

新辅助直肠评分对接受新辅助放化疗联合手术的局部进展期直肠癌患者 10 年生存状况的预测价值

张炜力 周驰 王炜锋 李伟豪 何嘉华 卢震海 伍小军 林俊忠 彭健宏
中山大学肿瘤防治中心结直肠科 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 广州 510060
通信作者: 彭健宏, Email: pengjh@sysucc.org.cn

【摘要】目的 探究新辅助直肠(NAR)评分对接受新辅助放化疗联合根治性手术的局部进展期直肠癌患者长期生存的预测能力。**方法** 采用回顾性队列研究方法。回顾性分析中山大学肿瘤防治中心 2004 年 10 月至 2014 年 4 月期间病理确诊为直肠腺癌而接受新辅助放化疗和根治性手术的局部进展期直肠癌患者的临床病理资料和 10 年以上的随访资料, 排除存在除直肠以外的其他脏器原发性肿瘤、术前伴发远处转移和无法获取随访数据者。比较 NAR 评分高低对本组患者预后的影响。应用 Kaplan-Meier 法计算无病生存期(DFS), 使用 Log-rank 法比较生存差异, 使用 Cox 模型进行 DFS 的单因素和多因素分析; 利用受试者工作特征曲线(ROC)进行 NAR 和肿瘤退缩分级(TRG)评分对患者术后 10 年复发转移结局的预测能力进行评估, 并使用 Delong 检验比较两种评分的检验效能。**结果** 487 例患者中, 男性 166 例(34.1%); 中位年龄为 56(46, 63)岁。所有患者均完成了术前足量放化疗, 并由外科医生评估能够进行手术后, 进行了肿瘤的 R₀ 切除; 手术距离放化疗结束中位间隔时间为 51(44, 58) d。术前放化疗后降期 329 例(67.6%), TRG1~2 级为 246 例(50.5%), TRG3~4 级为 241 例(49.5%)。394 例患者(80.9%)接受了术后化疗。全组 NAR 评分 <8 分有 182 例(37.4%), 8~16 分有 180 例(37.0%), >16 分有 125 例(25.6%)。全组中位随访时间为 111.5(70.7, 133.7)个月, 113 例患者死于直肠癌, 其中 13 例患者出现局部复发, 88 例患者出现远处转移, 12 例复发转移模式未明。全组 10 年 DFS 以及总体生存率分别为 68.9% 和 71.5%。生存分析显示: NAR 评分 <8 分、8~16 分和 >16 分者 10 年的 DFS 率分别为 85.1%、80.5% 和 66.4%, 差异有统计学意义($P<0.001$)。Cox 多因素分析显示: 术式为 Dixon 术($HR=0.606, 95\%CI: 0.408\sim0.902, P=0.014$)和 NAR 评分 >16 分($HR=2.569, 95\%CI: 1.559\sim4.233, P<0.001$)均是影响局部进展期直肠癌患者 10 年 DFS 的独立预后因素(均 $P<0.05$)。在全组患者中, NAR 评分预测 10 年复发转移结局的 ROC 曲线的曲线下面积(AUC 值)为 0.67(95%CI: 0.62~0.72), TRG 评分预测 10 年复发转移结局的 ROC 曲线 AUC 值为 0.54(95%CI: 0.49~0.60), 两者比较差异具有统计学意义($Z=-4.06, P<0.001$)。**结论** NAR 评分对接受了新辅助放化疗联合根治性手术的局部进展期直肠癌患者的 10 年 DFS 具有良好的预测作用, 且预测效能显著高于 TRG 评分。

【关键词】 直肠肿瘤; 局部进展期; 新辅助放化疗; 新辅助直肠评分; 肿瘤退缩分级; 无病生存期

基金项目: 广州市科技计划项目(2023A04J1078); 希思科朝阳肿瘤研究基金项目(Y-Young 2022-0023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230925-00108

收稿日期 2023-09-25 本文编辑 万晓梅

引用本文: 张炜力, 周驰, 王炜锋, 等. 新辅助直肠评分对接受新辅助放化疗联合手术的局部进展期直肠癌患者 10 年生存状况的预测价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(6): 608-614. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230925-00108.



Retrospective study of role of neoadjuvant rectal scores in evaluating the 10-year disease-free survival of patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery

Zhang Weili, Zhou Chi, Wang Weifeng, Li Weihao, He Jiahua, Lu Zhenhai, Wu Xiaojun, Lin Junzhong, Peng Jianhong

Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Peng Jianhong, Email: pengjh@sysucc.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the neoadjuvant rectal (NAR) score and long-term survival in patients with locally advanced rectal cancer who have undergone neoadjuvant chemoradiotherapy. **Methods** Clinical and pathological data of 487 patients diagnosed with rectal adenocarcinoma from October 2004 to April 2014 at Sun Yat-sen University Cancer Center who had received neoadjuvant chemoradiotherapy were retrospectively analyzed and the impact of NAR score on prognosis studied. Disease-free-survival (DFS) was calculated by the Kaplan-Meier method and survivals compared using the log-rank test. Cox models were used for univariate and multivariate analyses. Receiver operating characteristic curves were utilized to evaluate the predictive capability of NAR and tumor regression grade scores for the risk of 10-year postoperative recurrence and metastasis. The Delong test was employed to compare the diagnostic performance of the two scores. **Results** Of the 487 patients included in the study, 166 were men (34.1%). The median age was 56 years (interquartile range [IQR]: 46 – 63). All patients completed adequate preoperative chemoradiotherapy and underwent R0 resection. The median interval between the end of chemoradiotherapy and surgery was 51 days (IQR: 44 – 58). Post-chemoradiotherapy downstaging occurred in 329 patients (67.6%). Tumor regression grades (TRGs) were 1 – 2 in 246 patients (50.5%) and 3 – 4 in 241 patients (49.5%). A total of 394 patients (80.9%) received postoperative chemotherapy. NAR scores were <8 in 182 patients (37.4%), 8 – 16 in 180 (37.0%), and >16 in 125 (25.6%). The median follow-up time was 111.5 months (IQR: 70.7 – 133.7 months). One hundred and thirteen patients died of rectal cancer, among whom 13 patients developed local recurrence, 88 patients developed distant metastasis, and 12 patients had unknown recurrence patterns. The 10-year DFS and overall survival rate of the whole group were 68.9% and 71.5% respectively. The 10-year DFS rates for patients with NAR scores <8, 8 – 16, and >16 were 85.1%, 80.5%, and 66.4%, respectively ($P<0.001$). Multivariate analyses revealed that the Dixon operation (HR=0.606, 95%CI: 0.408–0.902, $P=0.014$), and >16 (HR=2.569, 95%CI: 1.559–4.233, $P<0.001$) were independent predictors of the 10-year DFS of patients with locally advanced rectal cancer ($P<0.05$ for all). In the entire patient cohort, the AUC of the receiver operating characteristic curve for NAR score predicting 10-year recurrence and metastasis was 0.67 (95%CI: 0.62 – 0.72), whereas the AUC for TRG score was 0.54 (95%CI: 0.49 – 0.60). The two scores differed significantly in accuracy ($Z=-4.06$, $P<0.001$), the NAR score being a significantly better predictor of risk of 10-year recurrence and metastasis than the TRG score. **Conclusion** The NAR score is a reliable predictor of 10-year DFS in patients with locally advanced rectal cancer who have undergone neoadjuvant chemoradiotherapy followed by curative surgery.

【Key words】 Rectal neoplasms, locally advanced; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Neoadjuvant rectal score; Tumor regression grade; Disease-free survival

Fund programs: Science and Technology Projects in Guangzhou (2023A04J1078); Beijing Xisike Clinical Oncology Research Foundation (Y-Young 2022-0023)

术前新辅助放化疗作为局部进展期直肠癌的标准治疗方案,已被国内外指南广泛认可^[1-2]。在经过了标准的新辅助放化疗并接受根治性手术后,局部进展期直肠癌的5年无病生存率(disease-free survival, DFS)可提高到65%^[3]。寻找能够预测局部进展期直肠癌长期生存结局的替代终点,是近年来

研究的热点。Valentini等^[4]于2011年构建列线图模型,提出用新辅助直肠(neoadjuvant rectal, NAR)评分来预测局部进展期直肠癌患者的复发、转移和长期生存,该模型取得了较为可观的C指数(C-index=0.73),并且得到了欧洲多中心临床研究数据的验证^[5-6]。NAR评分根据治疗前的影像分期

以及手术后所取得的病理 T、N 分期来预测直肠癌患者的预后,可快速简便地预测直肠癌患者的生存结局^[7]。然而,目前的大部分研究中位随访时间均不足 60 个月,仅评估了 NAR 评分对局部进展期直肠癌患者 3 年或 5 年生存与复发转移结局的影响^[8-10]。而对这部分患者更长期(如 10 年)生存的预测效果国内未见报道。另外,目前肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)也被认为是评估局部进展期直肠癌新辅助治疗效果的关键性指标^[11]。既往国外研究发现, NAR 和 TRG 均为局部进展期直肠癌预后的良好预测因子,但未直接对比两者的预后预测价值^[12-13]。

因此,本文回顾性分析了 487 例接受了术前新辅助放化疗的局部进展期直肠癌患者的临床资料,探究 NAR 评分对接受新辅助放化疗联合根治性手术的局部进展期直肠癌患者 10 年复发转移结局的预测作用,并且与 TRG 的长期预后预测效能进行比较,旨在为该评分作为局部进展期直肠癌患者长期预后的替代终点提供循证医学证据。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法。

纳入标准:(1)病理诊断为直肠腺癌;(2)初诊肠镜检查明确肿瘤下缘距肛缘 12 cm 内;(3)临床分期为 cT3~4b 或者 N+;(4)接受术前新辅助放化疗,并接受根治性手术的患者;(5)随访超过 10 年并随访资料完整。

排除标准:(1)存在除直肠以外的其他脏器原发性肿瘤;(2)术前伴发远处转移;(3)无法获取随访数据。

按照上述标准,中山大学肿瘤防治中心 2004 年 10 月至 2014 年 4 月期间病理确诊为直肠腺癌、接受新辅助放化疗联合根治性手术的 487 例局部进展期直肠癌患者纳入研究。本研究局部进展期直肠癌的定义参照欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南^[1]。本研究通过中山大学肿瘤防治中心医学伦理委员会审批(审批号:B2023-476-01)。

二、治疗方法

1. 化疗方案:化疗方案由放疗科医生决定,包括 CAPOX 以及单药卡培他滨。CAPOX 方案:以患者接受放疗第一天为起点(设为 0 天),在 -42、

-21、42、63 d 接受共 4 程 CAPOX 方案化疗,即奥沙利铂 130 mg/m²,静脉给药,day 1,每 3 周重复;以及卡培他滨 1 000 mg/m²,每日 2 次,day 1~14,每 3 周重复。卡培他滨单药方案:1 000 mg/m²,每日 2 次,day 1~14,每 3 周重复。

2. 放疗方案:采用俯卧位,靶区包括直肠原发灶(gross target volume, GTV)及淋巴引流区域(clinical target volume, CTV),应用直线加速器进行照射,6MV~X 射线,采用适形调强放射治疗技术(intensity modulated radiation therapy, IMRT)。放疗剂量:GTV 外扩 6~7 mm 形成 PTV1,CTV 外扩 6~7 mm 形成 PTV2。PTV1 剂量 50 Gy/25 次/35 d,PTV2 剂量 45 Gy/25 次,35 d,5 次/周,共 5 周。

3. 根治性手术:于放疗结束后 6~10 周进行手术。行常规肠道准备,术前 2 d 流质饮食;术前 1 d 及手术当天清晨进行清洁灌肠。手术过程严格按照无瘤和全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)原则,由本中心有经验、受过严格培训的结直肠外科医生实施,具体术式由术者根据术中情况决定,包括直肠前切除术、腹会阴联合切除术和 Hartmann 术。

三、数据收集

由两位独立的临床研究护士进行数据收集,包括临床基线资料(年龄、性别、新辅助治疗前血清癌胚抗原、新辅助治疗前糖类抗原 19-9)、基于影像学的原发肿瘤临床分期(cT 和 cN 分期)、肿瘤特征(距肛门距离、是否侵犯前壁)、术后病理情况(肿瘤病理 T 分期、病理 N 分期、TRG)和化疗情况(化疗方案、是否有术后继续化疗)。

四、观察指标与评价标准

1. 观察指标:(1)临床特征及治疗情况;(2)肿瘤复发情况;(3)患者生存情况;(4)影响本组患者 10 年 DFS 的单因素和多因素分析;(5)NAR 评分对 10 年复发转移结局的预测效能。

2. 评价标准:(1)TRG 评估标准参考 Mandard 分级^[14]。(2)DFS:新辅助放化疗后手术开始至肿瘤复发转移、因肿瘤死亡或删失的时间间期。(3)NAR 评分的计算方法:直肠癌的临床分期(cT)由术前盆腔增强 MR 评估;病理分期(pT、pN)由术后病理获得,其中 cT1~4 根据分期取 1、2、3、4;pN0~2 根据分期取 0、1、2;pT0~4 根据分期取 0、1、2、3、4。NAR 评分的计算公式如下:

$$NAR = \frac{[5pN - 3(cT - pT) + 12]^2}{9.61}$$

五、随访方法

所有患者采用电话、门诊复查、微信或网络平台等多种方式由临床医生以及临床护士进行随访，随访频率为每 3 个月随访 1 次，随访内容包括患者血常规、肝肾功能、糖类抗原 199 以及癌胚抗原，肿瘤复发、转移和患者生存等信息，末次随访时间为 2023 年 6 月 5 日。

六、统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。不服从正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，计数资料采用 [例(%)] 表示。采用 Cox 回归模型进行单因素分析，将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素 Cox 回归模型分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，生存期比较采用 Log-rank 检验。使用 python 语言中的 sklearn 软件包进行受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值的计算，并且采用 Delong 检验比较两组 AUC 值差异是否具有统计学意义。本研究使用 Python3.10 以及其中的 numpy、matplotlib、pandas 和 sklearn 软件包以及 GraphPad Prism 8.0 进行数据处理和可视化。

结 果

一、临床病理特征及治疗情况

487 例局部进展期直肠癌患者 NAR 评分的分布情况见图 1，临床病理特征和术后治疗情况见表 1。

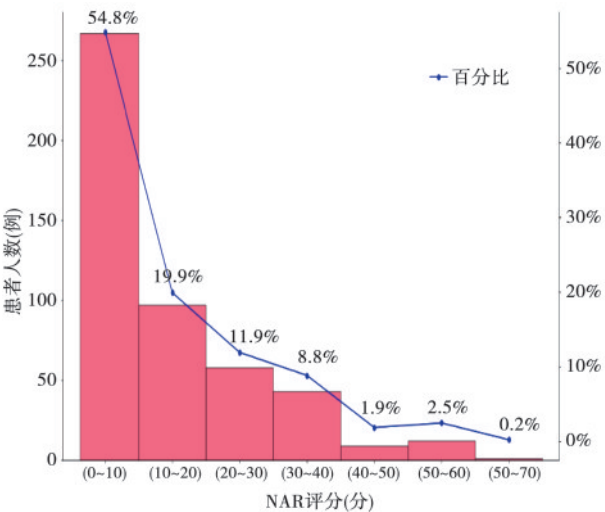


图 1 487 例接受新辅助放化疗联合手术的局部进展期直肠癌患者的新辅助直肠评分(NAR)分布情况

表 1 487 例接受新辅助放化疗联合手术的局部进展期直肠癌患者临床病理特征和术后治疗情况

临床病理特征	数据
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	56(46, 63)
性别[例(%)]	
男	166(34.1)
女	321(65.9)
治疗前体质指数[kg/m ² , $M(Q_1, Q_3)$]	22.5(20.2, 24.2)
肿瘤距肛缘距离[例(%)]	
5~12 cm	315(64.7)
<5 cm	172(35.3)
累及直肠前壁[例(%)]	
否	123(25.3)
是	364(74.7)
治疗前癌胚抗原[例(%)]	
≤5 μg/L	249(51.1)
>5 μg/L	238(48.9)
治疗前糖类抗原 19-9[例(%)]	
≤35 kU/L	382(78.4)
>35 kU/L	105(21.6)
治疗前 T 分期[例(%)]	
cT1~3	289(59.3)
cT4	198(40.7)
治疗前 N 分期[例(%)]	
cN0	150(30.8)
cN1~2	337(69.2)
术前化疗方案[例(%)]	
CAPOX ^a	436(89.5)
单药卡培他滨	51(10.5)
手术距离放化疗结束时间[d, $M(Q_1, Q_3)$]	51(44, 58)
术前肿瘤长径[cm, $M(Q_1, Q_3)$]	3.0(1.5, 4.0)
术式[例(%)]	
Dixon	297(61.0)
Miles	177(36.3)
Hartmann	13(2.7)
病理 T 分期[例(%)]	
pT0	131(26.9)
pT1	18(3.7)
pT2	101(20.7)
pT3	157(32.2)
pT4	80(16.4)
病理 N 分期[例(%)]	
pN0	380(78.0)
pN1	85(17.5)
pN2	22(4.5)
病理分期[例(%)]	
病理完全缓解	124(25.5)
I 期	101(20.7)
II 期	155(31.8)
III 期	107(22.0)
肿瘤退缩分级[例(%)]	
1~2 级	246(50.5)
3~4 级	241(49.5)

临床病理特征	数据
降期情况[例(%)]	
无	158(32.4)
有	329(67.6)
术后化疗[例(%)]	
否	93(19.1)
是	394(80.9)
新辅助直肠评分[例(%)]	
<8分	182(37.4)
8~16分	180(37.0)
>16分	125(25.6)

注：*为奥沙利铂+卡培他滨

二、复发和生存情况

全组中位随访时间为111.5(70.7,133.7)个月,113例患者死于直肠癌,其中13例出现局部复发,88例出现远处转移,12例复发转移模式未明。全组10年DFS以及总体生存率(overall survival,OS)分别为68.9%和71.5%。生存分析显示:NAR评分<8分、8~16分和>16分的3组患者10年DFS分别为85.1%、80.5%和66.4%,差异有统计学意义($P<0.001$),见图2。

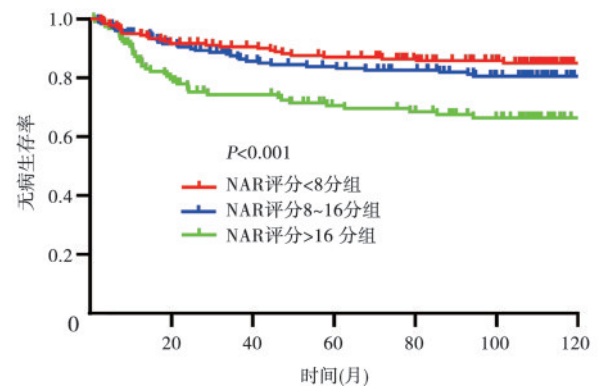


图2 487例不同新辅助直肠评分(NAR)患者的无病生存曲线的比较

三、影响患者10年DFS的单因素和多因素分析

Cox单因素和多因素分析显示:术式为Dixon术和NAR评分>16分均是影响局部进展期直肠癌患者10年DFS的独立预后因素(均 $P<0.05$)。见表2和表3。

四、NAR评分对10年复发转移结局的预测效能

在本组患者中,NAR评分预测10年DFS的AUC值为0.67(95%CI:0.62~0.72),TRG评分预测10年DFS的AUC值为0.54(95%CI:0.49~0.60)。

表2 影响本研究487例接受新辅助放化疗联合手术局部进展期直肠癌患者无病生存期(DFS)的Cox单因素分析

临床特征	单因素分析	
	HR(95%CI)	P值
年龄(岁,≥65/<65)	1.155(0.719~1.857)	0.551
性别(男/女)	0.816(0.529~1.259)	0.358
新辅助化疗方案(CAPOX/单药卡培他滨)	1.198(0.603~2.378)	0.606
体质指数(kg/m ² ,>24/≤24)	1.432(0.898~2.285)	0.132
临床N分期(N1~2/N0)	0.888(0.584~1.350)	0.578
临床T分期(T4/T1~3)	1.250(0.840~1.860)	0.271
肿瘤距肛距离(cm,<5/5~12)	1.286(0.859~1.924)	0.221
肿瘤是否侵犯直肠前壁(是/否)	0.879(0.561~1.376)	0.573
治疗前癌胚抗原(μg/L,≥5/<5)	0.930(0.625~1.382)	0.719
治疗前糖类抗原19-9(U/L,≥35/<35)	0.956(0.585~1.563)	0.859
病理T分期(T4/T1~T3)	0.910(0.525~1.577)	0.736
病理N分期(N1~N2/N0)	0.757(0.449~1.277)	0.296
治疗后是否降期(是/否)	1.420(0.902~2.237)	0.130
术后是否化疗(是/否)	1.074(0.644~1.792)	0.783
肿瘤退缩分级(1~2级/3~4级)	0.838(0.563~1.246)	0.382
术式(Dixon/Hartmann或Miles)	0.606(0.407~0.901)	0.013
新辅助直肠评分		
(分,8~16/<8)	1.361(0.817~2.269)	0.236
(分,>16/<8)	2.575(1.563~4.242)	<0.001

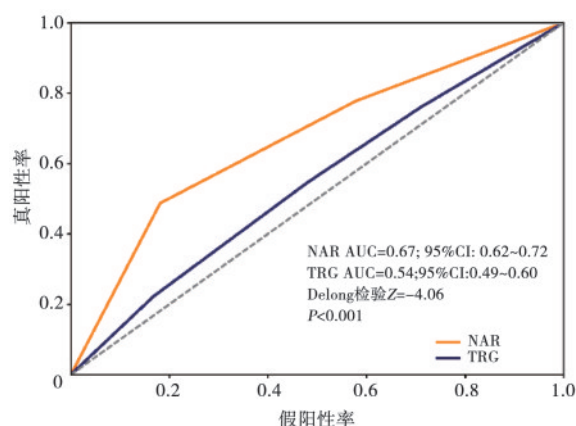
表3 影响本研究487例接受新辅助放化疗联合手术局部进展期直肠癌患者无病生存期(DFS)的Cox多因素分析

临床特征	回归系数	HR	95%CI	P值
术式(Dixon/Hartmann或Miles)	-0.500	0.606	0.408~0.902	0.014
新辅助直肠评分				
(分,8~16/<8)	0.301	1.351	0.811~2.252	0.248
(分,>16/<8)	0.944	2.569	1.559~4.233	<0.001

Delong检验结果提示,NAR评分与TRG评分的AUC值差异具有统计学意义($Z=-4.06,P<0.001$),NAR评分对10年复发转移结局的预测能力显著高于TRG评分,见图3。

讨论

既往研究结果提示,NAR评分对局部进展期直肠癌新辅助治疗联合根治术的长期生存具有良好的分层作用。本研究在国内首次报告了NAR评分对患者10年DFS的影响,并提示NAR评分>16分是10年DFS的独立预后不良因素。此外,NAR评分相比TRG评分,具有更好的10年复发转移结局预测效能。



注:AUC为曲线下面积

图3 新辅助直肠(NAR)评分和肿瘤退缩分级(TRG)评分预测接受新辅助放化疗联合手术局部进展期直肠癌患者10年无病生存(DFS)结局的受试者工作特征曲线(ROC)

DFS是评估抗肿瘤治疗效果的最常见观察终点,患者DFS的延长被认为是衡量治疗有效性的直观可靠指标。然而,由于经济以及随访时间等因素的制约,部分患者可能因失访而从队列中脱失,无法获得最终的复发转移结局。代替治疗终点最早于1989年被提出,希望通过较早出现或较易实现的研究终点来对临床试验的结局进行准确预测^[15-16]。因此,局部进展期直肠癌新辅助治疗的替代终点的研究也是近年来较为热门的研究焦点。近年来,有学者也提出了基于手术后病理结果作为长期预后的替代终点,例如TRG分级对术后DFS和OS的分层评估^[17-18]。然而,TRG分级的评判也带有病理医生的主观性,这导致不同机构得出的肿瘤消退分级可比性欠佳^[11,19]。其次,TRG的评估存在很多标准,这些标准的不统一可能影响多中心数据的合并,难以在大数据分析的层面获得更可靠的预后分析结果^[11]。部分研究结果亦指出,TRG状态并不是显著影响局部进展期直肠癌患者DFS的独立预后因素,这也与本文的Cox回归分析结果一致^[20-21]。

NAR评分是根据Valentini等^[4]给出的列线图数据提出,将列线图使用的变量中可能受新辅助治疗效果影响的病理T分期(pT)以及病理N分期(pN)纳入计算,并且经过欧洲CAO/ARO/AIO-04等前瞻性临床研究的实验数据验证^[22]。该评分评估局部进展期直肠癌患者的3年以及5年DFS和OS的效果已被广泛验证,但是更长随访时间的论证国内还未见研究^[23-24]。本研究结果指出,延长随访时

间至10年仍然能够明显区分3组不同NAR评分患者的DFS,并且随着随访时间的延长,该模型的预测效能仍然能够维持在较高水平(AUC=0.67),这与先前的报道结果一致^[25-26]。以上结果进一步证实了NAR评分作为接受新辅助治疗的局部进展期直肠癌患者短期替代结局的可行性。总体来说,NAR评分计算简便,可通过患者的常规临床病理信息快速计算出评分信息,不需要额外的辅助检查措施。而且不同于TRG评分,NAR评分所需要的病理学特征简单易得,无需病理科医生进行额外的培训。我们的研究结果发现,NAR评分的对10年复发转移结局的预测效能相对TRG评分更优(AUC:0.67比0.55, $P<0.001$),提示在预测局部进展期直肠癌患者的长期生存方面,NAR评分较TRG评分可能更适合作为一个公认而有效的指标。除此之外,NAR评分提供了一个连续的变量,可供临床医生根据实际需要进行更加灵活的分组,从而可作为细化各组患者的治疗以及随访策略的依据。

综上,NAR评分对接受了新辅助放化疗联合根治性手术的局部进展期直肠癌患者的10年DFS具有良好的预测作用。本研究仅为单中心的回顾性研究,样本量较小,且早期数据无法评估环周切缘等因素、病理活检结果大部分无法提供分化程度。因此,研究结果尚需进一步扩大样本量并联合多中心的详细数据加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 彭健宏:设计研究方案、伦理申请、实施方案、整理资料、指导文稿撰写;张炜力:整理资料、随访、文稿撰写;周驰、何嘉华、李伟豪、王炜锋:整理资料、随访;卢震海、伍小军、林俊忠:课题实施指导

参 考 文 献

- [1] Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21 Suppl 5: v82-v86. DOI: 10.1093/annonc/mdq170.
- [2] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 329-359. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0012.
- [3] Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(22): 3687-3694. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.3858.
- [4] Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European

- randomized clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3163-3172. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1595.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] George TJ, Allegra CJ, Yothers G. Neoadjuvant Rectal (NAR) Score: a new surrogate endpoint in rectal cancer clinical trials[J]. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2015, 11(5): 275-280. DOI: 10.1007/s11888-015-0285-2.
- [8] Sun Y, Zhang Y, Wu X, et al. Prognostic significance of neoadjuvant rectal score in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and construction of a prediction model[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(4): 737-744. DOI: 10.1002/jso.24907.
- [9] 陈司霖, 唐源, 李宁, 等. 两种评分方法对局部晚期直肠癌同期放化疗+手术的预后预测价值比较[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30(6): 563-568. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20201129-00579.
- [10] 李帅, 金晶, 叶枫, 等. 新辅助治疗评分预测临床Ⅲ期中低位直肠癌预后研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(5): 467-472. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.05.007.
- [11] Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(10): dju248. DOI: 10.1093/jnci/dju248.
- [12] Mukai T, Uehara K, Aiba T, et al. Importance of the neoadjuvant rectal (NAR) score to the outcome of neoadjuvant chemotherapy alone for locally advanced rectal cancer[J]. *Surg Today*, 2020, 50(8): 912-919. DOI: 10.1007/s00595-020-01964-1.
- [13] Maeda K, Shibutani M, Tachimori A, et al. Prognostic significance of neoadjuvant rectal score and indication for postoperative adjuvant therapy in rectal cancer patients after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *In Vivo*, 2020, 34(1): 283-289. DOI: 10.21873/invivo.11772.
- [14] 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. DOI: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr 2820 731105>3.0.co;2-c.
- [15] De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop[J]. *Control Clin Trials*, 2001, 22(5): 485-502. DOI: 10.1016/s0197-2456(01)00153-2.
- [16] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria[J]. *Stat Med*, 1989, 8(4): 431-440. DOI: 10.1002/sim.4780080407.
- [17] Glynn-Jones R, Mawdsley S, Pearce T, et al. Alternative clinical end points in rectal cancer--are we getting closer? [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(8): 1239-1248. DOI: 10.1093/annonc/mdl173.
- [18] 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.
- [19] Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34): 8688-8696. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1329.
- [20] Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome[J]. *Dis Colon Rectum*, 2004, 47(11): 1798-1807. DOI: 10.1007/s10350-004-0681-1.
- [21] Mace AG, Pai RK, Stocchi L, et al. American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists regression grade: a new prognostic factor in rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(1): 32-44. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000266.
- [22] Fokas E, Fietkau R, Hartmann A, et al. Neoadjuvant rectal score as individual-level surrogate for disease-free survival in rectal cancer in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1521-1527. DOI: 10.1093/annonc/mdy143.
- [23] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3223-3233. DOI: 10.1200/JCO.18.02309.
- [24] Naffouje SA, Manguso N, Imanirad I, et al. Neoadjuvant rectal score is prognostic for survival: a population-based propensity-matched analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 126(7): 1219-1231. DOI: 10.1002/jso.27020.
- [25] van der Valk M, Vuijk FA, Putter H, et al. Disqualification of neoadjuvant rectal score based on data of 6596 patients from the Netherlands Cancer Registry[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(2): e231-e236. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.01.001.
- [26] Lim YJ, Song C, Jeon SH, et al. Risk stratification using neoadjuvant rectal score in the era of neoadjuvant chemoradiotherapy: validation with long-term outcome data[J]. *Dis Colon Rectum*, 2021, 64(1): 60-70. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001777.