

# IV期直肠癌盆腔放疗疗效和预后因素分析

任骅 景灏 金晶 房辉 王鑫 李宁 王维虎 王淑莲 宋永文 刘跃平  
刘新帆 余子豪 李晔雄

**【摘要】** 目的 回顾分析IV期直肠癌患者盆腔放疗疗效和预后因素。方法 2000—2010年接受盆腔放疗和(或)直肠手术的IV期直肠癌腺癌患者61例,包括转移灶及原发灶均切除19例,转移灶未切除但原发灶切除19例,转移及原发灶均未切除但盆腔放疗23例。Kaplan-Meier法生存分析并Logrank法检验和单因素分析,分类资料间比较Fisher's精确概率法。结果 5年OS、PFS率分别为26%、17%。预后分析显示T<sub>4</sub>期、N(+)、年龄>65岁、肝外转移、原发灶未切除与OS相关,T<sub>4</sub>期、N(+)和与原发灶未切除与PFS相关。转移灶切除患者中直肠根治性切除后是否盆腔放疗的5年OS率分别为67%和32%( $P=0.119$ ),转移灶未切除患者中直肠原发灶是否切除的2年OS率分别为52%和27%( $P=0.057$ )。直肠原发灶单纯盆腔放疗者中仅4例需要手术造瘘。结论 转移灶可切除IV期直肠癌术后盆腔放疗的价值有待研究。转移和原发均不可切除IV期直肠癌原发部位行盆腔放疗疗效确切。

**【关键词】** 直肠肿瘤,转移性/外科学; 直肠肿瘤,转移性/放射疗法; 预后

**An analysis of efficacy of pelvic radiotherapy and prognostic factors for stage IV rectal cancer** Ren Hua, Jing Hao, Jin Jing, Fang Hui, Wang Xin, Li Ning, Wang Weihu, Wang Shulian, Song Yongwen, Liu Yueping, Liu Xinfan, Yu Zihao, Li Yexiong. Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Pecking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Jin Jing, Email: jingjin1025@163.com

**【Abstract】 Objective** To retrospectively analyze the efficacy of pelvic radiotherapy and prognostic factors for stage IV rectal cancer. **Methods** From 2000 to 2010, 61 patients with stage IV rectal cancer who received pelvic radiotherapy with or without rectal surgery were enrolled as subjects. In those patients, 19 had both primary and metastatic tumors resected, 19 had only primary tumor resected, and 23 received pelvic radiotherapy with both primary and metastatic tumors intact. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival rates, and the log-rank test was used for survival difference analysis and univariate prognostic analysis. Comparison of disaggregated data was made by Fisher's exact test. **Results** The 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates in all patients were 26% and 17%, respectively. The prognostic analysis showed that stage T<sub>4</sub>, positive node, age greater than 65 years, metastasis outside the liver, and intact primary tumor were prognostic factors for OS, while stage T<sub>4</sub>, positive node, and intact primary tumor were prognostic factors for PFS. In patients with both primary and metastatic tumors resected, 5-year OS rates in patients treated with and without pelvic radiotherapy were 67% and 32%, respectively ( $P=0.119$ ). In patients with intact metastatic tumor, 2-year OS rates in patients with resected and intact primary tumor were 52% and 27%, respectively ( $P=0.057$ ). Only 4 patients who received pelvic radiotherapy alone for primary rectal tumor needed ostomy. **Conclusions** The value of postoperative pelvic radiotherapy still needs further studies in patients with stage IV rectal cancer and resectable metastatic tumor. Pelvic radiotherapy for primary tumor achieves definitive treatment outcomes in patients with stage IV rectal cancer and unresectable primary and metastatic tumors.

**【Key words】** Rectal neoplasms, metastatic/surgery; Rectal neoplasms, metastatic/radiotherapy; Prognosis

结直肠癌在中国常见恶性肿瘤排名4位,其中直肠癌约占50%<sup>[1]</sup>。国外资料显示20%~25%直肠

癌初诊为IV期直肠癌,未治疗的IV期直肠癌中位生存期5~6个月<sup>[2]</sup>。近年结直肠癌转移患者肝切除可获得长期生存机会成为共识<sup>[3-4]</sup>,部分指南更推荐原发灶局部晚期的IV期直肠癌根治性切除及盆腔同期化疗作为IV期直肠癌的多学科治疗<sup>[5]</sup>。本研究回顾分析我院2000—2010年以来接受盆腔放疗和(或)手术的61例IV期直肠癌患者资料,探讨盆

腔放疗在IV期直肠癌的价值和预后影响因素。

## 材料与amp;方法

1.入组标准:(1)2000年1月至2010年12月本中心收治接受盆腔手术和(或)放疗;(2)有病理证实;(3)初治时为IV期且原发部位为局部晚期直肠癌。

2.一般临床资料:共61例入组,年龄28~87岁(中位数57岁)。直肠病变下缘距离肛门≤5 cm为26例,5~10 cm为28例,>10 cm 7例。原发部位临床分期依据AJCC(第7版)分期标准<sup>[6]</sup>。转移灶切除的T<sub>3</sub>期、原发灶切除、单纯肝转移比例显著高于转移灶未切除组。余详见表1。42例原发灶未切除患者肛缘距离≤5 cm、T<sub>4</sub>期等因素比例很高,详见表2。

表1 61例IV期直肠癌接受盆腔放疗和(或)手术患者的一般临床资料比较[例(%)]

项目	例数	转移灶切除(19例)	转移灶未切除(42例)	P值
性别				
男	45	17(90)	28(67)	0.114
女	16	2(10)	14(33)	
年龄				
≤65岁	45	12(65)	33(79)	0.224
>65岁	16	7(35)	9(21)	
T分期				
T <sub>3</sub> 期	40	19(100)	21(50)	0.000
T <sub>4</sub> 期	21	0(0)	21(50)	
N分期				
N(-)	5	3(16)	2(5)	0.201
N(+)	52	16(84)	36(85)	
原发灶切除				
切除	38	19(100)	19(45)	0.000
未切除	23	0(0)	23(55)	
转移部位				
单纯肝转移	34	18(95)	16(38)	0.000
含肝外转移	27	1(5)	26(62)	
肛缘距离				
>5 cm	35	14(74)	21(50)	0.101
≤5 cm	26	5(26)	21(50)	

3.治疗方法:42例转移灶未切除患者中21例转移灶接受过放疗、射频、介入等局部治疗,21例仅为单纯化疗;直肠癌原发灶19例接受了根治切除,其中13例还接受了辅助盆腔放疗。19例转移灶切除患者均接受了直肠癌原发灶根治切除,其中4例还接受了辅助盆腔放疗。直肠原发部位根治性切除38例,其中APR术6例、Dixon术29例、Hartman等术3例;单纯手术21例,接受术后放疗17例。23例

直肠癌原发灶未切除者接受了姑息盆腔放疗,其中同期放化疗11例、单纯放疗12例;其中4例接受过结肠造瘘术。接受盆腔放疗者40例(剂量12.6~56.0 Gy,中位数50 Gy),其中放疗为主23例(剂量12.6~56.0 Gy,中位数50 Gy),辅助放疗17例(剂量24~50 Gy,中位数50 Gy)。放疗采用IMRT者14例、3DCRT者6例、常规3~4个野等中心放疗16例、外院治疗技术不详4例。

表2 42例IV期直肠癌转移灶未切除患者的一般临床资料比较[例(%)]

项目	原发灶切除(19例)	原发灶未切除(23例)	P值
性别			
男	11(58)	17(74)	0.335
女	8(42)	6(26)	
年龄			
≤65岁	17(90)	16(70)	0.149
>65岁	2(11)	7(30)	
T分期			
T <sub>3</sub> 期	19(100)	2(9)	0.000
T <sub>4</sub> 期	0(0)	21(91)	
N分期			
N(-)	0(0)	2(9)	0.201
N(+)	16(84)	20(87)	
转移灶治疗			
局部治疗+化疗	9(47)	12(52)	1.000
单纯化疗	10(53)	11(48)	
转移部位			
单纯肝转移	8(42)	8(35)	0.753
含其他部位转移	11(58)	15(65)	
肛缘距离			
>5 cm	16(84)	5(22)	0.000
≤5 cm	3(16)	18(78)	

注:N分期不确定4例

4.观察指标:OS时间为患者确诊到患者因任何原因死亡时间,PFS时间为患者确诊到患者因任何原因出现疾病进展、复发或死亡时间。

5.统计方法:采用SPSS 16.0软件对OS和PFS行Kaplan-Meier法进行生存分析并Logrank法检验和单因素分析,分类资料间比较Fisher's精确概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

1.生存情况:截至2014年12月随访2~137个月(中位数42.3个月)。24例存活,其中9例无瘤存活。5年OS、PFS分别为26%和17%。转移灶是否切除的5年OS分别为40%和18%( $P=0.072$ ),5年PFS分别为26%和12%( $P=0.249$ )。转移灶切除患者中,直肠切除后是否盆腔放疗的5年OS分别为

67%和 32% ( $P=0.119$ ), 5年 PFS 分别为 50%和 20% ( $P=0.265$ )。转移灶未切除患者中, 直肠癌原发灶是否切除的中位生存期分别为 27.2 个月和 19.2 个月, 2年 OS、PFS 分别为 52%和 27% ( $P=0.057$ )、26%和 16% ( $P=0.060$ ); 其中直肠癌原发灶切除患者中是否辅助盆腔放疗的 2年 OS、PFS 分别为 67%和 44% ( $P=0.461$ )、33%和 23% ( $P=0.780$ )。

2. 预后分析: 单因素分析显示  $T_4$  分期、N (+)、年龄 >65 岁、单纯肝转移和直肠是否根治切除为 OS 预后因素,  $T_4$  分期、N (+) 和直肠是否根治切除与 PFS 相关, 详见表 3。

表 3 61 例 IV 期直肠癌接受盆腔放疗和(或)手术患者的 logrank 法检验单因素预后分析

项目	例数	5 年 OS (%)	P 值	5 年 PFS (%)	P 值
性别					
男	45	27	0.406	21	0.261
女	16	23		6	
年龄					
≤65 岁	45	33	0.015	22	0.639
>65 岁	16	8		6	
肛缘距离					
≤5 cm	26	27	0.941	20	0.709
>5 cm	35	26		14	
T 分期					
$T_3$ 期	40	34	0.015	21	0.026
$T_4$ 期	21	12		10	
N 分期					
N(-)	5	100	0.006	80	0.005
N(+)	52	14		9	
转移部位					
单纯肝转移	34	37	0.032	18	0.497
含其他部位转移	27	18		18	
转移灶治疗					
切除	19	40	0.072	26	0.249
未切除	42	18		12	
原发部位治疗					
姑息盆腔放疗	23	10	0.006	5	0.018
直肠根治切除	38	31		23	

注: N 分期不确定 4 例

3. 失败模式和挽救治疗: 全组复发率为 74% (45 例), 单纯局部或区域进展 3% (2 例); 远处进展 71% (43 例) 单纯远处进展 53% (32 例)、局部或区域复发合并远处转移 18% (11 例), 详见表 4。中位复发时间 12.9 个月, 中位局部或区域失败时间 8.2 个月, 中位远处转移失败时间 13.2 个月。37 例死亡, 均死于直肠癌。

表 4 61 例 IV 期直肠癌接受盆腔放疗和(或)手术患者失败模式分析[例(%)]

项目	转移灶切除 (19 例)	转移灶未切除 (42 例)	合计
单纯局部复发	0 (0)	2 (5)	2
单纯远处转移	9 (47)	23 (55)	32
局部复发合并远处转移	5 (26)	6 (14)	11
合计	14 (74)	31 (74)	45

## 讨 论

IV 期结直肠癌治疗是近年临床研究热点<sup>[6-7]</sup>, 在就诊时 15%~25% 结直肠癌患者伴有同期肝转移<sup>[8-9]</sup>, 其中只有 10%~25% 肝转移灶可手术切除<sup>[10]</sup>。已有研究表明对肝转移灶不可切除患者化疗加靶向治疗是首选, 其有效率可达 50%, 其中 12.5% 患者可能转化为可切除病变<sup>[7]</sup>。由于肝脏转移灶积极局部治疗可减轻局部症状、对肝脏转移的结直肠癌还可延长生存期, 近期直肠癌治疗指南对于 IV 期直肠癌的治疗推荐也做出更新, 并按转移灶及原发灶的可切除性区分患者为可切除、不可切除等以指导预后和治疗<sup>[5]</sup>。

对可手术切除的 IV 期直肠癌, 是否需要辅助盆腔放疗证据尚不充分, 多为回顾性研究且结论各异。有回顾研究结果提示接受手术切除原发肿瘤和肝转移灶的同期肝转移直肠癌患者, 是否接受放疗的 LR 率无差异<sup>[11]</sup>; 另有研究提示手术切除的 IV 期直肠癌患者 70% 出现复发, 多数为肝或肺远处进展, 决定生存的主要是远处转移失败, 术后盆腔放疗很难转化为生存获益<sup>[12]</sup>。也有多项研究支持盆腔辅助放疗, 如 Assumpcao 等<sup>[13]</sup>报道 141 例可根治手术切除肝转移灶和直肠原发病灶患者, 总复发率为 56.7%, 盆腔复发率为 16.3%, 盆腔外复发 52.5%, 盆腔放疗 HR=0.37。Kim 等<sup>[14]</sup>报道 89 例同期肝转移直肠癌患者接受盆腔手术治疗, 共 25 例出现盆腔复发, 其中盆腔未放疗 21 例, 盆腔放疗 4 例, 2年 OS 分别为 49%和 70% ( $P=0.116$ ), 提示盆腔放疗可能降低 LR 率, 也可能提高 OS 率。2014 年基于 SEER 数据库比较 IV 期直肠癌原发部位治疗的结果显示<sup>[15]</sup>, 2004—2009 年 6 773 例原发灶切除患者 (不考虑转移灶切除状态) 是否辅助盆腔放疗的 5 年 OS 分别为 28%和 13% ( $P<0.05$ )。本研究中转移灶和原发灶均切除患者是否辅助盆腔放疗的 5 年 OS 未达统计学差异, 主要与样本量小有关。随着近年药物及手术发展, III 期研究 EROTC 40983 的长期随访结果显示原发灶和转移灶均根治性切除的结直肠癌

患者5年OS率高达50%<sup>[6]</sup>,使得辅助盆腔放疗再获关注,近期治疗指南已将盆腔放疗推荐为转移性直肠癌多学科治疗共识<sup>[5]</sup>。本研究可切除Ⅳ期直肠癌5年OS达40%,显示已有必要在该类患者中开展研究探讨盆腔放疗的价值。

对于不可切除的Ⅳ期直肠癌,评价盆腔放疗意义的研究少且样本量有限,以往回顾性研究显示化疗基础上的盆腔放疗的局部症状控制率75%~81%,但与原发灶切除患者相比生存率有显著差异<sup>[16-17]</sup>。近期Tyc-szczepaniak等<sup>[18]</sup>报道40例不可切除远处转移的直肠癌Ⅱ期研究,给予短程放疗(5 Gy/次,5次)及氟尿嘧啶+奥沙利铂化疗后80%患者可避免姑息性手术,基于前瞻性研究确认了放疗的减症效果。2013年Zhu等<sup>[19]</sup>报道32例不可切除远处转移的直肠癌盆腔同期放化疗后,14例转化为可手术切除,其中9例原发灶和转移灶均获根治性切除,这9例患者预后优于其他患者( $P=0.045$ )。2014年SEER数据库研究结果显示转移性直肠癌原发灶单纯切除或盆腔放疗的2年OS分别为45%和28%<sup>[15]</sup>;本研究与之相近。而原发灶未切除接受盆腔姑息放疗患者肛缘距离 $\leq 5$  cm占78%、T<sub>4</sub>期患者占91%,远高于切除组,应认定为原发灶无法切除。本组23例接受姑息盆腔放疗的患者中位生存时间长达19个月,仅4例(17%)需手术造瘘,局部疗效与既往报道相似。目前虽然缺少随机研究,但参考现有研究结果,盆腔放疗将不可切除直肠癌原发灶转化为可切除状态有利于疗效提高,而未能转化患者所接受盆腔放疗也有确切的姑息疗效。

本研究同样存在回顾研究中常见的病例有限和选择偏倚等问题,但结果一定程度反应了医生给予患者个体化治疗选择的真实情况。临床医生正是综合转移灶和原发灶切除可能来决定是否给予直肠原发部位根治性切除,因此研究中转移灶和直肠癌原发灶未切除而接受姑息盆腔放疗者特点表现为T<sub>4</sub>期和肛缘距离 $\leq 5$  cm比例高。由于可切除结直肠癌肝转移患者根治性切除术后生存率明显提高,且相关治疗指南对盆腔放疗给予明确推荐,开展相关临床研究的基本条件已具备。本研究提示影响Ⅳ期患者预后包括了年龄、T、N分期、转移部位等众多因素,建议明确可切除Ⅳ期直肠癌辅助盆腔放疗价值的研究在单纯肝转移人群中开展,并对相关预后因素进行分层以排除偏倚。

综上所述,可切除Ⅳ期直肠癌的预后良好,辅助盆腔放疗价值需要开展前瞻性研究。转移灶未切除

Ⅳ期直肠癌,直肠接受姑息盆腔放疗预后差于接受根治性切除者,但影响切除不良预后因素更高,盆腔放疗的姑息疗效确切。

## 参 考 文 献

- [1] 陈万青.中国肿瘤登记地区合计发病和死亡结果[A]//赵平,陈万青.2010中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2010:80-192.
- [2] Eadens MJ, Grothey A. Curable metastatic colorectal cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13 (3): 168-176. DOI: 10.1007/s11912-011-0157-0.
- [3] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9617): 1007-1016. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9.
- [4] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(4): 644-657.
- [5] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (10): 2479-2516. DOI: 10.1093/annonc/mds236.
- [6] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (12): 1208-1215. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
- [7] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (1): 38-47. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4.
- [8] Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42 (14): 2212-2221. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
- [9] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2006, 244 (2): 254-259.
- [10] Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North central cancer treatment group phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (36): 9243-9249. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.740.
- [11] Boostrom SY, Vassiliki LT, Nagorney DM, et al. Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15 (9): 1583-1588. DOI: 10.1007/s11605-011-1604-9.
- [12] Butte JM, Gonen M, Ding PR, et al. Patterns of failure in patients with early onset (synchronous) resectable liver metastases from rectal cancer [J]. *Cancer*, 2012, 118 (21): 5414-5423. DOI: 10.1002/cncr.27567.
- [13] Assumpcao L, Choti MA, Gleisner AL, et al. Patterns of recurrence following liver resection for colorectal metastases [J]. *Arch Surg*, 2008, 143 (8): 743-749. DOI: 10.1001/archsurg.143.8.743.
- [14] Kim JW, Kim YB, Kim NK, et al. The role of advent pelvic radiotherapy in rectal cancer with synchronous liver metastasis: a retrospective study [J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5 (1): 75. DOI: 10.1186/1748-717X-5-75.
- [15] Logan JK, Huber KE, Dipetrillo TA, et al. Patterns of care of

radiation therapy in patients with stage IV rectal cancer; a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of patients from 2004 to 2009 [J]. *Cancer*, 2014, 120(5): 731-737. DOI: 10.1002/cncr.28467.

- [16] Crane CH, Janjan NA, Abbruzzese JL, et al. Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(1): 107-116. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00777-X.
- [17] Stelzner S, Hellmich G, Koch R, et al. Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment; a multivariate analysis [J]. *J Surg Oncol*, 2005, 89(4): 211-217. DOI: 10.1002/jso.20196.
- [18] Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L, et al. Palliative

radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases; a phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2829-2834. DOI: 10.1093/annonc/mdt363.

- [19] Zhu J, Lian P, Liu FQ, et al. Phase II trial of first-line chemoradiotherapy with intensity-modulated radiation therapy followed by chemotherapy for synchronous unresectable distant metastases rectal adenocarcinoma [J/OL]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(1): 10 [2015-02-02]. <http://www.ro-journal.com/content/8/1/10>. DOI: 10.1186/1748-717X-8-10.

(收稿日期: 2015-02-03)