

·临床研究·

术前行短程或常规放化疗的ⅢB期直肠癌患者术后疗效及组织标本中 Runx3、Ki-67 表达的差异

高树全¹ 张迎春¹ 王胜杰¹ 原娜²¹河北北方学院附属第一医院肝胆外科, 张家口 075000; ²河北北方学院附属第一医院放疗科, 张家口 075000

通信作者: 高树全, Email: 443784736@qq.com

【摘要】目的 分析术前行短程放化疗或常规放化疗对ⅢB期直肠癌患者的手术效果及切除的组织标本中 Runt 相关转录因子 3(Runx3)、细胞增殖核抗原 Ki-67(简称 Ki-67)表达的差异。**方法** 前瞻性研究 2019 年 1 至 12 月于河北北方学院附属第一医院确诊的 100 例ⅢB 期直肠癌患者的临床资料, 其中男性 52 例、女性 48 例, 年龄 38~79(58.56±9.11)岁。将所有患者按电脑随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 50 例。对照组术前接受常规调强适形放疗+化疗, 观察组术前接受短程放疗+化疗, 分别比较 2 组患者手术的一般临床资料、术后病理 T 分期降期率、病理学完全缓解(pCR)率、不良反应发生情况、局部复发率、远处转移率和生存率, 对切除的直肠癌组织标本采用免疫组化方法分别计算 Runx3 和 Ki-67 表达的评分。2 组间计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验; 2 组间的计数资料进行比较时, 当例数<40 或理论频数 $T \leq 1$ 时采用 Fisher's 确切概率法, 当例数 ≥ 40 且理论频数 $T \geq 5$ (未校正)或 $1 < T < 5$ (校正)时采用 χ^2 检验。**结果** 观察组与对照组患者的手术时间 [(165.89±18.73) min 对 (158.14±23.57) min]、术中出血量 [(215.63±56.89) mL 对 (227.84±60.75) mL]、术后排气时间 [(62.28±16.47) h 对 (59.28±12.04) h]、住院时间 [(13.97±7.11) d 对 (15.01±5.29) d]、吻合口瘘率 [6%(3/50)对 2%(1/50)]、肠梗阻率 [4%(2/50)对 0(0/50)]、感染率 4%(2/50)对 [8%(4/50)] 的差异均无统计学意义($t=0.854\sim 1.820$, $\chi^2=0.260$ 、0.177, Fisher's 确切概率法, 均 $P>0.05$)。2 组患者术后 T 分期降期率和 pCR 率的差异均无统计学意义($\chi^2=0.160$ 、0.000, 均 $P>0.05$)。观察组放射性皮炎总发生率(12%, 6/50)低于对照组(30%, 15/50), 且差异有统计学意义($\chi^2=4.883$, $P<0.05$)。观察组术中切除标本中 Runx3 表达的评分为 (2.56±0.51)分, 高于对照组的 (1.87±0.72)分, 且差异有统计学意义($t=5.530$, $P<0.01$), Ki-67 表达的评分为 (2.39±1.03)分, 低于对照组的 (3.94±0.46)分, 且差异有统计学意义($t=9.716$, $P<0.01$); 观察组局部复发率(2%, 1/50)低于对照组(17%, 8/48), 且差异有统计学意义($\chi^2=5.936$, $P<0.05$)。**结论** 对ⅢB 期直肠癌术前行短程放化疗, 不会增加全直肠系膜切除术的难度与风险, 可减少不良反应的发生, 降低局部复发率。手术切除标本中 Runx3 和 Ki-67 的表达存在差异。

【关键词】 直肠肿瘤; 放化疗, 辅助; Ki-67 抗原; Runt 相关转录因子 3

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202007034-00026

Effect of preoperative short course or conventional radiotherapy and chemotherapy on patients with stage III B rectal cancer and the difference in the expression of Runx3 and Ki-67 in resected tissue specimensGao Shuquan¹, Zhang Yingchun¹, Wang Shengjie¹, Yuan Na²¹Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; ²Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Gao Shuquan, Email: 443784736@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the effect of preoperative short course radiotherapy and chemotherapy or conventional radiotherapy and chemotherapy on patients with stage III B rectal cancer and determine the differences in the expression of Runt-related transcription factor 3 (Runx3) and cell proliferating nuclear antigen Ki-67 (short for Ki-67) in the resected tissue specimens. **Methods** From January 2019 to December 2019, a prospective study was conducted on 100 patients with stage III B rectal cancer in the First Affiliated Hospital of Hebei North University, including 52 males and 48 females, aged 38–79(58.56±9.11) years. All patients were randomly divided into the control group and observation group, with 50 cases in each group. The control group received conventional radiotherapy + chemotherapy before operation, whereas the observation group received short-term radiotherapy + chemotherapy before operation. The operation-related conditions, postoperative pathological T staging reduction rate, pathological complete remission (pCR) rate, occurrence of adverse reactions, local recurrence rate, distant metastasis rate and survival rate were compared between the two groups. Immunohistochemical methods were used to detect the expression score of Runx3 and Ki-67 on the resected rectal cancer tissue samples. The measurement data of the two groups were compared using independent sample *t* test. When the number of cases was <40 or the theoretical frequency $T \leq 1$, Fisher's exact probability method was used. When the number of cases was ≥ 40 and when the theoretical frequency was $T \geq 5$ (uncorrection) or $1 < T < 5$ (correction), the χ^2 test was used. **Results** The operation time ((165.89±18.73) min), intraoperative blood loss ((215.63±56.89) mL), postoperative exhaust time ((62.28±16.47) h), hospitalization time ((13.97±7.11) d), anastomotic leakage rate (6%, 3/50), intestinal obstruction rate (4%, 2/50) and infection rate (4%, 2/50) in the observation group were compared with those in the control group (i.e., (158.14±23.57) min, (227.84±60.75) mL, (59.28±12.04) h, (15.01±5.29) d, 2% (1/50), 0 (0/50) and 8% (4/50), respectively), and the differences were not statistically significant ($t=0.854-1.820$, $\chi^2=0.260, 0.177$, Fisher's exact probability method, all $P>0.05$). There was no significant difference in the T staging rate and pCR rate between the two groups ($\chi^2=0.160, 0.000$; both $P>0.05$). The total incidence of radiation dermatitis in the observation group (12%, 6/50) was significantly lower than that in the control group (30% (15/50)) ($\chi^2=4.883, P<0.05$). The expression score of Runx3 in the specimens resected during operation in the observation group was 2.56 ± 0.51 , which was significantly higher than 1.87 ± 0.72 in the control group ($t=5.530, P<0.01$). The expression score of Ki-67 was 2.39 ± 1.03 , which was significantly lower than 3.94 ± 0.46 in the control group ($t=9.716, P<0.01$). The local recurrence rate (2%, 1/50) in the observation group was significantly lower than that (17%, 8/48) in the control group ($\chi^2=5.936, P<0.05$). **Conclusions** Preoperative short course radiotherapy and chemotherapy for stage III B rectal cancer will not increase the difficulty and risk of total mesorectal excision. It can reduce the occurrence of adverse reactions, and decrease the rate of local recurrence. A statistically significant difference was found in the expression of Runx3 and Ki-67 in surgical resection specimens obtained.

【 Key words 】 Rectal neoplasms; Chemoradiotherapy, adjuvant; Ki-67 antigen; Runt related transcription factor 3

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202007034-00026

全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME) 能够完整切除直肠及其系膜, 是中晚期直肠癌重要的治疗手段, 但患者术后可能发生局部复发。近年来, 有研究者认为, 局部晚期直肠癌患者在行 TME 前接受新辅助化疗和放疗可以诱导肿瘤消退, 增加切缘阴性的可能性, 降低局部复发的风险^[1], 其已逐渐成为中晚期肿瘤术前的常用模式。因此, 实施术前化疗和放疗是治疗局部晚期直肠癌的有效

手段, 其可以加强局部控制、降低转移发生率、提高生存率。然而, 术前化疗和放疗与严重的不良反应有关。术前常规放疗联合化疗周期较长, 但部分患者耐受性较差, 因此亟待在临床上改进这种模式。国外相关资料显示, 短程放疗联合化疗能缩短术前等待时间, 降低盆腔局部的复发率^[2]。细胞增殖核抗原 Ki-67 (简称 Ki-67) 在直肠癌等多种癌症中高表达, 并与肿瘤的恶性生物学行为有关^[3]。Runt 相

关转录因子(Runt related transcription factor, Runx) 3是一种抑癌基因,其在直肠癌组织中的表达显著低于正常肠黏膜组织,是直肠癌患者预后的独立危险因素^[4]。目前,关于放化疗对Runx3和Ki-67影响的报道较少。本研究分析术前行短程放化疗或常规放化疗对ⅢB期直肠癌患者的手术效果及切除的组织标本中Runx3和Ki-67表达的差异,为临床应用提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性分析2019年1至12月于河北北方学院附属第一医院确诊的100例ⅢB期直肠癌患者的临床资料,其中男性52例、女性48例,年龄38~79(58.56±9.11)岁。采用电脑随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组50例。纳入标准:符合直肠癌诊断标准^[5];根据美国癌症联合委员会(AJCC)分期第8版标准^[6],临床分期为ⅢB期;无放化疗禁忌证;Karnofsky功能状态(KPS)评分≥70分;无其他系统肿瘤;无手术禁忌证、心脑血管及其他严重疾病;入组前3个月无放化疗史。排除标准:既往接受过直肠癌手术;肝肾等脏器功能严重异常;合并急慢性感染类疾病;合并急性心脑血管疾病;治疗依从性较差^[7]。所有患者均在检查前签署了知情同意书。本研究获得河北北方学院附属第一医院伦理学委员会批准,批准号为2019-013。

1.2 方法

1.2.1 放疗

对照组患者术前接受常规调强适形放疗^[8],患者取仰卧位,通过CT(德国西门子Somatom Emotion 6型)模拟定位,扫描范围自腰椎L2至股骨头中段,层厚5 mm,治疗总剂量为50 Gy,分25次完成,2 Gy/次,5 d/周。观察组患者术前接受短程放疗,CT扫描范围和参数与对照组相同,治疗总剂量为25 Gy,分5次完成,5 Gy/次,5 d/周。

靶区的勾画:大体肿瘤体积(GTV)包括转移淋巴结和肿瘤靶区,其中转移淋巴结包括直径>1 cm的肿大淋巴结,肿瘤靶区包括原发肿瘤及所在层面的整个直肠。临床靶区(CTV)包括全直肠系膜、瘤床、骶前淋巴结、髂内淋巴引流区、骶前软组织和闭孔。计划肿瘤靶区(PTV)在临床靶区的基

础上外扩5 mm。2组患者放疗靶区的勾画由同一组医师(3名,均具有2年以上工作经验)完成。

1.2.2 化疗

所有患者均采用奥沙利铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙(FOLFOX4)化疗方案。第1天给药:静脉滴注奥沙利铂(连云港正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20143263)2 h,85 mg/m²。第1、2天给药:静脉滴注亚叶酸钙(酒泉大得利制药股份有限公司,国药准字H20050077)2 h,200 mg/m²;持续静脉滴注5-氟尿嘧啶(绥化兰西哈三联制药有限公司,国药准字H20030937)22 h,600 mg/m²;静脉推注5-氟尿嘧啶(绥化兰西哈三联制药有限公司,国药准字H20030937)400 mg/m²。每3周重复1次,共2次。

1.2.3 TME

对照组患者行术前常规放疗+化疗(新辅助治疗)后,均行直肠腔内超声、直肠指诊、直肠MRI等检查,对新辅助治疗的效果及患者一般情况进行全面评估,符合手术指征的患者在新辅助治疗后6~8周行TME,等待手术期间不进行其他相关治疗。观察组在新辅助治疗完成后1周内行TME。所有患者均按TME规范^[9]行根治性手术,且手术均由同一组主治医师实施。

1.3 观察指标

观察指标包括以下5个方面。(1)手术情况:比较2组患者手术时间、术中出血量、术后排气时间、住院时间和手术并发症的情况。(2)不良反应:根据美国国立癌症研究所不良反应标准V3.0版^[10],比较2组患者放化疗后的不良反应(周围神经系统毒性、骨髓抑制、消化道反应和放射性皮炎)的发生情况。(3)术后T分期降期率和病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率:T分期根据肿瘤T分期确定^[11];pCR标准为术后完整切除的标本送组织病理学检查未发现残留活的癌细胞。(4)Runx3和Ki-67的表达:采用免疫组化方法比较2组患者治疗前和手术中切除的组织标本中Runx3和Ki-67的表达,治疗前通过活检获得标本。根据阳性细胞百分数与染色强度计算Runx3和Ki-67的表达评分。阳性细胞百分数≤5%为0分,5%<阳性细胞百分数≤25%为1分,25%<阳性细胞百分数≤50%为2分,50%<阳性细胞百分数≤75%为3分,阳性细胞百分数>75%为4分。染

色强度：无着色为0分，浅黄色为1分，黄色为2分，棕黄色为3分。将两者得分相乘，0分为阴性表达，≥1分为阳性表达，分值越高，则Runx3和Ki-67的表达水平越高^[12]。(5)复发率、远处转移率和生存率：计算2组患者的局部复发率、远处转移率和生存率。

1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，2组间的比较采用独立样本t检验(方差齐)；计数资料用率表示，当例数<40或理论频数T≤1时采用Fisher's确切概率法，当例数≥40且理论频数T≥5或1<T<5时采用未校正(T≥5)或校正(1<T<5) χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

随访2年，观察组无失访病例，对照组有2例失访。由表1可知，2组患者的年龄、性别、体重指数、肿瘤最大径、肿瘤至肛缘长度、病理分型、分化程度、合并疾病、TNM分期的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 手术情况

由表2可知，2组患者的手术时间、术中出血量、术后排气时间、住院时间、手术并发症的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 不良反应

由表3可知，2组患者周围神经系统毒性、骨髓抑制、消化道反应发生率的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)；观察组放射性皮炎的总发生率低于对照组，且差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 术后T分期降期率和pCR率

由表4可知，2组患者术后T分期降期率和pCR

率的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.5 Runx3和Ki-67的表达评分

由表5可知，观察组术中切除标本中的Runx3表达评分高于对照组，且差异有统计学意义($P<0.01$)，

表1 2组ⅢB期直肠癌患者临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups of patients with stage ⅢB rectal cancer

临床资料	对照组 (n=50)	观察组 (n=50)	检验值	P值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	59.18±10.01	57.94±10.56	$t=0.603$	0.548
女性/男性(例)	22/28	26/24	$\chi^2=0.641$	0.423
体重指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.36±1.45	22.19±0.96	$t=0.691$	0.491
肿瘤最大径($\bar{x}\pm s$, cm)	5.18±1.24	4.98±1.01	$t=0.884$	0.379
肿瘤至肛缘长度[例(%)]				
5~8 cm	23(46)	21(42)	$\chi^2=0.162$	0.687
<5 cm	27(54)	29(58)		
病理分型[例(%)]				
腺癌	44(88)	41(82)	$\chi^2=0.706$	0.401
黏液腺癌	6(12)	9(18)		
分化程度[例(%)]				
低分化	13(26)	11(22)	$\chi^2=0.219$	0.896
中分化	19(38)	20(40)		
高分化	18(36)	19(38)		
合并疾病[例(%)]				
高血压	4(8)	7(14)	$\chi^2=0.919$	0.338
冠心病	3(6)	5(10)	$\chi^2=0.136$	0.712
糖尿病	11(22)	9(18)	$\chi^2=0.250$	0.617
高脂血症	6(12)	4(8)	$\chi^2=0.444$	0.505
TNM分期[例(%)]				
T1N2bM0	2(4)	2(4)	$\chi^2=0.283$	0.194
T2N2bM0	4(8)	3(6)	$\chi^2=0.638$	0.208
T2N2aM0	5(10)	3(6)	$\chi^2=0.753$	0.239
T3N2aM0	20(40)	18(36)	$\chi^2=0.198$	0.143
T3N1M0	16(32)	20(40)	$\chi^2=0.760$	0.492
T4aN1M0	3(6)	4(8)	$\chi^2=0.729$	0.280

注：TNM为肿瘤、淋巴结、转移

表2 2组ⅢB期直肠癌患者行放疗后手术情况的比较

Table 2 Comparison of surgical conditions between two groups of patients with ⅢB rectal cancer after radiotherapy

组别	手术时间($\bar{x}\pm s$, min)	术中出血量($\bar{x}\pm s$, mL)	术后排气时间($\bar{x}\pm s$, h)	住院时间($\bar{x}\pm s$, d)	手术并发症[例(%)]		
					吻合口瘘	肠梗阻	感染
观察组(n=50)	165.89±18.73	215.63±56.89	62.28±16.47	13.97±7.11	3(6)	2(4)	2(4)
对照组(n=50)	158.14±23.57	227.84±60.75	59.28±12.04	15.01±5.29	1(2)	0(0)	4(8)
检验值	$t=1.820$	$t=1.037$	$t=1.040$	$t=0.854$	$\chi^2=0.260$	-	$\chi^2=0.177$
P值	0.072	0.302	0.301	0.395	0.610	0.495	0.674

注：-表示采用Fisher's确切概率法，无检验值

表3 2组ⅢB期直肠癌患者术后不良反应的比较

Table 3 Comparison of postoperative adverse reactions between two groups of patients with Ⅲ B rectal cancer

不良反应	分级(例)				总发生率[例(%)]	χ^2 值	P值
	I	II	III	IV			
周围神经系统毒性							
观察组(n=50)	1	1	1	0	3(6)	0.136	0.712
对照组(n=50)	4	1	0	0	5(10)		
骨髓抑制							
观察组(n=50)	4	1	1	0	6(12)	0.488	0.485
对照组(n=50)	2	1	0	0	3(6)		
消化道反应							
观察组(n=50)	15	6	2	0	23(46)	0.567	0.418
对照组(n=50)	10	9	0	0	19(38)		
放射性皮炎							
观察组(n=50)	4	2	0	0	6(12)	4.883	0.027
对照组(n=50)	8	7	0	0	15(30)		

表4 2组ⅢB期直肠癌患者术后T分期降期率和pCR率的比较 [例(%)]

Table 4 Comparison of postoperative T staging down rate and pCR rate of patients with Ⅲ B rectal cancer between two groups (cases(%))

组别	术后T分期					T分期降期率	pCR率
	T0	T1	T2	T3	T4		
观察组(n=50)	2(4)	6(12)	16(32)	23(46)	3(6)	24(48)	2(4)
对照组(n=50)	3(6)	8(16)	15(30)	22(44)	2(4)	26(52)	3(6)
χ^2 值	-	-	-	-	-	0.160	0.000
P值	-	-	-	-	-	0.689	1.000

注: pCR 为病理学完全缓解; -为无此项数据

表5 2组ⅢB期直肠癌患者Runx3和Ki-67表达评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of the expression score of Runt related transcription factor and cell proliferating nuclear antigen Ki-67 between two groups of patients with Ⅲ B rectal cancer ($\bar{x}\pm s$)

组别	Runx3		Ki-67	
	治疗前	术中切除标本	治疗前	术中切除标本
观察组(n=50)	1.57±0.36	2.56±0.51	4.87±0.63	2.39±1.03
对照组(n=50)	1.62±0.29	1.87±0.72	4.92±0.55	3.94±0.46
t值	0.765	5.530	0.423	9.716
P值	0.446	<0.01	0.673	<0.01

注: Runx3为Runt相关转录因子3; Ki-67为细胞增殖核抗原

Ki-67表达评分低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.6 局部复发率、远处转移率和生存率

观察组局部复发1例,复发率为2%(1/50),低于对照组的17%(8/48),且差异有统计学意义($\chi^2=5.936, P=0.015$)。观察组远处转移7例,对

对照组远处转移8例,远处转移率(14%对17%)的差异无统计学意义($\chi^2=0.141, P=0.707$)。随访期间观察组45例生存,对照组44例生存,生存率(90%对92%)的差异无统计学意义($\chi^2=0.095, P=0.758$)。

3 讨论

在恶性肿瘤中,结直肠癌的发病率居第二位,病死率居第三位^[5]。在直肠癌的治疗中,TME可改善肿瘤的预后,且TME前行放化疗可以有效地提高局部控制率。因此,对于局部晚期中低位直肠癌患者,建议先行放化疗,再行TME^[13]。Lin等^[14]的研究纳入了183例直肠癌患者,其中108例接受了术前放化疗,75例直接接受TME,在随访结果中发现,术前接受放化疗患者的肿瘤T分期进展较慢,因此进行术前新辅助治疗意义重大。但关于术前常规放疗联合化疗、短程放疗联合化疗的应用效果尚

存在争议。本研究结果发现,2组患者手术时间、术中出血量、术后排气时间、住院时间、手术并发症、T分期降期率、pCR率、远处转移率、生存率的差异均无统计学意义,这提示短程放疗联合化疗不会增加手术难度。短程放疗联合化疗在降低T分期和远处转移率,提高缓解率和生存率方面的效果与常规放疗联合化疗相似,且短程放疗联合化疗可降低放射性皮炎的发生率,安全性较高。Pecori等^[15]的研究采用PET/CT评价直肠癌患者短程放疗联合化疗的效果,结果发现,其不会增加TME的风险,这提示短程放疗联合化疗治疗直肠癌具有可行性。Bujko等^[16]的研究结果显示,短程放疗联合化疗和常规放疗联合化疗对直肠癌患者远处转移率与生存率的影响相似,但能缩短患者术前治疗的总时间,这提示短程放疗联合化疗具有优势。

同时本研究结果还显示,观察组的局部复发率低于对照组,这提示短程放疗联合化疗可降低局部

复发率。Loree 等^[17]采用单因素分析研究发现,术前短程放疗辅助化疗与直肠癌患者的复发率显著相关。分析其原因,发现常规放疗开始后患者会逐渐出现放射野直肠肠壁的血管内皮水肿、变性、坏死,这虽有助于杀灭癌细胞,但组织纤维化程度在等待延期手术的过程中逐渐加重,行 TME 彻底切除肿瘤的难度增加,提高了术后复发的风险,且 TME 在新辅助治疗后 6~8 周实施,肿瘤细胞可能获得修复、复制的机会,亦可增加复发率。而短程放疗减少了放疗总剂量,新辅助治疗完成后 1 周内即行 TME,组织纤维化程度尚轻,有利于降低手术操作难度,并能减少肿瘤细胞修复的时间,有利于病灶的彻底切除,故能降低复发率。但有研究结果显示,Ⅱ/Ⅲ期直肠癌术前常规放化疗较术前短程放疗提高了 T 分期降期率及 pCR 率^[18];还有研究结果发现,术前短程放疗和长程放化疗对局部进展期直肠癌患者长期生活质量的影响可能并无明显差别^[19]。短程或长程放化疗对直肠癌的疗效及患者生活质量的改善结果不一致,这可能与选取的样本量大小及病例差异偏大有关,在后续治疗中我们还应加强患者的全程精细化营养管理,以全面改善患者预后。

Runx3 可抑制异常细胞的增殖,促进其凋亡。Feng 等^[20]用过表达的 Runx3 质粒转染直肠癌细胞株,发现与未转染组相比,转染组 Runx3 的 mRNA 呈高表达,癌细胞增殖数较少,且细胞侵袭实验中侵袭细胞数较少,这提示 Runx3 在体外的过度表达抑制了直肠癌细胞的增殖,并阻止了细胞的侵袭和转移。Ki-67 表达于正常人体组织的胃肠道黏膜上皮细胞,凡进入增殖周期的细胞均具有 Ki-67 DNA 复制所需的蛋白,但不表达于 G1 和 G0 期细胞,其在 G1 中期到后期开始表达, S 期和 G2 期逐渐升高,故常被用于判断细胞的增殖活性。Yoshikawa 等^[21]的研究结果显示, Ki-67 在直肠癌患者中高表达。Meyer 等^[22]研究发现,直肠癌组织中 Ki-67 的表达与血管内皮生长因子呈正相关,这提示 Ki-67 与直肠癌的发生和进展有关。但术前新辅助治疗对直肠癌患者 Runx3 和 Ki-67 表达的影响尚不明确。本研究结果表明,短程放疗联合化疗可上调 Runx3 的表达,下调 Ki-67 的表达,这可能与两者杀灭癌细胞,抑制肿瘤细胞增殖有关,亦可能是两者降低复发率的机制。尽管术前放化疗后

TME 已成为局部晚期直肠癌患者的标准治疗方法,但有证据表明,在对术前放化疗有良好反应的患者中,行局部切除或等待观察及器官保存策略可作为 TME 的替代方法,且不会影响患者预后^[23]。本研究为单中心实验,样本量较小,可能会造成数据的偏倚,因此我们在后续工作中将纳入更多患者,探讨更好的治疗策略,以改善患者的生存质量。

综上所述,对ⅢB期直肠癌患者术前行短程放化疗,不会增加 TME 的难度与风险,可以减少不良反应的发生、减轻患者的经济负担、降低局部复发率,且术前短程放化疗和常规放化疗获得的手术切除标本中 Runx3、Ki-67 的表达存在差异。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 高树全负责命题的提出与设计、论文的撰写与修订;张迎春负责论文的指导;王胜杰、原娜负责研究的实施、数据的获取与分析。

参 考 文 献

- [1] 于洋,陈楠,王林,等.中低位直肠癌新辅助化疗后行经肛门局部切除 19 例疗效分析[J].中国实用外科杂志,2019,39(7):708-711. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.07.16.
Yu Y, Chen N, Wang L, et al. Retrospective analysis of 19 cases with middle-to-low rectal cancer who underwent local excision following neoadjuvant chemoradiation[J]. Chin J Pract Surg, 2019, 39(7): 708-711. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.07.16.
- [2] Holliday EB, Hunt A, You YN, et al. Short course radiation as a component of definitive multidisciplinary treatment for select patients with metastatic rectal adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Oncol, 2017, 8(6): 990-997. DOI: 10.21037/jgo.2017.09.02.
- [3] 陈兰兰,高立明,贾如江,等.ECHS1 和 Ki-67 在结直肠癌中的表达及与临床病理特征的关系[J].中国医刊,2018,53(3):300-303. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.03.016.
Chen LL, Gao LM, Jia RJ, et al. The expression of ECHS1 and Ki-67 in colorectal cancer and clinical significance[J]. Chin J Med, 2018, 53(3): 300-303. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.03.016.
- [4] 任约翰,蔡剑辉,陈积贤.抑癌基因 Runx3 在结直肠癌组织中的表达及意义[J].现代肿瘤医学,2018,26(1):72-76. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.01.019.
Ren YH, Cai JH, Chen JX. The significance of anti-oncogene Runx3 expression in colorectal cancer[J]. J Mod Oncol, 2018, 26(1): 72-76. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.01.019.
- [5] 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(2017年版)[J].中华外科杂志,2018,56(4):241-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001.
Hospital Authority of National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, Chinese Society

- of Oncology. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2017 edition)[J]. *Chin J Surg*, 2018, 56(4): 241–258. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001).
- [6] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93–99. DOI: [10.3322/caac.21388](https://doi.org/10.3322/caac.21388).
- [7] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2016版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(8): 755–767. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.08.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.08.001).
Section of Gastrointestinal Surgery, Branch of Surgery, Chinese Medical Association, Section of Colorectal and Anal Surgery, Branch of Surgery, Chinese Medical Association, Committee of Colon Cancer of Chinese Anti-cancer Association, et al. Guideline for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal cancer with liver metastases (2016 edition)[J]. *Chin J Digest Surg*, 2016, 15(8): 755–767. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.08.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.08.001).
- [8] 夏浩运. 直肠癌新辅助长、短程放疗联合根治性手术的近期疗效观察[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
Xia HY. Short-term outcomes of rectal cancer treated with radical surgery after long or short course neoadjuvant radiotherapy[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2016.
- [9] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. 直肠癌经肛全直肠系膜切除专家共识及手术操作指南(2017版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(9): 978–984. DOI: [10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.09.12](https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.09.12).
Colorectal Surgery Group of Chinese Society of Surgery, Laparoscopic and Endoscopic Surgery Group of Chinese Society of Surgery. Expert consensus and operation guidelines for total mesorectal resection of rectal cancer (2017 edition)[J]. *Chin J Pract Surg*, 2017, 37(9): 978–984. DOI: [10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.09.12](https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.09.12).
- [10] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176–181. DOI: [10.1016/S1053-4296\(03\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00031-6).
- [11] Weiser MR. AJCC 8th edition: colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6): 1454–1455. DOI: [10.1245/s10434-018-6462-1](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6462-1).
- [12] 贾光辉. RUNX3在结直肠腺瘤、结直肠癌中表达的意义及其与Survivin、ki-67的相关性研究[D]. 张家口: 河北北方学院, 2013.
Jia GH. The significance of RUNX3 expression in colorectal cancer and adenoma and its correlation with Survivin and ki-67[D]. Zhangjiakou: Hebei North University, 2013.
- [13] Lee JL, Lim SB, Yu CS, et al. Local excision in mid-to-low rectal cancer patients who revealed clinically total or near-total regression after preoperative chemoradiotherapy; a proposed trial[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 404[2020-07-21]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5581-9>. DOI: [10.1186/s12885-019-5581-9](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5581-9).
- [14] Lin Y, Lin HM, Xu ZB, et al. Comparative outcomes of preoperative chemoradiotherapy and selective postoperative chemoradiotherapy in clinical stage T3N0 low and mid rectal cancer[J]. *J Invest Surg*, 2019, 32(7): 679–687. DOI: [10.1080/08941939.2018.1469696](https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1469696).
- [15] Pecori B, Lastoria S, Caracò C, et al. Sequential PET/CT with [¹⁸F]-FDG predicts pathological tumor response to preoperative short course radiotherapy with delayed surgery in patients with locally advanced rectal cancer using logistic regression analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169462[2020-07-21]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169462>. DOI: [10.1371/journal.pone.0169462](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169462).
- [16] Bujko K, Pietrzak L, Partycki M, et al. The feasibility of short-course radiotherapy in a watch-and-wait policy for rectal cancer[J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(9): 1152–1154. DOI: [10.1080/0284186X.2017.1327721](https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1327721).
- [17] Loree JM, Kennecke HF, Renouf DJ, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on stage II rectal cancer outcomes after preoperative short-course radiotherapy[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(4): 352–359. DOI: [10.1016/j.clcc.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.04.003).
- [18] 栗国, 刘建仁, 傅志超, 等. 术前短程放疗与长程放疗对局部进展期直肠癌患者长期生活质量的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(10): 1600–1603, 1613. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5930.2018.10.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2018.10.010).
Li G, Liu JR, Fu ZC, et al. Effects of preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy on long-term quality of life in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *Pract J Cancer*, 2018, 33(10): 1600–1603, 1613. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5930.2018.10.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2018.10.010).
- [19] 王晓玲, 武雪亮, 孔令霞, 等. 全程精细化营养管理对进展期直肠癌短程放疗联合化疗患者营养状况、免疫功能及生活质量的影响[J]. *重庆医学*, 2020, 49(11): 1769–1773. DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.012).
Wang XL, Wu XL, Kong LX, et al. Effects of whole-course refined nutrition management on nutritional status, immune function and life quality of patients with advanced rectal cancer treated by brachytherapy combined with chemotherapy[J]. *Chongqing Med*, 2020, 49(11): 1769–1773. DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.012).
- [20] Feng Y, Gao SH, Gao YJ, et al. Runx3 expression in rectal cancer cells and its effect on cell invasion and proliferation[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3290–3294. DOI: [10.3892/ol.2019.10654](https://doi.org/10.3892/ol.2019.10654).
- [21] Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, et al. Ki-67 and survivin as predictive factors for rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(3): 1735–1739. DOI: [10.21873/anticancer.12409](https://doi.org/10.21873/anticancer.12409).
- [22] Meyer HJ, Höhn A, Surov A. Histogram analysis of ADC in rectal cancer: associations with different histopathological findings including expression of EGFR, Hif1-alpha, VEGF, p53, PD1, and KI 67. A preliminary study[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(26): 18510–18517[2020-07-21]. <https://www.oncotarget.com/article/24905/text/>. DOI: [10.18632/oncotarget.24905](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24905).
- [23] Creavin B, Ryan E, Martin ST, et al. Organ preservation with local excision or active surveillance following chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(2): 169–174. DOI: [10.1038/bjc.2016.417](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.417).