

# 直肠癌新辅助放化疗与手术间隔时间 对临床和肿瘤学结局的影响

杨建国, 陈清伟, 李金豆, 程 勇

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科, 重庆 400016)

**摘要:**目的 评估延长局部进展期中、低位直肠癌放疗后手术间隔时间至 70 天对短期临床结局及肿瘤学结局的影响。方法 新辅助放化疗局部进展期直肠癌患者, 根据放疗后与手术间隔时间分为短间隔组 (<70 天) 58 例和长间隔组 ( $\geq 70$  天) 65 例, 分析手术间隔时间与手术难度、术后并发症、病理完全缓解、无疾病生存期及总生存期的关系。结果 两组患者基本信息、新辅助放化疗前肿瘤临床特征比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。长间隔组手术时间高于短间隔组, 短间隔组中低位直肠癌保肛率 (62.07%) 高于长间隔组 (55.38%), 短间隔组吻合口瘘发生率 (2.78%) 低于长间隔组 (13.89%), 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。短间隔组降期率高于长间隔组 ( $P<0.05$ ); 长间隔组术后病理完全缓解率 (16.92%) 高于短间隔组 (15.52%), 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 多因素分析显示病理完全缓解与间隔时间无关。中位随访时间为 39 (6~84) 个月, 短间隔组 3 年无疾病进展期为 75.86%, 高于长间隔组的 66.20%, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。短间隔组 3 年总生存期为 86.20%, 高于长间隔组的 83.10%, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。结论 局部进展期直肠癌新辅助放化疗后延长手术间隔时间至 70 天会增加手术时间, 但对保肛率、病理完全缓解率、短期临床结局以及肿瘤学结局无明显影响。

**关键词:** 新辅助放化疗; 直肠癌; 病理完全缓解; 肿瘤学结局

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.10.024

文章编号: 1006-1959(2020)10-0090-06

## Effects of Neoadjuvant Radiochemotherapy and Operation Interval of Rectal Cancer on Clinical and Oncological Outcomes

YANG Jian-guo, CHEN Qing-wei, LI Jin-dou, CHENG Yong

(Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the effect of prolonging the interval between local and advanced rectal cancer surgery after radiotherapy to 70 d on short-term clinical outcomes and oncological outcomes. Methods Neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy patients with locally advanced rectal cancer were divided into short-interval group (<70 d) 58 cases and long-interval group ( $\geq 70$  d) 65 cases according to the interval between radiotherapy and surgery. The interval between surgery and difficulty of surgery and postoperative complications were analyzed. Syndrome, pathological complete remission, disease-free survival and overall survival. Results The basic information of the two groups of patients and the clinical characteristics of the tumor before neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy were compared, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The operation time of the long-interval group was higher than that of the short-interval group, the anus-preserving rate (62.07%) of middle and low rectal cancer in the short-interval group was higher than that of the long-interval group (55.38%), and the incidence of anastomotic leakage (2.78%) in the short-interval group was lower than that of the long-interval group (13.89%), but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The rate of decline in the short interval group was higher than that in the long interval group ( $P<0.05$ ); the pathological complete remission rate (16.92%) in the long interval group was higher than that in the short interval group (15.52%), but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ); multivariate analysis showed the complete remission of the pathology has nothing to do with the interval time. The median follow-up time was 39 (6 to 84) months. The 3-year period of disease-free progression in the short-interval group was 75.9%, which was higher than 66.20% in the long-interval group. The 3-year overall survival time of the short-interval group was 86.20%, longer than that of the long-interval group 83.10%, but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Conclusion Prolonged operation interval to 70 d after neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy for locally advanced rectal cancer will increase the operation time, but it has no significant effect on the rate of anus preservation, pathological complete remission rate, short-term clinical outcome and oncological outcome.

**Key words:** Neoadjuvant radiochemotherapy; Rectal cancer; Pathological complete remission; Oncological outcome

近年来结直肠癌 (colorectal cancer) 发病率逐年升高, 已经成为第 2 大导致死亡的癌症<sup>[1]</sup>。对于局部进展期直肠癌, 术前新辅助放化疗后再行 TME 手术已经成为标准治疗方案, 新辅助放化疗使得肿瘤局部得到有效控制, 使肿瘤退缩, 增加保肛率, 减少肿瘤局部复发, 与术后放化疗相比更能够改善患者预后<sup>[2-4]</sup>。然而, 放疗结束后与 TME 手术的时间间隔仍存在争议。有研究显示<sup>[5]</sup>, 间隔 6~8 周手术其肿瘤退

缩、降期、保肛率及病理完全缓解率均优于 2 周。此后末次放疗与手术时间间隔 6~8 周被认为是最合适的手术时间。近年来 NCCN 指南推荐直肠癌长程放疗后手术间隔时间从 4~6 周增加到现在的 5~12 周<sup>[6]</sup>, 可见适当延长手术间隔时间能够给局部进展期直肠癌患者带来更多的获益, 甚至对于放化疗后临床病理完全缓解的低位直肠癌患者免于手术。然而, 一些研究认为延长新辅助放化疗后手术间隔时间并不能增加肿瘤退缩及病理完全缓解率, 反而会增加术后并发症发生以及不良的肿瘤学预后, 甚至可能会增加肿瘤局部进展、远处转移风险, 错过最佳手术时间<sup>[7-9]</sup>。本研究通过分析新辅助放化疗后间隔

作者简介: 杨建国 (1994.1-), 男, 四川绵阳人, 硕士研究生, 主要从事结直肠肿瘤临床研究

通讯作者: 程勇 (1967.12-), 男, 重庆人, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事结直肠肿瘤临床研究

手术时间延长至 70 天,对短期临床结局、肿瘤退缩、病理完全缓解率以及术后肿瘤学结局的影响,旨在探索直肠癌新辅助放疗后合适的手术时间,为临床治疗提供理论参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月~2017 年 1 月重庆医科大学附属第一医院 2890 例直肠癌患者中的 157 例新辅助放化疗后行根治性手术切除的局部进展期(cT<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> 或 N<sup>+</sup>)直肠癌患者。完整收集术前、术后及随访相关资料。纳入标准:①年龄>18 岁;②病理诊断明确的直肠腺癌(包括粘液腺癌);③肿瘤无远处转移;④中位直肠癌(距离肛缘:5~10 cm)或者低位直肠癌(距离肛缘<5 cm)直肠癌;⑤长程放疗:45~50.4 Gy,分为 25~28 次,1.8~2.0 Gy/次;⑥有完整的手术及随访资料。排除标准:①其他病理类型直肠癌;②高位直肠癌(距离肛缘:5~10 cm);③短程放疗:25 Gy,分为 5 次,5 Gy/次;④资料不完善病例。最终纳入 123 例患者,根据放疗结束至手术的时间间隔分为短间隔组(<70 天)58 例,长间隔组(≥70 天)65 例。

## 1.2 方法

**1.2.1 新辅助放化疗前评估** 所有患者在新辅助放化疗前均进行肿瘤和体格检查评估,包括直肠指检查、血液生化检查、癌胚抗原(CEA)、糖链抗原(CA19-9)、纤维结肠镜检查以及组织病理检查。胸部、腹部、盆腔的计算机断层扫描(CT)排除肝、肺等远处器官转移。盆腔高分辨率磁共振成像(MRI)对直肠肿瘤浸润深度、局部淋巴结转移、距离肛缘距离、最大长径、环周切缘(CRM)以及壁外血管侵犯(EMVI)等。

**1.2.2 新辅助放化疗过程** 放疗为长程放疗,剂量为 45~50.4 Gy,分为 25~28 次,1.8~2.0 Gy/次,每周连续放疗 5 次,在 5 周半内完成。放疗的同时予以 825 mg/m<sup>2</sup> 的卡培他滨片(罗氏制药,药品批号 H20073023,规格:500 mg/片)2 次/d 口服。放疗结束后至手术期间,予标准的卡培他滨和注射用奥沙利铂(江苏恒瑞制药,药品批号 H20000337,规格:50 mg/支)方案化疗 2 周期。每周期包括第 1 天静脉注射奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>,卡培他滨片 1000 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天和第 14 天口服 2 次。

**1.2.3 术前评估** 术前行直肠指检、胸部、腹部、盆腔的增强(CT)排除远处器官转移;盆腔高分辨率磁共振成像(MRI)对直肠肿瘤局部再次评估,包括直肠肿瘤浸润深度、局部淋巴结转移、环周切缘(CRM)以及壁外血管侵犯(EMVI)以及 MRI-TRG 分级(Mandard 肿瘤退缩分级)。

**1.2.4 随访** 术后前 2 年内每 3~6 个月就诊 1 次,随访内容包括直肠指诊、血常规、肝肾功能检测和消化道癌谱检查(包括 CEA、CA19-9 及 AFP)水平检查。

每 6 个月进行 1 次胸部、腹部及盆腔增强计算机断层扫描(CT)检查。术后每 1~2 年进行 1 次结肠镜检查。3 年无病生存期(DFS)和总生存期(OS)被收集。无病生存期定义为手术日期和复发或转移日期之间的时间。总生存期定义为手术日期与死亡日期或最后随访之间的时间。

**1.3 评价指标** 比较两组基线资料[性别、年龄、CEA、CA19-9、体质指数(BMI)、肿瘤最大长径、肿瘤位置、肿瘤病理类型、肿瘤分化程度、ASA 分级、临床 T 分期、临床 N 分期、临床 TN 分期、磁共振环周切缘、磁共振壁外血管侵犯]、手术资料[手术时间、估计失血量、手术方法(开腹、腹腔镜、机器人)、手术术式以及预防性造口情况]、术后短期临床结局(住院时间、肛门排气时间、肛门排便时间、进食流质饮食时间、引流管拔出时间、30 天再入院、30 天再手术、30 天死亡率)、术后并发症、术后病理资料(T 分期、N 分期、淋巴检出数目、淋巴结转移数目以及肿瘤退缩情况)。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 21.0 软件完成统计分析,非参数数据用 M(Q<sub>25</sub>~Q<sub>75</sub>)表示,用  $\chi^2$  检验分类变量,秩和检验连续变量。应用 Logistic 分析影响病理完全缓解因素(CEA 水平、CA19-9 水平、临床 T 分期、放化疗前淋巴结阳性、磁共振 EMVI、肿瘤分化程度以及放疗后手术间隔时间)。逻辑回归分析中的数据以优势比、95%置信区间和 P 表示。Kaplan-Meier 估计用于分析 3 年无病生存期(DFS)和总生存期(OS),并绘制出生存曲线及无疾病生存期曲线。P<0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者基线资料比较** 123 例患者新辅助放化疗后行全系膜切除(TME)术,其中男性 81 例,女性 42 例;ASA 分级中 I~III 级分别为 13 例、98 例、12 例,无 IV 级患者;治疗前 CEA 水平正常 57 例,CA19-9 正常 36 例,短间隔组 CA19-9 异常多于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 分别为 65、58 例;N<sub>0</sub>、N<sub>1</sub> 及 N<sub>2</sub> 分别为 16、33 及 74;磁共振环周切缘阳性及壁外血管侵犯阳性分别为 100 例、73 例。肿瘤类型包括腺癌 97 例、粘液腺癌 26 例,中、高分癌 89 例。其中短间隔组年龄 55.5(27~77)岁,BMI 22.28(18.07~30.11),长间隔组年龄 60(18~79)岁,BMI 22.27(15.57~27.66),两组年龄、BMI 比较,差异无统计学意义(P>0.05),余指标比较见表 1。

**2.2 两组术前特征及术后短期结局比较** 所有患者行新辅助放化疗后至手术期间未出现远处转移。其中 72 例患者行直肠前切除术(LAR),51 例患者行腹会阴联合直肠切除术(APR)。短间隔组中、低位直肠癌保肛率为 62.07%(36/58)高于长间隔组的 55.38%(36/65),差异无统计学意义(P>0.05)。LAR 手术中行预防性回肠或者横结肠造口率为 79.17%

(57/72)。腹腔镜辅助手术占 91.87%，其余为机器人辅助手术 4 例，传统手术 5 例，腹腔镜中转开腹 1 例。住院期间总共 33 例出现术后并发症，其中吻合口瘘 6 例，其中短间隔组吻合口瘘发生率为 2.78%

(1/36)，低于长间隔组吻合口瘘发生率的 13.89%(5/36)，但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。7 例患者于出院后 30 天非计划再入院，1 例患者因吻合口瘘行急诊横结肠造口手术，无 30 天内死亡患者，见表 2。

表 1 局部进展期直肠癌新辅助治疗前患者基本信息及临床特征

项目	短间隔组 (n=58)	长间隔组 (n=65)	统计值	P	项目	短间隔组 (n=58)	长间隔组 (n=65)	统计值	P
性别			2.553	0.110 <sup>c</sup>	临床 N 分期			4.971	0.083 <sup>c</sup>
男	34	47			N <sub>0</sub>	7	9		
女	24	18			N <sub>1</sub>	21	12		
ASA 分级			0.176	0.920 <sup>c</sup>	N <sub>2</sub>	30	44		
I	6	7			临床 TN 分期			0.086	0.770 <sup>c</sup>
II	47	51			II	7	9		
III	5	7			III	51	56		
CEA (ng/L)			0.101	0.750 <sup>c</sup>	MRI 环周切缘			0.005	0.943 <sup>c</sup>
≥5	26	31			阴性	11	12		
<5	32	34			阳性	47	53		
CA19-9 (ng/L)			7.776	0.005 <sup>c</sup>	MRI 壁外血管侵犯			0.336	0.562 <sup>c</sup>
≥27	24	12			阴性	22	28		
<27	34	53			阳性	36	37		
肿瘤位置			1.795	0.180 <sup>c</sup>	肿瘤类型			1.000	0.317 <sup>c</sup>
低位	26	37			腺癌	48	49		
中位	32	28			粘液腺癌	10	16		
肿瘤最大直径(cm)	5(2-10)	5(3-10)	-0.284	0.776 <sup>m</sup>	肿瘤分化程度			0.000	0.990 <sup>c</sup>
临床 T 分期			0.016	0.899 <sup>c</sup>	中、高分化	42	47		
T <sub>3</sub>	31	34			低分化	16	18		
T <sub>4</sub>	27	31							

注：<sup>m</sup>：秩和检验；<sup>c</sup>： $\chi^2$  检验

表 2 新辅助放化疗后术中情况及术后短期结局

项目	短间隔组 (n=58)	长间隔组 (n=65)	统计值	P	项目	短间隔组 (n=58)	长间隔组 (n=65)	统计值	P
手术方式			0.564	0.453 <sup>c</sup>	引流管拔除 时间(d)	7(4-24)	7(4-32)	-0.468	0.64 <sup>m</sup>
LAR	36	36			术后住院时间(d)	9(5-38)	9(5-136)	-0.424	0.672 <sup>m</sup>
APR	22	29			术后并发症	14	19	0.405	0.525 <sup>c</sup>
手术类型			1.523	0.677 <sup>c</sup>	吻合口瘘	1	5	2.909	0.088 <sup>c</sup>
开放	3	2			腹腔感染	6	9	0.351	0.554 <sup>c</sup>
腹腔镜辅助	52	61			肠梗阻	4	4	0.028	0.868 <sup>c</sup>
机器人辅助	2	2			尿潴留	4	1	2.256	0.133 <sup>c</sup>
腹腔镜中转开放	1	0			心、肺并发症	3	2	0.345	0.557 <sup>c</sup>
预防性造瘘例数	29	28	0.084	0.772 <sup>c</sup>	直肠阴道瘘	1	2	0.236	0.627 <sup>c</sup>
手术时间(min)	238.5(115-480)	285(158-500)	-2.220	0.026 <sup>m</sup>	切口感染	3	8	1.916	0.166 <sup>c</sup>
术中失血量(ml)	100(10-600)	100(5-700)	-0.333	0.739 <sup>m</sup>	尿路感染	1	1	0.007	0.935 <sup>c</sup>
排气时间(d)	2(1-8)	2(1-14)	-0.479	0.632 <sup>m</sup>	下肢深静脉血栓	0	1	0.900	0.343 <sup>c</sup>
排便时间(d)	3(1-9)	3(1-15)	-0.172	0.863 <sup>m</sup>	30 天再入院例数	4	3	0.297	0.586 <sup>c</sup>
进流质时间(d)	3(1-15)	3(1-17)	-0.379	0.705 <sup>m</sup>	30 天内死亡例数	0	0		
术后第 3 天 引流量(ml)	35(0-350)	30(0-800)	-0.316	0.752 <sup>m</sup>	30 天再手术例数	1	0	1.130	0.288 <sup>c</sup>

注：<sup>m</sup>：秩和检验；<sup>c</sup>： $\chi^2$  检验

2.3 术后病理检查结果 术后病检中 T<sub>0</sub> 期有 21 例, 其中 20 例淋巴结均为阴性, 1 例淋巴结为阳性, 有 20 例达到病理完全缓解(PCR), 病理完全缓解率为 16.26%。77 例术后病理检查淋巴结无转移, 占总数 62.60%, 短间隔组 TN 分期降期率为 68.97%(40/58), 高于长间隔组的 50.77%(33/65), 差异有统计学意义 (P<0.05)。TRG 分级中 20 例达到完全缓解 (TRG0), 56 例达到部分缓解 (TRG1-2), 47 例无明显缓解 (TRG3)。Logistic 分析结果显示病理完全缓解与放疗前 CEA 水平、放疗前临床 T 分期、放疗前淋巴结阳性以及间隔时间无关, 与肿瘤分化程度及放疗前磁共振 EMVI(-) 有关, 见表 3、表 4。

2.4 肿瘤学结局 所有患者中有 76.42%(94/123) 行术后辅助化疗, 其中短间隔组 44 例, 长间隔组 50 (χ<sup>2</sup>=0.019, P=0.890)。短间隔组和长间隔组分别有 41、42 例予以奥沙利铂、卡培他滨联合化疗, 其余化疗方案 10 例, (χ<sup>2</sup>=3.754, P=0.289)。中位随访时间为 39(6-84) 月, 短间隔组中位随访时间 39(6-84) 个月, 长间隔组中位随访时间 38(15-73) 个月 (Z=-1.298, P=0.194)。3 年无疾病进展期在短间隔组为 75.86%, 长间隔组为 66.20%(χ<sup>2</sup>=1.053, P=0.305)。两组患者 3 年总生存期大致相同, 分别为 86.20%, 83.10% (χ<sup>2</sup>=0.169, P=0.681), 见图 1、图 2。

表 3 新辅助放化疗术后病理检查结果

项目	短间隔组 (n=58)	长间隔组 (n=65)	统计值	P	项目	短间隔组 (n=58)	长间隔组 (n=65)	统计值	P
ypT 分期			1.626	0.804 <sup>c</sup>	I	16	9		
T <sub>0</sub>	10	11			II	17	15		
T <sub>1</sub>	1	1			III	16	30		
T <sub>2</sub>	18	14			T 分期降期(ypT<cT)	35	34	0.804	0.370 <sup>c</sup>
T <sub>3</sub>	15	20			N 分期降期(ypN<cN)	41	43	0.291	0.589 <sup>c</sup>
T <sub>4</sub>	14	19			TN 分期降期(ypTN<cTN)	40	33	4.206	0.040 <sup>c</sup>
ypN 分期			4.586	0.101 <sup>c</sup>	肿瘤退缩分级(ypTRG)			0.435	0.933 <sup>c</sup>
N <sub>0</sub>	42	35			TRG0	9	11		
N <sub>1</sub>	10	20			TRG1	6	7		
N <sub>2</sub>	6	10			TRG2	22	21		
ypTN 分期			6.167	0.104 <sup>c</sup>	TRG3	21	26		
0	9	11			淋巴结检出数目(枚)	9.5(2-27)	8(2-30)	-0.828	0.068 <sup>m</sup>

注: <sup>m</sup>: 秩和检验; <sup>c</sup>: 卡方检验; yp: 新辅助治疗后病理分期

表 4 新辅助放化疗后病理完全缓解影响因素

因素	β	S.E	Wals	P	OR	95%CI
手术间隔时间	-0.115	0.520	0.049	0.824	0.891	0.321-2.471
放疗前 CEA 水平	0.221	0.542	0.166	0.683	1.247	0.431-3.607
放疗前临床 T 分期	-0.294	0.530	0.307	0.580	0.745	0.264-2.108
放疗前磁共振 EMVI(-)	1.096	0.544	4.064	0.044	2.993	1.031-8.692
肿瘤分化程度	-2.370	1.060	4.995	0.025	0.093	0.012-0.747
放疗前淋巴结阳性	0.324	0.723	0.201	0.654	1.382	0.335-5.700
常量	-1.751	0.574	9.317	0.002	0.174	/

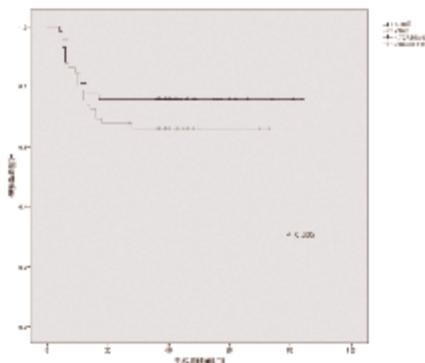


图 1 两组无病生存期的 Kaplan-Meier 曲线比较

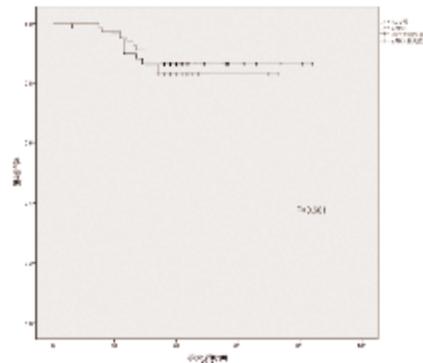


图 2 两组总生存期的 Kaplan-Meier 曲线比较

### 3 讨论

直肠癌新辅助放化疗后行标准的 TME 手术的间隔时间目前仍然存在较大的争议。多数研究认为适当延长手术时间间隔能够更好减少局部复发率,但延长具体时间仍没有确定。本研究将时间间隔延长至 70 d,分析了手术情况、术后并发症、病理检查结果及肿瘤学结局。

有研究显示,与手术间隔 7 周相比,新辅助放化疗后 11 周再行手术治疗会增加术后并发症,并且影响全系膜切除的系膜质量,增加了局部复发风险<sup>[7]</sup>。增加手术间隔时间能够使肿瘤进一步就退缩,可以使得患者获得充分的新辅助化疗时间,增加完全病理缓解可能<sup>[10-12]</sup>,但随着手术间隔时间的延长,放疗区域组织纤维化严重,导致手术难度增加,R<sub>0</sub>切除降低,增加手术及复发转移风险<sup>[13]</sup>,与间隔 6 周相比,间隔 11 周再手术治疗盆腔纤维化程度更高<sup>[14]</sup>。本研究发现延长手术间隔时间至 70 天后,手术时间明显增加,但术中出血量及术后并发症无差异。手术时间增加可能原因是盆腔纤维化增加导致解剖间隙分解不清,需要更多时间辨认正确的手术操作间隙,但是间隔时间延长是的局部盆腔及肠管水肿逐渐消退,更有利于肠道重建,减少术后并发症。

新辅助放化疗后随着间隔时间延长,进一步肿瘤退缩,肿瘤大小及距肛缘位置发生变化,可能增加中、低位直肠癌保肛率。但有研究认为保肛率与手术间隔时间并没有关系,延长手术至 60 d 后保肛率反而降低<sup>[15]</sup>。本研究中两组中低位直肠癌保肛率分别为 62.07%,55.38%,延长手术时间至 70 d 后并没有增加保肛率。肿瘤退缩与肿瘤细胞凋亡有关,达到一定时间后放疗后生物学效应减退,肿瘤细胞退缩减慢甚至停止,部分肿瘤随着时间延长再次进展,导致延长间隔时间反而降低保肛率。吻合口瘘是直肠前切术后严重的并发症。有研究观察到新辅助放化疗后手术间隔时间延长,吻合口瘘及盆腔脓肿发生风险增加增加<sup>[16]</sup>。本研究发现保肛手术中延长手术间隔>70 d,吻合口瘘发生率增加,但纳入的保肛患者中大多数进行预防性造口术,减少严重术后并发症发生,所以能够观察到的吻合口瘘相对减少。

后病理肿瘤退缩与肿瘤学结局相关。研究发现,射线破坏肿瘤细胞 DNA 诱导肿瘤细胞凋亡与时间密切相关,随着时间延长肿瘤退缩越好,但大约有 30% 肿瘤行合适的新辅助放化疗后肿瘤无退缩,甚至有 6% 患者出现肿瘤进展。新辅助放化疗后肿瘤退缩反应越差预示着不良的肿瘤学结局,病理完全缓解预示着良好的预后,肿瘤的局部复发、远处转移率降低,总生存期及无疾病进展期得到提高<sup>[17,18]</sup>。放化疗后延迟手术至 10~11 周,能够获得最高的病理

完全缓解率(18.0%),但超过 12 周行手术的患者肿瘤降期及病理完全缓解率反而降低,并有研究认为延长间隔时间是肿瘤完全缓解唯一影响因素<sup>[19,20]</sup>。适当延长手术时间间隔能获得更好的病理完全缓解率,但过度延长手术间隔时间反而会增加术后并发症发生,甚至出现等待期间肿瘤远处转移。本研究发现,短间隔组能够获得更好的肿瘤降期,但两组的病理完全缓解率无明显差异。多因素分析也显示肿瘤完全缓解与肿瘤分化程度及放化疗前磁共振 EMVI (-) 有关,与手术时间间隔无关,延长手术时间并不能增加病理完全缓解率。

有研究发现延长手术至 8 周以后,患者的 5 年总生存期及无疾病进展期均低于 8 周组<sup>[21]</sup>。但一项荟萃分析显示<6~8 周手术与>6~8 周手术的 5 年生存期及无疾病进展期无差异<sup>[22]</sup>。本研究中<70 天的 3 年总生存期及无疾病生存期优于长间隔组。原因可能是适当延长手术时间间隔,使得肿瘤退缩更好,为达到 R<sub>0</sub> 切除提供机会,从而减少局部复发及远处转移可能性,但过度延长间隔时间增加盆腔纤维化,使得肿瘤手术平面难以分清,增加手术难度,使得手术质量减退,手术难度,甚至不能完成标准的 TME 手术,增加了局部复发及远处转移的风险,甚至部分肿瘤出现进展,失去最佳手术时间,使得患者的总生存期及无疾病进展期降低。但最佳时间间隔仍然存在争议。

本研究存在一些局限性。首先,本研究是单中心回顾性研究,可能存在选择偏倚;虽然收集了大量的基础信息,但是仍可能存在信息偏倚。其次,结直肠癌患者术后复发转移多发生于术后前 3 年,本研究中近 3 年行新辅助放化疗的患者多,多数患者随访时间在 3 年左右,随访时间不充分。再次,术后并发症统计中,未按照 Clavien-Dindo 并发症进行分级,笼统的分析所有并发症。最后,术后辅助化疗、化疗方案及化疗次数均可能影响患者术后病理结果及肿瘤学结局,但本研究未对此进行分析。新辅助放化疗后准确的间隔时间,还需要大规模的前瞻性随机研究来确定,这可能为局部进展期直肠癌患者带来更好的肿瘤学结果。

综上所述,局部进展期直肠癌新辅助放化疗后延长手术间隔时间至 70 d 会明显增加手术时间,但对保肛率、病理完全缓解率、短期临床结局以及肿瘤学结局无影响。肿瘤分化程度以及放化疗前磁共振壁外血管侵犯是肿瘤病理完全缓解的独立危险因素。

#### 参考文献:

- [1]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin,

- 2018,68(6):394-424.
- [2]Sung SY,Jang HS,Kim SH,et al.Oncologic Outcome and Morbidity in the Elderly Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision:A Multi-institutional and Case-matched Control Study [J].Ann Surg,2019,269(1):108-113.
- [3]Li Y,Wang J,Ma X,et al.A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer[J].Int J Biol Sci,2016,12(8):1022-1031.
- [4]Huang MY, Lee HH, Tsai HL, et al. Comparison of efficacy and safety of preoperative Chemoradiotherapy in locally advanced upper and middle/lower rectal cancer [J].Radiat Oncol,2018,13(1):53.
- [5]Cotte E,Passot G,Decullier E,et al.Pathologic Response,When Increased by Longer Interval,Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer:17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial [J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2016,94(3):544-553.
- [6]Benson AB,Venook AP,AI-Hawary MM,et al.Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J].J Natl ComprCancNetw,2018,16(7):874-901.
- [7]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 Multi-center,Randomized,Controlled Trial (GRECCAR-6)[J].J Clin Oncol,2016,34(31):3773-3780.
- [8]Rombouts AJM,Hugen N,Elferink MAG,et al.Treatment Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer Patients:A Population-Based Study [J].Ann Surg Oncol,2016,23(11):3593-3601.
- [9]Zeng WG,Zhou ZX,Liang JW,et al.Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer on surgical and oncologic outcome [J].J Surg Oncol,2014,110(4):463-467.
- [10]Iskander O,Courtot L,Tabchouri N,et al.Complete Pathological Response Following Radiochemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer:Short and Long-term Outcome [J].Anticancer Res,2019,39(9):5105-5113.
- [11]Lorimer PD,Motz BM,Kirks RC,et al.Pathologic Complete Response Rates After Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: An Analysis of the National Cancer Database [J].Ann Surg Oncol,2017,24(8):2095-2103.
- [12]Maggiore L,Bretagnol F,Aslam MI,et al.Does pathologic response of rectal cancer influence postoperative morbidity after neoadjuvant radiochemotherapy and total mesorectalexcision[J].Surgery,2014,155(3):468-475.
- [13]Silva GD,Berho M,Wexner S,et al.Histologic Analysis of the Irradiated Anal Sphincter [J].Diseases of the Colon&Rectum,2003,46(11):1492-1497.
- [14]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.
- [15]Huntington CR,Boselli D,Symanowski J,et al.Optimal Timing of Surgical Resection After Radiation in Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma:An Analysis of the National Cancer Database[J].Ann Surg Oncol,2016,23(3):877-887.
- [16]van der Sluis FJ,Couwenberg AM,de Bock GH,et al.Population-based study of morbidity risk associated with pathological complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer[J].Br J Surg,2020,107(1):131-139.
- [17]Zeng WG,Zhou ZX,Liang JW,et al.Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer on surgical and oncologic outcome [J].J Surg Oncol,2014,110(4):463-467.
- [18]Mihmanli M,Kabul Gürbulak E,AkgünIE,et al.Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy improves prognosis of rectal cancer [J].World J Gastrointest Oncol,2016,8(9):695-706.
- [19]Sloothaak DA,Geijsen DE,van Leersum NJ,et al.Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer[J].Br J Surg,2013,100(7):933-939.
- [20]Karagkounis G,Thai L,Mace AG,et al.Prognostic Implications of Pathological Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Pathologic Stage III Rectal Cancer [J].Ann Surg,2019,269(6):1117-1123.
- [21]Sun Z,Adam MA,Kim J,et al.Optimal Timing to Surgery after Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer[J].J Am Coll Surg,2016,222(4):367-374.
- [22]Petrelli F,Sgroi G,Sarti E,et al.Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer:A Meta-analysis of Published Studies [J].Ann Surg,2016,263(3):458-464.

收稿日期:2020-03-02;修回日期:2020-03-25

编辑/肖婷婷