

· 综 述 ·

局部进展期直肠癌新辅助化疗的研究进展

王康¹, 张月², 韩振国^{1*}

(¹ 山西医科大学附属白求恩医院普通外科, 太原 030000; ² 西安市第九医院重症医学科, 西安 710054)

【摘 要】 直肠癌发病率和死亡率在我国居高不下, 术前新辅助同步放化疗和全直肠系膜切除术的标准化治疗方案已大大降低了直肠癌局部复发的风险, 但未能提高总生存率(OS)。目前已有研究表明放射治疗对肛门功能、排尿功能和性功能产生影响, 为尽量减少与治疗有关的毒性并改善 OS, 摒弃放疗的单纯新辅助化疗再手术可能是另一种更佳的选择。本文旨在阐明新辅助化疗在局部进展期直肠癌的研究现状和可行性分析。

【关键词】 直肠癌; 新辅助化疗; 研究进展

【中图分类号】 R735.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.07.115

Research progress in neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer

WANG Kang¹, ZHANG Yue², HAN Zhen-Guo^{1*}

(¹Department of General Surgery, Shanxi Bethune Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China;

²Department of Intensive Care Unit, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China)

【Abstract】 The incidence and mortality of rectal cancer remain high in China. Standardized preoperative regimen of neoadjuvant chemoradiotherapy and total mesorectal excision has significantly reduced the risk of local recurrence of rectal cancer, but has not improved overall survival(OS). At present, radiotherapy has been shown to affect anal function, urination function, and sexual function. To minimize treatment-related toxicity and improve OS, reoperation with neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy may be a better option. This review aimed to clarify the research status and feasibility of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer.

【Key words】 rectal cancer; neoadjuvant chemotherapy; research progress

This work was supported by Shanxi Province 136 Revitalization Medical Project(2019XY013).

Corresponding author: HAN Zhen-Guo, E-mail: ditv484qian@163.com

结直肠癌占全球所有癌症患者的10%, 分别是男性和女性的第三和第二常见癌症^[1]。在我国, 结直肠癌是癌症相关死亡的第二大原因^[2]。局部进展期直肠癌(T3~T4或任何有N+的T)最初采用新辅助的短程放疗(short-course radiotherapy, SCRT)或长程放化疗(chemoradiation, CRT), 然后进行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME), 以获得可接受的局部复发(local recurrence, LR)。尽管LR有了显著改善, 但由于远处转移和放射治疗相关的毒性, 并没有获得生存益处^[3,4], 并且可能对生活质量产生负面影响^[5-9]。为避免CRT的急性和长期毒性, 同时进行微转移的早期治疗, 单纯新辅助化疗后再手术可能是另一种选择。本文描述了直肠癌摒弃

放疗而进行全身化疗的理由和潜在优势并回顾了有关单纯新辅助化疗的现有证据。

1 直肠癌术前放疗的局限性

直肠癌同步CRT可使LR明显降低, 但是术前放疗不仅增加急性副作用和术后并发症^[4], 还可导致长期毒性反应, 性功能、膀胱功能及排便功能都会受到明显的影响, 而且已有大型随机试验研究表明SCRT的长期毒性。荷兰的一项试验将患者随机分为SCRT再手术(放疗)组和单纯手术组, 结果显示, 放疗组患者排便频率增加, 大便失禁和肛门出血的发生率明显增加^[3]。虽然直肠癌术前SCRT可提高局部控制率, 但是接受放射治疗的患者因肠梗阻、腹

收稿日期: 2020-07-21; 接受日期: 2020-08-24

基金项目: 山西省136兴医工程项目(2019XY013)

通信作者: 韩振国, E-mail: ditv484qian@163.com

痛和恶心等长期肠道功能障碍入院的可能性增加^[7]。Loos 等^[10]对 6 548 例患者的 25 项研究的 meta 分析也证实了放疗与肛门功能的长期损害之间的关联。

性功能障碍也是一个主要问题^[11],放疗会引起性功能减退^[4],并增加罹患第二肿瘤的风险^[12]。正如上述荷兰研究小组的研究,放疗对男性($P=0.004$)和女性($P<0.001$)的性功能均有负面影响,受照射的男性射精障碍更多($P=0.002$),勃起功能随时间的推移而恶化($P<0.001$)^[4]。

这些试验与 SCRT 有关,SCRT 通常用于复发风险较低、预后较好的肿瘤患者,因此,远期副作用的可接受性较低,使用更大剂量的放射治疗将增加远期副作用的风险^[12]。考虑到总生存率(overall survival, OS)并未显著提高,放疗毒性的长期不良影响^[13,14],以及预期寿命的逐步增加,在可治愈患者治疗时,医师应考虑可能因放疗而引起的其他疾病。因此,越来越多的人开始进行直肠癌单纯新辅助化疗的研究。

2 新辅助化疗在直肠癌中的研究进展

2.1 直肠癌新辅助化疗的理论基础

直肠无腹膜包裹且与盆腔器官间的空间较小,解剖结构和位置特殊,其术后肿瘤复发是局部进展期直肠癌治疗失败的主要原因^[15,16],术后 5 年生存率仍波动于 50%左右^[17]。复发患者常出现肿瘤相关的症状,包括疼痛、感染、输尿管梗阻、瘘管、神经功能障碍等并发症^[18,19]。随着 CRT 和 TME 在临床的广泛应用,局部进展期直肠癌的治疗模式发生了实质性变化。2004 年德国 AIO-94 研究结果表明,CRT 能提高直肠癌患者保肛率和降低 LR^[20]。近年来,美国国立综合癌症网络指南推荐基于氟尿嘧啶为基础增敏的新辅助 CRT 方案为局部进展期直肠癌的标准治疗方式,其在肿瘤降期、增加手术 R0 切除率、减少 LR 等方面取得了明显效果^[21],但与单纯 TME 比较,术前 CRT 显著增加了肠道功能障碍和男性性功能障碍的发生,多为放疗引起的并发症,且多为不可逆性,并且对于低位保肛患者,放疗后吻合口瘘发生率明显增高。由于 CRT 的毒性和患者依从性使全身化疗不足,约 50% 患者不能按时完成围手术期辅助治疗,20%~30% 患者发生远处转移^[22]。此外,氟尿嘧啶的单药治疗已被证明可将 II 期和 III 期患者的无疾病生存期(disease-free survival, DFS)和 OS 分别提高 35% 和 22%^[23]。可见术前 CRT 的单一治疗模式并非所有患者的最佳选择,如何减少

直肠癌患者远处转移是目前临床研究的热点、难点之一,因此,临床研究中关于直肠癌新辅助化疗越来越受到重视。

2.2 直肠癌新辅助化疗的治疗优势及临床价值

到目前为止,新辅助化疗的概念在可切除的直肠癌中尚未得到广泛认可,一方面是因为疾病进展的理论风险,另一方面是由于不准确的临床分期导致过度治疗低风险患者。然而,使用新辅助化疗具有如下潜在优势。(1)缩小肿瘤,降低分期,提高保肛率,降低 LR 和远处转移率。化疗是一种全身治疗,术前新辅助化疗可以不同程度地降低肿瘤负荷,降低临床分期,提高 R0 切除率和保肛率,降低 LR。控制和消除微转移灶,有助于减少肿瘤播散,继而降低远处转移率。(2)改善依从性,避免与盆腔放疗相关的长期并发症。放疗后患者不能耐受足够剂量的辅助化疗,因此依从性低。已有研究数据表明术前新辅助化疗可提高部分患者全身化疗的依从性,减少放疗毒性,有利于进一步改善患者 OS^[24]。(3)明确肿瘤对化疗药物的敏感性,了解肿瘤生物学特征。对化疗敏感的患者能够避免放疗的不良反应,降低治疗费用;对化疗不敏感的患者有助于及时调整治疗方案,进一步给予放疗,以期最大限度提高患者生活质量。对新辅助化疗的疗效进行及时评价,对于临床后续治疗决策的选择及预后评价至关重要。

2.3 直肠癌新辅助化疗的研究现状

最早研究直肠癌单纯新辅助化疗的是美国纽约的 Sloan-Kettering 研究所,该研究用 FOLFOX(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)+贝伐单抗化疗 3 个月后手术,所有患者均达到 R0 切除,其中 25% 的患者病理完全缓解,随访 4 年均未出现 LR。基于以上研究,他们开展了另一项研究 PROSPECT^[25],旨在比较新辅助 FOLFOX 化疗联合或不联合放疗的疗效。这项研究将证实新辅助 FOLFOX 化疗基础上选择性使用 CRT 是否可以安全替代标准 CRT 方案,而不影响手术 R0 切除、实现局部控制并延长 DFS。在英国一项多中心研究(BACCHUS)中,采用贝伐单抗联合 FOLFOX 或 FOLFOXIRI 化疗方案用于直肠癌术前新辅助治疗^[26],评估采取加强性全身化疗在 TME 前的可行性和安全性。Gunderson 等^[27]综合了多个北美直肠癌辅助治疗 III 期临床试验的结果,发现若中危患者(T1/2N1 或 T3N0)行 TME 且切缘阴性,可能无需进行常规辅助放疗。另一项 meta 分析尝试分析不同治疗模式对结局的影响,该分析汇总了 5 个北美直肠癌 III 期临床试验,共纳入了

3791例患者。结果表明对于中危(T1/2N1和T3N0)患者,除了术后化疗以外,联合放疗并不延长DFS或OS。该研究表明了LR风险存在异质性,为患者个体化治疗提供了重要依据^[28]。西班牙一项研究招募了27例接受新辅助化疗的患者,术前进行6~8周期的奥沙利铂和氟尿嘧啶化疗,27例(100%)患者进行了R0切除术,未观察到周围边缘受累,4例(14.8%)患者达到病理完全缓解,5年OS和DFS分别为85.0%和84.7%^[29]。此外,我国中山大学第六附属医院汪建平教授也进行了类似研究(FOWARC),最新研究表明,相比5-氟尿嘧啶新辅助化疗联合放疗,FOLFOX联合或不联合放疗对于局部进展期直肠癌的DFS并不能显著改善,但FOLFOX单独疗法和5-氟尿嘧啶联合放疗具有相似的LR、3年DFS及OS^[30]。对于大部分直肠癌患者,可考虑先采用单纯化疗的治疗方案,再根据化疗的效果考虑是否追加放疗。

3 讨论

新辅助放化疗后TME是目前局部进展期直肠癌推荐的治疗方案,但这一方案也许不是最佳选择,对部分化疗敏感的患者行新辅助化疗可能成为一种趋势,有愈来愈多的研究证据支持术前单纯新辅助化疗,相信不久的将来新辅助化疗会成为一项标准治疗方案。具体化疗模式的选择需要个体化制定,兼顾治疗效果、毒性,以期最大程度提高疗效,在提高患者OS的同时降低治疗相关毒副反应,这对于患者肛门功能与生殖功能的保护、生活质量的保障等都具有十分重要的意义。

【参考文献】

- [1] McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2): 418-419. DOI: 10.3945/an.116.012211.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [3] Abdel-Rahman O, Kumar A, Kennecke HF, et al. Impact of duration of neoadjuvant radiation on rectal cancer survival: a real world multi-center retrospective cohort study[J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(1): e21-e28. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.06.003.
- [4] Margalit O, Mamtani R, Lawrence YR, et al. Locally advanced rectal adenocarcinoma: are preoperative short and long course radiotherapy truly equivalent? [J]. Mol Clin Oncol, 2019, 10(5): 555-559. DOI: 10.3892/mco.2019.1825.
- [5] Wang L, Wang XD, Lo A, et al. Effects of radiation and surgery on function and quality of life (QOL) in rectal cancer patients[J].

- Am J Surg, 2018, 215(5): 863-866. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.01.014.
- [6] Downing A, Glaser AW, Finan PJ, et al. Functional outcomes and health-related quality of life after curative treatment for rectal cancer: a population-level study in England [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 103(5): 1132-1142. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.005.
- [7] Arias F, Eito C, Asín G, et al. Fecal incontinence and radiation dose on anal sphincter in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with preoperative chemoradiotherapy: a retrospective, single-institutional study [J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(8): 969-975. DOI: 10.1007/s12094-017-1627-0.
- [8] Rombouts AJM, Hugen N, Elferink MAG, et al. Incidence of second tumors after treatment with or without radiation for rectal cancer [J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 535-540. DOI: 10.1093/annonc/mdw661.
- [9] Wang FL, Fan WH, Peng JH, et al. Total mesorectal excision with or without preoperative chemoradiotherapy for resectable mid/low rectal cancer: a long-term analysis of a prospective, single-center, randomized trial [J]. Cancer Commun (Lond), 2018, 38(1): 73. DOI: 10.1186/s40880-018-0342-8.
- [10] Loos M, Quentmeier P, Schuster T, et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(6): 1816-1828. DOI: 10.1245/s10434-012-2827-z.
- [11] Røjvall AS, Buchli C, Bottai M, et al. Effect of radiotherapy for rectal cancer on female sexual function: a prospective cohort study [J]. Br J Surg, 2020, 107(5): 525-536. DOI: 10.1002/bjs.11373.
- [12] Martling A, Smedby KE, Birgisson H, et al. Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer [J]. Br J Surg, 2017, 104(3): 278-287. DOI: 10.1002/bjs.10327.
- [13] Fernández-Martínez D, Rodríguez-Infante A, Otero-Díez JL, et al. Is my life going to change? — a review of quality of life after rectal resection [J]. J Gastrointest Oncol, 2020, 11(1): 91-101. DOI: 10.21037/jgo.2019.10.03.
- [14] Koëter T, Bonhof CS, Schoormans D, et al. Long-term outcomes after surgery involving the pelvic floor in rectal cancer: physical activity, quality of life, and health status [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(4): 808-817. DOI: 10.1007/s11605-018-4014-4.
- [15] Jin F, Luo HL, Zhou J, et al. Dose-time fractionation schedules of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920907537. DOI: 10.1177/1758835920907537.
- [16] Zhan TC, Zhang DK, Gu J, et al. Surgical complications after different therapeutic approaches for locally advanced rectal cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11(5): 393-403. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i5.393.
- [17] Sineshaw HM, Jemal A, Thomas CR Jr, et al. Changes in treatment patterns for patients with locally advanced rectal cancer in the United States over the past decade: an analysis from the National Cancer Data Base [J]. Cancer, 2016, 122(13): 1996-2003.

- DOI: 10.1002/cncr.29993.
- [18] Lee DJ, Sagar PM, Sadadcharam G, *et al.* Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: how far have we come? [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(23):4170-4180. DOI: 10.3748/wjg.v23.i23.4170.
- [19] Kok END, van Veen R, Groen HC, *et al.* Association of image-guided navigation with complete resection rate in patients with locally advanced primary and recurrent rectal cancer: a nonrandomized controlled trial[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(7): e208522. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8522.
- [20] Tural D, Selcukbiricik F, Yıldız Ö, *et al.* Preoperative *versus* postoperative chemoradiotherapy in stage T3,N0 rectal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2014, 19(5): 889-896. DOI: 10.1007/s10147-013-0636-4.
- [21] Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, *et al.* Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 2012(3): CD004078. DOI: 10.1002/14651858.CD004078.pub2.
- [22] Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, *et al.* Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status[J]. Chemother Res Pract, 2011, 2011:839742. DOI: 10.1155/2011/839742.
- [23] O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, *et al.* Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(18): 1927-1934. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753.
- [24] Nasrolahi H, Mirzaei S, Mohammadianpanah M, *et al.* Efficacy and feasibility of adding induction chemotherapy to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a phase II clinical trial[J]. Ann Coloproctol, 2019, 35(5): 242-248. DOI: 10.3393/ac.2018.09.06.
- [25] Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6):513-518. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7904.
- [26] Glynne-Jones R, Hava N, Goh V, *et al.* Bevacizumab and Combination Chemotherapy in rectal cancer Until Surgery (BACCHUS): a phase II, multicentre, open-label, randomised study of neoadjuvant chemotherapy alone in patients with high-risk cancer of the rectum[J]. BMC Cancer, 2015, 15:764. DOI: 10.1186/s12885-015-1764-1.
- [27] Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, *et al.* Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(2): 386-396. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)02945-0.
- [28] Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, *et al.* Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(10): 1785-1796. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.173.
- [29] Cienfuegos JA, Rodríguez J, Baixauli J, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. Oncologic outcomes [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2020, 112(1): 16-22. DOI: 10.17235/reed.2019.6454/2019.
- [30] Deng YH, 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.

(编辑: 郑真真)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlnldqg@mode301.cn