



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.006
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.006
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):492-496.

· 专题研究 ·

术后早期化疗对 III 期结直肠癌患者临床预后的影响

张静, 陆晔, 崔新华, 贾志强, 邵小华

(武警浙江总队医院 普通外科, 浙江 嘉兴 314000)

摘 要

目的: 探讨术后早期化疗对 III 期结直肠癌患者临床预后的影响。

方法: 回顾性分析 2010 年 1 月—2014 年 2 月收治的 III 期结直肠癌患者 218 例患者资料, 根据术后化疗开始时间, 将患者分为早期化疗组 (化疗开始时间 \leq 术后 3 周, 118 例) 和晚期化疗组 (化疗开始时间 $>$ 术后 3 周、且 \leq 8 周, 100 例)。比较两组无进展生存期、2 年生存率和复发率, 以及化疗后不良反应与健康相关的生存质量。

结果: 两组患者基础资料差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) ; 与晚期化疗组比较, 早期化疗组无进展生存期明显延长 (876.4 d vs. 765.4 d, $P=0.007$) , 2 年生存率有所增高, 但差异无统计学意义 (89.0% vs. 80.0%, $P=0.091$) , 2 年复发率明显降低 (17.0% vs. 34.0%, $P=0.004$) ; 化疗后各种不良反应发生率差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) , 术后 12 个月时健康相关的生存质量评分明显增高 (71.9 vs. 64.1, $P<0.001$) 。

结论: 术后早期化疗能显著延长 III 期结直肠癌患者无进展生存期、降低复发率和改善健康相关的生存质量。

关键词

结直肠肿瘤; 放化疗, 辅助; 预后

中图分类号: R735.3

Impact of early postoperative chemotherapy on the clinical outcomes in patients with stage III colorectal cancer

ZHANG Jing, LU Ye, CUI Xinhua, JIA Zhiqiang, TAI Xiaohua

(Department of General Surgery, Zhejiang General Hospital of Armed Police Forces, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

Abstract

Objective: To investigate the impact of early postoperative chemotherapy on the clinical outcomes in patients with stage III colorectal cancer.

Methods: The clinical data of 218 patients with stage III colorectal cancer treated from January 2010 to February 2014 were retrospectively analyzed. According to the time of initiation of chemotherapy, patients were divided into early chemotherapy group (started chemotherapy ≤ 3 weeks after surgery in 118 cases) or late chemotherapy group (started chemotherapy > 3 weeks and ≤ 8 weeks after surgery in 100 cases). The variables that included progression-free survival, and 2-year survival and recurrence rate, as well as incidence of postchemotherapy adverse reactions and health-related quality of life score between the two groups were analyzed.

收稿日期: 2016-01-07; 修订日期: 2016-03-15。

作者简介: 张静, 武警浙江总队医院主治医师, 主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通信作者: 张静, Email: 00zhangjing01@sina.com

Results: There was no difference in baseline data between the two groups (all $P>0.05$). In early chemotherapy group compared with late chemotherapy group, the progression-free survival time was significantly prolonged (876.4 d vs. 765.4 d, $P=0.007$), 2-year survival rate was somewhat elevated, but the difference reached no statistical significance (89.0% vs. 80.0%, $P=0.091$), 2-year recurrence rate was significantly reduced (17.0% vs. 34.0%, $P=0.004$), incidence of each postchemotherapy adverse reaction showed no statistical difference (all $P>0.05$), and the score for health-related quality of life at 12 months after surgery was significantly increased (71.9 vs. 64.1, $P<0.001$).

Conclusion: For patients with stage III colorectal cancer, early postoperative chemotherapy can effectively prolong the progression-free survival, decrease recurrence and improve the health-related quality of life.

Key words

Colorectal Neoplasms; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Prognosis

CLC number: R735.3

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,全世界范围内结直肠癌的发病率每年以2%的速度增长,是导致患者死亡的主要原因之一^[1-2]。约30%~40%的结直肠癌患者就诊时TNM分期为III期。对于III期结直肠癌患者,目前主要的治疗手段为外科手术切除病灶^[3-4],术后给予化疗等辅助治疗^[5]。研究显示,手术切除联合术后化疗等辅助治疗,显著降低了结直肠癌患者术后复发率,延长了患者术后生存期^[6]。随着临床认识的深入,外科手术及术后化疗在结直肠癌患者中的临床疗效已经获得充分肯定。但是,关注术后化疗开始时间对结直肠癌患者预后影响的研究较少。2015年中国结直肠癌治疗指南虽然建议对于结直肠癌患者,术后应8周内进行化疗等辅助治疗^[7]。但是对于术后早期化疗(≤ 3 周)是否有助于改善患者的临床预后,相关研究极少。且目前III期结直肠癌患者术后原位复发和异位转移率仍高居不下^[8]。因此探讨结直肠癌患者术后化疗开始时间对患者临床预后的影响,具有重要的临床意义。本研究旨在研究早期化疗在III期结直肠癌患者中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2010年1月—2014年2月我院收治的III期结直肠癌患者,根据开始化疗时间将患者分为早期化疗组(化疗开始时间 \leq 术后3周)和晚期化疗组(化疗开始时间 $>$ 术后3周,且 ≤ 8 周)。纳入标准:(1)原发性III期结直肠癌;(2)年龄

≥ 30 岁,且 ≤ 65 岁;(3)结直肠癌根治性切除术后;(4)临床病历资料完整;(5)血液学和影像学等常规检查无化疗禁忌证。排除标准:(1)肿瘤距肛缘 ≤ 12 cm的 N_{1-2} 和(或) T_{3-4} ;(2)随访期间失访;(3)接受生物或免疫治疗;(4)肿瘤既往史;(5)肝肾肺等原发性脏器功能不全;(6)未完成化疗方案;(7)术后病理示切缘阳性;(8)意外死亡;(9)术后感染。符合纳入标准的III期结直肠癌患者共298例,其中38例患者为原发肿瘤部位距肛缘 ≤ 12 cm的 N_{1-2} 和(或) T_{3-4} ,9例随访期间失访,12例术后接受生物或免疫治疗,1例既往胃癌病史,1例肾功能不全,5例未完成化疗(其中2例因骨髓抑制而推迟后续化疗时间),8例术后病理示切缘阳性,1例观察期间因意外溺水身亡,5例术后腹腔感染。最终共纳入218例,其中早期化疗组118例,晚期化疗组100例。两组患者的性别、年龄、肿瘤部位、组织类型、分化程度、浸润深度和淋巴结分期等均无显著的统计学差异(均 $P>0.05$) (表1)。本研究所有患者均知情同意并签署知情同意书,本研究通过我院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

化疗方案:根据中国版结直肠癌治疗指南^[7],术后待患者手术切口拆线且基础临床情况稳定后,进行血生化、血常规、尿常规和胸片等常规检查,如无化疗禁忌证,则开始给予FOLFOX4方案化疗:第1天,奥沙利铂 85 mg/m^2 静脉滴注2 h;第1~2天,亚叶酸钙 200 mg/m^2 静脉滴注2 h;第1~2天,5-氟尿嘧啶 400 mg/m^2 静脉推注,然后 600 mg/m^2 持续静滴22 h。每2周为1个疗程,共

10个疗程。研究期间两组均给予对症支持治疗，总观察时间为术后2年。

表 1 两组患者一般情况和临床特征 [n (%)]

Table 1 The general data and features of the two groups of patients [n (%)]

类别	早期化疗组 (n=118)	晚期化疗组 (n=100)	t/ χ^2	P
性别				
男	67 (56.8)	54 (54.0)	0.169	0.681
女	51 (43.2)	46 (46.0)		
年龄 (岁)	51.60 ± 10.90	53.88 ± 11.13	-1.523	0.129
肿瘤部位				
结肠癌	78 (66.1)	65 (65.0)	0.029	0.865
直肠癌	40 (33.9)	35 (35.0)	0.029	0.865
组织类型				
腺癌	98 (83.1)	84 (84.0)	0.035	0.851
鳞癌	9 (7.6)	8 (8.0)	0.010	0.919
其他	11 (9.3)	8 (8.0)	0.119	0.730
分化程度				
高分化	23 (19.5)	18 (18.0)	0.079	0.779
中分化	53 (44.9)	49 (49.0)	0.363	0.547
低分化	32 (27.1)	21 (21.0)	1.101	0.294
未分化	10 (8.5)	12 (12.0)	0.741	0.389
浸润深度				
T ₁	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
T ₂	12 (10.2)	9 (9.0)	0.085	0.771
T ₃	87 (73.7)	80 (80.0)	1.188	0.276
T ₄	19 (14.8)	11 (11.0)	1.187	0.276
淋巴结分期				
N ₁	102 (86.4)	90 (90.0)	0.653	0.419
N ₂	16 (13.6)	10 (10.0)	0.653	0.419

1.3 资料收集

两组患者的基础临床数据包括性别、年龄、肿瘤部位、组织类型、分化程度、浸润深度和淋巴结分期。主要观察指标为无进展生存期（治疗开始后至疾病开始进展或死亡的时间为无进展生存期）、2年生存率和复发率；次要观察指标为化疗后不良反应和健康相关的生存质量^[9]（总分为100分，得分越高表示平时生活的质量越高）。

1.4 统计学处理

本研究所有数据均采用SPSS 22.0软件完成， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义（双侧）。使用 t 检验分析符合正态分布的连续变量资料，以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；使用 χ^2 检验（Pearson检验）分析等级变量资料；使用生存函数Wilcoxon检验分析无进展生存期。

2 结果

2.1 两组无进展生存期、2年生存率和复发率比较

与晚期化疗组相比，早期化疗组患者无进展生存期明显延长（876.4 d vs. 765.4 d, $P = 0.007$ ）（图1）；2年生存率有所增高，但差异无统计学意义（89.0% vs. 80.0%, $P = 0.091$ ），2年复发率明显降低（17.0% vs. 34.0%, $P = 0.004$ ）（表2）。

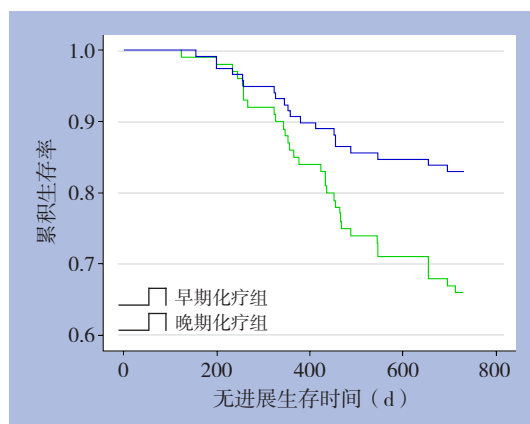


图 1 两组患者无进展生存率比较

Figure 1 Comparison of progression-free survival rate between the groups of patients

表 2 两组患者生存率与复发率比较 (%)

Table 2 Comparison of survival and recurrence rate between the two groups of patients (%)

组别	2年生存率	2年复发率
早期化疗组	89.0	17.0
晚期化疗组	80.0	34.0
χ^2	2.859	8.445
P	0.091	0.004

2.2 两组主化疗后不良反应比较

患者的化疗后不良反应，包括骨髓抑制、腹泻、恶心、呕吐、外周神经感觉异常、贫血、肠梗阻、吻合口瘘、脏器功能衰竭、脑出血、胃溃疡、心率失常、过敏和下肢深静脉血栓等，两组不良反应发生率差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）（表3）。

表3 两组患者化疗后不良反应发生率[n(%)]

Table 3 Comparison of the incidence of chemotherapy between the two groups [n(%)]

类别	早期化疗组 (n=118)	晚期化疗组 (n=100)	t/ χ^2	P
骨髓抑制	23 (19.5)	21 (21.0)	0.076	0.781
腹泻	56 (47.5)	53 (53.0)	0.665	0.415
恶心	89 (75.4)	85 (90.0)	3.081	0.079
呕吐	43 (36.4)	38 (38.0)	0.056	0.812
外周神经感觉异常	5 (4.2)	4 (4.0)	0.008	0.930
贫血	27 (21.1)	25 (25.0)	0.134	0.715
肠梗阻	2 (1.7)	5 (5.0)	1.902	0.168
吻合口瘘	0 (0.0)	1 (1.0)	1.185	0.276
脏器功能衰竭	1 (0.9)	2 (2.0)	0.530	0.467
脑出血	0 (0.0)	0 (0.0)		
胃溃疡	9 (7.6)	8 (8.0)	0.010	0.919
心率失常	3 (2.5)	2 (2.0)	0.071	0.790
过敏	18 (15.3)	17 (17.0)	0.122	0.726
下肢深静脉血栓	5 (4.2)	4 (4.0)	0.008	0.930

2.3 健康相关的生存质量比较

与晚期化疗组比较,早期化疗组患者术后12个月时健康相关的生存质量评分明显增高[(71.91±10.42) vs. (64.12±11.15), $P<0.001$](图2)。

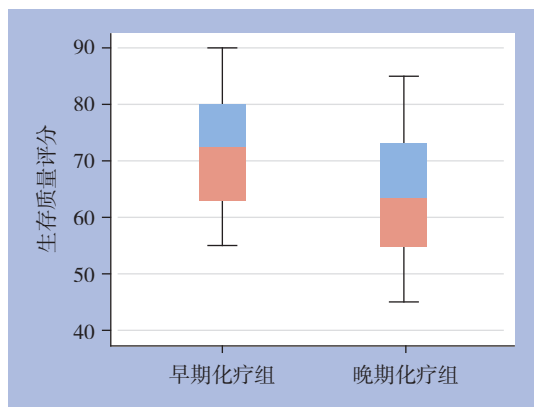


图2 两组患者术后12个月时健康相关的生存质量比较
Figure 2 Comparison of scores for health-related quality of life at 12 months after surgery between the groups

3 讨论

结直肠癌患者术后化疗等辅助治疗开始时间是一个很重要的问题。影响结直肠癌患者术后化疗开始时间的主要因素是患者的基础临床情况,特别是手术相关的并发症^[10]。另外,不同医院的监护能力和临床医生的决定也会对术后化疗开始时间产生影响^[11]。目前已有研究表明,结直肠癌患者术后早期开始化疗有助于改善患者的临床预

后。2011年发表在JAMA上的一项Meta分析表明随着术后开始化疗时间的增加,患者总生存率显著降低($RR=1.14$, $95\% CI=1.10-1.17$);无进展生存期显著缩短($RR=1.14$, $95\% CI=1.10-1.18$)^[12]。2016年Dos Santos等^[13]的研究根据术后化疗时间,将患者分为术后6~8周开始化疗组和8周后化疗组,结果显示6~8周内化疗组患者病死率显著降低($RR=0.76$, $95\% CI=0.57-0.99$)。2015年Nachiappan等^[14]的研究纳入了181 984例结直肠癌患者,根据术后接受化疗时间,将患者分为<8周组、8~10周组、>10~12周组、>12~14周组和>14~16周组。结果同样表明术后早期化疗有助于改善患者的临床预后。上述研究结果的出现,使得临床医生对术后化疗时间的重要性有了深刻认识。2015年中国结直肠癌治疗指南明确指出对于结直肠癌患者,如无化疗禁忌证术后应8周内进行化疗等辅助治疗^[7]。

上述研究结果虽然在一定程度上支持我们的研究结果,但是本研究分组方法与先前的研究显著不同。为探讨更早期的术后化疗是否有助于改善患者的临床预后,本研究将术后开始化疗时间超过8周的患者排除,进而根据术后化疗开始时间将患者分为早期化疗组(≤ 3 周)和晚期化疗组(3~8周)。结果显示,术后3周内开始化疗显著改善了结直肠癌患者无进展生存期、术后复发率和健康相关的生存质量($P<0.05$),且并未增加患者化疗后不良反应。表明术后3周内即开始化疗是安全和有效的,应该值得推广。

结直肠癌患者术后早期开始化疗显著降低患者术后复发率的原因尚未完全清楚,但可能是由于肿瘤的微转移造成的^[15-17]。手术是根治结直肠癌患者的根本手段^[18],但是过大的手术创伤往往会导致患者预后不良。因此,结直肠癌患者手术范围往往根据术前检查决定^[19]。而对于肿瘤的微转移,目前常规检测手段难以检测到。肿瘤的微转移是III期结直肠癌患者术后复发率高居不下的主要原因。而术后加以辅助化疗,可以有效杀灭微转移灶,从而降低复发率^[20-21]。术前原发部位肿瘤与微转移灶处于动态平衡,具有相互抑制的作用,术后微转移灶则开始迅速生长。因此越早期的术后化疗,越有可能降低患者术后肿瘤复发率。

虽然本研究具有一定的临床意义,但仍具有一定的缺点:其一,本研究是一个回顾性的临床研究;其二,本研究病例数为218例,相对国外一

些大型研究而言, 病例数相对较少。

总而言之, 早期化疗显著延长了结直肠癌患者无进展生存期、降低了术后复发率和改善了健康相关的生存质量。

参考文献

- [1] Bouvier AM, Launoy G. Epidemiology of colorectal cancer[J]. *Rev Prat*, 2015, 65(6):767-773.
- [2] Quere P, Facy O, Manfredi S, et al. Epidemiology, Management, and Survival of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Population-Based Study[J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(8):743-752.
- [3] Hou Z, Zhang H, Gui L, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open resection of lung metastases from colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8):13571-13577.
- [4] Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, et al. Clinical Significance of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Survival After Surgery for Colorectal Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(3):900-907.
- [5] Onozawa H, Kumamoto K, Matsuzawa T, et al. Efficacy of Postoperative Chemotherapy in Stage Colorectal Cancer with Perforation[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(12):2242-2244.
- [6] Hebbar M, Chibaudel B, André T, et al. FOLFOX4 versus sequential dose-dense FOLFOX7 followed by FOLFIRI in patients with resectable metastatic colorectal cancer (MIROX): a pragmatic approach to chemotherapy timing with perioperative or postoperative chemotherapy from an open-label, randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5):1040.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(10):783-799.
Bureau of Medical Administration, National Health and Family Planning Commission of the PRC, Oncology Branch of Chinese Medical Association. Standardization of diagnosis and treatment for colorectal cancer in China (2015 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2015, 14(10):783-799.
- [8] Bhatti I, Patel M, Dennison AR, et al. Utility of postoperative CEA for surveillance of recurrence after resection of primary colorectal cancer[J]. *Int J Surg*, 2015, 16(Pt A):123-128.
- [9] 康德英, 王家良, 洪旗, 等. 健康相关生存质量及其评价方法[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(13):829-830.
Kang DY, Wang JL, Hong Q, et al. Evaluation methods of health related quality of life[J]. *National Medical Journal of China*, 2001, 81(13):829-830.
- [10] Tevis SE, Kohlnhofer BM, Stringfield S, et al. Postoperative complications in patients with rectal cancer are associated with delays in chemotherapy that lead to worse disease-free and overall survival[J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(12):1339-1348.
- [11] Yu S, Shabihkhani M, Yang D, et al. Timeliness of adjuvant chemotherapy for stage III adenocarcinoma of the colon: a measure of quality of care[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2013, 12(4):275-279.
- [12] Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(22):2335-2342.
- [13] Dos Santos LV, Veiga Faria TM, Lima AB, et al. Timing of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2016, doi: 10.1111/codi.13306. [Epub ahead of print]
- [14] Nachiappan S, Askari A, Mamidanna R, et al. The impact of adjuvant chemotherapy timing on overall survival following colorectal cancer resection[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(12):1636-1644.
- [15] Mohajeri G, Mohajeri MR, Afshar-Moghaddam N, et al. The significance of clinicopathological aspects of tumor for the detection of liver micrometastasis in patients with colorectal cancer[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(5):410-413.
- [16] Shimada Y, Ajioka Y, Wakai T. Detection of micrometastasis in patients with colorectal cancer[J]. *Nihon Rinsho*, 2014, 72(1):89-94.
- [17] Yamamoto H, Murata K, Fukunaga M, et al. Micrometastasis Volume in Lymph Nodes Determines Disease Recurrence Rate of Stage II Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, pii: clincanres.2199.2015. [Epub ahead of print]
- [18] Rojas-Machado SA, Romero M, Arroyo A, et al. Anastomotic leak in colorectal cancer surgery. Development of a diagnostic index (DIACOLE)[J]. *Int J Surg*, 2016, 27:92-98. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.01.089.
- [19] Bakhlaev IE, Fetiukov AI, Iastrebova AV, et al. Tumor markers at the preoperative examination and monitoring of surgical treatment of patients with colorectal cancer[J]. *Vestn Khir Im I I Grek*, 2011, 170(5):19-22.
- [20] Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(2):519-533.
- [21] Huang Y, Yu Q, Liu Y, et al. Efficacy and safety of chronomodulated chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, doi: 10.1111/ajco.12456. [Epub ahead of print]

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 张静, 陆晔, 崔新华, 等. 术后早期化疗对III期结直肠癌患者临床预后的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(4):492-496. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.006

Cite this article as: Zhang J, Lu Y, Cui XH, et al. Impact of early postoperative chemotherapy on the clinical outcomes in patients with stage III colorectal cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(4):492-496. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.006