

直肠癌新辅助治疗后行保直肠手术的争议和前景

池畔 黄颖 黄胜辉

福建医科大学附属协和医院结直肠外科,福州 350001

通信作者:池畔,Email:cp3169@163.com

【摘要】 直肠癌治疗有 3 个目标,一是通过治疗,最大程度降低盆腔局部复发率,降低至 5% 以下更佳;二是尽可能减少急性或慢性并发症;三是保留良好的括约肌功能和生命质量。直肠癌新辅助治疗后保直肠手术作为一个新理念,在施行过程中仍存在很多争议,包括筛选标准、新辅助治疗方案、治疗方式、并发症、肿瘤学预后及生命质量等。笔者查阅文献并结合自身实践经验,对上述问题展开讨论,旨在为新辅助治疗后行保直肠手术的推广提供参考。

【关键词】 直肠肿瘤; 放化疗; 局部切除; 保直肠手术; 等待观察

基金项目:福建省科技厅科技创新联合资金(2017Y9038); 福建省微创医学中心建设项目(2017-171)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.03.011

Controversies and prospects of rectum preserving surgery after neoadjuvant therapy for rectal cancer

Chi Pan, Huang Ying, Huang Shenghui

Department of Colorectal Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Chi Pan, Email: cp3169@163.com

【Abstract】 There are three goals of the treatments for rectal cancer, including risk reduction of local recurrence in the pelvic cavity through treatment to the most extent (better down to less than 5%), reduction of acute or chronic complications as soon as possible, and preservation of good sphincter function as well as life quality. As a new concept, rectum preserving surgery following neoadjuvant therapy, remains controversial in its implementation process. There are controversies in the selection criteria, regimens of neoadjuvant therapy, therapy procedures, complications, and evaluation of oncological prognosis and life quality. The authors discuss the above issues in this article based on literatures and our own practical experience, in order to provide references for the promotion of rectum preserving surgery.

【Key words】 Rectal neoplasms; Radiochemotherapy; Local resection; Rectum preserving surgery; Watchful waiting

Fund programs: Joint Funds for Innovation of Science and Technology in Fujian Province (2017Y9038); Fujian Minimally

Invasive Medical Center Construction Project (2017-171)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.03.011

直肠癌新辅助治疗后保直肠策略包括等待观察和保直肠手术。2004 年 Habr-Gama 等^[1]报道:对于局部进展期直肠癌新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)后临床完全缓解患者,行等待观察策略,密切随访,必要时行挽救手术,其 5 年无病生存率(disease-free survival rate, DFS)为 83%、总体生存率为 88%,不劣于根治性手术后病理学完全缓解患者。等待观察最早主要用于考虑临床完全缓解、年老体弱、不适合或不愿意行根治性手术患者。有研究结果显示:等待观察患者 2 年局部再生率高达 25%,5 年达 31%^[2-3]。因此,有学者提出对近临床完全缓解患者行局部切除的保直肠策略,应根据局部切除术和新辅助治疗后患者病理学 T 分期(yielded pathologic tumor stage, ypT)等病理学检查结果综合其他因素决定是否保直肠,以避免非病理学完全缓解患者进入消极等待观察^[4]。国际上已有多家医疗中心开展直肠癌 nCRT 后行保直肠手术的临床试验,其研究结果显示:3 年局部复发率约为 5%(表 1)^[5-11]。然而,保直肠策略仍存在很多争议,包括筛选标准、新辅助治疗方案、监测时机及方法、手术适应证、治疗方式、并发症、肿瘤学预后及生命质量等。笔者查阅文献并结合自身实践经验,对上述问题展开讨论,旨在为新辅助治疗后行保直肠手术的推广提供参考。

1 筛选标准

1.1 初筛标准

直肠癌新辅助治疗前肿瘤分期对治疗后保直肠策略的影响尚有争议,过去的保直肠治疗多数是机会性的,治疗前初始临床 T 分期(clinical T stage, cT)

表 1 国际多家医疗中心开展直肠癌新辅助放化疗后行保直肠手术临床试验

作者或试验名称	报道年份	初筛标准	治疗方案	入选适应证	试验持续时间(年)	局部复发率(%)	无病生存率(%)	总体生存率(%)	器官保留率(%)
Lezoche 等 ^[5]	2012	肿瘤距肛缘≤6 cm, 初始肿瘤直径<3 cm, 肿瘤分级 G1~2 级, cT2N0M0 期	放疗 50.4 Gy+5-FU	随机入选局部切除组和 TME 组	9.6	8	88	72	未提及
Pucciarelli 等 ^[6]	2013	肿瘤距肛缘≤11 cm, cT3N0~1M0 期或拟行腹会阴联合切除术的 cT2 期放疗	放疗 50.4 Gy+5-FU	局部切除后切缘阴性, TRG 分级≤2 且 ypT0~1 期	3	3	91	92	82
ACOSOG Z6041 ^[7]	2015	肿瘤距肛缘≤8 cm, 初始肿瘤直径<4 cm, 占周径<40%, cT2N0 期	放疗 54 Gy 改 50.4 Gy+(卡培他滨+奥沙利铂), 放疗结束 4~8 周后手术	局部切除后 ypT0~2 期保直肠	5	10	80.3	90.9	90.9
GRECCAR 2 ^[8]	2017	肿瘤距肛缘≤8 cm, 初始肿瘤直径≤4 cm 的 cT2~3N0 期	放疗 50 Gy+卡培他滨加奥沙利铂, 放疗结束 8 周手术	残余肿瘤直径≤2 cm, 局部切除后 ypT0~1 期保直肠	3	5	78	92	63.5
CARTS ^[9]	2019	肿瘤距肛缘≤10 cm, cT1~3N0M0 期	放疗 50.4 Gy+卡培他滨, 放疗结束 8~10 周后手术	ycT0~2 期局部切除后, ypT0~1 期保直肠	5	7.7	81.6	82.8	85
STAR-TREC ^[10]	2017	排除位于腹膜返折上的前壁直肠癌, T1~3bN0M0 期	共计 3 组:1 组 TME, 另外 2 组放疗 5×5 Gy 或放化疗 25×2 Gy, 第 11~13 周评估, 肿瘤退缩欠佳行 TME, 16~20 周二次评估是否临床完全缓解	肿瘤退缩良好中临床完全缓解患者等待观察, 非临床完全缓解患者行局部切除术, ypT0~1 期保直肠	随访中	随访中	随访中	随访中	随访中

注:TME 为全直肠系膜切除术;5-FU 为 5-氟尿嘧啶;TRG 为肿瘤退缩分级

多为 cT3~4 期和(或)临床 N 分期(clinical N stage, cN)为 cN1~2 期患者,通常侧重评估治疗反应和新辅助治疗后 ycT、ycN 分期,而对初始分期不够重视。这也可能是导致局部复发率高的原因之一。事实上,初始 cT、ypT 和 ypN 分期作为影响患者预后的新辅助治疗后直肠评分项目,也应是保直肠手术的评估重点^[12]。直肠癌 nCRT 后临床完全缓解患者行等待观察策略时,初始分期为 cT2 期和 cT3~4 期患者的 2 年局部再生率分别为 15%与 42%^[13]。与初始分期为 cN0 期比较,初始分期为 cN+期并未增加临床完全缓解患者等待观察后的局部再生率。Habr-Gama 等^[14]的研究结果显示:初始分期为 cN0 期和 cN+期的患者新辅助治疗后临床完全缓解患者行等待观察,5 年肿瘤特异性生存率、无远处转移生存率、器官保留生存率分别为 90.3%、88.2%、76.0%和 90.9%、88.6%、75.8%,两者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。这提示初始分期为 cN+期并非保直肠治疗的绝对禁忌证。影像学检查过高分期并不少见,因此,对于初始分期为 cT4 期和(或)cN+期的临床完全缓解患者,是否适合保直肠治疗仍有争议。有文献报道:保直肠治疗初筛时需排除 cT4b

期、侧方淋巴结转移、低分化癌及印戒细胞癌。目前计划性保直肠手术策略初筛标准为 cT2~3N0 期低位直肠高-中分化腺癌,亦有学者建议加上肿瘤初始直径≤4 cm、占据周径<40%、磁共振 T 分期≤T3b 期(即肿瘤浸润固有肌层外<5 mm)条件^[10]。初筛标准越宽松,入选保直肠适应证可能越要严格掌握。笔者认为:今后研究可能需关注 cT3 亚分期、cN 期、壁外血管侵犯、循环肿瘤 DNA、基因分型等更细化的标准来初筛。

1.2 入选适应证

低位直肠癌新辅助治疗后,真正的病理学完全缓解患者适合等待观察。目前临床上诊断临床完全缓解标准较多(表 2),但各种检查诊断病理学完全缓解的灵敏度和特异度仍偏低,等待观察的患者仍有高达 31%的局部再生率^[15-19]。nCRT 后影像学检查结果通常容易导致分期过高,以近临床完全缓解的标准扩大入选人群,可提高诊断灵敏度^[17]。其次,局部切除术后可实现 yT 再分期,同时增强 ycN0 期的预测效能,提高入选保直肠手术的特异度,降低局部复发率。然而,ycN0 期者局部切除术后哪类患者适合保直肠策略值得进一步探讨。

表 2 直肠癌新辅助放化疗后临床完全缓解主要诊断标准

诊断标准	报道年份	内镜检查结果	直肠指检结果	影像学检查结果	病理学检查结果	血清学检查结果
Habr-Gama 标准 ^[15]	2010	①无深溃疡;②无不规则浅溃疡;③无阻碍直肠镜滑入的狭窄	④未触及结节	-	-	-
Maas 标准 ^[16]	2011	①无残余肿瘤或仅有小红斑性溃疡或瘢痕	②未触及结节	③肿瘤退缩或残留纤维化,DWI 呈低信号高 b 值;④MRI 检查无可疑淋巴结转移	⑤瘢痕、溃疡或原肿瘤位置活检病理学检查阴性	-
纪念斯隆凯特琳癌症中心标准 ^[17]	2015	①平坦、白色瘢痕、毛细血管扩张、无溃疡或结节	②正常	③T2 加权相稍低或中等信号;④无可疑淋巴结;⑤高 b 值 800~1 000 时未见肿瘤和(或)表观弥散系数图无或低信号,肿瘤以上肠壁线性信号无异常	-	-
OnCoRe 标准 ^[18]	2016	①无深溃疡;②无不规则浅溃疡;③无阻碍直肠镜滑入的狭窄	④未触及结节	⑤影像学检查提示直肠系膜及盆腔无淋巴结转移	-	-
欧洲肿瘤内科学会标准 ^[19]	2017	①除扁平瘢痕、毛细血管扩张或黏膜发白,无其他可见病灶	②未触及结节或不平整	③MRI 或 EUS 检查无淋巴结转移	④瘢痕活组织病理学检查阴性	⑤癌胚抗原升高者恢复正常

注:DWI 为弥散加权成像;MRI 为磁共振成像;EUS 为内镜超声;“-”为此项无

直肠癌新辅助治疗后行保直肠手术的先决条件是患者分期确定为 ycN0 期。区域淋巴结转移的风险随着 ypT 分期增加而增大,ypT 分期是 ypN0 期最强的预测因子^[12]。然而,亦不可单纯根据 ypT 分期判定保直肠治疗还是行挽救手术,因为 ypT0 期患者的区域淋巴结转移率约为 6%^[20]。笔者中心收治 522 例直肠癌 nCRT 患者,其结果显示:ypT0 期患者区域淋巴结转移率为 8.6%(8/93)^[12]。Heijnen 等^[21]的研究结果显示:nCRT 反应良好 95 例 ypT0~2 期患者中 7%的患者有区域淋巴结转移,且均位于肿瘤水平或近端的直肠系膜内,多数靠近肿瘤和肠腔,82%的淋巴结转移位于肿瘤同侧的系膜,与肿瘤或肠壁的中位距离为 0.9 cm。有 Meta 分析结果显示:MRI 检查诊断 nCRT 后 ypN+ 期的灵敏度和特异度分别为 76.5%和 59.8%^[22]。弥散加权成像对 ypN+ 期的灵敏度和阴性预测值均较高,这对施行保直肠策略有重要意义^[23]。采用 PET-CT、MRI 等影像学检查结果诊断直肠癌新

辅助治疗后区域淋巴结转移仍有待进一步探索。

目前,直肠癌新辅助治疗后行保直肠手术的适应证主要包括:(1)ycN0 期且近完全缓解患者(表 3),以改良的纪念斯隆凯特琳癌症中心(MSKCC)标准诊断近临床完全缓解并结合 PET-CT 和(或)MRI 检查诊断为 ycN0 期^[17,24]。(2)局部切除术后切缘阴性且无淋巴脉管侵犯。(3)ypT0 期和部分 ypT1 期患者。多数学者认为:局部切除术组织病理学检查结果为 ypT0~Tis 期患者,予以密切随访;ypT1 期且切缘阴性和无脉管瘤栓患者,仅对初始分期早、肿瘤位置低、根治性手术需行腹会阴联合切除术患者谨慎选择等待观察;ypT2 期以上、切缘阳性、有脉管瘤栓患者,建议行根治性手术^[6-9]。笔者临床实践结果显示:对于机会性保直肠手术,nCRT 后临床判定为近临床完全缓解患者,PET-CT 联合 MRI 检查结果判定为 ycN0 期、局部切除术后判定为 ypT0 期患者可进入等待观察。

表 3 直肠癌新辅助放化疗后近临床完全缓解诊断标准及改进

诊断标准	报道年份	内镜检查结果	直肠指诊结果	影像学检查结果	血清学检查结果
纪念斯隆凯特琳癌症中心标准 ^[17]	2015	①黏膜不规则、小结节或异常、浅溃疡、瘢痕轻微红斑	②平滑硬结或微小的黏膜异常	③大部分为 T2 加权相低信号或中等信号,和(或)淋巴结部分退缩;④高 b 值 800~1 000 时明显消退,和(或)表观弥散系数图微小的低信号	-
笔者中心改良的标准 ^[24]	2020	①黏膜不规则、小结节或异常、浅溃疡、瘢痕轻微红斑	②硬结或微小的黏膜异常,直径≤2 cm	③大部分为 T2 加权相低信号或中等信号;④高 b 值 800~1 000 时明显消退,和(或)表观弥散系数图微小的低信号;⑤PET-CT 及 MRI 检查均未见区域淋巴结转移	⑥癌胚抗原升高者恢复正常

注:PET-CT 为正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像;MRI 为磁共振成像;“-”为此项无

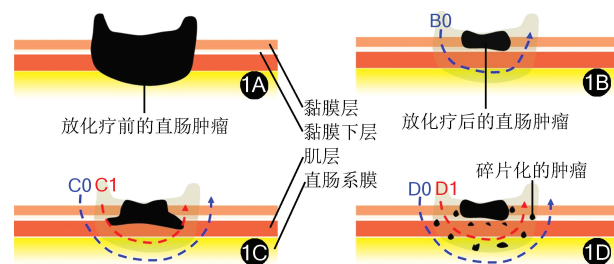
保直肠手术适应证的选择应结合肿瘤初始分期、患者状态及根治性手术的风险。如对于初始 cT2 期和 cT3c 期直肠癌,经过新辅助治疗后均评估为近临床完全缓解且为 ypN0 期,局部切除组织病理学检查诊断为 ypT1 期、切缘阴性且无脉管瘤栓,初始分期为 cT2 期患者通常更可能选择保直肠策略。临床上有 cT3 期直肠中分化腺癌 nCRT 后近临床完全缓解患者,行局部切除术,病理学检查诊断为 ypT1 期且切缘阴性,行挽救手术后病理学检查诊断为 ypT3 期。其主要原因可能是 nCRT 后碎片化退缩模式^[25]。nCRT 后黏膜表面可能表现为肿瘤退缩明显,但直肠固有筋膜内及边缘纤维组织间可见碎片化的肿瘤残留(图 1)。直肠癌 nCRT 后,距黏膜病变周围 1 cm 行局部切除术时,可能完整切除(图 1 中 B0、C0、D0)或有肿瘤残留(图 1 中 C1 和 D1)。肿瘤残留患者可表现为切缘阳性(图 1 中 C1 线)或阴性(图 1 中 D1 线)。以图 1 中 D1 切除线为例,局部切除术后病理学检查诊断为 ypT2 期且切缘阴性,其实际病理学分期应为 ypT3 期。Hayden 等^[26]的研究结果显示:nCRT 后碎片化的肿瘤可距离黏膜溃疡周围最远达 4 cm。这提示局部切除术后病理学检查诊断为 ypT 分期未必是实际 ypT 分期;对非 ypT0 期患者行保直肠手术应十分谨慎,尤其对于肛管内型直肠癌局部切除时通常保留外括约肌患者。

建立一个良好的预测评估模型对保直肠手术至关重要。笔者团队在预测 nCRT 后病理学完全缓解、ypT0~1N0 期、ypN0 期以及长期预后的临床病理模型、基因组预测模型、多光子活组织检查评估等方面开展研究^[27]。Huang 等^[28]报道放化疗前后 CEA 和残余肿瘤直径是评估直肠癌 nCRT 后 ypT0~1N0 期的独立影响因素,并提出建立保直肠治疗候选患者的临床病理预测模型。王泉杰等^[29]构建 6-基因预测直肠癌 nCRT 后 ypN0 期的人工神经网络模型,包括 IL6、ROBO1、AKR1B1、AREG、CD274、SELE 共 6 个基因。Li 等^[30]发现非线性光学成像对放化疗反应具有较好的评估价值。笔者认为:未来多肿瘤标志物,循环肿瘤 DNA 等液体活组织检查,放化疗前后的基因组、转录组、蛋白质组学、代谢组学、影像组学等多组学数据及人工智能的进步可能为保直肠预测评估开辟新前景。

1.3 二次筛选

等待观察或局部切除术,严密的随访计划实际是再次筛选的过程,以进行肿瘤学风险管理与控制。不同的是,行等待观察患者把术后 1~2 年作为最关键

的观察窗,依靠严密的随访及时筛选出局部再生者行挽救手术。文献报道以术后 1~2 年后未局部再生的持续完全缓解者作为真正适合等待观察的人群,计算条件生存率,其研究结果显示:2 年后无局部再生者再过 1 年无病生存率为 93.1%^[31]。而局部切除术把 ypT 分期作为一个再次筛选过程,加入 ypT 分期综合其他临床因素可极大提高 ypN 分期的预测效能,使其作为挽救手术决策的参考,减少等待观察的不确定性。局部切除后进入保直肠策略的随访十分重要。



注:B0、C0、D0 为完整切除线,C1、D1 为肿瘤残留切除线

图 1 直肠癌新辅助放化疗退缩模式对局部切除的影响示意图

1A:直肠癌放化疗前;1B:新辅助放化疗后黏膜以下癌组织局限于黏膜病变范围;1C:新辅助放化疗后黏膜以下癌组织超过黏膜病变范围;1D 新辅助放化疗后碎片化退缩

2 新辅助治疗方案

2.1 增加治疗强度

(1)联合用药及增加疗程。早年的研究结果显示:直肠癌 nCRT 加入奥沙利铂或伊立替康“增毒不增效”,后来发现间歇期巩固化疗增至 6 个疗程 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)时病理学完全缓解率可由 18%提高至 38%^[32]。笔者中心参与的 FOWARC 研究采用诱导、同步加巩固化疗结合放疗进行新辅助治疗,该研究结果显示:加入奥沙利铂后可使病理学完全缓解率由 14.0%提高至 27.5%^[33]。全程新辅助治疗可使病理学完全缓解及 12 个月持续临床完全缓解率提高到 36%,这有利于施行保直肠策略^[34]。而 Guan 等^[35]的研究结果显示:加入伊立替康可使同步卡培他滨 nCRT 的病理学完全缓解率由 17%提高至 33%。TRUST 研究针对 cT3c 期以上(即肿瘤浸润固有肌层外>5 mm)或 cN+期患者采用长程放疗联合卡培他滨及贝伐珠单抗克隆抗体,间歇期采用三药 FOLFOXIRI 方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶+伊立替康)加贝伐珠单抗克隆抗体,病理学完全缓解率可达 36.4%^[36]。

nCRT 加入西妥昔单抗克隆抗体或维利帕尼等几项临床试验均未获阳性结果。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂维利帕尼联合 nCRT 的阴性结果可能因

为缺乏同源重组缺陷相关基因的分层^[37]。然而, GEMCAD1402 试验结果显示:诱导化疗时加入 VEGF 抑制剂阿帕西普,可使高危直肠癌 nCRT 后病理学完全缓解率由 13.8% 提高至 22.6%^[38]。日本的 VOLTAGE 研究结果显示:nCRT 续贯程序性死亡受体 1 单克隆抗体可使微卫星稳定的局部进展期直肠癌病理学完全缓解率高达 30%,对 cT4 期和(或) cN+期者病理学完全缓解率仍高达 42%。该结果提示新辅助免疫治疗为保直肠策略开创新前景^[39]。

(2) 增加放疗剂量和疗程:与常规放疗比较,放疗剂量递增结合巩固化疗可使 cT2N0 期直肠癌器官保留率由 30% 提高至 67%^[40]。腔内近距离放疗联合外照射放疗可使 cT2~3N0 期直肠癌器官保留率提高到 89%,远期并发症和生命质量有待进一步评估^[41]。GRECCAR4 试验先以 FOLFIRINOX 方案行 4 个周期诱导化疗后进行早期分层,对治疗反应较差的患者进行强化或常规 nCRT 联合根治性手术,对治疗反应良好患者直接行根治性手术或常规 nCRT 后行手术^[42]。笔者认为:就保直肠策略意义而言,提高病理学完全缓解率与增加放疗毒性及远期并发症之间需要达成平衡,应实现分层个体化治疗。

2.2 减少治疗措施

放疗的远期并发症如低位前切除综合征、性功能障碍、盆腔纤维化、肠腔狭窄均会影响患者生命质量。FOWARC 试验尝试在直肠癌新辅助治疗中“减放疗”。该试验将直肠癌患者随机分成化疗组、单药放化疗组、双药放化疗组,分别采用 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)、放疗联合单药 5-氟尿嘧啶、长程放疗联合 mFOLFOX6 方案,其研究结果显示:3 组达到相似的 DFS 和总体生存率,然而化疗组患者病理学完全缓解率仅为 6.5%,明显低于单药放化疗组(14.0%)和双药放化疗组(27.5%)^[33]。笔者认为:随着生物靶向治疗、免疫治疗以及人群精准筛查的进步,单纯化疗或者联合其他新辅助治疗,可能有望使部分患者实现“减放疗”后的病理学完全缓解。

2.3 个体化治疗

同一个群体可能出现过度治疗和治疗不足的情况,随着靶向治疗、免疫治疗等进步,新辅助治疗的选择将更加多样化。在精准医学时代,直肠癌的新辅助治疗可能更需要疗效预测,根据综合因素分层个体化制订新辅助治疗方案,中期评估并根据目标调整治疗策略,最终确定选择保直肠治疗或标准全直肠系膜切除术或根治性扩大切除术。

3 治疗方式

3.1 局部切除的手术范围

放化疗后病灶下缘位于肛直肠环上方者,距离病灶边缘 1 cm 行全层局部切除术,切除相应的直肠系膜组织,全层间断缝合。放化疗后病灶位于外科学肛管内患者,局部切除深度达括约肌间隙,保留外括约肌。标本均予以展平、钉板、固定后进行病理学检查评估。

3.2 手术方式

保直肠手术可选择经肛局部切除术、经肛内镜微创手术或经肛微创手术。

3.3 随访计划

保直肠手术后常规建议术后第 1 个月内开始进入严密随访,2 年内每 3 个月随访 1 次,随后 3 年每 6 个月随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。随访内容包括直肠指检、血清学 CEA 和 CA19-9、肝脏和盆腔 MRI 检查,胸部 X 线片和肺部 CT 检查交替。每年行肠镜检查。

4 并发症

既往的研究结果显示:放化疗后局部切除术的并发症发生率高达 70%,主要包括肠壁切口裂开、疼痛、出血等,再入院率达 47%^[43]。笔者中心在新辅助放疗联合巩固化疗或全程新辅助治疗后行保直肠手术中发现:肠壁切口裂开发生率为 13.8% (4/29),发生率低的原因之一可能为手术与放疗间隔时间延长。常规采用预防肠壁局部切口裂开的方法包括术后 1 周采取无渣饮食、口服莫西沙星和盐酸洛哌丁胺胶囊、局部使用复方角菜酸酯栓纳肛等。

局部切除术后行挽救手术可使主要并发症发生率较直接行根治性手术升高 1 倍,故应尽量避免^[8]。GRECCAR 2 研究纳入初始病灶直径 ≤ 4 cm、距肛缘距离 ≤ 8 cm 的 cT2~3N0 期直肠癌患者,nCRT 后病灶直径 ≤ 2 cm 者随机分成直接行全直肠系膜切除术组和局部切除术组,其中局部切除术组病理学检查诊断为 ypT0~1 期患者行保直肠治疗,ypT2 期以上患者行挽救根治性手术。主要观察终点为肿瘤复发、患者死亡以及包括永久造口、肛门失禁、阳痿等严重并发症组成的综合结果。该研究结果显示:局部切除术组患者挽救手术并发症发生率高于直接行全直肠系膜切除术组(46% 比 22%, $P=0.003$);意向性分析结果显示:局部切除术组过高的并发症发生率抵消了该组整体获益。该研究最终不能证实局部切除术优于直接行全直肠系膜切除术^[8]。笔者建

议:今后需提高局部切除术新辅助治疗前后入选标准的特异性,避免应行根治性手术患者行局部切除术。

等待观察患者局部再生率高,并发症低;而行局部切除术患者局部复发率低,但并发症发生率可能较高。对于临床完全缓解患者行保直肠治疗选择单纯等待观察还是局部切除术仍存在争议。以 Habr-Gama 和 Perez 为代表的学者主张等待观察,认为延长等待观察窗可提高患者的病理学完全缓解率,局部切除术主要存在以下 3 个缺点:(1)并发症发生率高,主要是肠壁切口愈合延迟,愈合时间可长达 8 周,有时溃疡瘢痕与局部复发难以鉴别,病灶靠近肛门时疼痛明显;另外局部切除术后挽救手术的并发症是直接行根治性手术的 2 倍^[8]。(2)降低保肛率:部分原本可行保肛手术患者行局部切除术后挽救手术方式可能变成腹会阴联合切除术。(3)影响肛门功能^[44]。主张局部切除术学者则认为等待观察的缺点在于:①局部再生率高,肿瘤学风险不易管控,尤其是患者依从性不好时可能错失挽救手术机会。②影响保肛率:许多本可行保直肠手术的患者因为等待观察后局部再生而直接行挽救手术,甚至牺牲肛门。③影响器官保留率:临床完全缓解的标准苛刻,诊断灵敏度较低,容易漏诊较多病理学完全缓解患者,局部切除术则可以纳入表现为近临床完全缓解的病理学完全缓解患者^[45]。

5 肿瘤学预后及生命质量

等待观察只能依靠更加准确的初筛标准、入选适应证以及密切随访进行质量控制和肿瘤风险管控。而局部切除为主的保直肠手术,除了上述措施还有病理学分期后提前进入二次筛选。在国际开展的 5 个 nCRT 后行保直肠手术试验中,器官保留率为 64%~91%,3 年和 5 年局部复发率分别为 3%~5%和 8%~10%,3 年和 5 年 DFS 分别为 78%~91%和 78%~82%;3 年和 5 年总体生存率分别为 92%和 83%~91%^[5-9]。笔者中心通过放疗联合间歇期巩固化疗或全程新辅助治疗对 32 例直肠癌患者施行保直肠治疗,其中 29 例行保直肠手术,器官保留率由预估的 25.0%提高至 87.5%。32 例患者 3 年累积局部复发率为 5%,3 年 DFS 和总体生存率分别为 89.7%和 100.0%。

对于近临床完全缓解患者选择行根治性手术还是局部切除术,临床完全缓解患者选择等待观察、局部切除术还是行根治性手术,目前尚无定论。局部切除术、挽救手术和根治性手术 3 种方式治疗后患

者的生命质量和肠道功能比较,其结果显示:nCRT 后局部切除术优于根治性手术,根治性手术亦优于 nCRT 后局部切除术联合挽救根治性手术^[46]。Habr-Gama 等^[47]的研究结果显示:nCRT 后等待观察患者的肛门功能优于行局部切除术患者,然而两项研究的适应证不同。局部切除术不仅适用于临床完全缓解患者,也为近临床完全缓解患者保直肠治疗提供选择。STR-TREC 试验比较标准全直肠系膜切除术、长程放化疗结合保直肠治疗、短程放化疗结合保直肠治疗的疗效。后两者均在放疗结束第 11~13 周初次评估,筛选肿瘤未缩小患者行全直肠系膜切除术;第 16~20 周二次评估:临床完全缓解患者行等待观察,非临床完全缓解局部切除术后病理学分期为 ypT0~1 期患者行保直肠治疗。期待该试验更加科学的结论^[10]。

笔者认为:未来直肠癌的临床治疗将逐渐从机会性保直肠策略向计划性保直肠模式转变,从患者筛选、治疗规划和决策进行全程质量控制^[48]。首先注意做好人群初筛,单纯通过临床特征筛选或预测,效能可能欠佳,可以加入多肿瘤标志物、基因分型、免疫评估、液体活组织检查、多组学检测、类器官模型或人源肿瘤异种移植模型的药物敏感试验等加以筛选,早期评估并个体化制订治疗方案。其次,还应有计划地施行基于器官保留目标的常规、强化或全程新辅助治疗策略(如探索最佳放疗、化疗方案,或者联合免疫、靶向治疗等),在治疗中期适时评估并个体化调整方案,探索保器官决策评估的最佳时机。最后,新辅助治疗后诊断准确性的提高可能有待于特殊光学成像、影像组学和人工智能等方面的进步,此外局部切除后除了 ypT 分期的细化、肿瘤局部免疫和炎症评分等也不容忽视。

6 结语

在新辅助治疗的保直肠策略中,严格入选标准和适应证,施行基于器官保留目标的个体化治疗方案,在精准医学时代探索最佳评估和预测模型,将给直肠癌治疗模式带来变迁,也将使更多患者最大程度获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results [J]. Ann Surg, 2004, 240(4): 711-717. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.

- [2] 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. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
- [3] van der Valk M, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWW): an international multicentre registry study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139):2537-2545. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [4] Aly EH. Time for a renewed strategy in the management of rectal cancer: critical reflection on the surgical management of rectal cancer over 100 years[J]. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57(3):399-402. DOI:10.1097/DCR.0000000000000043.
- [5] Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, et al. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(9):1211-1218. DOI:10.1002/bjs.8821.
- [6] Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, et al. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(12):1349-1356. DOI:10.1097/DCR.0b013e3182a2303e.
- [7] Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15):1537-1546. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00215-6.
- [8] Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 29, 390(10093):469-479. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31056-5.
- [9] Stijns R, de Graaf E, Punt C, et al. Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: the CARTS study[J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(1):47-54. DOI:10.1001/jamasurg.2018.3752.
- [10] Rombouts A, Al-Najami I, Abbott NL, et al. Can we save the rectum by watchful waiting or transanal microsurgery following (chemo) radiotherapy versus total mesorectal excision for early rectal cancer (STAR-TREC study)? protocol for a multicentre, randomised feasibility study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12):e019474. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019474.
- [11] Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, et al. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study)[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(7):853-860. DOI:10.1002/bjs.9809.
- [12] Sun Y, Zhang Y, Wu X, et al. Prognostic significance of neoadjuvant rectal score in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and construction of a prediction model[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(4):737-744. DOI:10.1002/jso.24907.
- [13] Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, et al. Baseline T classification predicts early tumor regrowth after nonoperative management in distal rectal cancer after extended neoadjuvant chemoradiation and initial complete clinical response[J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(6):586-594. DOI:10.1097/DCR.0000000000000830.
- [14] Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, et al. Organ preservation among patients with clinically node-positive rectal cancer: Is it really more dangerous? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(6):675-683. DOI:10.1097/DCR.0000000000001337.
- [15] Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(12):1692-1698. DOI:10.1007/DCR.0b013e3181f42b89.
- [16] Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35):4633-4640. DOI:10.1200/JCO.2011.37.7176.
- [17] Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:767. DOI:10.1186/s12885-015-1632-z.
- [18] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the oncore project): a propensity-score matched cohort analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):174-183. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
- [19] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4):iv22-iv40. DOI:10.1093/annonc/mdx224.
- [20] von den Grün JM, Hartmann A, Fietkau R, et al. Can clinico-pathological parameters predict for lymph node metastases in ypT0-2 rectal carcinoma? Results of the CAO/ARO/AIO-94 and CAO/ARO/AIO-04 phase 3 trials[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 128(3):557-563. DOI:10.1016/j.radonc.2018.06.008.
- [21] Heijnen LA, Lambregts DM, Lahaye MJ, et al. Good and complete responding locally advanced rectal tumors after chemoradiotherapy: where are the residual positive nodes located on restaging MRI? [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41(7):1245-1252. DOI:10.1007/s00261-016-0640-z.
- [22] van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis[J]. *Radiology*, 2013, 269(1):101-112. DOI:10.1148/radiol.13122833.
- [23] Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, et al. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(2):442-451. DOI:10.2214/AJR.05.1967.
- [24] 黄颖, 黄胜辉, 池畔, 等. 低位直肠癌强化或全程新辅助治疗后保直肠手术的疗效初探[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(3):281-288. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200228-00096.
- [25] Perez RO, Habr-Gama A, Smith FM, et al. Fragmented pattern of tumor regression and lateral intramural spread may influence margin appropriateness after TEM for rectal cancer following neoadjuvant CRT[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(8):853-858. DOI:10.1002/jso.23571.
- [26] Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, et al. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(12):1206-1212. DOI:10.1097/DCR.0b013e318269fdb3.

- [27] 池畔,孙艳武.新辅助放疗时代的保直肠手术现状与前景[J].中华消化外科杂志,2017,16(7):662-667. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.005.
- [28] Huang SH, Chi P, Lin HM, et al. Selecting stage ypT0-T1N0 for locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiotherapy: implications for potential candidates of organ-sparing management[J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(10):989-996. DOI:10.1111/codi.13297.
- [29] 王泉杰,池畔,余倩,等.构建 6-基因直肠癌新辅助放疗后区域淋巴结完全退缩的人工神经网络预测模型[J].中华消化外科杂志,2018,17(9):949-953. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.014.
- [30] Li LH, Chen ZF, Wang XF, et al. Multiphoton microscopy for tumor regression grading after neoadjuvant treatment for colorectal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(14):4210-4215. DOI:10.3748/wjg.v21.i14.4210.
- [31] São Julião GP, Karagkounis G, Fernandez LM, et al. Conditional survival in patients with rectal cancer and complete clinical response managed by watch and wait after chemoradiation: recurrence risk over time[J]. *Ann Surg*, 2019[Epub ahead of print]. DOI:10.1097/SLA.0000000000003286.
- [32] Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8):957-966. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
- [33] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34):3223-3233. DOI:10.1200/JCO.18.02309.
- [34] Cercek A, Roxburgh C, Strombom P, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6):e180071. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0071.
- [35] Guan Y, Shen Y, Xu Y, et al. An expansion study of genotype-driven weekly irinotecan and capecitabine in combination with neoadjuvant radiotherapy for locally advanced rectal cancer with UGT1A1 *1*1 genotype[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12:1756284819852293. DOI:10.1177/1756284819852293.
- [36] Masi G, Vivaldi C, Fornaro L, et al. Total neoadjuvant approach with FOLFOXIRI plus bevacizumab followed by chemoradiotherapy plus bevacizumab in locally advanced rectal cancer: the TRUST trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 110:32-41. DOI:10.1016/j.ejca.2019.01.006.
- [37] Czito BG, Deming DA, Jameson GS, et al. Safety and tolerability of veliparib combined with capecitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase 1b study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(6):418-426. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30012-2.
- [38] Fernández-Martos C, Pericay C, Losa F, et al. Effect of aflibercept plus modified FOLFOX6 induction chemotherapy before standard chemoradiotherapy and surgery in patients with high-risk rectal adenocarcinoma: the GEMCAD 1402 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019[Epub ahead of print]. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2294.
- [39] Yoshino T, Bando H, Tsukada Y, et al. VOLTAGE: Investigator-initiated clinical trial of nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable locally advanced rectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Supplement 4):iv129. DOI:10.1093/annonc/mdz154.009.
- [40] Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, et al. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy: the impact of radiation therapy dose-escalation and consolidation chemotherapy[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(1):102-107. DOI:10.1097/SLA.0000000000002447.
- [41] Frin AC, Evesque L, Gal J, et al. Organ or sphincter preservation for rectal cancer. The role of contact X-ray brachytherapy in a monocentric series of 112 patients[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 72:124-136. DOI:10.1016/j.ejca.2016.11.007.
- [42] Rouanet P, Rullier E, Lelong B, et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(7):653-663. DOI:10.1097/DCR.0000000000000849.
- [43] Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates[J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(5):545-551. DOI:10.1007/DCR.0b013e3182083b84.
- [44] Steele SR, Maykel JA, Champagne BJ, et al. Complexities in colorectal surgery-decision-making and management [M]. New York: Springer-Verlag, 2014.
- [45] 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]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):404. DOI:10.1186/s12885-019-5581-9.
- [46] Pucciarelli S, Giandomenico F, De Paoli A, et al. Bowel function and quality of life after local excision or total mesorectal excision following chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(1):138-147. DOI:10.1002/bjs.10318.
- [47] Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, et al. Impact of organ-preserving strategies on anorectal function in patients with distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(4):264-269. DOI:10.1097/DCR.0000000000000543.
- [48] Gérard JP, Barbet N, Gal J, et al. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: a French, multicentre study[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 108:1-16. DOI:10.1016/j.ejca.2018.11.022.

(收稿日期: 2020-01-02)

本文引用格式

池畔,黄颖,黄胜辉.直肠癌新辅助治疗后行保直肠手术的争议和前景[J].中华消化外科杂志,2020,19(3):267-274. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.03.011.

Chi Pan, Huang Ying, Huang Shenghui. Controversies and prospects of rectum preserving surgery after neoadjuvant therapy for rectal cancer[J]. *Chin J Dig Surg*, 2020, 19(3):267-274. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2020.03.011.