



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.010
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3846.shtml

· 结直肠肿瘤专题研究 ·

新辅助治疗对局部进展期直肠癌患者的生活质量的 影响

丛进春, 陈春生, 马明星, 夏志秀, 刘鼎盛

(中国医科大学附属盛京医院 结直肠肿瘤外科, 辽宁 沈阳 110004)

摘要

目的: 探讨新辅助治疗对局部进展期中低位直肠癌患者的术前、术后的生活质量的影响。

方法: 将 132 例局部进展期的中低位直肠癌患者中 47 例接受术前新辅助治疗者作为观察组, 另 85 例未行新辅助治疗者作为对照组, 用欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC) 的生活质量核心量表 QLQ-C30 和 QLQ-CR29 评分来比较两组的生活质量。

结果: 术前观察组的整体生活质量和情绪功能评分明显低于对照组, 疲乏、恶心呕吐、食欲丧失、腹泻、经济困难以及脱发、口干、味觉异常和焦虑症状评分均高于对照组, 但脓血便症状评分低于对照组 (均 $P < 0.05$)。术后 6 个月, 两组间的整体生活质量评分差异无统计学意义 ($P = 0.167$), 但是观察组的疼痛、腹泻以及排气、排便失禁和皮肤灼痛症状评分明显高于对照组 (均 $P < 0.05$), 而且腹泻的评分差异一直持续到术后 12 个月 ($P = 0.023$)。从术前至术后 12 个月, 观察组的阳痿和性交困难症状评分均高于对照组明显, 相应的男性性功能评分也一直低于对照组 (均 $P < 0.05$), 而女性患者的性功能评分只在术前低于对照组 ($P = 0.017$)。

结论: 对局部进展期的中低位直肠癌, 新辅助治疗会影响患者的生活质量, 并以胃肠道和性功能的影响尤为明显。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(4):451-457]

关键词

直肠肿瘤; 新辅助治疗; 生活质量

中图分类号: R735.3

Impact of neoadjuvant therapy on quality of life in patients with locally advanced rectal cancer

CONG Jinchun, CHEN Chunsheng, MA Mingxing, XIA Zhixiu, LIU Dingsheng

(Department of Colorectal Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

Corresponding author: CHEN Chunsheng, Email: chenchunsheng@sj-hospital.org

ABSTRACT

Objective: To investigate the influence of neoadjuvant therapy on quality of life in patients with locally advanced mid/low rectal cancer before and after surgery.

Methods: In 132 patients with locally advanced mid/low rectal cancer, 47 cases receiving preoperative neoadjuvant therapy were designated as observational group, and the remaining 85 cases who did not undergo preoperative neoadjuvant therapy were used as control group. The quality of life of the two groups was compared by the questionnaire scores of QLQ-C30 and QLQ-CR29 scale issued by European Organization for Research

收稿日期: 2013-08-18; 修订日期: 2014-03-11。

作者简介: 丛进春, 中国医科大学附属盛京医院副教授, 主要从事结直肠及肛门疾病方面的研究。

通信作者: 陈春生, Email: chenchunsheng@sj-hospital.org

and Treatment of Cancer (EORTC).

Results: Before operation, the scores for overall quality of life and emotional functioning in observational group were significantly lower than those in control group, while the scores for fatigue, nausea/vomiting, appetite loss, diarrhea, and financial problems as well as the scores for some symptoms that included hair loss, dry mouth, change of taste, and anxiety in observational group were significantly higher than those in control group (all $P<0.05$). Six months after operation, the scores for overall quality of life showed no statistical difference between the two groups ($P=0.167$), but the scores for pain, diarrhea, flatus or fecal incontinence, and burning skin pain in observational group were significantly higher than those in control group (all $P<0.05$), and moreover, the difference in diarrhea score persisted for up to 12 months after operation ($P=0.023$). The scores for impotence and dyspareunia were significantly higher and correspondingly, the score for sexual function was significantly lower in observational group than those in control group, which persisted from the preoperative stage to 12 months after operation (all $P<0.05$), however, the score for female sexual function in observation group was significantly lower than that in control group only in preoperative stage ($P=0.017$).

Conclusion: Neoadjuvant therapy exerts a negative effect on the quality of life, especially the gastrointestinal and sexual function, in patients with locally advanced low rectal cancer.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(4):451-457]

KEYWORDS Rectal Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Quality of Life

CLC number: R735.3

近年来直肠癌的治疗出现了突破性进展,分子诊断技术的应用、个体化治疗的开展以及规范化手术的实施,都显著改善了直肠癌患者的预后。肿瘤的治疗无外乎两个目标,一是肿瘤安全性,即降低复发率、提高生存期,另外就是获得良好的生活质量。对于前者,在直肠癌中,近年来的新辅助治疗的开展显著的降低局部复发率,2013年的美国外科医师协会关于直肠癌的诊治实践中就明确提出,对于中低位的进展期直肠癌需采用新辅助治疗^[1]。欧美的新辅助治疗主要有两种方式,一是短程放疗(short-course radiotherapy, SCRT)^[2],即5 Gy/d连续5 d,休息1周后手术;另外一种则是长疗程放化疗(long-course preoperative chemoradiotherapy, LCCRT)^[3],即每次1.8~2 Gy持续5~6周,同时予以氟尿嘧啶化疗,8~12周后手术。两者均可降低局部复发率,不过无论是哪种方法,都会其带来相应的副作用,主要表现在胃肠道和肛门功能等方面^[4-5],至于哪种方法对患者的影响更大目前尚无定论。

对于中低位直肠癌,除了肿瘤安全性的提高,获得良好的生活质量(quality of life, QOL)则是另一个努力的目标。WHO的健康标准不仅仅是去除疾病,而是包括心理、生理和社会上总体的完好

状态,即更为关注生活质量。目前已有的生活质量量表有数百种之多,其中欧洲癌症研究与治疗组织开发生活质量核心量表(European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30, EORTC-QLQ-C30)^[6]是公认的具有良好的信度、效度及反应度的评价恶性肿瘤患者生活质量的基本量表,适用于不同文化、不同社会背景的人群。另外针对不同类别的肿瘤,EORTC分别开发出不同的相应量表,EORTC-QLQ-CR29既是专门的结直肠癌量表^[7]。

对于肿瘤的治疗来说,如何在肿瘤的控制和生活质量之间达到均衡目前已经逐渐成为关注的焦点。新辅助治疗的益处已经被广泛接受^[8-10],而其带来的副作用则往往被忽略^[11-12],尤其是其对患者生活质量的影响程度研究还很少。本研究通过EORTC-QLQ-C30和EORTC-QLQ-CR29的问卷调查,评估新辅助治疗对局部进展期中低位直肠癌的生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析从2008年3月—2011年3月,在中国医科

大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科行直肠癌手术的132例患者,所有肿瘤均为局部进展期。直肠癌的诊断按照国际抗癌联盟标准,包括临床查体、腹部CT、经肛超声、核磁共振(MRI)以及肠镜活检。将132例患者中接受新辅助治疗的47例作为观察组,其他拒绝进行新辅助治疗的85例作为对照组。

研究对象入选标准为:(1)中低位直肠癌;(2)术后病理证实/术前影像学上的淋巴结阳性,和/或肿瘤T分期T₃/T₄;(3)入选患者均行标准的TME手术,由同一科室3个治疗组完成,剔除行联合脏器切除者;(4)没有远处转移。观察组的新辅助治疗均获得入选患者的同意,同时得到中国医科大学附属盛京医院伦理委员会的认可。观察组与对照组患者的一般资料见表1。

表1 两组患者一般资料
Table 1 The general data of the two groups of patients

| 项目 | 观察组 (n=47) | 对照组 (n=85) | P |
|---------------------------|---------------|---------------|-------|
| 年龄(岁) | 57.4 ± 14.3 | 63.5 ± 16.2 | 0.256 |
| 性别[n(%)] | | | |
| 男 | 26 (55.3) | 46 (54.1) | 0.779 |
| 女 | 21 (44.7) | 39 (45.9) | |
| 体质量指数(kg/m ²) | 27.4 ± 4.2 | 27.1 ± 4.3 | 0.685 |
| 距肛缘距离(cm) | 7.5 ± 4.4 | 8.1 ± 4.7 | 0.106 |
| T分期[n(%)] | | | |
| T ₂ | 21 (44.7) | 41 (48.2) | 0.316 |
| T ₃ | 23 (48.9) | 44 (51.8) | |
| T ₄ | 3 (6.4) | — | |
| 手术方式[n(%)] | | | 0.209 |
| 低前位切除术 ¹⁾ | 38 (80.8) | 59 (69.4) | |
| 腹会阴联合切除术 | 7 (14.9) | 21 (24.7) | |
| Hartmann术 | 2 (4.3) | 5 (5.9) | |

注:1)观察组55.3%(26/47)接受临时造口,对照组7.1%(6/85)接受临时造口,均在术后3个月左右闭瘻

Note: 1) 55.3% (26/47) patients in observational group and 7.1% (6/85) patients in control group received temporary colostomy, which was closed in about 3 months after surgery

1.2 新辅助治疗

观察组开始采用标准的LCCRT(45 Gy),不过由于手术前等待的时间长,患者的依从性不是很好,后逐渐调整,整个研究样本的放疗剂量25~50.4 Gy之间,最终70.2%(33/47)患者维持在30 Gy,连续5周,同时加以静脉的氟尿嘧啶[250 mg/(m²·d)]持续滴注,3周后手术。其中至少完成1周放疗而后终止新辅助治疗的患者也并未被排除。

1.3 生活质量

EORTC QLQ-C30问卷共含30个项目,包括5个功能量表:躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能;3个症状量表:疲乏、疼痛、恶心呕吐;6个单项量表:呼吸困难、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻、经济困难;1个整体生活质量量表。采用极差化方法进行线性变换,各领域的得分转化为在0~100内取值的标准化得分。其中功能量表的得分越高,表示功能状态越好,整体生活质量量表的得分越高表示生活质量越好,相反,症状量表及单项量表的得分越高,表示症状越明显,生活质量状况越差。

EORTC-QLQ-CR29在EORTC QLQ-C30的基础上增加29个问卷,其中第19~25项分别针对有无造口而异,第26、27项只针对男性,28、29项针对女性。EORTC QLQ-CR29包括4个综合量表:排尿频率、脓血便、排便频率、身体形象;19个单项量表:尿失禁、排尿困难、腹痛、会阴部疼痛、腹胀、口干、脱发、味觉异常、焦虑、体质量、排气失禁、排便失禁、皮肤灼痛、肠道蠕动窘迫、造口护理、阳痿、性交困难、男性性功能、女性性功能。同样将各领域的得分转化为在0~100内取值的标准化得分,其中身体形象、焦虑、体质量、男性性功能、女性性功能得分越高,表示功能状态越好,其余各项得分越高,表示症状越明显。

分别记录术前、术后6个月和12个月的EORTC QLQ-C30和CR29的量表得分,其中术前对于观察组是指新辅助治疗结束、休息1~12周(根据具体方案的不同)后的得分。

1.4 统计学处理

数据分析采用SPSS 15.0统计软件处理,数据结果以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验、One-Way ANOVA和 χ^2 检验连续校正, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤学结果

所有患者均有术前经肠镜取得病理,为高中分化腺癌。肿瘤T分期对照组为术后病理分期,观察组为术前MRI、CT或经肛超声显示的影像分期(表1)。观察组术后病理10.6%(5/47)未见

瘤细胞, 为坏死组织, 51.1% 为 (24/47) pT₂ 期, 38.3% 为 (18/47) pT₃ 期。行低前切除术的平均远端切除距离为 3.5 (2.3~4.7) cm, 远端切缘常规做术中冷冻病理, 所有患者均无阳性者。

研究中无住院期间死亡, 所有入选患者术后均予以辅助化疗 (FOLFOX4/mFOLFOX6/CapeOX/化疗方案不详)。入选患者随访 2~5 年, 超过 2 年的丢失者逐年增加明显, 故在本研究中未再予以统计分析。2 年局部复发率 8.7% (11/127), 其中观察组 2 例, 为 4.3% (2/46), 对照组 9 例, 为 11.1% (9/81) ($P=0.351$); 远处转移 9 例, 其中观察组 1 例, 为 2.1% (1/46), 对照组 8 例, 为 9.9% (8/81) ($P=0.219$)。死亡 4 例, 均为对照组。所有患者的 2 年无病生存率为 86.6% (110/127)。

2.2 EORTC QLQ-C30 量表评分结果

术前观察组的整体生活质量明显不如对照组, 其功能量表的情绪功能得分低于对照组, 另外观察组症状量表的疲乏、恶心呕吐以及单项量表的食欲丧失、腹泻、经济困难要较对照组更为明显 ($P<0.05$)。在术后 6 个月, 两组间的整体生活质量已经没有明显差别 ($P=0.167$), 观察组症状量表的疼痛以及单项量表的腹泻则较对照组更为明显 ($P<0.05$), 其余差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。在术后 12 个月, 除观察组单项量表的腹泻仍较对照组有统计学差异外 ($P=0.023$), 其他各项两组间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 2)。

表 2 EORTC QLQ-C30 量表得分
Table 2 Scores for EORTC QLQ-C30 scale

| 领域 (维度) | 术前 | | | 术后 6 个月 | | | 术后 12 个月 | | |
|----------|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|-------|
| | 对照组 (n=85) | 观察组 (n=47) | P | 对照组 (n=82) | 观察组 (n=46) | P | 对照组 (n=78) | 观察组 (n=44) | P |
| 功能量表 | | | | | | | | | |
| 躯体功能 | 83.6 ± 9.7 | 81.4 ± 9.3 | 0.538 | 68.3 ± 19.2 | 64.8 ± 23.7 | 0.213 | 75.6 ± 20.3 | 70.2 ± 22.7 | 0.364 |
| 角色功能 | 76.8 ± 17.1 | 74.9 ± 16.8 | 0.832 | 74.2 ± 18.3 | 70.6 ± 20.1 | 0.403 | 73.5 ± 16.9 | 72.1 ± 17.3 | 0.687 |
| 认知功能 | 75.2 ± 23.4 | 74.2 ± 21.1 | 0.521 | 74.6 ± 17.8 | 73.6 ± 15.3 | 0.342 | 73.6 ± 16.5 | 72.9 ± 17.1 | 0.364 |
| 情绪功能 | 57.3 ± 19.6 | 34.6 ± 18.7 | 0.001 | 48.6 ± 21.6 | 49.7 ± 23.8 | 0.531 | 52.3 ± 18.7 | 54.2 ± 21.8 | 0.365 |
| 社会功能 | 55.7 ± 18.2 | 48.6 ± 21.7 | 0.054 | 53.7 ± 19.1 | 51.6 ± 21.3 | 0.743 | 56.7 ± 18.9 | 55.8 ± 16.7 | 0.672 |
| 症状量表 | | | | | | | | | |
| 疲乏 | 27.6 ± 17.9 | 39.5 ± 21.3 | 0.011 | 42.3 ± 19.2 | 43.1 ± 18.7 | 0.524 | 36.8 ± 17.6 | 37.4 ± 18.3 | 0.405 |
| 疼痛 | 23.4 ± 15.7 | 28.9 ± 20.3 | 0.086 | 37.2 ± 19.1 | 45.3 ± 21.4 | 0.032 | 35.6 ± 17.3 | 40.2 ± 19.3 | 0.156 |
| 恶心呕吐 | 24.2 ± 6.7 | 36.8 ± 11.3 | 0.021 | 32.5 ± 25.6 | 37.9 ± 28.1 | 0.187 | 30.6 ± 21.4 | 32.7 ± 24.6 | 0.368 |
| 整体生活质量量表 | 60.8 ± 24.5 | 45.3 ± 21.7 | 0.001 | 53.1 ± 18.7 | 49.8 ± 20.4 | 0.167 | 56.7 ± 19.6 | 52.6 ± 21.2 | 0.367 |
| 单项测量项目 | | | | | | | | | |
| 呼吸困难 | 17.3 ± 9.4 | 17.9 ± 9.8 | 0.741 | 34.2 ± 14.9 | 35.6 ± 15.3 | 0.318 | 24.6 ± 13.7 | 25.3 ± 14.3 | 0.561 |
| 失眠 | 20.5 ± 8.1 | 25.6 ± 11.7 | 0.103 | 33.4 ± 12.1 | 34.6 ± 13.6 | 0.264 | 27.1 ± 10.7 | 26.3 ± 13.7 | 0.721 |
| 食欲丧失 | 26.3 ± 9.3 | 37.2 ± 14.6 | 0.017 | 37.5 ± 15.2 | 41.3 ± 17.1 | 0.286 | 30.7 ± 17.6 | 31.7 ± 18.1 | 0.261 |
| 便秘 | 16.5 ± 11.8 | 13.0 ± 10.1 | 0.263 | 29.7 ± 14.2 | 27.4 ± 13.1 | 0.219 | 23.2 ± 13.7 | 21.9 ± 14.8 | 0.537 |
| 腹泻 | 38.7 ± 28.2 | 59.6 ± 31.8 | 0.001 | 43.6 ± 27.8 | 53.2 ± 28.3 | 0.017 | 35.6 ± 21.7 | 47.3 ± 24.6 | 0.023 |
| 经济困难 | 26.3 ± 8.7 | 35.6 ± 10.7 | 0.035 | 39.7 ± 22.4 | 42.7 ± 28.6 | 0.753 | 30.1 ± 16.9 | 32.7 ± 17.1 | 0.543 |

2.3 EORTC QLQ-CR29 量表评分结果

在术前, 新辅助治疗结束后, 观察组的脓血便症状较对照组好转, 脱发、口干、味觉异常和焦虑症状要较对照组更为明显, 另外和性功能有关的所有问卷得分显示观察组的性功能障碍要较对照组明显 (均 $P<0.05$)。在术后 6 个月, 观察组的排便频率较对照组明显增加, 会阴部疼痛、排气、排便失禁和皮肤灼痛症状要较对照组更为明

显 (均 $P<0.05$)。与性功能有关的阳痿、性交困难以及男性功能障碍观察组仍较对照组明显 (均 $P<0.05$)。在术后 12 个月, 两组间只有性功能方面的问卷有统计学差异 (均 $P<0.05$), 其余均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 性功能方面由于女性回答问卷不足 70%, 所以只有男性的结果, 其中观察组的阳痿症状仍较明显 ($P=0.015$), 其对应的男性性功能仍不如对照组 ($P=0.036$) (表 3)。

表3 EORTC QLQ-CR29 量表得分
Table 3 Scores for EORTC QLQ-CR29 scale

| 综合/单项 | 术前 | | | 术后6个月 | | | 术后12个月 | | |
|----------------------|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|-------|
| | 对照组 (n=85) | 观察组 (n=47) | P | 对照组 (n=82) | 观察组 (n=46) | P | 对照组 (n=78) | 观察组 (n=44) | P |
| 排尿频率 | 29.8 ± 11.4 | 33.6 ± 16.8 | 0.103 | 39.8 ± 11.4 | 42.6 ± 21.3 | 0.149 | 32.8 ± 20.6 | 35.7 ± 21.6 | 0.461 |
| 脓血便 | 24.6 ± 13.5 | 10.5 ± 8.6 | 0.001 | 4.6 ± 3.5 | 5.3 ± 4.7 | 0.843 | 5.1 ± 4.6 | 5.5 ± 4.7 | 0.748 |
| 排便频率 ¹⁾ | — | — | — | 28.7 ± 10.4 | 42.6 ± 24.7 | 0.023 | 16.7 ± 11.4 | 21.4 ± 13.6 | 0.065 |
| 身体形象 | 82.3 ± 19.6 | 81.6 ± 21.3 | 0.576 | 87.1 ± 18.7 | 86.7 ± 19.3 | 0.675 | 86.4 ± 19.5 | 85.4 ± 18.6 | 0.716 |
| 尿失禁 | 5.6 ± 3.8 | 6.2 ± 4.3 | 0.743 | 15.6 ± 7.8 | 21.6 ± 12.3 | 0.056 | 13.7 ± 8.6 | 17.5 ± 11.3 | 0.138 |
| 排尿困难 | 4.3 ± 3.4 | 6.1 ± 4.8 | 0.078 | 5.1 ± 4.8 | 6.7 ± 5.6 | 0.341 | 4.8 ± 4.5 | 5.6 ± 5.1 | 0.142 |
| 腹痛 | 14.7 ± 8.6 | 15.6 ± 9.2 | 0.238 | 13.9 ± 9.7 | 16.7 ± 10.4 | 0.346 | 14.7 ± 8.4 | 14.9 ± 9.4 | 0.481 |
| 会阴部疼痛 | 22.7 ± 15.6 | 28.6 ± 17.8 | 0.158 | 17.1 ± 12.3 | 26.7 ± 19.4 | 0.047 | 15.4 ± 9.7 | 19.8 ± 11.5 | 0.248 |
| 腹胀 | 21.3 ± 12.7 | 18.6 ± 10.8 | 0.576 | 16.5 ± 10.8 | 17.4 ± 11.7 | 0.481 | 15.4 ± 9.5 | 16.7 ± 10.3 | 0.641 |
| 口干 | 18.6 ± 12.4 | 20.1 ± 14.6 | 0.374 | 19.7 ± 13.5 | 24.6 ± 17.8 | 0.264 | 18.5 ± 12.4 | 21.7 ± 15.7 | 0.391 |
| 脱发 | 1.3 ± 0.5 | 7.6 ± 4.5 | 0.001 | 15.4 ± 14.1 | 19.8 ± 16.7 | 0.163 | 7.5 ± 5.1 | 8.6 ± 6.5 | 0.128 |
| 味觉异常 | 3.2 ± 1.5 | 11.7 ± 6.8 | 0.001 | 7.2 ± 5.6 | 9.7 ± 8.6 | 0.086 | 6.8 ± 5.1 | 7.6 ± 6.5 | 0.342 |
| 焦虑 | 58.4 ± 24.6 | 31.6 ± 13.8 | 0.001 | 79.2 ± 21.4 | 74.7 ± 27.4 | 0.184 | 65.4 ± 36.5 | 67.4 ± 33.8 | 0.724 |
| 体质量 | 86.3 ± 23.4 | 82.7 ± 21.8 | 0.143 | 86.7 ± 21.8 | 83.7 ± 23.6 | 0.642 | 84.3 ± 20.5 | 85.7 ± 21.6 | 0.674 |
| 排气失禁 ¹⁾ | — | — | — | 34.5 ± 24.5 | 45.7 ± 26.5 | 0.046 | 28.7 ± 20.6 | 30.4 ± 23.5 | 0.542 |
| 排便失禁 ¹⁾ | — | — | — | 27.8 ± 16.8 | 39.6 ± 20.4 | 0.015 | 23.6 ± 19.7 | 27.4 ± 23.6 | 0.382 |
| 皮肤灼痛 ¹⁾ | — | — | — | 16.8 ± 9.7 | 29.3 ± 11.5 | 0.033 | 17.5 ± 10.6 | 21.7 ± 13.6 | 0.087 |
| 肠道蠕动窘迫 ¹⁾ | — | — | — | 12.5 ± 8.7 | 16.8 ± 10.7 | 0.142 | 10.6 ± 9.3 | 14.6 ± 11.4 | 0.436 |
| 造口护理 | — | — | — | 12.4 ± 6.9 | 15.6 ± 8.9 | 0.381 | 14.7 ± 8.7 | 16.1 ± 10.7 | 0.342 |
| 阳痿 ²⁾ | 33.5 ± 28.6 | 51.6 ± 35.7 | 0.001 | 63.7 ± 38.6 | 78.4 ± 24.6 | 0.024 | 62.5 ± 33.6 | 75.4 ± 25.3 | 0.015 |
| 性交困难 ²⁾ | 19.3 ± 13.7 | 35.6 ± 27.8 | 0.001 | 18.4 ± 11.3 | 33.8 ± 21.4 | 0.001 | — | — | — |
| 男性性功能 ²⁾ | 48.9 ± 31.6 | 23.7 ± 16.7 | 0.003 | 25.6 ± 17.3 | 17.6 ± 11.5 | 0.012 | 29.4 ± 18.6 | 19.7 ± 13.4 | 0.036 |
| 女性性功能 ²⁾ | 21.6 ± 16.7 | 11.7 ± 7.8 | 0.017 | 5.7 ± 4.8 | 5.4 ± 5.1 | 0.874 | — | — | — |

注: 1) 每项针对有无造口分别进行比较; 2) 不同时期和分组均有 >70% 的患者回答问题, 少于 70% 不再进行统计

Note: 1) Comparison is made separately according to whether colostomy has been done; 2) There are more than 70% patients who completed the questionnaire in different groups and different stages, otherwise the data statistics will not be performed

3 讨论

低位进展期的直肠癌的预后明显不佳, 新辅助治疗的开展则明显降低局部复发率。在这项研究中, 对进展期的低位直肠癌采用目前推荐的新辅助治疗, 结果发现从术前一直到术后 12 个月, 新辅助治疗一直会对患者的生活质量造成一定的影响, 尤其以胃肠道症状和性功能的损害更为明显。

研究中的生活质量问卷调查在术前直接询问患者本人, 术后 6 个月时 71.9% (92/128) 术后 12 个月时 63.9% (78/122) 的患者是在其至医院随访时进行问卷调查, 其余的是通过邮寄问卷/电话随访的方式询问。超过 2 年至医院随访的不足 50%, 而且患者愈发对电话随访的问卷调查配合较差, 故只在术后 2 年行肿瘤安全性的评估, 未再做生活质量的对比。术前观察组 EORTC-QLQ-C30 量表中的疲乏、恶心呕吐以及食欲丧失、腹泻、经济困难, EORTC-QLQ-CR29 量表中的脱发、口干、味

觉异常和焦虑症状均要较对照组更为明显, 这可能是放化疗带来的影响, 虽然经过休息 1~12 周, 但是可以看出新辅助治疗的在术前影响仍未完全消退。观察组的焦虑症状要明显高于对照组, 这也是许多新辅助治疗不能顺利完成的原因。在术后, 观察组的腹泻和会阴部症状则更为明显。虽然没有确切的量化指标, 不过术后肠镜复查显示观察组的患者术后吻合口周围炎较对照组更为明显 (91.3% vs. 52.4%)。在低位的吻合口炎症刺激下, 患者更容易出现肛周的皮肤灼痛以及里急后重的感觉。EORTC QLQ-C30 及 EORTC-QLQ-CR29 量表并没有对单项测量项目中的各项列出详细定义, 例如对腹泻的评估, 没有类似 Wexner 评分^[13] 这种专业化的划分, 这样就会对患者造成一种模糊的概念, 许多患者就把里急后重等直肠刺激症状也归咎为腹泻, 导致观察组的肛门周围症状包括会阴部疼痛和皮肤灼痛更为明显。

新辅助治疗的对生活质量的另一项显著性影

响就是性功能,在术前,观察组男性的阳痿以及女性的性交困难就比较明显,对应的性功能得分也较对照组低。在术后,这种现象并未获得改善,不过女性的性功能在术后 6 个月没有统计学上的差异,不过可以看出,在术后 6 个月时两组的女性性功能的得分均较术前显著下降 ($P<0.05$),这时有的患者已经在这项上不太配合调查,这应该和中国的传统文化习惯有关,以至于在术后 1 年,已经无法对比女性的性功能了,这也可能会导致研究中的误差。不过对于男性患者,在术后 1 年,观察组的阳痿症状仍较明显,对应的男性性功能仍不如对照组。可见新辅助治疗对性功能的影响从术前一直持续到至少术后 1 年的时间。

这种新辅助对生活质量的影響原因目前仍不是十分清楚。本组研究没有单独术前化疗的患者, Nishizawa 等^[14]曾对单独化疗的患者和未进行新辅助治疗的患者进行肛门功能的比较,结果未发现有明显差异,说明新辅助对肛门功能的影响是由于放疗引起的。放疗导致的组织损伤先是组织纤维化,其次是血管损伤,然后是神经的变性^[15-16]。本组入选患者均为中低位直肠癌,所以放疗可能会损伤盆底的神经、血管,这也许是导致观察组术后与肛门功能有关的症状更为明显的原因。另外放疗会直接导致直肠顺应性的下降,这样就会造成患者出现类似腹泻的症状。至于性功能的影响,也可能与放疗损伤与性功能有关的神经,从 EORTC-QLQ-CR29 量表的调查显示,观察组直至术后 12 个月性功能问卷结果仍不如对照组。但是由于本组研究只持续到术后 12 个月,尚不清楚这种损伤会延续到多久。另外这种损伤是否能够自行修复以及是不是和放疗剂量和强度有关目前尚未可知。

本研究的一项缺陷即是并没有将放疗的剂量和强度影响予以区分,因为本组纳入的患者本来就不多,再加上患者的依从性不是很好,严格符合 LCCRT 的样本量过少,所以放疗剂量和强度的影响并没有被单独考虑。以目前国内的医疗环境来说,患者对长时间的术前新辅助治疗依从性并不好,对于低位直肠癌涉及保肛手术的相对好些。另外放疗剂量的设定本身就没有什么标准,目前采用的也只是借鉴国外的经验,但是亚洲人的体质与欧美人还是有一定区别,欧美所用剂量不一定合适,所以本研究中采用的剂量也不是固定的。

这当然会导致研究的误差,不过所有观察组的患者均接受过放疗,只是时间和剂量可能不一样而已。从术后的肿瘤安全性来说,本组研究的肿瘤皆为局部进展期,结果显示 2 年局部复发率观察组为 4.3%,对照组为 11.1%;远处转移观察组为 2.1%,对照组为 9.9%,显然观察组的肿瘤控制要强于对照组,但差异未达统计学意义,这可能与本组研究的样本量较小有关,同时也可能与有的患者 [19.1% (9/47)] 并未严格的完成新辅助治疗有关。另外本组研究复发判定的标准为有肠镜或再次手术取的病理证实,这也可能会影响研究的结果。同样由于样本量较小,这个研究尚不足以说明笔者采用的 30 Gy 剂量是不是完全可行。还有一项类似的干扰因素是并不是所有的手术均由同一组医生完成的,因为研究中的患者是 2008 年至 2011 年,如上所述,在此期间作者所在地区接受新辅助的观念尚未被广泛接受,无论是医生还是患者。单组的病例数太少,无法完成统计学分析,不过 3 组均为同一科室,相互间的手术技术的共识还是一致的。另外,同样由于样本量较小的原因,本研究并未探讨新辅助治疗是否会增加保肛率^[17-18],而各种保肛手术会明显的影响生活质量^[19-20],这也是研究中的缺陷。

同样的影响因素还有术后的辅助治疗,辅助治疗本身也会对生活质量的造成一定的影响,所以为了避免出现术后放疗等治疗带来的干扰因素,入选患者术后均为选择单独辅助化疗的患者,排除采用术后放疗以及只用中医甚至拒接采用辅助治疗的患者。只不过入选患者术后辅助化疗方案并不一致,因为不是所有患者均在同一医院/科室化疗,主要的采用方案有 FOLFOX4、mFOLFOX6 和 CapeOX,另外观察组 27.7% (13/47) 对照组 29.4% (25/85) 的患者选择在地方医院的化疗,其化疗方案不详甚至还有的化疗方案有的并不规范,这也会对结果造成一定的影响,这些因素也只有在一定地区的医院达成共识后才有可能避免。

新辅助治疗带来的肿瘤安全性的益处已经得到公认,不过其对中低位直肠术后生活质量的影响也逐渐暴露出来。本研究的结果显示,对进展期的中低位直肠癌,新辅助治疗会从术前直至术后 1 年一直影响患者的生活质量,并以胃肠道症状和性功能的影响尤为明显。

参考文献

- [1] Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised)[J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(5):535-550.
- [2] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9666):811-820.
- [3] 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.
- [4] Birgisson H, Pählman L, Gunnarsson U, et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34):8697-8705.
- [5] Wong RK, Tnadan V, De Silva S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, CD002102.
- [6] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5):365-376.
- [7] Gujral S, Conroy T, Fleissner C, et al. Assessing quality of life in patients with colorectal cancer: an update of the EORTC quality of life questionnaire[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(10):1564-1573.
- [8] Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, et al. The influence of abdomino-perineal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence[J]. *Colorectal Dis*, 2006, 8(1):23-33.
- [9] Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule[J]. *Ann Surg*, 2005, 241(3):465-469.
- [10] Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati ML, et al. Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy[J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(3):374-379.
- [11] Ito M, Saito N, Sugito M, et al. Analysis of clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(1):64-70.
- [12] Chamblou R, Parc Y, Simon T, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(6): 916-922.
- [13] Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence[J]. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36(1):77-97.
- [14] Nishizawa Y, Fujii S, Saito N, et al. The association between anal function and neural degeneration after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection[J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(11):1423-1429.
- [15] Haboubi NY, Schofield PF, Rowland PL. The light and electron microscopic features of early and late phase radiation-induced proctitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1988, 83(10):1140-1144.
- [16] Fajardo LF. The unique physiology of endothelial cells and its implications in radiobiology[J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 1989, 23:96-112.
- [17] 杨雪峰, 谢铭, 郑兴斌, 等. FOLFOX 联合放疗对局部晚期结直肠癌手术疗效及术后肿瘤复发率的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(12):1622-1626.
- [18] 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[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(4):822-828.
- [19] 胡铭, 张建民, 李西安, 等. 保肛手术治疗低位直肠癌患者的手术疗效和生活质量的分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(10):1310-1312.
- [20] Konanz J1, Herrle F, Weiss C, et al. Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer—a matched-pair analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(5):679-688.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 丛进春, 陈春生, 马明星, 等. 新辅助治疗对局部进展期直肠癌患者的生活质量的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(4):451-457. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.010
Cite this article as: CONG JC, CHEN CS, MA MX, et al. Impact of neoadjuvant therapy on quality of life in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(4):451-457. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.010