

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



李文亮, 殷亮, 许宁

昆明医科大学第一附属医院肿瘤科 (昆明 650032)

结直肠癌是目前发病率第 3 位的肿瘤, 而直肠癌在结直肠癌中占近 1/4, 美国每年的发病人数接近 4 万^[1], 而中国的发病人数近年来也逐年上升, 接近 10 万人/年。在直肠癌中有一类被公认为治疗上存在较高局部复发率和更迫切需要多学科协作 (MDT) 联合诊疗的特殊类型直肠癌即局部进展期直肠癌。目前对于局部进展期直肠癌被广泛较为接受的定义为肿瘤浸润肠壁全层及以上、伴或不伴系膜内淋巴结转移 (T₃、T₄ 期或淋巴结阳性)。局部进展期直肠癌的治疗效果在过去 30 多年有了巨大的改善, 局部复发率从 20 世纪 70 年代末的接近 45%^[2]到结合新辅助放化疗同期治疗及全直肠系膜切除术 (TME) 后降到 5%~8%^[3]。目前被广大消化道肿瘤医生广为接受的肠癌治疗指南包括了美国的 NCCN 指南和欧洲的 ESMO 指南, 它们对于局部进展期直肠癌治疗的观点有大同存小异, 如何理解这两个指南中的“小异”以及如何从这两个指南的发展趋势中去思考局部进展期直肠癌治疗风向的改变, 笔者将作一抛砖引玉的探讨。

1 新辅助放化疗同期治疗

1.1 新辅助治疗的效果及新辅助放化疗同期治疗

1.1.1 新辅助治疗的效果 对于局部进展期直肠癌的管理, 最早的策略是采取 TME 后追加辅助放疗或放化疗同期治疗, 但是由于手术并发症、肿瘤切除后依从性下降等因素, 导致辅助治疗完整性无法保证, 从而影响其预后。因此, 很多临床研究旨在探究在疾病控制方面术前辅助治疗即新辅助治疗能否达到相较于术后辅助治疗相同的效果。一项来自德国的 CAO/ARO/AIO-94 研究将收录的超过 800 例患者随机分为新辅助放化疗组 (5 040 cGy, 28 次, 联合 5-氟尿嘧啶) 或术后辅助放化疗组

(5 580 cGy, 31 次, 联合 5-氟尿嘧啶)^[4], 经过长时间随访, 与术后辅助放化疗组比较, 新辅助放化疗组的局部复发率更低 (7.1% 比 10.1%, $P=0.048$), 对于总生存率 (59.6% 比 59.9%, $P=0.85$) 和远处转移率 (29.8% 比 29.6%, $P=0.9$) 2 组间比较差异无统计学意义^[5]; 新辅助放化疗组发生急性 (3 或 4 级) 毒副反应 (27% 比 40%, $P=0.001$) 和迟发性 (3 或 4 级) 毒副反应 (14% 比 24%, $P=0.01$) 更低, 且有 9% 病例术后证实为病理完全缓解^[4]。结果提示, 新辅助放化疗能够显著改善局部进展期直肠癌患者的预后^[6-7]。

1.1.2 新辅助放化疗同期治疗 EORTC 22921 和 FFCD 9203 研究^[8-11]对比 T₃、T₄ 期直肠癌患者进行新辅助放化疗同期治疗或新辅助放疗, 3 年局部控制率 (92.3% 比 84.7%, $P<0.000 1$) 和病理完全缓解率 (11.2% 比 3.7%, $P<0.000 1$) 在新辅助放化疗同期治疗患者中显著提高, 但是 5 年总生存率 (66.3% 比 65.9%, $P=0.66$) 或 3 年无瘤生存率 (71.3% 比 70.7%, $P=0.5$) 在两种方案间比较差异无统计学意义。

于是, NCCN 指南和 ESMO 指南基于确立放化同期治疗地位的 CAO/ARO/AIO-94 等临床研究的结果 (表 1) 作出如下建议: 对于局部进展期直肠癌采用新辅助放化疗同期治疗, 治疗后 5~12 周时进行 TME, 术后给予辅助化疗^[12]。

1.2 短程放疗与长程放疗以及放疗与手术间歇期

1.2.1 短程放疗与长程放疗 瑞典的直肠癌研究^[13]对比了在 TME 前 1 周采用短程放疗 (5 Gy×5) 以及单纯手术间的差异, 经过长期随访, 短程放疗后手术较单纯手术提高了总生存率 (38% 比 30%, $P=0.008$), 降低了局部复发率 (9% 比 26%, $P<0.001$)。有研究^[14]对比长程放疗后联合 TME 和

表 1 局部进展期直肠癌新辅助放疗的部分临床研究结果 (%)

临床研究采用的治疗策略	LR	DFS	OS	pCR
CAO/ARO/AIO-94 ^[4-5]				
新辅助放疗/5-FU 后手术	7.1*	68	60	9
术后放疗/5-FU 后手术	10.1	68	60	NA
EORTC 22921/FFCD 9203 ^[8-11]				
新辅助放疗后手术	15	61	66	3.7
新辅助放疗/5-FU 后手术	8*	64	66	11.2*
Dutch TME ^[14]				
新辅助短程放疗后 TME	5*	NR	48	NR
单独 TME	11	NR	49	NR
Bujko 等 ^[15]				
长程放疗/5-FU 后 TME	14.2	55.6	66.2	16.1*
短程放疗后 TME	9	58.4	67.2	0.7
TROG01.04 ^[16]				
短程放疗后手术	7.5	NR	74	1
长程放疗/5-FU 后手术	4.4	NR	70	15*

LR: 局部复发率; DFS: 无瘤生存率; OS: 总生存率; pCR: 病理完全缓解率。5-FU: 5-氟尿嘧啶。NR: 无报道; NA: 不合适。*: $P < 0.05$

短程放疗后联合 TME 术后发现, 10 年局部复发率在短程放疗后联合 TME 后较高 (5% 比 11%, $P < 0.0001$), 10 年总生存率并无差异 (48% 比 49%, $P = 0.86$); 由于 I、II 期患者并不能从术前放疗中获益, 所以短程放疗仅适用于 III 期、环周切缘阴性患者, 能够提高总生存率 (50% 比 40%, $P = 0.032$)。Bujko 等^[17]随机分配大于 300 例的患者, 采用长程放疗联合 5-氟尿嘧啶 4~6 周后手术或短程放疗 1 周后手术, 随访 4 年, 在局部复发率 (14.2% 比 9%, $P = 0.17$)、总生存率 (66.2% 比 67.2%, $P = 0.96$) 及无瘤生存率 (55.6% 比 58.4%, $P = 0.82$) 方面二者间比较差异无统计学意义。有文献^[15]报道, 单从病理完全缓解方面, 长程放疗组明显优于短程放疗组 (0.7% 比 16.1%, $P < 0.001$); 从病理学方面看, 2 组在手术保肛率方面比较差异无统计学意义 (61.2% 比 58%, $P = 0.57$)。TROG 01.04 临床研究^[16]同样将 T₃ 期直肠癌患者随机分为长程放化疗同期治疗组和短程放疗组, 在局部复发、总生存率或无瘤生存率方面 2 组间比较差异无统计学意义, 并且短程放疗组病理完全缓解率显著低于长程放化疗同期治疗组。

1.2.2 放疗与手术间歇期 在放疗与手术间歇期方面, Stockholm III 临床研究^[18]随机分为 3 组, 分别是短程放疗后间歇 1 周、短程放疗后间歇 4~8 周以及长程放疗间歇 4~8 周, 结果发现, 短程放疗后间

歇期 4~8 周可显著提高病理完全缓解率 (10.1% 比 1.7%, $P < 0.001$); 3 组间总生存率或无瘤生存率及局部复发率比较差异无统计学意义; 然而相较于短程放疗后间歇 4~6 周, 短程放疗后间歇 1 周术后出现严重并发症几率较高 (53% 比 41%, $P = 0.001$)^[19]。

因此, NCCN 指南对于短程放疗建议: 局部进展期直肠癌临床分期 T₃ 期、淋巴结阳性及环周切缘阴性患者可适用于短程放疗, 对于 T₄ 期、环周切缘阳性及局部不可切除患者建议采用长程放化疗同期治疗以达到肿瘤降期的目的; ESMO 指南根据初始可切除与否将局部进展期直肠癌分为 2 组, 均建议进行新辅助放化疗同期治疗, 其中初始可切除组 (T_{3c}、T_{3d} 期、肠壁外血管浸润阳性) 可采用长程放疗或短程放疗; 初始不可切除 (cT₄ 期、环周切缘阳性) 组则建议采用长程放疗以达到肿瘤降期的目的。

1.3 放化疗同期治疗时化疗药物的选择

有研究^[20-21]对比了长程放疗同期采用 5-氟尿嘧啶或卡培他滨, 联合或不联合奥沙利铂, 其结果提示, 采用 5-氟尿嘧啶或卡培他滨与采用联合或不联合奥沙利铂在 5 年总生存率 (79.9% 比 80.8%, $P = 0.61$)、无瘤生存率 (66.4% 比 67.7%, $P = 0.70$) 或 3 年局部复发率 (11.2% 比 11.8%, $P = 0.98$) 方面比较差异无统计学意义; 而且加入奥沙利铂并不能提

高总生存率、无瘤生存率或降低局部复发率, 相反地, 奥沙利铂显著提高 >3 级急性腹泻的发生率 ($P < 0.0001$)。

NCCN 指南和 ESMO 指南均建议 5-氟尿嘧啶作为长程放疗同期全身化疗药物^[12]。

2 新治疗模式的探索

2.1 全程新辅助治疗 (TNT)

局部进展期直肠癌当前沿用了十余年的标准治疗模式是术前同步放化疗+TME+术后辅助化疗, 这一治疗模式公认的效果是可以显著降低局部复发率, 但并无大宗可靠证据证实能改善患者的总生存, 而造成这一局面的主要原因仍然是高达 35% 的远处转移率^[22]。目前对于这一结果的解释通常是, 患者在完成放化疗及手术后由于手术并发症、治疗的毒性反应、患者术后治疗依从性下降等原因导致术后辅助化疗完成度下降及治疗开始时间推迟。

而最初通过在术前放化疗结束后手术开始前这一间歇期进行“间歇期化疗”则是 TNT 治疗的雏形。随着间歇期“巩固化疗”次数的增多甚至将化疗前提到放疗前进行“诱导化疗”, 术前治疗力度逐步增大, 但随着更多研究结果的公布, TNT 并未像预期那样在所有研究中都明显提高了病理完全缓解率^[23], 不过得到一个更具现实意义的结果就是 TNT 组中达到临床完全缓解并最终采用了非手术治疗的患者的比例增高, 这一部分器官功能得以保留的患者是目前我们继续进行 TNT 研究中应该重点关注的群体, 特别是其能否真正改善患者预后仍需要进一步的数据来支撑。

我们在寄希望于 TNT 能改善患者生存的同时, 仍需要注意这一治疗方法在亚洲人群中的耐受性及毒性反应, 不应为了追求更高的病理完全缓解率或者临床完全缓解率而增加治疗剂量, 避免过度治疗的出现。国内如陈功教授等对于 TNT 的态度也趋于保守, 认为如果按照计划进行手术就会面临肛门括约肌功能丧失或极大损伤的低位直肠癌, 且在前期的放化同期治疗后肿瘤退缩明显且有临床完全缓解趋势者, 会积极践行 TNT 模式治疗, 以期达到临床完全缓解, 然后采取非手术治疗的方法来最大程度保全功能。而其他情形下则不会刻意去行 TNT。

2.2 非手术治疗 (NOM)

2004 年 Habr-Gama 等^[24]提出部分接受了新辅助放化疗治疗并通过影像学 and 临床证据证实已获得完全缓解的患者在没有进行手术治疗的情况下

获得了良好的长期生存, 这一当时被称为“Nonoperative treatment”立刻引起了巨大的轰动。但随后的时间里虽然名字从“Nonoperative Treatment”变成了“Wait and See”、“Watch and Wait”、“Watchful Waiting”以及目前的“Nonoperative Management (NOM)”, 但这一技术并没有如当初希望的那样让外科医生在局部进展直肠癌临床决策中更多的选择 NOM, 而是始终在较小规模的临床试验中徘徊。

近年来随着患者对于保留器官功能的要求增高、放疗技术的改进、化疗药物及给药方法的变化以及更重要的是基于 MRI 的精确评价体系得以逐步成熟, NOM 又跃跃欲试要来到舞台中央, 只是这一次所有人都更加冷静, 大家的共识是 NOM 不是一个放之四海皆准的具有普适意义的治疗方法, 而是只能针对特定人群在特定的要求下采取的一种以严格随访为保障的尝试。虽然目前这部分敏感人群背后的“基因故事”仍然没有定论, 但随着新的测序技术应用于相关的基础研究, 相信精确甄别 NOM 的适宜人群的日子将不再遥远。

3 放化疗疗效的个体化评价及预测

2015 年美国总统奥巴马提出了“精准医疗计划”, 其作为结直肠癌治疗热点之一, 局部进展期直肠癌同样希望借助新的治疗理念和检测手段以迈进“精准治疗时代”。目前最希望通过“精准治疗”改善的是如何通过影像学 and 分子标志物来筛选治疗敏感人群, 并最终实现提高治疗效果并降低治疗毒性的目的。

3.1 磁共振成像 (MRI)

相较于 NCCN 指南对于局部进展期直肠癌较为笼统的定义以及全部进入放化疗同期治疗的“无差别治疗”, ESMO 指南则更好地把基于高分辨 MRI 分期的局部进展期直肠癌进行了危险分层, 并根据危险分层进行相应的治疗, 特别是基于 MERCURY 研究引入了 T₃ 亚组、肠壁外血管浸润、直肠系膜筋膜等概念后, 更是将局部进展期直肠癌的个体化治疗提升到了一个全新的高度, 并在更广泛的范围内改变了临床实践。

ESMO 指南根据高分辨 MRI 的数据将局部进展期直肠癌分为低危、中危及高危 3 个组别, 低危组直接进行手术, 中危组进行短程放疗后进行手术, 而高危组则进行常规长疗程的放疗后进行手术。目前研究的热点和争议主要集中在中危组, 即如何能在这部分患者中甄别出通过单纯化疗避免

放疗的人群,中山大学附属第六医院的 FOWARC 研究正是在这方面进行了有益的尝试和探索。

在可以预见的一个阶段内, MRI 作为局部进展期直肠癌最有效的评价手段的地位将十分牢固。随着更多研究将 MRI 的不同参数与疗效预测评价进行关联分析,同时借助数学模型对患者进行更为精细的量化评分将是 MRI 技术指导局部进展期直肠癌进行治疗的突破口之一。

3.2 分子标志物

在强调精准医疗的大背景下,随着检测技术的不断进步,试图通过分子标志物来预测放化疗疗效的尝试一直是局部进展期直肠癌基础研究的重要一环,但截至目前仍然没有有力的数据支撑某一个分子标志物可以堪当此任。目前认为可能用于预测放化疗疗效的有用分子标志物主要有微卫星不稳定(MSI)、K-ras 及循环肿瘤 DNA(ctDNA)。

3.2.1 MSI MSI 在直肠癌中的总体比例为 2%~8%^[25]。目前已经证实 MSI 的 II 期肠癌患者预后较好,但其是否是放疗预后预测的分子靶标方面没有定论。值得一提的是,在今年底 ESMO 年会的报告中,来自荷兰的 NICHE 研究提示在高度 MSI 无远处转移的局部进展期直肠癌患者中,将免疫治疗应用到新辅助治疗中,病理完全缓解率可以高达 60%,虽然这是一个非常小样本量的研究,但无疑是一个令人振奋的消息,相信更多相关研究会有跟进。

3.2.2 K-ras K-ras 突变已经在结直肠癌中被公认为预后不良的一个独立因素,但其在预测局部进展期直肠癌疗效中则无有力的数据支撑,并没有发现 K-ras 突变状态与预后的关系,但发现特异性位点突变的患者如 G12V 和 G13D 突变的患者较无突变患者的肿瘤退缩分级(TRG)有明显差别,依据 1997 年 Dworak 等^[26]提出的 TRG 评估方法,携带有 G13D 突变的患者 TRG 评分在 3~4 分比例较不携带有 G13D 突变患者更高,而 G12V 突变与否的患者的 TRG 评分差异并不显著。

3.2.3 ctDNA 随着新的检测手段应用于临床,ctDNA 已经在肠癌、乳腺癌、肺癌等实体肿瘤中被证实可以作为复发监测的一个重要指标。虽然目前 ctDNA 在疗效预测方面并未见报道,但在特定患者中通过高通量测序寻找背后的“基因密码”将是寻找新的有效预测指标的重要钥匙。

4 小结

局部进展期直肠癌因其治疗的复杂性以及对

于治疗效果及生活质量都需要给予足够的关注而成为一组独特的疾病类型。目前国内在 MDT 团队的协作下,局部进展期直肠癌的治疗效果有了较大的改善。在日常的临床实践中,我们不但有如 NCCN、ESMO 这些国外较权威的指南,同时也有结合中国患者自身实际的中国专家共识,只要我们以指南为基础但又不局限于其中,慎重选择、努力尝试,定能在规范、精准的治疗之路上稳健前行。

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- 2 Rich T, Gunderson LL, Lew R, *et al.* Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*, 1983, 52(7): 1317-1329.
- 3 Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*, 1986, 1(8496): 1479-1482.
- 4 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740.
- 5 Sauer R, Liersch T, Merkel S, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1926-1933.
- 6 Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*, 2012, 99(7): 918-928.
- 7 Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, *et al.* Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 2822-2832.
- 8 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 Clin Oncol*, 2006, 24(28): 4620-4625.
- 9 Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(11): 1114-1123.
- 10 Bosset JF, Calais G, Mineur L, *et al.* Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 184-190.
- 11 Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, *et al.* What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question. *Eur J Cancer*, 2012, 48(12): 1781-1790.
- 12 Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, *et al.* Rectal cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(7): 874-901.
- 13 Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, *et al.* Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5644-5650.
- 14 van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al.* Preoperative

- radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 575-582.
- 15 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, *et al.* Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol*, 2004, 72(1): 15-24.
 - 16 Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, *et al.* Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3827-3823.
 - 17 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*, 2006, 93(10): 1215-1223.
 - 18 Pettersson D, Lörin E, Holm T, *et al.* Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*, 2015, 102(8): 972-978.
 - 19 Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, *et al.* Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 336-346.
 - 20 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 Clin Oncol*, 2014, 32(18): 1927-1934.
 - 21 Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, *et al.* Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(11): pii: djv248.
 - 22 Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, *et al.* Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 200-207.
 - 23 Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, *et al.* Total neoadjuvant chemotherapy to facilitated delivery and tolerance of systemic chemotherapy and response in locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 15.
 - 24 Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, *et al.* Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*, 2004, 240(4): 711-718.
 - 25 Charara M, Edmonston T B, Burkholder S, *et al.* Microsatellite status and cell cycle associated markers in rectal cancer patients undergoing a combined regimen of 5-FU and CPT-11 chemotherapy and radiotherapy. *Anticancer Res*, 2004, 24(5B): 3161-3167.
 - 26 Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*, 1997, 12(1): 19-23.

收稿日期: 2018-10-24
本文编辑: 蒲素清