

直肠癌新辅助治疗对患者生活质量的影响



王磊^{1,2}, 秦启元¹, 潘子奇³

1. 中山大学附属第六医院结直肠外科 (广州 510065)
2. 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室 (广州 510065)
3. 中国生物技术发展中心 (北京 100039)

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 发病率居所有癌症的第 3 位, 死亡率高居第 2 位^[1]。在我国, 结直肠癌是近 10 年来唯一发病率在逐年上升的消化道肿瘤, 2015 年新增病例约 38 万, 死亡病例超过 19 万^[2]。中国的结直肠癌总体呈现“三高一低”的特点, 即直肠癌比例高, 低位直肠癌比例高, 中晚期直肠癌比例高, 而发病年龄较轻^[3]。对于局部进展期直肠癌, 全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 联合新辅助治疗是当前的标准治疗模式, 可有效降低局部复发风险, 提高低位直肠癌患者的保肛率^[4-5], 然而这种多模式治疗为直肠癌患者带来肿瘤学获益的同时也为术后排便功能、排尿功能和性功能的恢复埋下隐患^[6]。随着直肠癌整体疗效的改善, 长期生存的患者对功能保留和生活质量的要求也相应提高, 因此, 新辅助治疗联合手术治疗的标准模式面临生存期延长与功能保护的双重挑战, 因而患者的生活质量也应成为疗效评价的重要组成部分。

1 直肠癌新辅助治疗策略

术前放疗是最早应用的直肠癌新辅助治疗方案。瑞典的直肠癌随机对照试验^[7]纳入了 1 168 例患者, 比较了术前短程放疗 (5 Gy×5) 联合手术与单纯手术的疗效, 随访 13 年的结果提示, 术前放疗组局部复发率显著降低 (9% 比 26%), 总体生存率也得到提高 (38% 比 30%)。当 TME 手术理念广泛应用之后, 荷兰研究 (Dutch trial)^[5]发现, 术前短程放疗联合 TME 较单纯 TME 显著降低局部复发率 (3% 比 9%), 但随访 10 年的总体生存率无明显改善 (48% 比 49%)。德国 CAO/ARO/AIO-94 研究^[4]则奠定了当前新辅助放化疗的标准, 该研究纳入 823

例合格患者, 对比 TME 术前放化疗 (50.4 Gy/5-氟尿嘧啶) 与 TME 术后放化疗的疗效及毒副作用, 随访 10 年的结果发现, 术前放化疗组的局部复发率更低 (7.1% 比 10.1%, $P=0.048$), 但总体生存率无差异 (59.6% 比 59.9%, $P=0.85$), 同时术前放化疗组近远期毒副作用的发生率均明显较低^[8]。新辅助放化疗与短程放疗之间并无高下之分, 尽管同步放化疗可以提高病理完全缓解率, 但并不能减少局部复发或改善远期生存情况^[9-10]; 同时在围手术期并发症和生活质量评分方面, 这两种新辅助治疗方案同样未见明显差异^[11-13]。因此, 目前全球各大指南推荐新辅助同步放化疗或短程放疗均可作为局部进展期直肠癌的标准治疗。

此外, 针对新辅助化疗方案的改进也在不断尝试之中。诱导 (全程) 化疗、间隔期巩固化疗以及联合奥沙利铂/伊立替康的强化方案均旨在改善直肠癌患者的远期生存, 但其对生活质量的改善仍不明确^[6]。Kripp 等^[14]通过调查 119 例接受新辅助放化疗的直肠癌患者发现, 含奥沙利铂/伊立替康的强化方案导致患者的腹泻症状和味觉障碍更加显著, 在情感、认知、躯体形象和焦虑 4 个功能领域方面也表现更差, 但总体健康状态没有明显差异。来自 EXPERT-C 研究^[15]的长期随访则发现, 含奥沙利铂的强化新辅助治疗方案可以更好地缓解原发肿瘤的相关症状, 但是对患者的总体健康状态和各功能领域评分有着不利影响, 其中情感状态可逐渐好转, 但躯体形象、尿失禁、性欲下降、阳痿和性交困难则逐渐加重, 而控便功能在保肛手术后 3 年才得以部分恢复。

2 新辅助治疗对患者肠道功能的影响

尽管放疗是直肠癌新辅助治疗标准方案的核心, 但是其带来的毒副作用难以忽视。肠道功能障碍是直肠癌患者接受保肛手术后常见的症候群, 表现为便急、便频、排空障碍、大便失禁等, 亦被称之

DOI: 10.7507/1007-9424.201810041

基金项目: 中山大学临床医学研究 5010 计划项目 (项目编号: 2017008)

通信作者: 王磊, Email: wangl9@mail.sysu.edu.cn

为低位前切除综合征 (low anterior resection syndrome, LARS)^[16-17]。20%~70% 的术后患者有不同程度的 LARS, 相当比例的重度 LARS 可持续终身, 并对患者的生活质量造成严重影响^[18-19]。放疗可引起直肠及周围组织的纤维化、肛管括约肌病变和盆腔自主神经的损伤, 从而导致直肠肛管的顺应性下降与功能障碍^[20-22]。与直接手术的患者相比, 接受新辅助放化疗的患者术后发生 LARS 的风险显著升高, 其中放疗的影响独立于吻合高度、括约肌损伤、化疗方案等因素^[23-24]。一项来自中国的横断面研究^[25]分析发现, 新辅助放化疗联合保肛手术后 1 年半以上, 高达 84% 的患者存在不同程度的肠道功能异常, 58% 的患者被诊断为重度 LARS。新辅助放化疗对肠道功能的损害甚至独立于手术之外。来自荷兰的一项病例对照研究^[26]发现, 在新辅助放化疗后达到临床完全缓解并接受“观察等待”疗法的直肠癌患者中仍有 1/3 的患者长期合并重度 LARS, 尽管这一比例低于联合 TME 手术患者的发病风险。

肠道功能障碍显著影响直肠癌患者的生活质量, 尤以社会功能领域最为突出。Battersby 等^[27]在一项纳入 578 例直肠癌手术患者的横断面研究中采用 LARS 量表、Wexner 失禁量表和 QLQ-C30 生活质量量表进行调查, 发现合并重度 LARS 的患者表现出一系列全身症状, 包括腹泻、失眠、疲乏、慢性疼痛等, 同时社会和角色功能严重受损。Ozgen 等^[28]分析了 29 例接受新辅助放化疗及低位前切除术患者的直肠肛门测压数据和总体生活质量量表评分 (QLQ-C30/CR38), 发现直肠静息压与躯体形象和性功能评分呈正相关, 而直肠感觉阈值升高可导致排便困难、失禁症状并与社会功能受损密切相关。可见, 肠道功能障碍不仅带来躯体不适, 同时会导致患者社交困难、日常活动受限以及对意外排便事件的恐惧, 这可能是其影响患者生活质量的主要原因。

3 新辅助治疗对患者泌尿生殖功能的影响

直肠癌 TME 根治术对患者术后排尿及性功能的损害难以完全避免, 而新辅助放化疗则显著增加了这些功能障碍的风险和程度。Pucciarelli 等^[29]开展了一项前瞻性多中心研究以观察直肠癌患者接受新辅助治疗后的各类症状和生活质量, 该研究的病例随访期为 1 年, 最终纳入 149 例患者, 通过 QLQ-C30/CR38 量表的分析发现, 在术后 12 个月时仅 14% 的患者可维持满意的排便或排尿控制能力,

而且男性患者的性功能障碍普遍存在, 并随时间延长而呈现不断加重的趋势。尿失禁和阳痿的症状在接受腹会阴联合切除术的患者中更为突出^[30]。一项来自中国的研究^[31]在病例随访中也发现, 在术后 12 个月时接受新辅助放化疗的男性患者较接受新辅助化疗患者的勃起和排尿功能障碍更加严重。一项针对不可切除直肠癌的 III 期临床试验^[32]的长期随访结果显示, 新辅助放化疗后 12 年时有 25% 的患者存在尿失禁, 而几乎所有的男性患者均存在阳痿。

新辅助治疗对直肠癌患者术后排尿及性功能的损害显著而持久, 相应的躯体、角色和社会功能障碍通常在治疗开始后的半年内达到顶峰^[30]。随着症状的稳定和患者自身的调节, 在治疗后 1~2 年内多数患者的总体健康状态和各功能领域评分可逐渐恢复至治疗前的状态, 但仍远低于普通人群^[30]。

4 对策与展望

直肠癌患者对生活质量的的要求应当在综合治疗决策中予以充分考虑。有研究^[33-34]发现, 即便专业指南强烈推荐新辅助治疗, 仍有部分患者在了解其毒副作用和功能损害之后却选择直接手术治疗的方案, 结果提示, 生活质量较之对生存期的长度有时更加宝贵。

在不断提升肿瘤学疗效的同时减少功能损害是直肠癌新辅助治疗策略的发展方向。由于放疗对患者各项功能的严重影响以及缺乏长期生存获益, 单纯新辅助化疗的策略不断兴起。来自美国国家癌症数据的真实世界研究^[35]显示, 术前单纯化疗与单纯放疗相比, 手术切缘阳性率及总体生存率均无显著性差异。小样本的临床研究^[36]提示, 全量化疗联合靶向药物的新辅助方案也能取得较好的安全性和长期生存率。中国的 FOWARC 研究^[37]进一步回答了全量化疗作为新辅助方案的可靠性, 其对比 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合放疗、FOLFOX 联合放疗及单纯 FOLFOX 方案化疗三种新辅助策略, 结果显示, 单纯化疗组的肿瘤降期率、局部复发率和 3 年无病生存率均不逊于 2 组联合放疗患者, 同时其围手术期并发症更少、功能状态更好。对于单纯新辅助化疗而言, 美国的 PROSPECT 研究^[38]将给出更确切的答案。

针对新辅助治疗后临床完全缓解的患者采取“观察等待”策略, 以避免 TME 手术带来的功能损害则是另辟蹊径的思路。已有多项研究^[39-42]证

实, 经过严格筛选的患者在密切随访和必要时补救手术的综合干预下, 可以实现满意的长期生存和功能预后。然而临床缓解的判断标准和更大规模人群的随访结果仍有待跟进, 来自国际观察等待数据库 (International Watch & Wait Database) 的更新研究^[43]值得期待。同时应当指出, 新辅助治疗后达到完全缓解的比例有限, 更多的患者仍然需要 TME 手术来实现肿瘤学治愈。因此, 通过改良手术方式来获得更好的术后功能及生活质量仍然是结直肠癌外科医师关注的重点。微创技术、经自然腔道手术和多种吻合技巧的尝试方兴未艾^[44], 对盆腔放射性损伤的再认识也促进了手术方式的改进^[45]。近侧扩大切除术和直肠精细解剖入路对新辅助治疗后直肠癌患者的功能保护值得给予更多的关注^[46-47]。

新辅助放化疗联合高质量的 TME 手术是目前局部进展期直肠癌的标准治疗, 但是其对患者术后功能和生活质量的影响亟需更多的探索与对策。精准的疾病分层和个体化的治疗决策, 权衡疗效与毒性, 帮助患者实现从“生存”到“生活”的转变将是直肠癌综合治疗的新境界。

参考文献

- 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. *CA Cancer J Clin*, 2018, Sep 12.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- 王磊, 刘志华, 汪建平. 我国结直肠癌的诊疗现状. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(4): 677-679.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740.
- 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.
- Qin Q, Wang L. Neoadjuvant therapy and subsequent treatment in rectal cancer: balance between oncological and functional outcomes. *J Anus Rectum Colon*, 2018, 2(2): 47-58.
- 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.
- 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.
- 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): 3827-3833.
- 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.
- Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, *et al.* Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg*, 2017, 265(5): 882-888.
- Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, *et al.* Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation. *Colorectal Dis*, 2005, 7(4): 410-416.
- Ma B, Gao P, Song Y, *et al.* Short-course radiotherapy in neoadjuvant treatment for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*, 2018 Aug 11. pii: S1533-0028(18)30295-0.
- Kripp M, Wieneke J, Kienle P, *et al.* Intensified neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer-impact on long-term quality of life. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(6): 472-477.
- Sclafani F, Peckitt C, Cunningham D, *et al.* Short- and long-term quality of life and bowel function in patients with mri-defined, high-risk, locally advanced rectal cancer treated with an intensified neoadjuvant strategy in the randomized phase 2 expert-c trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(2): 303-312.
- Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, *et al.* Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis*, 2013, 15(9): 1130-1139.
- Bryant C L, Lunniss P J, Knowles C H, *et al.* Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): e403-e408.
- Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, *et al.* Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(2): 106-114.
- Juul T, Ahlberg M, Biondo S, *et al.* Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57(5): 585-591.
- Bregendahl S, Emmertsen KJ, Fassov J, *et al.* Neorectal hyposensitivity after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Radiother Oncol*, 2013, 108(2): 331-336.
- Gervaz P, Rotholtz N, Pisano M, *et al.* Quantitative short-term study of anal sphincter function after chemoradiation for rectal cancer. *Arch Surg*, 2001, 136(2): 192-196.
- van Duijvendijk P, Slors JF, Taat CW, *et al.* Prospective evaluation of anorectal function after total mesorectal excision for rectal carcinoma with or without preoperative radiotherapy. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(9): 2282-2289.
- Emmertsen KJ, Laurberg S, Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg*, 2013, 100(10): 1377-1387.
- Krol R, Hopman WP, Smeenk RJ, *et al.* Increased rectal wall

- stiffness after prostate radiotherapy: relation with fecal urgency. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(4): 339-e166.
- 25 Qin Q, Huang B, Cao W, *et al.* Bowel dysfunction after low anterior resection with neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy alone for rectal cancer: a cross-sectional study from China. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(7): 697-705.
- 26 Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, *et al.* Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-and-wait policy *versus* standard resection-a matched-controlled study. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(10): 1032-1040.
- 27 Battersby NJ, Juul T, Christensen P, *et al.* Predicting the risk of bowel-related quality-of-life impairment after restorative resection for rectal cancer: a multicenter cross-sectional study. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(4): 270-280.
- 28 Ozgen Z, Ozden S, Atasoy BM, *et al.* Long-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by sphincter-preserving resection on anal sphincter function in relation to quality of life among locally advanced rectal cancer patients: a cross-sectional analysis. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 168.
- 29 Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F, *et al.* Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a multicenter prospective observational study. *Ann Surg*, 2011, 253(1): 71-77.
- 30 Couwenberg AM, Burbach JPM, van Grevenstein WMU, *et al.* Effect of neoadjuvant therapy and rectal surgery on health-related quality of life in patients with rectal cancer during the first 2 years after diagnosis. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(3): e499-e512.
- 31 Huang M, Lin J, Yu X, *et al.* Erectile and urinary function in men with rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy alone: a randomized trial report. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(7): 1349-1357.
- 32 Brændengen M, Tveit KM, Bruheim K, *et al.* Late patient-reported toxicity after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer: results from a randomized Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4): 1017-1024.
- 33 Kennedy ED, Schmocker S, Victor C, *et al.* Do patients consider preoperative chemoradiation for primary rectal cancer worthwhile? *Cancer*, 2011, 117(13): 2853-2862.
- 34 Kornmann M, Henne-Bruns D, Porzsohl F. Neoadjuvant treatment of rectal carcinoma: assessment of health care services by physicians and lay persons. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30): 4866-4868.
- 35 Sun Z, Adam MA, Kim J, *et al.* Association between neoadjuvant chemoradiation and survival for patients with locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2017, 19(12): 1058-1066.
- 36 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 Clin Oncol*, 2014, 32(6): 513-518.
- 37 Deng Y, Chi P, Lan P, *et al.* Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 3502.
- 38 Bossé D, Mercer J, Raissouni S, *et al.* PROSPECT eligibility and clinical outcomes: results from the Pan-Canadian Rectal Cancer Consortium. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(3): 243-249.
- 39 Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, *et al.* Watch-and-wait approach *versus* surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2): 174-183.
- 40 Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, *et al.* Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(4): 822-828.
- 41 Breukink SO, Hoff C, Belgers EJ, *et al.* Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(12): pii: djw171.
- 42 Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, *et al.* Impact of organ-preserving strategies on anorectal function in patients with distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(4): 264-269.
- 43 Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, *et al.* A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD). *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(12): 1562-1564.
- 44 Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, *et al.* Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*, 2015, 102(7): 735-745.
- 45 钟清华, 吴培煌, 秦启元, 等. 直肠癌术前放疗造成手术切缘放射性损伤的病理学研究. *中华外科杂志*, 2017, 55(7): 507-514.
- 46 秦启元, 邝颖仪, 马腾辉, 等. 近侧扩大切除手术治疗新辅助放疗后局部进展期直肠癌疗效分析. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(11): 1256-1262.
- 47 魏波, 卫洪波. 再谈直肠癌根治术中 Denonvilliers 筋膜切除与否. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(6): 640-641.

收稿日期: 2018-10-18

本文编辑: 蒲素清