

·专题·

不同新辅助治疗方案联合根治性手术治疗直肠癌的效果

鲍丰羽^{1,2}, 高建军³, 李冰³, 张彬煜⁴, 王媛媛³, 姜嵩³, 孙燕飞³

(1.锦州医科大学中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院研究生培养基地,
辽宁 大连 116021;

2.锦州医科大学北部战区总医院研究生培养基地, 辽宁 沈阳 110045;

3.锦州医科大学中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院结直肠外科, 辽宁 大连 116021;

4.锦州医科大学中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院超声科, 辽宁 大连 116021)

摘要:目的 分析局部进展期中低位直肠癌实施长程同步放化疗与短程放疗联合根治性手术的疗效。方法 回顾性分析 2015 年 1 月~2017 年 6 月第九六七医院及北部战区总医院收治的 76 例局部进展期中低位直肠癌患者, 按新辅助治疗方案不同将其分为长程治疗组(35 例)和短程治疗组(41 例), 所有患者按指南要求在规定时间内接受根治性手术, 比较两组肿瘤病理降期及病理完全缓解情况、手术相关指标、术后并发症及生存清理。结果 长程治疗组 T 分期降期率、pCR 率高于短程治疗组(48.57% vs 24.39%)、(11.43% vs 0), 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组淋巴结转阴率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组手术方式、具体术式、保肛情况、手术时间、术中出血量、术后排气时间及术后住院时间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。长程治疗组吻合口出血、吻合口瘘、肠梗阻、切口感染、肺部感染发生率低于短程治疗组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。长程治疗组 1 年、2 年、3 年总生存率分别为 87.90%、71.90%、65.60%; 短程治疗组 1 年、2 年、3 年总生存率分别为 77.50%、59.50%、59.50%, 曲线分析显示, 两组肿瘤患者生存曲线分布比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 局部进展期中低位直肠癌行长程同步放化疗与短程放疗相比, 主要的优势表现在 T 分期降期、病理完全缓解, 且不会增加手术难度和术后并发症发生率。

关键词:长程同步放化疗、短程放疗、局部进展期中低位直肠癌

中图分类号: R735.3+7

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.02.001

文章编号: 1006-1959(2021)02-0001-04

Effect of Different Neoadjuvant Treatment Schemes Combined with Radical Surgery on Rectal Cancer

BAO Feng-yu^{1,2}, GAO Jian-jun³, LI Bing³, ZHANG Bin-yu⁴, WANG Yuan-yuan³, JIANG Song³, SUN Yan-fei³

(1.Postgraduate Training Base,the People's Liberation Army Joint Service Support Force No.967 Hospital,Jinzhou Medical University,
Dalian 116021,Liaoning,China;

2.Postgraduate Training Base,North Theater General Hospital,Jinzhou Medical University, Shenyang 110045,Liaoning,China;

3.Colorectal Surgery,the People's Liberation Army Joint Service Support Force No.967 Hospital Jinzhou Medical University,
Dalian 116021,Liaoning,China;

4.Ultrasonography Department,the People's Liberation Army Joint Service Support Force No.967 Hospital,
Jinzhou Medical University,Dalian 116021,Liaoning,China)

Abstract:Objective To analyze the curative effect of long-term concurrent radiotherapy and short-term radiotherapy combined with radical surgery for locally advanced mid-low rectal cancer.Methods A retrospective analysis of 76 patients with locally advanced middle and low rectal cancer admitted to No.967 Hospital and the North Theater General Hospital from January 2015 to June 2017.According to different neoadjuvant treatment plans, they were divided into long-term treatment group (35 cases) and short-term treatment group (41 cases). All patients received radical surgery within the specified time according to the guidelines. The two groups were compared with tumor pathological degradation and pathological completion.Relief, surgery-related indicators, postoperative complications and survival clearance.Results The T staging rate and pCR rate in the long-term treatment group were higher than those in the short-term treatment group (48.57% vs 24.39%) and (11.43% vs 0), the difference was statistically significant ($P<0.05$);There was no statistically significant difference in the rate of negative conversion of lymph nodes between the two groups ($P>0.05$).There was no statistically significant difference between the two groups of surgical methods, specific surgical procedures, anus preservation, surgical time, intraoperative blood loss, postoperative exhaust time and postoperative hospital stay ($P>0.05$).The incidence of anastomotic bleeding, anastomotic leakage, intestinal obstruction, incision infection, and lung infection in the long-term treatment group was lower than that in the short-term treatment group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$).The 1-year, 2-year, and 3-year overall survival rates in the long-term treatment group were 87.90%, 71.90%, and 65.60%, respectively; the 1-year, 2-year, and 3-year overall survival rates in the short-term treatment group were 77.50%, 59.50%, and 59.50%, respectively. Curve analysis showed that there was no statistically significant difference in the survival curve distribution between the two groups of tumor patients ($P>0.05$).Conclusion Compared with short-course radiotherapy for locally advanced middle and low rectal cancer, the main advantages of long-term concurrent radiotherapy and chemotherapy are that the T stage is downgraded, the pathology is completely relieved, and it does not increase the difficulty of surgery and the incidence of postoperative complications.

Key words: Long-term concurrent radiotherapy and chemotherapy;Short-term radiotherapy;Locally advanced mid-low rectal cancer

作者简介:鲍丰羽(1990.5-),男,辽宁鞍山人,硕士,住院医师,主要从事胃肠道肿瘤方面的研究

通讯作者:高建军(1963.6-),男,辽宁大连人,硕士,主任医师,教授,主要从事消化道肿瘤及普外科微创手术方面的研究

目前,术前新辅助治疗联合全直肠系膜切除术、术后辅助化疗已成为NCCN、ESMO及CSCO指南中推荐的进展期直肠癌标准治疗模式。经典的新辅助治疗方案有两种,分别是新辅助长程同步放化疗及新辅助短程放疗,但关于两种新辅助治疗方案在术前该如何选择尚无统一标准。本研究通过回顾性分析2015年1月~2017年6月我院收治的76例局部进展期中低位直肠癌患者临床资料,比较两种新辅助治疗的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2015年1月~2017年6月中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院结直肠外科及北部战区总医院普外科收治的76例局部进展期中低位直肠癌患者临床资料。依照所采取的

新辅助治疗方案不同将其分为长程治疗组(35例)和短程治疗组(41例)。两组性别、年龄、BMI、ASA分级、肿瘤下缘距肛缘距离、分化程度、cT分期、cTNM比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。纳入标准:①符合相关专家共识诊断及病理学标准^[1];②按要求完成新辅助治疗,根治性手术和术后辅助化疗;③由副主任医师以上职称医师按照全直肠系膜切除原则完成根治性手术,并清扫至第3站淋巴结(肠系膜下动脉根部淋巴结),手术切缘超过肿瘤下缘2.0cm。排除标准:①合并有其他恶性肿瘤者;②合并有心脑血管、器官功能衰竭等严重内脏器官病变者;③既往接受过直肠手术、放化疗等治疗者;④围术期死亡者。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署相关知情同意书。

表1 两组一般资料比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	ASA (I/II/III)	肿瘤下缘距肛缘距离 (≤5 cm/>5 cm)	BMI (kg/m ²)	分化程度 (高/中/低/未确定)	cT分期 (T ₃ /T ₄)	cTN (II/III)
长程治疗组	35	23/12	60.63±6.05	6/29/0	26/9	23.67±2.97	0/23/2/10	25/10	17/18
短程治疗组	41	25/16	65.24±9.14	5/35/1	29/12	23.08±2.93	1/31/3/6	34/7	24/17
统计值		$\chi^2=0.182$	$t=3.646$	$\chi^2=1.187$	$\chi^2=0.008$	$t=0.004$	$\chi^2=2.901$	$\chi^2=1.438$	$\chi^2=0.755$
<i>P</i>		0.669	0.067	0.552	0.930	0.951	0.430	0.231	0.385

1.2 方法 长程治疗组:放疗采用三维适形放疗或调强放疗,放疗剂量45~50.4 Gy/25~28次,单次剂量1.8~2.0 Gy,1次/d,5次/周,持续4.5~5.5周,同期使用5-FU为基础的化疗。短程治疗组:放疗相关技术同前,放疗剂量25 Gy/5次,单次剂量5 Gy,1次/d,连续5 d,不同期使用化疗药物。手术方案:完成新辅助治疗后、在拟行手术前,对患者新辅助治疗效果以及全身状况进行评估,长程治疗组患者在放化疗结束后6~8周进行手术;短程治疗组患者在放疗结束后1周内进行手术。操作规程统一并严格遵守肿瘤治疗原则,具体手术方式包括经腹会阴直肠癌根治术、直肠前切除术。

1.3 观察指标 根据美国癌症协会第8版直肠癌TNM分期标准对切除的肿瘤标本进行术后病理分期(y_pTN)评估,并与新辅助治疗前经直肠MRI或直肠内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)评估的临床分期(cTN)进行比较,T分期及TNM分期是否降期依据其期级别数目描述变化,N分期降期与否依据淋巴结阴性或阳性,并将直肠癌新辅助放化疗后手术切除标本(包括清扫淋巴结)中显微镜下肿瘤细胞完全消失,仅见纤维组织定义为病理完全缓解(pCR)。按以上标准判断新辅助治疗后肿瘤分期变化,比较两组肿瘤病理降期及病理完全缓解情况、保肛率、手术指标(包括手术时间、术中出血量等)、术后恢复情况(术后排气时间、术后住院时间)及术后并发症发生情况(吻合口瘘、吻合口出血、肠梗阻、

肺部感染、腹盆腔感染、切口感染)。随访1~3年,观察接受新辅助治疗的两组患者生存情况。

1.4 统计学方法 实验数据采用统计软件SPSS 23.0进行分析,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验或Fisher检验。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析;符合非正态分布以[M(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,组间比较采用非参数检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肿瘤病理降期及病理完全缓解情况比较 长程治疗组T分期降期率、pCR率高于短程治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。长程治疗组中18例新辅助治疗前临床分期为cNⅢ患者中,术后分期y_pN0者为8例;短程治疗组中17例新辅助治疗前临床分期为cNⅢ患者中术后分期y_pN0者为5例;长程治疗组淋巴结转阴率高于短程治疗组(44.44% vs 29.41%),差异无统计学意义($\chi^2=0.846$, $P=0.358$)。

表2 两组肿瘤病理降期及病理完全缓解情况比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	T分期降期率	病理完全缓解率
长程治疗组	35	17(48.57)	4(11.43)
短程治疗组	41	10(24.39)	0
统计值		$\chi^2=4.820$	$F=6.464$
<i>P</i>		0.028	0.041

2.2 两组手术相关指标比较 两组手术方式、具体术式、保肛情况、手术时间、术中出血量、术后排气时间

及术后住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.3 两组术后并发症比较 长程治疗组吻合口出血、

吻合口瘘、肠梗阻、切口感染、肺部感染发生率低于短程治疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表3 两组手术相关指标比较[n, M(P_{25} , P_{75})]

组别	n	手术方式		具体术式		保肛情况	手术时间(min)
		腹腔镜手术	开放手术	直肠前切除术	腹会阴联合切除术		
长程治疗组	35	27	8	20	15	20	213.43(160.00, 260.00)
短程治疗组	41	35	6	19	22	19	186.59(157.50, 210.00)
统计值		$\chi^2=0.391$		$\chi^2=0.502$		$\chi^2=0.502$	$Z=6.872$
P		0.532		0.478		0.478	0.066

组别	术中出血量(ml)	术后排气时间(d)	术后住院时间(d)
长程治疗组	209.71(100.00, 300.00)	3.46(3.00, 4.00)	15.86(12.00, 17.00)
短程治疗组	172.07(80.00, 262.50)	3.93(3.00, 5.00)	17.76(12.00, 20.00)
统计值	$Z=0.133$	$Z=5.120$	$Z=0.792$
P	0.231	0.158	0.281

表4 两组者术后并发症发生情况比较[n(%)]

组别	n	吻合口出血	吻合口瘘	肠梗阻	切口感染	肺部感染
长程治疗组	35	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	2(5.71)	2(5.71)
短程治疗组	41	1(2.44)	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	4(9.76)
χ^2		0.013	0.013	0.203	0.534	0.424
P		0.910	0.910	0.652	0.465	0.515

2.4 两组生存情况比较 截止2020年6月30日,共完成68例患者随访,随访率为89.5%(68/76)。有7例患者失访,长程治疗组3例,短程治疗组4例。长程治疗组1年、2年、3年总生存率分别为87.90%、71.90%、65.60%;短程治疗组1年、2年、3年总生存率分别为77.50%、59.50%、59.50%。生存曲线分析,两组肿瘤患者生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图1。

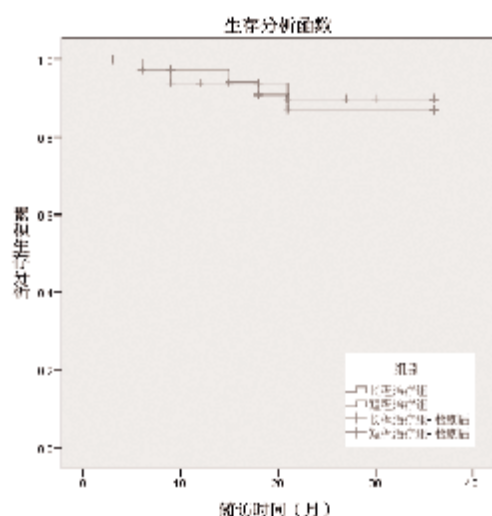


图1 两组生存曲线分析

3 讨论

2004年英国MRC CR07和德国CAO/ARO/AIO-94两个临床研究结果奠定了新辅助治疗在局部进展期中低位直肠癌治疗中的地位^[2,3]。目前公认的新

辅助治疗的临床以及生物学优势有:①能一定程度的减轻肿瘤的负荷,进而使肿瘤临床分期降低^[4,5],从而保证更高的手术切除率,使局部和术后复发率降低,减轻肿瘤负荷,还可以减少肿瘤与周围组织之间粘连,从而使手术中肿瘤传播几率降低^[6];②对于低位直肠恶性肿瘤,肿瘤的退缩和体积的缩小使肿瘤远离肛缘和齿状线,可能为保留肛门括约肌提供机会,进而提高患者生活质量^[6,7];③可以消除肿瘤周围卫星病灶及亚临床病灶、抑制手术切除残留病灶的刺激而导致的突变,并降低活性肿瘤细胞比例,降低在手术过程中肿瘤细胞脱落、播散、种植概率,减少局部复发,降低术后的转移率^[8-11];④术前肿瘤血供较好,乏氧细胞在肿瘤内比例较低,因此肿瘤保持着较高的放疗敏感性^[1];⑤相比术后而言,术前未坠入盆腔的小肠蠕动度较大,因此对新辅助治疗的不良反应较低。

本研究中长程治疗组及短程治疗组患者在接受新辅助治疗后的T分期降期率分别为48.57%和24.39%,长程治疗组有4例(11.43%)患者更是达到了病理完全缓解,可见新辅助治疗后患者可以获得较为显著的近期病理学疗效,且长程同步放化疗相对短程放疗在T分期降期和病理完全缓解率上有更好的治疗效果,同国外报道相似^[12,13],原因可能为:①同时应用放疗和化疗具有协同增效作用,能增加治疗的敏感性^[14];②尚未损伤的肿瘤滋养血管及周围淋巴管保证了肿瘤局部较高的化疗药物浓度;

③肿瘤反应因短程治疗组患者放疗后较短的间隔时间而表现不明显,尚未发生明显坏死、纤维化、萎缩,而长程治疗组患者放疗后较长的间隔时间使肿瘤反应明显,降期充分^[15,16];④两组放疗剂量的差别可能使高放疗剂量的长程治疗组患者表现出更好的放疗后肿瘤反应。此外,长程治疗组淋巴结转阴率稍高于短程治疗组(44.44% vs 29.41%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。目前对于周围淋巴结转移的判断尚没有一个最佳阈值来作为判断标准,因此,淋巴结降期情况的评估可能与实际存在一定偏差。此外,长程放疗组保肛率低于短程放疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$),考虑可能与研究样本量较小有关,后续研究需增加样本量进一步研究对比。两组手术时间、术中出血量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),考虑因为两组患者均选择了适宜的等待观察时间窗,长程同步放疗化的患者组织充血水肿在新辅助治疗结束后6~8周的等待观察中已逐渐减轻,组织放疗反应已趋于消退;而短程放疗患者在放疗后1周内组织充血水肿不明显,且尚未形成明显的组织纤维瘢痕,因此对手术影响不大。

另外,本研究中两组术后恢复情况(术后排气时间、术后住院时间)、术后并发症发生率(包括吻合口瘘、吻合口出血、肠梗阻、肺部感染、腹盆腔感染、切口感染等)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),原因可能为:①接受新辅助治疗的患者出现的任何不良反应在医务人员严密监控下得到了及时处理;②充分的术前准备,严格的无菌操作原则保证了手术的成功率;③将直肠残端与未受放疗影响的乙状结肠吻合,对低位吻合、肠管水肿的患者行预防性末端回肠造瘘,降低了吻合口瘘的风险;④外科医生手术技术的精进及手术相关器械的改进使得影响手术的因素作用逐渐变小,因此降低了术后并发症发生几率。两组生存曲线分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示术前新辅助治疗后无病生存率随着肿瘤退缩程度的提高获益增多,且远处转移率均呈现明显降低趋势。

综上所述,局部进展期中低位直肠癌行长程同步放化疗与短程放疗相比,主要的优势表现在T分期降期、病理完全缓解,且不会增加手术难度和术后并发症发生率。本研究尚存在一些不足:①样本量小,数据具有一定的片面性,需要在后续研究中不断收集病例数加以完善;②随访时间较短,需要在后续研究中继续加强随访并保证随访质量以对两种新辅助治疗方案的远期疗效加以对比观察。

参考文献:

- [1]彭俊杰,朱骥,刘方奇,等.中国局部进展期直肠癌诊疗专家共识[J].中国癌症杂志,2017,27(1):41-80.
- [2]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.
- [3]Park JH,Yoon SM,Yu CS,et al.Randomized phase3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer [J].Cancer, 2011,117(16):3703-3712.
- [4]高卫峰,李会晨.直肠癌新辅助放化疗临床效果的评估[J].中国肿瘤临床,2015(6):360-362.
- [5]李文亮,殷亮,许宁.局部进展期直肠癌新辅助治疗决策:结合 NCCN 和 ESMO 指南的分析[J].中国普外基础与临床杂志,2018,25(11):1294-1298.
- [6]张洪印.术前放化疗在局部晚期结直肠癌患者中的应用及敏感性预测研究进展[J].中国普通外科杂志,2017,26(3):380-385.
- [7]冯鹏才,杨金煜,唐明杰.进展期中低位直肠癌新辅助放化疗后肿瘤部位及手术方式对患者预后的影响[J].中国普通外科杂志,2015(6):895-898.
- [8]Gollins S,Sebagmontefiore D.Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer [J].Clinical Oncology, 2015,28(2):146-151.
- [9]Benson AB,Venook AP,AI-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.
- [10]Yano T,Nakahara M,Okuda H,et al.Gastrointestinal stromal tumor of the rectum resected by transanal total mesorectal excision after neoadjuvant imatinib treatment:A case report[J].Asian J Endosc Surg,2020,13(4):574-577.
- [11]李宝,潘晓飞,张干.腹腔镜下 Dixon 与 Miles 手术治疗Ⅲ期低位直肠癌的远期疗效比较及影响因素[J].中国现代普通外科进展,2019,22(2):135-137.
- [12]Ishihara S,Yasuda K,Nagawa H,et al.Prognostic significance of response to preoperative radiotherapy,lymph node metastasis, and CEA level in patients undergoing total mesorectal excision of rectal cancer [J].International Journal of Colorectal Disease, 2010,25(12):1417-1425.
- [13]Chapman BC,Goodman K,Hosokawa P,et al.Improved survival in rectal cancer patients who are treated with long-course versus short-course neoadjuvant radiotherapy:A propensity-matched analysis of the NCDB [J].J Surg Oncol,2019,119(4): 518-531.
- [14]林培煜.直肠癌新辅助治疗疗效研究进展[J].结直肠肛门外科,2015,21(3):225-228.
- [15]王心宇,李尚林,崔国平.低位局部进展期直肠癌治疗中新辅助同步放化疗联合 TME 术的价值探究 [J].医学信息, 2015,28(31):35-36.
- [16]张卫,朱晓明.直肠癌新辅助治疗后手术方式的选择[J].中国普外基础与临床杂志,2018,25(11):1286-1289.

收稿日期:2020-11-08;修回日期:2020-11-21

编辑/王海静