

肿瘤内科学专题

· 临床研究 ·

局部进展期直肠癌新辅助治疗后淋巴结检出数目的影响因素分析*

张剑威, 蔡月, 谢晓煜, 胡华斌, 吴泽华, 凌家瑜, 黎健霞, 黄艳, 邓艳红[△]

510655 广州, 中山大学附属第六医院 肿瘤内科 (张剑威、蔡月、谢晓煜、胡华斌、吴泽华、凌家瑜、邓艳红), 病理科 (黄艳); 510655 广州, 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室 (张剑威、蔡月、谢晓煜、胡华斌、吴泽华、凌家瑜、黎健霞、黄艳、邓艳红)

[摘要] 目的: 探讨局部进展期直肠癌新辅助治疗后, 影响术后淋巴结检出数目的相关因素及其意义。方法: 回顾性分析直肠癌新辅助治疗的随机对照 III 期临床研究中 (FOWARC 研究) 接受了根治性手术的患者, 评估各项临床、影像及病理因素对淋巴结检出数目的影响, 并根据不同的肿瘤消退分级 (tumor regression grade, TRG), 评估淋巴结检出数目、阳性淋巴结比例、癌结节、脉管癌栓和神经束浸润的情况。结果: 纳入临床研究中 444 例接受新辅助治疗及根治性手术的直肠癌患者, 平均检出淋巴结数目 11 个, 多因素分析结果显示年龄、肿瘤纵径、新辅助治疗方案以及 TRG 是影响淋巴结检出数目的独立因素。TRG 0~3 级患者检出淋巴结数目中位值为 8、10、11、13 枚, 差异有统计学意义 ($P=0.001$); 检出阳性淋巴结的比例分别为 7.8%、14.7%、21.8% 及 38.3%, 差异有统计学意义 ($P<0.001$); 检出癌结节 ($P=0.002$), 以及脉管癌栓或神经束浸润 ($P=0.005$) 的比例差异也有统计学意义。结论: 直肠癌新辅助治疗后, 淋巴结检出数目减少, 尤其对新辅助治疗治疗敏感的患者, 检出淋巴结数目较少, 但并不一定提示预后不良, 有待进一步结合生存分析最适宜的淋巴结检出数目。

[关键词] 局部进展期直肠癌; 新辅助; 肿瘤消退分级; 淋巴结

[中图分类号] R730.7; R735.3+7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.09.006

引文格式: Zhang JW, Cai Y, Xie XY, et al. Factors influencing the number of retrieved lymph nodes after neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(9): 781-787. [张剑威, 蔡月, 谢晓煜, 等. 局部进展期直肠癌新辅助治疗后淋巴结检出数目的影响因素分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(9): 781-787.]

Factors Influencing the Number of Retrieved Lymph Nodes after Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer

Zhang Jianwei, Cai Yue, Xie Xiaoyu, Hu Huabin, Wu Zehua, Ling Jiayu, Li Jianxia, Huang Yan, Deng Yanhong[△]

Department of Medical Oncology, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, Guangdong, China (Zhang Jianwei, Cai Yue, Hu Huabin, Xie Xiaoyu, Wu Zehua, Ling Jiayu, Deng Yanhong); Department of Pathology, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, Guangdong, China (Huang Yan); Key Laboratory of Colorectal Disease and Pelvic Floor Disorder Research in Guangdong Province, Guangzhou 510655, Guangdong, China (Zhang Jianwei, Cai Yue, Xie Xiaoyu, Hu Huabin, Wu Zehua, Ling Jiayu, Li Jianxia, Huang Yan, Deng Yanhong)

Corresponding author: Deng Yanhong, E-mail: dengyanh@mail.sysu.edu.cn

This study was supported by Guangzhou Science and Technology Plan (NO. 201803010073).

[收稿日期] 2019-07-03 **[修回日期]** 2019-08-12

[基金项目] * 广州市科技计划项目 (编号: 201803010073)

[通讯作者] [△] 邓艳红, E-mail: dengyanh@mail.sysu.edu.cn

[Abstract] **Objective:** To explore the factors influencing the number of retrieved lymph nodes after neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and its significance. **Methods:** Complete data of patients underwent neoad-

juvant treatment for locally advanced rectal cancer followed by radical surgery in a phase III randomized clinical trial (FOWARC study) was retrospectively analyzed. The impact of clinical, image and pathological factors on the number of lymph nodes examined was evaluated. Number of lymph nodes detected, proportion of positive lymph nodes, tumor deposits, vein tumor thrombus, perineural invasion were assessed according to different tumor regression grades (TRG). **Results:** A total of 444 patients with rectal cancer who underwent neoadjuvant treatment and radical surgery were enrolled in this study. The average number of retrieved lymph nodes was 11. Results of multivariate analysis showed that age, tumor length, neoadjuvant regimens and TRG were independent factors that affect the number of lymph node examined. Among TRG 0-3 patients, the median number of retrieved lymph nodes was 8, 10, 11 and 13, respectively ($P=0.001$); the proportion of positive lymph nodes examined was 7.8%, 14.7%, 21.8% and 38.3%, respectively ($P<0.001$); and differences in proportion of retrieved lymph nodes ($P=0.002$) and proportion of vein tumor thrombus or perineural invasion examined ($P=0.005$) were also statistically significant. **Conclusion:** The paucity of lymph nodes retrieved is observed in patients with rectal cancer after neoadjuvant treatment, especially for patients who are sensitive to neoadjuvant treatment, which does not infer poor prognostic outcomes. Further analysis of optimal lymph node counts in different TRG should be performed with survival data.

[Key words] Locally advanced rectal cancer; Neoadjuvant treatment; Tumor regression grade; Lymph node

近年来,结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势,发病率和死亡率均跃居世界第三位^[1]。在中国,结直肠癌发病率和死亡率均居第五位,并且中国直肠癌发病率高于欧美国家^[2-3],大部分患者初诊时为局部进展期。目前,手术治疗仍然是最主要的根治手段。美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和美国病理医师协会(College of American Pathologists, CAP)均提出,为提高结直肠癌术后分期的准确性和明确有无淋巴结转移,要求至少检出 12 枚淋巴结^[4-5]。美国国家综合癌症网络指南则推荐直肠癌术后最少的淋巴结检出数目为 10~14 枚^[6]。然而,这些结论均根据的是结肠癌和直肠癌患者未接受新辅助治疗而直接手术的数据。对于局部进展期直肠癌,当前标准是术前新辅助放化疗之后再行全直肠系膜筋膜切除(total mesorectal excision, TME)手术^[7]。已有多项研究指出,直肠癌行新辅助放化疗后,术后检出的淋巴结数目明显减少^[8-10],超过 50% 的患者检出数目少于 12 枚^[11-12]。对于这些患者,是否存在分期评估不足或者是否提示预后不良,目前尚无统一的认识。此外,既往研究多是针对新辅助放化疗治疗,对于单纯新辅助化疗对淋巴结检出数目的影响目前尚无研究报道。

本研究拟通过对局部进展期直肠癌新辅助治疗的一项前瞻性 III 期随机对照研究^[13](FOWARC 研究)进行回顾性分析,探讨直肠癌新辅助放化疗和新辅助化疗后,影响淋巴结检出数目的影响因素及其意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料

通过对 mFOLFOX6 联合或不联合放疗对比氟尿嘧啶联合放疗新辅助治疗局部进展期直肠癌的前瞻性随机对照 III 期临床研究(FOWARC)的数据进行回顾性分析,纳入的患者均经病理证实为直肠腺癌,肿瘤下缘距离肛缘小于 12cm,术前经磁共振评估分期为 cT3-4 和/或 N+,且均接受了根治性手术治疗。患者入组时间为 2010 年 6 月至 2015 年 2 月,收集患者完整的临床资料、影像和病理资料,包括年龄、性别、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平、新辅助治疗方案、肿瘤距肛缘距离、肿瘤纵径、TNM 分期、术后病理分期、淋巴结检出数目、阳性淋巴结数目、癌结节、脉管癌栓、神经束浸润情况等。本研究获得我院伦理委员会审批通过。

1.2 治疗方案

纳入的局部进展期直肠癌患者,根据临床研究设计的治疗方案,对照组接受 de Gramont 方案新辅助治疗 1 程后,第 2 程化疗开始联合同步长程放疗,术前共 5 程化疗,TME 术后续行 7 程 de Gramont 方案辅助化疗;试验组一组为 mFOLFOX6 方案新辅助化疗 1 程后,第 2 程起同步长程放疗,术前共 5 程 mFOLFOX6 方案化疗,TME 术后续行 7 程辅助化疗;另一组为单纯 mFOLFOX6 新辅助化疗 4 至 6 程,每两周重复,之后行 TME 手术,术后续行 mFOLFOX6 辅助化疗 6 至 8 程。放疗均为长程放疗,1.8 至 2.0Gy 每天,每周 5 天,共 23 至 28 次,总剂量 46.0Gy 至 50.4Gy。

1.3 术后病理结果评估

所有手术标本均经 4% 中性甲醛固定后石蜡包埋,根据 AJCC 病理分期系统(TNM 分期)第七版进

行术后病理分期,记录 ypTNM 分期,并记录检出淋巴结数目、阳性淋巴数目、脉管癌栓、神经束浸润情况,是否存在癌结节及数目。

对原发灶新辅助治疗后的疗效评估采用 AJCC 和 CAP 指南^[14] 肿瘤消退分级 (tumor regression grade, TRG),分为 4 级:1) TRG 0 级:完全反应,无可见癌细胞残留;2) TRG 1 级:中度反应,仅可见单个癌细胞或癌细胞簇;3) TRG 2 级:轻度反应,纤维化反应超过残留癌细胞;4) TRG 3 级:仅少量肿瘤细胞消退,大量癌细胞残留。

1.4 统计分析

应用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,对计量资料均值比较采用独立样本 *t* 检验或方差分析,淋巴结检出数目为计量资料,在评估影响淋巴结检出数目的多因素分析中采用线性回归,以 *P* 值 < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况分析

纳入 FOWARC 研究中接受新辅助放化疗或单纯新辅助化疗的局部进展期直肠癌患者 444 例。其中男性 291 例 (65.3%), 女性 156 例 (34.7%), 中位年龄 55 岁。低位直肠癌 (肿瘤下缘距肛缘小于 5cm) 患者占 48.4%, 初诊临床分期为 III 期的患者占 78.6%。其中 143 例 (32.2%) 患者接受 De-gramont 联合放疗新辅助治疗, 149 例 (33.6%) 接受 mFOLFOX6 联合放疗, 另外 152 例 (34.2%) 患者为单纯 mFOLFOX6 新辅助化疗。

444 例患者完成新辅助治疗后均接受了 TME 手术, 根据 CAP 指南 TRG 分级, TRG 0 级患者 77 例 (17.2%), TRG 1 级 142 例 (32.0%), TRG 2 级 154 例 (34.7%), TRG 3 级 71 例 (16.0%)。根据第七版 AJCC 分期, 术后病理达到完全缓解 (pathological complete response, pCR) 的患者有 71 例 (16.0%), 术后 yp I 期患者 119 例 (26.6%), yp II 期患者 165 例 (37.2%), yp III 期患者 89 例 (20.0%) (表 1-2)。

2.2 影响淋巴结检出数目的临床病理因素

全组患者平均淋巴结检出个数 (11.1 ± 6.0) 枚, 阳性淋巴结个数 (0.7 ± 2.2) 枚; 淋巴结检出个数 ≥ 12 枚的患者 202 例 (45.5%), 淋巴结检出个数 < 12 枚 242 例 (54.5%)。

对影响淋巴结检出数目的单因素分析提示, 患者年龄 (*P* = 0.007), 肿瘤纵径 (*P* = 0.021), 术前新

辅助治疗方案 (*P* < 0.001), ypT 分期 (*P* = 0.018), ypN 分期 (*P* = 0.002), ypTNM 分期 (*P* = 0.002) 以及 TRG (*P* = 0.001) 是影响淋巴结检出数目的影响因素 (表 1、2)。

表 1 基线一般情况与淋巴结检出数目的相关性

Table 1. Correlation between Demographics of Patients and Number of Lymph Nodes Examined

Variable	N(%)	LN _s (Mean ± SD)	P
Gender			0.220
Male	290 (65.3)	11.4 ± 6.0	
Female	154 (34.7)	10.6 ± 6.0	
Age			0.007
>55	214 (48.2)	10.3 ± 6.0	
≤55	230 (51.8)	11.9 ± 5.9	
DTAV (cm)			0.220
>5	229 (51.6)	11.5 ± 6.1	
≤5	215 (48.4)	10.8 ± 6.0	
Tumor length (cm)			0.021
>4	212 (47.7)	11.8 ± 6.0	
≤4	232 (52.3)	10.5 ± 6.0	
Neoadjuvant regimen			<0.001
5FU + RT	143 (32.2)	10.1 ± 5.4	
mFOLFOX6 + RT	149 (33.6)	9.8 ± 5.4	
mFOLFOX6	152 (34.2)	13.3 ± 6.6	
CEA (ng/mL)			0.460
>5	152 (34.2)	10.1 ± 5.2	
≤5	292 (65.8)	11.6 ± 6.4	
cTNM stage			0.980
II	95 (21.4)	11.1 ± 6.7	
III	349 (78.6)	11.1 ± 5.8	

LN_s: Lymph nodes number; DTAV: Distance to anal verge; 5-FU: Fluorouracil; RT: Radiotherapy; mFOLFOX6: Oxaliplatin plus leucovorin plus 5-fluorouracil; CEA: Carcinoembryonic antigen; cTNM: Clinical tumor-node-metastasis.

表 2 新辅助治疗后术后病理特征与淋巴结检出数目相关性

Table 2. Correlation between Pathological Characteristics and Number of Lymph Nodes Examined

Variable	N(%)	LN _s (Mean ± SD)	P
ypT stage			0.018
T0	78 (17.6)	9.1 ± 4.8	
T1	30 (6.8)	11.1 ± 5.2	
T2	101 (22.7)	11.1 ± 6.7	
T3	208 (46.8)	11.8 ± 5.8	
T4	27 (6.1)	11.7 ± 7.7	
ypN stage			0.002
N0	353 (79.5)	10.9 ± 6.2	
N1	65 (14.6)	11.0 ± 4.6	
N2	26 (5.9)	14.3 ± 6.2	

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable	N(%)	LN _s (Mean ± SD)	P
ypTNM stage			0.002
pCR	71 (16.0)	9.1 ± 4.9	
yp stage I	119 (26.8)	11.3 ± 6.6	
yp stage II	165 (37.2)	11.5 ± 6.3	
Yp stage III	89 (20.0)	11.7 ± 5.4	
TRG			0.001
0	77 (17.3)	9.0 ± 4.7	
1	142 (32.0)	11.0 ± 6.1	
2	154 (34.7)	11.4 ± 6.0	
3	71 (16.0)	13.1 ± 6.4	

LN_s:Lymph nodes number; pCR:pathological complete response; TRG: tumor regression grades.

淋巴结检出数目为计量资料,进一步通过线性回归进行多因素分析,结果显示,TRG (TRG 0 vs TRG 3, $P=0.04$)、新辅助治疗方案 (mFOLFOX6 vs 5FU + RT, $P<0.001$)、年龄 ($P=0.001$) 和肿瘤纵径 ($P<0.001$) 是影响新辅助治疗后淋巴结检出数目的独立危险因素 (表 3)。

2.3 TRG 与淋巴结检出数目状态及其他病理危险因素的相关性

TRG 主要反映新辅助治疗对原发肿瘤的应答评估,评估不同的 TRG 状态下淋巴结检出数目。TRG 0 级至 3 级,淋巴结检出数目的中位值分别为 8 枚、10 枚、11 枚和 13 枚,通过方差分析比较各组淋巴结数目均值发现,差异有统计学意义 ($F=5.90, P=0.001$),阳性淋巴结的比例分别为 7.8%、14.7%、21.8% 和 38.3%,卡方检验发现,不同 TRG 分组的淋巴结阳性比例差异有统计学意义 ($\chi^2=24.58, P<0.001$)。进一步对其他病理危险因素进行分析评估,TRG 0 级至 3 级,检出阳性癌结节的比例分别为 3.9%、7.0%、15.6% 和 21.1%,卡方检验发现差异有统计学意义 ($\chi^2=15.86, P=0.002$);在 TRG 0 级的患者中未见脉管癌栓和神经束浸润,在表 4 新辅助治疗后 TRG 与淋巴结检出数目及病理相关性

Table 4. Correlation between TRG and Retrieved Lymph Nodes or Pathology after Neoadjuvant Treatment

Variable	TRG 0 (N=77)	TRG 1 (N=142)	TRG 2 (N=154)	TRG 3 (N=71)	P
Retrieved LN (median)	8	10	11	13	0.001
LN metastasis (n,%)	6 (7.8%)	21 (14.8%)	34 (22.1%)	27 (38.0%)	<0.001
Extranodal TD (n,%)	3 (3.9%)	10 (7.0%)	24 (15.6%)	15 (21.1%)	0.002
LVI or PNI	0	5 (3.5%)	14 (9.1%)	9 (12.7%)	0.005

TRG:Tumor regression grades; LN:Lymph nodes; TD:Tumor deposits; LVI:Lymphatic vascular invasion; PNI:Perineural invasion.

而在单纯 mFOLFOX6 新辅助放化疗组中,TRG 0 级患者仅 9 例,TRG 1 级至 3 级患者分别为 38 例、

TRG 1 至 3 级的患者中,脉管癌栓和神经束阳性的比例分别为 4.2%、9.0% 和 12.7%,差异有统计学意义 ($\chi^2=13.93, P=0.005$; 表 4)。

表 3 影响直肠癌新辅助治疗后淋巴结检测数目的多因素分析

Table 3. Multivariate Analysis of Related Factors that Affect Number of Lymph Nodes Examined after Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer

Variable	Coefficient	95% CI	P
Age	-0.007	-0.009 - -0.004	0.001
Tumor length	0.06	0.04 - 0.07	0.001
Regimen			
5FU + RT	Ref		
mFOLFOX6 + RT	-0.04	-0.11 - 0.04	0.320
mFOLFOX6	0.24	0.17 - 0.31	0.001
TRG			
0	Ref.		
1	0.17	0.07 - 0.28	0.001
2	0.17	0.05 - 0.29	0.005
3	0.26	0.12 - 0.39	<0.001

CI:Confidence interval; 5-FU:Fluorouracil; RT:Radiotherapy; mFOLFOX6:Oxaliplatin plus leucovorin plus 5-fluorouracil; TRG, tumor regression grade.

2.4 不同新辅助治疗方案 TRG 与淋巴结检出数目状态及病理危险因素的相关性

新辅助治疗方案也是影响淋巴结检出数目的独立影响因素,进一步对不同的新辅助治疗方案进行比较,在新辅助放化疗的两组 295 例患者中,TRG 0 级有 68 例,TRG 1 级 104 例,TRG 2 级 95 例,TRG 3 级有 25 例。检出淋巴结数目中位值分别为 8 枚、10 枚、11 枚和 12 枚,差异有统计学意义 ($F=22.45, P<0.001$);存在淋巴结转移的比例分别为 7.4%、13.5%、21.0% 和 40.0%,差异也有统计学意义 ($\chi^2=16.04, P=0.001$)。但检出阳性癌结节 ($\chi^2=5.61, P=0.12$),脉管癌栓或神经束浸润 ($\chi^2=5.49, P=0.170$) 在不同的 TRG 组中无明显差异 (表 5)。

59 例和 46 例。4 组检出淋巴结数目均超过了 12 枚, 差异无统计学意义 ($F = 0.84, P = 0.480$), 转移淋巴结的比例分别为 11.1%、18.4%、23.7% 和 36.9%, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.24, P = 0.160$)。阳性癌结

节检出率分别为 0、5.3%、16.9% 和 26.1%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.99, P = 0.110$); 脉管癌栓或神经束浸润无明显差异 (表 6)。

表 5 放化疗新辅助 TRG 与检出淋巴结数目及病理相关性

Table 5. Correlation between TRG and Retrieved Lymph Node or Pathology after Neoadjuvant Radiochemotherapy

Variable	TRG 0 (N=68)	TRG 1 (N=104)	TRG 2 (N=95)	TRG 3 (N=25)	P
Retrieved LN (median)	8	10	11	12	0.043
LN metastasis (n, %)	5 (7.4%)	14 (13.5%)	20 (21.0%)	10 (40.0%)	0.001
Extranodal TD (n, %)	3 (4.4%)	8 (7.7%)	14 (14.7%)	3 (12.0%)	0.120
LVI or PNI	0	4 (3.8%)	7 (7.4%)	1 (4.0%)	0.170

Abbreviations as indicated in Table 4.

表 6 新辅助化疗 TRG 与淋巴结检出数目及病理的相关性

Table 6. Correlation between TRG and Retrieved Lymph Node or Pathology after Neoadjuvant Chemotherapy

Variable	TRG 0 (N=9)	TRG 1 (N=38)	TRG 2 (N=59)	TRG 3 (N=46)	P
Retrieved LN (median)	12	14	13	14	0.370
LN metastasis (n, %)	1 (11.1%)	7 (18.4%)	14 (23.7%)	17 (36.9%)	0.150
Extranodal TD (n, %)	0	2 (5.3%)	10 (16.9%)	12 (26.1%)	0.035
LVI or PNI	0	1 (2.6%)	7 (11.9%)	8 (17.4%)	0.110

Abbreviations as indicated in Table 4.

3 讨论

本研究表明, 影响局部进展期直肠癌新辅助治疗后淋巴结检出数目的因素包括患者年龄、肿瘤纵径、新辅助治疗方案及 TRG。肿瘤退缩良好且对新辅助放化疗敏感的患者, 术后检出的淋巴结数目更少, 而且检出阳性淋巴结的比例也更低; 但对于单纯新辅助化疗的患者, 术后不同的 TRG, 检出的淋巴结数目及阳性淋巴结比例并无明显差异。

局部进展期直肠癌新辅助治疗后检出淋巴结数目减少, 这一点已有多项研究报道证明。Marks 等^[15]发现直肠癌新辅助治疗后术后仅 28% 的患者检出淋巴结大于 12 枚。同样的, 来自纪念斯隆凯特琳癌症中心的另一项大样本研究显示^[9], 新辅助放化疗后, 术后淋巴结检出数目平均为 10 枚, 有 63% 的患者检出淋巴结少于 12 枚。在本研究的队列中, 新辅助治疗后淋巴结平均检出数目为 11 枚, 大于 50% 的患者检出数小于 12 枚。因此, 应该重新审视新辅助治疗后的局部进展期直肠癌的淋巴结的检出数目的要求。

在多元线性回归分析中, 患者年龄与淋巴结检出数目呈负相关, 小于 55 岁的患者获取的淋巴结数目更多, 年龄大于 55 岁的患者中, 平均检出的淋巴结数目为 10 枚。Steinhagen 等^[16]发现在小于 50 岁的年轻直肠癌患者中, 新辅助放化疗后淋巴结检出

数目平均为 15 枚。对新辅助治疗应答良好的患者往往检出淋巴结数目更少, 这表明起病年龄小的患者对新辅助治疗的敏感性可能不如年长患者。Newton 等^[17]也指出, 直肠癌新辅助放化疗后, 起病年龄小是术后检出阳性淋巴结的危险预测因素之一。因此, 对于年轻患者新辅助治疗后, 更应该去寻找尽可能多的淋巴结, 提高分期的准确性。

另一个影响淋巴结检出数目的独立因素是肿瘤纵径。肿瘤的纵径在一定程度上反映了肿瘤负荷, 肿瘤负荷大的患者出现淋巴结转移的可能性也更高。有多项预测直肠癌新辅助治疗疗效的研究均表明, 肿瘤纵径短是新辅助治疗后 pCR 独立的预测因素^[18-19]。因此, 肿瘤纵径长的患者, 对新辅助治疗的应答欠佳, 检出淋巴结的数目也可能更多。

在本研究中, 新辅助治疗方案包括放化疗和单纯化疗, 单纯新辅助化疗虽然 pCR 率不如放化疗, 但肿瘤降期率与标准新辅助放化疗相当^[13]。既往关于新辅助治疗后淋巴结获取数目的研究均是针对放化疗, 目前尚无单纯新辅助化疗后淋巴结检出数目是否会受影响的报道。本研究发现新辅助放化疗后, TRG 与淋巴结的检出数目及阳性率明显相关, 但是在单纯化疗组, 此相关性却不明显。有可能是放疗对淋巴结检出的影响更大, 大多数情况下, 放疗诱导的损伤导致淋巴结萎缩或纤维化, 形态改变以致于难于检出发^[20-21]。但同时, 检出数目少也反

映了肿瘤对新辅助放化疗更为敏感^[22]。

最后,TRG 是评估肿瘤对新辅助治疗敏感性,本研究中,TRG 也是影响淋巴结检出数目的独立因素。TRG 0 级检出的淋巴结数目最少,TRG3 级检出淋巴结数目最多。已有研究表明,TRG 与生存预后相关^[23],TRG 0~1 级患者生存预后显著优于 TRG 2~3 级。因此,检出数目不足 12 枚,并不意味着预后不良,既往研究认为检出淋巴结应该至少 12 枚是基于淋巴结检出数目不足有可能导致分期不准,治疗方案不准确,降低导致分期过低的可能性。有研究者比较了直肠癌新辅助治疗后检出淋巴结小于 12 枚与大于 12 枚的患者,结果表明,检出淋巴结数目少并不影响患者生存预后,反而是肿瘤对新辅助治疗应答良好的表现,局部复发率更低,但该研究未根据新辅助治疗的应答情况进行分析^[24]。

但值得注意的是,即使 TRG 0 级,原发灶肿瘤达到完全退缩,仍有 7.8% 的患者检出淋巴结转移阳性。因此,手术治疗上仍应该尽可能检出多的淋巴结,避免分期过低的情况,尤其是对于 TRG 分级不好的患者,检出阳性淋巴结的可能性更高。

局部进展期直肠癌,新辅助治疗后,最合适的检出淋巴结数目尚无定论,Tsai 等^[25]对 372 例新辅助治疗后淋巴结阴性的直肠癌分析发现,检出淋巴结大于 7 枚的患才有更低的复发率。结合本研究,对于新辅助治疗后不同的 TRG,应该设定不同的最低淋巴结检出数,尽可能提高分期准确性,为后续的治疗提供依据。后续将结合临床研究 DFS 数据,进一步分析不同的 TRG 分级下最适宜的淋巴结检出数目。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA

Cancer J Clin,2015,65(1):5-29.

- [2] Chen W. Cancer statistics: updated cancer burden in China[J]. Chin J Cancer Res,2015,27(1):1.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [4] Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond[J]. CA Cancer J Clin,2004,54(6):295-308.
- [5] Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999[J]. Arch Pathol Lab Med,2000,124(7):979-994.
- [6] Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer[J]. J Clin Oncol,2001,19(1):157-163.
- [7] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. N Engl J Med,2004,351(17):1731-1740.
- [8] Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, et al. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2005,61(2):426-431.
- [9] Govindarajan A, Gonen M, Weiser MR, et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy[J]. J Clin Oncol,2011,29(34):4568-4573.
- [10] Ha YH, Jeong SY, Lim SB, et al. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer[J]. Ann Surg,2010,252(2):336-340.
- [11] Le M, Nelson R, Lee W, et al. Evaluation of lymphadenectomy in patients receiving neoadjuvant radiotherapy for rectal adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol,2012,19(12):3713-3718.
- [12] Scabini S, Montecucco F, Nencioni A, et al. The effect of preoperative chemoradiotherapy on lymph nodes harvested in TME for rectal cancer[J]. World J Surg Oncol,2013,11:292.
- [13] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial[J]. J Clin Oncol,2016,34(27):3300-3307.
- [14] Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Histopathology,2005,47(2):141-146.
- [15] Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, et al. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2010,53(7):1023-1029.
- [16] Steinhagen E, Shia J, Riedel E, et al. Response to neoadjuvant therapy in patients with early age-of-onset rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum,2013,56(1):58-63.
- [17] Newton AD, Li J, Jeganathan AN, et al. A nomogram to predict lymph node positivity following neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum,2016,59(8):710-717.

[18] Sun Y, Chi P, Lin H, et al. A nomogram predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: implications for organ preservation strategies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40) : 67732-67743.

[19] van Stiphout RG, Lammering G, Buijsen J, et al. Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98(1) : 126-133.

[20] Fajardo LF. Effects of ionizing radiation on lymph nodes. A review [J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 1994, 28 : 37-45.

[21] Shvero J, Koren R, Marshak G, et al. Histological changes in the cervical lymph nodes after radiotherapy [J]. *Oncol Rep*, 2001, 8 (4) : 909-911.

[22] Kim HJ, Jo JS, Lee SY, et al. Low lymph node retrieval after preoperative chemoradiation for rectal cancer is associated with improved prognosis in patients with a good tumor response[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(6) : 2075-2081.

[23] Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15) : 1554-1562.

[24] de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(11) : 3398-3406.

[25] Tsai CJ, Crane CH, Skibber JM, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis among pathologically lymph node-negative patients after preoperative chemoradiation therapy for rectal adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(16) : 3713-3722.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计: 应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $x \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横表目(三线表), 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散点图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单线性回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 应尽可能给出统计量的具体值(如 $t = 3.454$, $\chi^2 = 4.682$, $F = 6.791$ 等)和具体的 P 值(如 $P = 0.023$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。