)	2(3.9)		
手术并发症[例(%)]	7(13.0)	12(15.8)	$\chi^2=0.202$	0.653
盆腔感染	1(1.9)	2(2.6)	$\chi^2=0.085$	0.770
切口感染	2(3.7)	4(5.3)	$\chi^2=0.174$	0.676
吻合口漏	3(5.6)	4(5.3)	$\chi^2=0.005$	0.942
肠梗阻	1(1.9)	1(1.3)	$\chi^2=0.060$	0.807
吻合口出血	0	1(1.3)	$\chi^2=0.716$	0.397
肺部感染	1(1.9)	1(1.3)	$\chi^2=0.060$	0.807
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	180.5 $\pm$ 12.3	195.1 $\pm$ 11.3	$t=1.669$	0.132
术中出血量(ml, $\bar{x} \pm s$)	122.1 $\pm$ 20.2	102.1 $\pm$ 15.2	$t=1.021$	0.343
术后住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	7.8 $\pm$ 3.2	6.9 $\pm$ 3.8	$t=0.156$	0.869
肿瘤ypTNM分期[例(%)]			$H=0.001$	0.982
I	16(29.6)	18(23.7)		
II	17(31.5)	22(28.9)		
III	17(31.5)	19(25.0)		
术后肿瘤消退分级[例(%)]			$H=1.973$	0.160
0(pCR)	4(7.4)	17(22.4)	$\chi^2=5.217$	0.022
1	19(35.2)	21(27.6)		
2	18(33.3)	23(30.3)		
3	13(24.1)	15(19.7)		
神经侵犯[例(%)]	15(27.8)	17(22.4)	$\chi^2=0.498$	0.480
脉管癌栓[例(%)]	14(25.9)	16(21.1)	$\chi^2=0.422$	0.516

注:pCR为病理完全缓解

但是在提高无病生存率(disease free survival, DFS)和总体生存率方面(overall survival, OS)并无明显效果^[3,18]。在欧洲有研究提出,经过nCRT之后直肠癌的术后辅助化疗不能给患者带来生存获益^[19]。近年来,将直肠癌的术后辅助化疗转移至手术之前,联合术前同步放化疗的模式,即TNT治疗发展起来。

本研究中共有79例采取TNT模式治疗,76例完成TME手术,术后病理TNT组22.4%获得pCR,明显高于同期nCRT组的7.4%,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cercek等^[8]开展一项较大样本的研究发现,接受TNT的308例患者有110例(35.7%)获得pCR。本研究pCR率略低于上述研究。在Garcia-Aguilar等^[7]最近的一项前瞻性多中心的二期试验结果显示,在nCRT和手术之间不增加、增加2个、增加4个及增加6个周期的mFOLFOX6(奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶),局部进展期直肠患者pCR率分别为18%、25%、30%及36%($P=0.0036$)。本研究TNT

组pCR率偏低可能与术前化疗周期较少有关。目前关于TNT的具体模式没有统一的规定,术前诱导化疗及同步放化疗后巩固化疗的方案、疗程和剂量都无统一标准。一项荟萃28项研究,纳入2 688例患者接受TNT模式治疗的Meta分析发现,接受TNT的患者pCR率平均为22.4%^[20]。获得pCR的患者与非pCR的患者相比,有着更低的转移率和更高的生存率^[21]。患者的预后与术后病理息息相关,在欧洲癌症与研究组织的临床研究亚组分析表明,降期到ypT₀₋₂期者比降期到ypT₃₋₄期者更可能受益于辅助化疗^[22]。另外一项入组725例的回顾性研究也指出,肿瘤的病理降期与患者的预后相关,病理完全缓解、中度缓解及较差缓解的直肠癌患者5年DFS分别为90.5%、78.7%及58.5%,差异有统计学意义($P<0.001$)^[23]。

在放化疗急性不良反应上,本研究结果未显示两组之间的差异具有统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究在围手术期安全方面,TNT组手术时间(195.1 $\pm$ 11.3) min长于nCRT组(180.5 $\pm$ 12.3) min,这可能与TNT组中行APR的患者较多有关(31.6%比13.0%, $P<0.05$)。在术中出血量以及其他术后恢复的方面,两组的差异均无统计学意义($P>0.05$)。这与目前的国外的研究结果类似^[7]。提示,TNT的手术安全性与nCRT类似。

目前,NCCN指南推荐的nCRT后的手术间隔是5~12周。GREECCAR-6试验验证了nCRT后与手术间隔(7周比11周)对pCR率的影响,发现两组的pCR率差异无统计学意义(15.0%比17.4%, $P=0.598$),而且间隔11周组的术后并发症发生率均显著高于间隔7周组(44.5%比32.0%, $P=0.040$)^[24]。本研究中,TNT组患者放疗至手术的间隔为(11.0 $\pm$ 0.1)周,并未增加术后并发症的发生概率。Habr-Gama等^[25]研究发现,CRT后间隔 ≥ 12 周是安全的,且并不影响患者远期生存状况,认为较长的间隔利于肿瘤的退缩。在Cercek等^[8]的研究中,TNT组的手术间隔大都在12周左右。

本研究TNT组中有8例患者nCRT后评价为cCR,其中有2例拒绝行TME手术,要求采取等待观察策略。在Habr-Gama等^[26]的另一项研究中,对nCRT出现cCR的患者和术后pCR的患者进行了对比,结果表明cCR的患者术后5年DFS与pCR的患者差异无统计学意义,而在5年的OS方面,CCR者高于pCR者(100%比88%, $P<0.05$)。另外一项研究也显示,21例cCR患者在平均随访25个月后,只有1例

出现了局部复发;cCR 与 pCR 者比较,2 年 DFS 差异无统计学意义^[27]。

本研究存在的不足之处:(1)本研究为回顾性非随机对照研究,在患者的分组上可能存在偏倚,例如,TNT 组有更多的患者行 APR 术式。(2)本研究缺乏长期的随访资料,无法对比评价两组患者远期生存情况。(3)本研究术前化疗周期偏少,尤其是术前诱导化疗仅为 1 个周期,可能也是术后 pCR 率较低的原因之一。期待在以后的研究中,我们能够进一步扩大样本量,设计增加诱导化疗的周期,开展多心前瞻性随机对照研究,以更好地证实 TNT 模式在进展期直肠癌中的作用。

综上所述,在中低位进展期直肠癌的治疗中,TNT 在不增加放化疗不良反应率及手术并发症发生率的前提下,pCR 率高于 nCRT,以期能够为采用等待观察非手术策略的患者带来希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019,69(1):7-34. DOI:10.3322/caac.21551.
- [2] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018,16(7):874-901. DOI:10.6004/jncn.2018.0061.
- [3] Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2010,375(9719):1030-1047. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60353-4.
- [4] Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2006,24(4):668-674. DOI:10.1200/JCO.2005.04.4875.
- [5] Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014,12(4):513-519. DOI:10.6004/jncn.2014.0056.
- [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/mdl223.
- [7] 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.
- [8] Cercek A, CSD R, Strombom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. JAMA Oncol, 2018,4(6):e180071. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0071.
- [9] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. Am J Clin Oncol, 1982,5(6):649-655.
- [10] Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer [M]. In: MacLeod CM, editor. Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. New York: Columbia University Press, 1949,191-205.
- [11] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [12] 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):4633-4460. DOI:10.1200/JCO.2011.37.7176.
- [13] Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. Histopathology, 2005,47(2):141-146. DOI:10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
- [14] Kundel Y, Brenner R, Purim O, et al. Is local excision after complete pathological response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer an acceptable treatment option? [J]. Dis Colon Rectum, 2010,53(12):1624-1631. DOI:10.1007/DCR.0b013e3181f5b64d.
- [15] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)v5.0[EB/OL]. [2017-11-27][2019-8-15]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [16] MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer[J]. Lancet, 1993,341(8843):457-460. DOI:10.1016/0140-6736(93)90207-w.
- [17] 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.
- [18] Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2009,124(12):2966-2972. DOI:10.1002/ijc.24247.
- [19] Hong TS, Ryan DP. Adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer: is it a given? [J]. J Clin Oncol, 2015,33(17):1878-1880. DOI:10.1200/JCO.2015.60.8554.
- [20] Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes[J]. Ann Surg, 2019, In press. DOI:10.1097/SLA.0000000000003471.
- [21] Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer[J].

- Br J Surg, 2012, 99(7):918-928. DOI:10.1002/bjs.8702.
- [22] 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.
- [23] Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (15): 1770-1776. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7901.
- [24] Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6) [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(31):3773-3780. DOI:10.1200/JCO.2016.67.6049.
- [25] Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71 (4): 1181-1188. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.035.
- [26] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy [J]. Ann Surg, 2004, 240 (4): 711-718. DOI:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
- [27] 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.

(收稿日期:2019-08-19)

(本文编辑:王静)

本文引用格式

翟志伟,张坤宁,王琛,等.中低位局部进展期直肠癌新辅助治疗与全程新辅助治疗的近期疗效和安全性比较[J].中华胃肠外科杂志, 2020,23(3):274-280. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20190819-00312.

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识,或其他对临床实践有指导意义的学术论文,根据国际惯例和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书,首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。
2. 尊重首次发表期刊的权益,二次发表至少在首次发表的8周之后,或相关期刊协商决定发表间隔。
3. 二次发表的论文宜面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。
4. 二次发表的论文必须忠实于原文,忠实地反映首次发表的版本中的数据 and 解释,作者数量不能增减,顺序也不能改动。

5. 在二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2015,54(1):18-21”,英文为“This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2015, 54(1):18-21”。

6. 必要时,不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章),编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。

7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息,但如果附加图表等较多专业内容,宜在一种期刊首先发表,再次发表需遵循二次发表的相关规定。

8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后,可用于学术交流目的,不得用于商业用途。

9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文,除征得中华医学会杂志社的同意外,需在首次发表的6个月之后收录。

10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文,Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。