

# 影响直肠腺癌术前放疗后肿瘤病理完全缓解的多因素分析

林俊忠<sup>1,2</sup>, 潘志忠<sup>1,2</sup>, 曾智帆<sup>1,3</sup>, 丁培荣<sup>1,2</sup>, 万德森<sup>1,2</sup>

## Multivariate analysis of clinicopathologic factors correlated with pathological complete response following preoperative radiotherapy in rectal adenocarcinoma

Jun-Zhong Lin<sup>1,2</sup>, Zhi-Zhong Pan<sup>1,2</sup>, Zhi-Fan Zeng<sup>1,3</sup>, Pei-Rong Ding<sup>1,2</sup> and De-Sen Wan<sup>1,2</sup>

1. 华南肿瘤学国家重点实验室, 广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心 结直肠科, 广东 广州 510060
3. 中山大学肿瘤防治中心 放疗科, 广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou, Guangdong, 510060, P. R. China

2. Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong, 510060, P. R. China

3. Department of Radiation Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong, 510060, P. R. China

通讯作者: 潘志忠

Correspondence to: Zhi-Zhong Pan

Tel.: 86.20.87343124

Fax: 86.20.87341931

Email: panzhzh@mail.sysu.edu.cn

基金项目: 广东省科技计划项目 (No. 2008B030301119); 广东省医学科研基金项目 (No. B2008057)

**Grants:** Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (No. 2008B030301119); Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (No. B2008057)

收稿日期: 2008-12-09

修回日期: 2009-02-10

**[Abstract]** **Background and Objective:** Patients with locally advanced rectal cancer undergoing preoperative radiotherapy have disparity in pathological tumor regression. This study was to investigate clinicopathologic factors correlated with pathological complete response (pCR) following preoperative radiotherapy in rectal adenocarcinoma. **Methods:** In total 132 patients with rectal adenocarcinoma received preoperative radiation from January 2002 to June 2008 at Sun Yat-sen University Cancer Center. Pathological tumor response after radiation was evaluated, and correlations of pCR to 12 clinicopathologic factors were analyzed using logistic regression method. **Results:** A total of 18 patients achieved pCR after preoperative radiation, with a pCR rate of 13.6%. Univariate analysis showed that pretreatment T stage with or without concomitant chemotherapy, pretreatment serum CEA level, and CA199 level were correlated with pCR after preoperative radiation in rectal adenocarcinoma. Multivariate analysis revealed that pretreatment serum CEA level and with or without concomitant chemotherapy were independent factors for pCR after radiotherapy in rectal adenocarcinoma. **Conclusion:** Patients undergoing preoperative radiochemotherapy with a low pretreatment serum CEA level were more likely to achieve pCR. **Key words:** rectal neoplasms, preoperative radiotherapy, pathological complete response, logistic regression

**【摘要】** 背景与目的: 直肠癌患者接受术前放疗后肿瘤退缩效果个体差异大, 病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 是最为理想的病理退缩结果。寻找与放疗后肿瘤 pCR 相关的临床病理因素, 对于提高术前放疗效果、指导直肠癌个体化治疗有重要的临床意义。本研究旨在探讨影响直肠腺癌术前放疗后肿瘤 pCR 的临床病理因素。方法: 回顾分析中山大学肿瘤防治中心 2002 年 1 月至 2008 年 6 月期间接受术前放疗的 132 例直肠腺癌患者资料, 评价其放疗后的病理退缩程度, 应用 logistic 回归分析法, 对影响放疗后肿瘤 pCR 的临床病理因素进行单因素和多因素分析。结果: 共有 18 例患者经术前放疗后达到 pCR, pCR 率为 13.6%。单因素分析表明, 治疗前 T 分期、血清 CEA 水平、CA199 水平以及是否同期化疗与直肠腺癌术前放疗后肿瘤 pCR 相关。进一步多因素分析结果证实, 治疗前血清 CEA 水平以及是否同期化疗是影响放疗后肿瘤 pCR 的独立因素。结论: 治疗前血清 CEA 水平较低、接受同期放化疗的直肠腺癌患者获得 pCR 的机会更大。

**关键词:** 直肠肿瘤; 术前放疗; 病理完全缓解; 多因素分析

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X (2009)09-0919-04

直肠癌以中下段为主,而中下段直肠癌的预后较其他部位的大肠癌差,主要原因在于局部复发率高。虽然近年来随着全直肠系膜切除技术(total mesorectal excision, TME)的推广,中下段直肠癌局部复发率已明显下降,但仍维持在10%~15%。术前放疗的应用可以使肿瘤退缩,达到肿瘤降期、提高切除率、减少局部复发的目的,甚至还可增加保留肛门括约肌的机会<sup>[1]</sup>。但是,直肠癌患者接受术前放疗的治疗效果个体差异较大,其病理反应从肿瘤完全消失到肿瘤退缩不明显,甚至无反应,疗效相差甚多。寻找与放疗后肿瘤退缩相关的临床病理因素,有助于筛选对术前放疗敏感的患者,避免无效或过度的治疗,也有助于指导术前放疗方案的选择,提高术前放疗效果,从而达到直肠癌个体化治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例来源于中山大学肿瘤防治中心2002年1月至2008年6月期间接受术前放疗的直肠癌患者。共132例病例入选,临床病理资料见表1。所有病例符合以下标准:年龄≥18岁;治疗前经病理活检确诊为直肠腺癌;肿物下极距肛缘≤10 cm;经直肠腔内超声和盆腔CT或MRI,证实肿瘤突破肠壁肌层(T3),或侵及直肠周围组织(T4),或周围淋巴结转移(N+),腹盆CT及胸片排除远处转移(M0);血液学指标及心、肺、肝、肾功能良好。

排除标准:既往接受过直肠手术、化疗或盆腔放疗,近5年内曾患其他恶性肿瘤,孕妇或治疗期间有怀孕可能者,炎症性肠病或难以控制的严重疾病。

1.2 治疗方案

所有患者均接受新辅助治疗,于放疗结束后4~8周接受手术治疗。其中,有18例患者接受总剂量为30 Gy的单纯术前放疗,9例患者接受30 Gy的术前放疗并同期应用FOLFOX方案化疗1个疗程;19例患者接受总剂量为46 Gy的单纯术前放疗,40例患者接受46 Gy的术前放疗并同期FOLFOX方案化疗2疗程,46例患者接受46 Gy的术前放疗并同期XELOX方案化疗2个疗程。

放疗方案:直线加速器X线照射,靶区包括直肠原发灶及淋巴引流区域;等中心三野照射,后野:左侧野:右侧野=2:1:1,放射总剂量为30 Gy(每次3 Gy)或46 Gy(每次2 Gy)。

表1 132例直肠腺癌患者临床病理资料和各组病理完全缓解率

Table 1 Clinical characteristics and pathological complete response (pCR) of patients with rectal adenocarcinoma (n=132)

Characteristic	Cases	pCR (%)	Characteristic	Cases	pCR (%)
Gender			Pretreatment CA199(u/L)		
Male	99	13.1	< 35 ×10 <sup>3</sup>	107	16.8
Female	33	15.2	≥ 35 ×10 <sup>3</sup>	25	0
Age (yrs)			Pretreatment clinical staging		
<50	44	11.4	T3N0	35	17.1
≥50	88	14.8	T3N+	32	21.9
Lower tumor margin to the anal verge			T4N0	22	4.5
<6 cm	95	13.7	T4N+	43	9.3
6~10 cm	37	13.5	Radiotherapy dose		
Size of the primary tumor			30 Gy	27	7.4
<5 cm	66	15.2	46 Gy	105	15.2
≥5 cm	66	12.1	Concomitant chemotherapy		
Pretreatment CEA(g/L)			Yes	95	16.8
< 5×10 <sup>-6</sup>	73	20.5	No	37	5.4
≥ 5×10 <sup>-6</sup>	59	5.1			

CEA, carcinoembryonic antigen; CA199, carbohydrate antigen 199.

化疗方案-FOLFOX方案:氟尿嘧啶(5-FU)400 mg/m<sup>2</sup> 静脉注射,第1天;5-FU 2.4~3.0 g/m<sup>2</sup> 静脉持续输注46 h,第1、2天;醛氢叶酸(leucovorin)400 mg/m<sup>2</sup>,第1天;奥沙利铂(oxaliplatin),100 mg/m<sup>2</sup>,第1天。如继续接受第2疗程化疗,则于放疗第22天开始。

XELOX方案:卡培他滨(carpecitabine, xeloda)1 000 mg/m<sup>2</sup>,每日2次,第1~14天;奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>,第1天。如继续接受第二程,则于放疗第22天开始。

术后治疗:R0切除患者均建议接受辅助化疗,非R0切除患者术后则接受同期放化疗,使放疗总剂量(加上术前放疗剂量)最终达到72 Gy。

1.3 放疗敏感性评价标准

由有经验的病理医师根据Dworak's肿瘤退缩分级(tumor regression grading, TRG)<sup>[2]</sup>对切除的肿瘤标本进行评估。TRG0:肿瘤无消退,肿瘤细胞无变化;TRG1:肿瘤轻微消退,肿瘤组织中伴明显纤维化,不超过肿瘤的25%;TRG2:中度消退,肿瘤组织中伴明显纤维化,纤维化占26%~50%;TRG3:肿瘤消退良好,纤维化细胞长出肿瘤外,占50%以上;TRG4:病理完全缓解(pathological complete

response, pCR),即肿瘤完全消退,已经完全找不到肿瘤细胞,仅见纤维组织。

1.4 统计学方法

统计分析均采用 SPSS13.0 软件包完成。对相关临床病理因素进行单因素分析和多因素 logistic 回归分析,以 0.05 为入选变量的显著性水准,0.1 为剔除变量的显著性水准。

2 结 果

所有患者均完成了新辅助治疗,治疗耐受性良好,Ⅲ、Ⅳ级毒性反应主要包括腹泻(14 例,10.6%)、骨髓抑制(5 例,3.8%)、放射性皮炎(3 例,2.3%)以及呕吐(1 例,0.8%)。1 例患者因Ⅲ级腹泻而下调第二次奥沙利铂剂量,其余患者经相应处理后均未影响下一步治疗。

共有 18 例患者肿瘤完全消退,pCR 率为

13.6%,29 例(22.0%)患者肿瘤退缩明显,仅剩下少量镜下癌灶(TRG3),46 例(34.9%)患者肿瘤部分退缩,有明显的纤维化(TRG2);但是仍然有 39 例(29.5%)患者肿瘤未见明显消退(TRG0 或 TRG1)。

单因素分析表明,患者性别、年龄、肿瘤最大直径、肿瘤位置、治疗前 N 分期、Dukes' 分期、放疗剂量与直肠腺癌术前放疗后肿瘤完全缓解无关,而治疗前 T 分期、血清 CEA 水平、CA199 水平以及是否同期化疗则影响肿瘤完全缓解可能( $P<0.10$ )。

以上单因素分析中有意义的临床病理因素进入多因素 Logistic 回归模型中分析,结果显示,治疗前血清 CEA 水平以及是否同期化疗是影响放疗后病理完全缓解的独立因素。治疗前血清 CEA 水平较低、接受同期放化疗的患者获得 pCR 的机会更大(表 2)。

表 2 影响直肠腺癌术前放疗后病理完全缓解的多因素分析结果

Table 2 Multivariate analysis of clinicopathologic factors correlated with pCR following preoperative radiotherapy in rectal adenocarcinoma

Variable	Coefficient	S.E.	Wald value	P value	Risk ratio	95% CI for OR
Pretreatment T stage	-1.063	0.611	3.025	0.082	0.346	0.104-1.144
Concomitant chemotherapy	1.657	0.827	4.015	0.045	5.243	1.037-26.508
Pretreatment CEA	-0.286	0.120	5.649	0.017	0.751	0.593-0.951
Pretreatment CA199	-0.058	0.035	2.721	0.099	0.943	0.880-1.011

3 讨 论

直肠癌术前放疗效果的评价方法中,肿瘤病理退缩分级(TRG)客观、简便、直观,且可操作性强。许多研究表明,TRG 与接受术前放疗的直肠癌患者预后密切相关<sup>[3,4]</sup>。同时,肿瘤退缩程度在肿瘤切除后即可评估,有效弥补了复发率、转移率、生存期等评价指标周期较长的问题。而肿瘤完全消退(TRG4,pCR)是最佳的病理退缩结果,获得 pCR 的患者生存期较其他患者明显延长<sup>[5]</sup>,其作为直肠癌术前放疗效果的评价指标周期短,可信度高,可重复性好。因此,尽管获得 pCR 并非直肠癌患者接受术前放化疗的最终目标,但目前国内外绝大部分临床Ⅱ期试验均将其作为研究终点事件。

本研究中接受术前放疗的直肠腺癌患者 pCR 率为 13.6%,与大部分文献报道相符<sup>[6]</sup>。其中,接受同期放化疗的患者 pCR 率达到 16.8%,远高于接受单纯放疗者(pCR 率为 5.4%)。经多因素分析证

实,是否同期联合化疗是影响直肠腺癌术前放疗后肿瘤 pCR 的独立因子(OR 值为 5.243)。事实上,对于直肠癌术前放疗是否应该联合同期化疗目前仍有争论。许多学者认为,化疗与放疗有协同作用,术前放化疗联合有可能获得更好的肿瘤退缩,进一步减少肿瘤局部复发。最近发表的两项临床Ⅲ期试验结果证实了以上观点,在欧洲的 EORTC 22921 研究中,术前放化疗组和术前单纯放疗组 pCR 率分别为 13.7%和 5.3%,局部复发率则分别为 8.7%和 17.1%,两者间差异均有明显统计学意义( $P<0.005$ )<sup>[7]</sup>。法国的 FFCD9203 研究也得到类似的结果,术前放化疗组 pCR 率为 11.4%,局部复发率为 8.1%,均优于术前单纯放疗组( $P<0.05$ )<sup>[8]</sup>。但是,在生存期方面,以上两个研究中联合放化疗组并未见到明显的优势。因而也有不少学者支持术前单纯放疗,他们认为具备良好的放疗技术和放疗方案,接受单纯放疗也可以达到较为满意的病理退缩、局控率和保肛率。而同期联合放化疗增加

了治疗毒性,却没有得到生存期的延长。不过,随着更多有效的化疗药物和靶向药物的应用以及化疗方案的不断改进,直肠癌术前放化疗可望取得更好的疗效。因此,在局部晚期直肠癌的综合治疗模式中术前同期放化疗已逐渐被广泛接受。另外,本研究中术前放化疗采用了 FOLFOX 或 XELOX 方案。事实上,目前关于术前同期放化疗中化疗方案的选择尚未有完全的共识,鉴于放疗与化疗同期应用可能引致的毒性累加作用,许多研究均降低化疗药物剂量,或采用小剂量多次给药的方案。

血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 在结直肠癌的诊断、预后和监测等方面有着极其重要的价值,而最近的直肠癌术前放化疗研究也证实,治疗前血清 CEA 水平与肿瘤退缩程度密切相关。韩国 Yoon 等<sup>[9]</sup>分析了 351 例接受术前放化疗的直肠癌患者发现,治疗前血清 CEA 水平与肿瘤退缩、降期和 pCR 明显相关,是预测肿瘤病理反应程度的最重要临床因素,并可能应用于病例筛选和个体化治疗方案的选择。Park 等<sup>[10]</sup>的研究结果也表明,治疗前血清 CEA 水平升高 ( $>5 \times 10^{-6}$  g/L) 的患者肿瘤退缩程度较差。在我们的研究中可以看到,治疗前血清 CEA 水平正常 ( $<5 \times 10^{-6}$  g/L) 的患者 pCR 率为 20.5%,为 CEA 水平升高患者的 4 倍,他们从术前放化疗中获益更大。

在我们的研究中,单因素分析显示治疗前肿瘤 T 分期也与术前放疗后肿瘤 pCR 相关。肿瘤 T 分期越晚,则 pCR 率越低。随着病程进展,肿瘤浸润深度加大,血供相对不足,肿瘤细胞营养差、乏氧,对辐射的敏感性也随之降低。同时,肿瘤中的静止细胞比例增多,增殖细胞比例下降,这可能也是肿瘤放疗抗拒的原因之一。但是,肿瘤 T 分期未能最终进入 logistic 多因素模型,需要纳入更多病例作进一步研究。

目前许多研究正在致力寻找预测直肠癌术前放疗敏感性的分子指标,并获得一定成果,其中较有前景的分子预测指标包括血管内皮生长因子 (VEGF)<sup>[11]</sup>、表皮生长因子受体 (EGFR)<sup>[12,13]</sup>、第二个线粒体来源的胱氨酸酶激活剂 (Smac) 等<sup>[14]</sup>。如果把影响肿瘤退缩的临床病理因素和分子指标结合,将可以更加准确地预测术前放疗的效果,及时调整治疗策略,实现局部晚期直肠癌的个体化治疗。

## [参 考 文 献]

- [1] Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol*, 2003,42(5-6):476-492.
- [2] Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy [J]. *Int J Colorectal Dis*, 1997,12(1):19-23.
- [3] Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy [J]. *Cancer*, 2002,94(4):1121-1130.
- [4] Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005,62(3):752-760.
- [5] Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(34):8688-8896.
- [6] Rodel C, Sauer R. Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients [J]. *Strahlenther Onkol*, 2007,183(5):227-235.
- [7] Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006,355(11):1114-1123.
- [8] Gerard 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]. *J Clin Oncol*, 2006,24(28):4620-4525.
- [9] Yoon SM, Kim DY, Kim TH, et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007,69(4):1167-1172.
- [10] Park YA, Sohn SK, Seong J, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2006,93(2):145-150.
- [11] Zlobec I, Steele R, Nigam N, et al. A predictive model of rectal tumor response to preoperative radiotherapy using classification and regression tree methods [J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(15):5440-5443.
- [12] Zlobec I, Vuong T, Compton CC, et al. Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2008,98(2):450-456.
- [13] Motlagh A, Azadeh P, Fazlalizadeh A, et al. Expression of epidermal growth factor receptor as a predictive factor for rectal cancer [J]. *Arch Iran Med*, 2007,10(3):301-308.
- [14] 潘志忠, 林俊忠, 万德森, 等. Smac 表达水平对预测直肠癌术前放疗敏感性的临床意义 [J]. *癌症*, 2008,27(2):178-182.

[编辑及校对:杨允贵]