

·述评·

如何做好中国经肛全直肠系膜切除手术的临床研究



扫码阅读电子版

姚宏伟 张忠涛

首都医科大学附属北京友谊医院普通外科 国家消化系统疾病临床医学研究中心,
北京 100050

通信作者:张忠涛, Email: zhangzht@ccmu.edu.cn, 电话: 010-63138712



张忠涛

【摘要】 中国有全世界最大的结直肠癌患者群体, 但鲜见来自中国的国际性结直肠癌诊治指南, 或者来自中国的高等级循证医学研究证据。经肛全直肠系膜切除 (taTME) 手术是近年来结直肠外科领域出现的新技术, 在国际上 taTME 相关的临床研究几乎与其临床实践同步开展。本文从中国 taTME 病

例登记协作研究数据登记实践情况入手, 结合国际结直肠外科研究领域 COLOR 系列前瞻性临床研究的经验, 对如何在中国组织实施 COLOR III 研究进行介绍。如何以 taTME 手术的规范化临床实践以及临床研究为范例, 并在结直肠外科中推广, 实现向研究型学科的转型, 中国结直肠外科任重而道远。

【关键词】 直肠肿瘤; 经肛全直肠系膜切除; 结直肠外科; 临床研究

基金项目: 国家科技支撑计划课题 (2015BAI13B09); 北京市医院管理局临床医学发展专项基金 (ZYLX201504); 首都医科大学附属北京友谊医院科研启动基金 (YYQDKT2016-5)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.03.003

How to promote the clinical study of transanal total mesorectal excision in China

Yao Hongwei, Zhang Zhongtao

Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, & National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing 100050, China

Corresponding author: Zhang Zhongtao, Email: zhangzht@ccmu.edu.cn, Tel: 010-63138712

【Abstract】 China has the largest group of patients with colorectal cancer in the world, but there are few

international guidelines for the diagnosis and treatment of colorectal cancer from China, or evidence of high-level “evidence-based medicine” research in China. Transanal total mesorectal excision (taTME) is a new surgical procedure emerging in the field of colorectal surgery in recent years. taTME-related clinical research is almost simultaneously carried out in parallel with its clinical practice in the world. Based on the experience of Chinese TaTME Registry Collaborative and COLOR trials in colorectal surgery field, we aim to introduce how to organize and conduct COLOR III trial in China. To use the standardized clinical practice and clinical study of taTME surgery as an example, and promote it in colorectal surgery to realize the transformation to research-oriented disciplines, Chinese colorectal surgery has a long way to go.

【Key words】 Rectal neoplasms; Transanal total mesorectal excision; Colorectal surgery; Clinical study

Fund program: National Key Technologies R&D Program (2015BAI13B09); Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZYLX201504); Clinical Research Launching Project of Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University (YYQDKT2016-5)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.03.003

中国有全世界最大的结直肠癌患者群体, 但鲜见来自中国的国际性结直肠癌诊治指南, 或者来自中国的高等级循证医学研究证据。原因在于, 中国结直肠外科专业化医师群体尚未形成, 更遑论成熟的结直肠外科临床研究体系。因此, 令人尴尬的是, 目前国际结直肠外科领域内遵循的规范和指南几乎全部来自欧美, 而被指南所采纳的高级别循证医学证据也几乎全部来自欧美的多中心随机对照

试验(randomized control trial, RCT)研究,如 COST、CLASICC、COLOR、COLOR II 等“重量级”的临床试验^[1-4];仅少数来自东北亚地区(韩国的 COREAN 研究)^[5]。经肛全直肠系膜切除(transanal total mesorectal excision, taTME)手术是近年来结直肠外科领域出现的新技术,虽然其在国内外的临床实践尚不足 10 年,手术质量亦尚有进一步提升的空间,但在国际上 taTME 相关的临床研究几乎与其临床实践同步开展。

我国在结直肠癌患者的人群特点、外科医师的手术技巧方面,明显有别于西方国家,而与韩国、日本类似,但存在着诊疗欠规范、技术水平参差等特点。但是,与西方国家、日本和韩国一致的是,我们需要向研究型医师、研究型学科、研究型医院逐渐转型,将临床研究融入日常的临床实践中,循序渐进,逐步提高。如何顺利实现这一战略性转型,是值得深思的问题。

一、基于中国 taTME 临床实践,做好全国性 taTME 手术病例数据库的建设和研究

自 2010 年首次被提出后,taTME 手术迅速引起了全球结直肠外科医师的关注^[6]。但是,无论在国际还是国内,对于 taTME 手术治疗效果的报道多为单中心研究,受限于其较小的病例样本量^[7-9]。有鉴于此,由中华医学会外科学分会结直肠外科学组成立中国 taTME 临床研究协作组(Chinese taTME Clinical Research Task Force, C-taTME),并于 2017 年 11 月牵头建立了“中国 taTME 病例登记协作研究数据库(Chinese taTME Registry Collaborative, CTRC)”网络系统(www.chinese-tatme.cn),旨在组织全国开展 taTME 手术的医学中心和术者,在 CTRC 数据库中回顾性和前瞻性登记 taTME 手术病例的临床病理学资料,评估中国外科医生实施 taTME 手术的安全性、有效性,并为开展 taTME 手术的结构化培训、临床研究以及制定规范及指南,提供循证医学证据。2018 年 7 月 13—15 日,在沈阳举办的“中华医学会外科学分会第十三届全国结直肠外科学术年会”期间,中华医学会外科学分会结直肠外科学组发布《中国经肛全直肠系膜切除术(taTME)病例登记协作研究网络系统 2018 年报》的学术壁报,随后又详细撰文报道^[10-11]。

总体来看,CTRC 数据库中登记的中心数量和病例数量均在快速增长,因为绝大多数病例均为回顾性录入,所以 CTRC 数据质量的不足和问题也很

突出。数据质量问题主要表现在:(1)部分核心数据的缺失,如直肠癌术前 MRI 的 T 分期和 N 分期、环周切缘侵犯情况,新辅助治疗情况,以及术后病理报告中的直肠系膜完整性评估;(2)部分术者对术中信息的采集不全面,如腹部手术操作时在盆腔的分离深度;(3)部分登记数据的准确性存疑。

笔者团队分析上述问题,提出如下解决方案:(1)修订和完善中国版的《直肠癌直肛全直肠系膜切除专家共识及手术操作指南》,为中国结直肠外科医师开展 taTME 手术实践、数据收集、培训教育、临床研究等提供方向和指针^[12];(2)建议各中心的术者(尤其是拟新开展 taTME 者)接受 taTME 的结构化培训,据此开展规范化、标准化的 taTME 手术;(3)建议各中心的 taTME 术者将实施的每一个 taTME 手术病例登记到 CTRC 数据库中,以便于分析、反馈和解决问题;(4)为各登记中心提供影像学评估、外科手术、病理学检查、功能评估等的格式化报告和数据收集清单,以提高数据录入的完整度;(5)加强对数据采集的质量控制,特别需要强化对影像学、病理学报告的质量控制。相信通过 CTRC 数据库的不断改善与更新,国内 taTME 手术的安全性和有效性将会稳步提高,基于 CTRC 数据库平台开展的中国高质量 taTME 相关多中心研究亦可不断呈现。

此外,目前已有数个全国性的前瞻性临床研究项目在开展中,如“腹腔镜辅助 taTME 手术治疗低位直肠癌的疗效研究(LATERAL-01 研究,clinicaltrials 注册号 NCT03253302)”、“taTME 治疗低位直肠癌远期治疗效果研究(TaLaR 研究,clinicaltrials 注册号 NCT02966483)”等。上述前瞻性研究的数据质量肯定将会优于 CTRC 数据库,但前瞻性研究尤其是 RCT 研究的难点在于研究的质量控制。期待中国高级别的 taTME 临床研究结果。

二、国际结直肠外科研究领域 COLOR 系列研究简介:从 COLOR 到 COLOR III

目前的队列研究数据显示,与腹腔镜 TME 手术相比,在有经验的中心进行 taTME 手术是安全的,且中转开腹率和并发症发生率较低。然而,在将 taTME 作为中低位直肠癌的标准手术治疗之前,仍然需要高质量的 RCT 研究证明其有效性和安全性。COLOR III 研究是国际结直肠外科界知名 COLOR 系列临床 RCT 研究项目——COLOR、COLOR II 研究的后续姊妹研究,荷兰 VUMC 医学中心是 COLOR 系列

研究的发起中心, Bonjer 教授是 COLOR 系列研究的首要研究者。COLOR 研究是确定腹腔镜结肠癌手术地位的重要研究之一, 其主要目的是比较腹腔镜与开腹手术治疗结肠癌的近期和远期临床疗效, 分别于 2005 年、2009 年发表在国际临床医学顶级期刊《柳叶刀(肿瘤学)》杂志^[3,13]。COLOR II 研究的主要目的是比较腹腔镜与开腹手术治疗直肠癌的近期和远期临床疗效, 分别于 2013 年、2015 年发表在国际临床医学顶级期刊《柳叶刀(肿瘤学)》^[14]和《新英格兰医学杂志》^[4]; 该研究首次确定了腹腔镜手术治疗中低位直肠癌的地位, 并被《NCCN 直肠癌临床实践指南》推荐腹腔镜 TME 手术作为重要循证医学证据所采纳。

COLOR III 研究的主要目的, 则是比较 taTME 手术与腹腔镜 TME 手术治疗中低位直肠癌疗效, 研究方案已经发布于国际腔镜外科知名杂志《外科内镜》上^[15]。COLOR III 研究设计为非劣效性的 RCT 研究(非劣效边界值为 4%), 来自全球的研究者在参加正式的 RCT 研究之前, 都需要参加预试验(pre-trial)的研究质量预评估(包括至少 40 例的 taTME 手术经验, 以及上传 TME 和 taTME 手术录像等集中审查步骤), 以确保满足研究者所需的腹腔镜 TME 和 taTME 手术能力水平, 以及 taTME 新技术的一致性。在试验实施期间, 影像学、外科手术以及病理学等核心临床数据将得到集中审查, 以确保研究质量的统一。

三、如何在中国组织实施 COLOR III 研究

为了提升中国结直肠及微创外科的临床研究能力, 以及更紧密地融入国际结直肠外科学界的大家庭, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组、腹腔镜与内镜外科学组联合牵头, 经过前期与 COLOR III 研究组的充分沟通与协调, 国际 taTME 领域知名多中心临床研究——COLOR III 于 2018 年 7 月正式登陆中国, 为了保证遴选中国高质量的研究中心参与 COLOR III 研究, 以及开展研究者培训、研究质量控制以及与国际同行沟通协调工作, COLOR III 研究者团队邀请中华医学会外科学分会结直肠外科学组、腹腔镜与内镜外科学组的核心成员于 2018 年 7 月 10 日在北京成立“COLOR III 研究中国区域管理委员会(steering committee of COLOR III trial in China)”。

2018 年 7—12 月, “COLOR III 研究中国区域管理委员会”对来自全国申请参加 COLOR III 研究

的 15 个医学中心的临床研究团队进行了区域性以及全国性的培训工作, 并按照 COLOR III 研究的国际通用标准, 审查了部分申请参加 COLOR III 研究的医学中心的临床研究质量。笔者团队在完成 COLOR III 研究的预实验、伦理审批、研究者合同签署等系列工作后, 于 2018 年 12 月纳入 2 例 COLOR III 入组研究病例, 这标志着来自中国大陆的医学中心正式加入了 COLOR III 研究的国际合作大家庭, 在“COLOR III 研究中国区域管理委员会”的组织、协调以及领导下, 2019 年还将会有更多的来自中国的医学中心加入 COLOR III 研究。COLOR 系列研究的首要研究者(principle investigator, PI)——Bonjer 教授称“这是国际外科研究史上的重要里程碑事件, 也是欧洲-美国-中国之间最早的国际合作研究项目之一”。相信来自中国的医学中心通过参加 COLOR III 研究, 必将能够提升临床实践、研究设计、研究质量控制以及国际交流等综合能力。

四、中国 taTME 临床研究展望

基于西方国家的临床研究结果, 是否能够指导中国结直肠癌患者的治疗, 是一个值得深思的问题。值得欣喜的是, 中国的结直肠外科医师已经意识到上述问题的紧迫性, 已经在全国性学术组织的引领和组织下, 开始就 taTME 领域内的一些焦点问题开展了系列研究, 包括全国性的病例登记数据库研究、前瞻性临床研究等。

因此, 未来在很长一段时间内, 在全国性的学术机构的引领和组织下, 传承中国老一辈外科学大家的优良传统, 创新发掘 taTME 技术的思维理念, 在规范化开展 taTME 手术实践的基础上, 以建设全国性 taTME 病例登记数据库、组织全国性前瞻性临床研究、参加 COLOR III 研究等为抓手, 提升中国 taTME 手术相关的临床研究, 乃至提高中国结直肠外科的临床研究水平, 并获得高级别循证医学证据, 形成中国结直肠癌的外科治疗相关指南, 用于指导我国结直肠癌外科临床实践, 将是中国结直肠外科面临的最重要任务和最严峻考验, 这也是建设国际知名的结直肠外科的必由之路。

参 考 文 献

- [1] Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 350(20): 2050-2059. DOI: 10.1056/NEJMoa032651.
- [2] Jayne DG, Guillo PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of

- laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(21):3061-3068. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7758.
- [3] Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1):44-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70310-3.
- [4] Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(2):1324-1332. DOI: 10.1056/NEJMc1505367.
- [5] Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):767-774. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70205-0.
- [6] Sylla P, Rattner DW, Delgado S, et al. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance [J]. Surg Endosc, 2010, 24(5):1205-1210. DOI: 10.1007/s00464-010-0965-6.
- [7] Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases [J]. Ann Surg, 2017, 266(1):111-117. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001948.
- [8] Marks JH, Myers EA, Zeger EL, et al. Long-term outcomes by a transanal approach to total mesorectal excision for rectal cancer [J]. Surg Endosc, 2017, 31(12):5248-5257. DOI: 10.1007/s00464-017-5597-7.
- [9] Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the international taTME registry. [J]. Ann Surg, 2018, In press. DOI: 0.1097/SLA.00000000000002653.
- [10] 中华医学会外科学分会结直肠科学组. 中国经肛全直肠系膜切除术(taTME)病例登记协作研究网络系统 2018 年报[R]. 沈阳: 2018 年中华医学会外科学分会第十三届全国结直肠外科学术会议, 2018.
- [11] 姚宏伟, 陈建志, 张宏宇, 等. 中国经肛全直肠系膜切除手术病例登记协作研究数据库 2018 年度报告: 一项全国性登记研究 [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(1):85-91.
- [12] 张忠涛, 郑民华, 姚宏伟, 等. 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.
- [13] Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2005, 6(7):477-484. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70221-7.
- [14] Pas MHVD, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3). DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0.
- [15] Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer [J]. Surg Endosc, 2016, 30(8):3210-3215. DOI: 10.1007/s00464-015-4615-x.

(收稿日期:2019-02-03)

(本文编辑:朱雯洁)

·读者·作者·编者·

本刊对文稿中作者姓名及其单位的撰写要求

在文题下按序排列作者姓名,两个单位以上的作者姓名,需在姓名后用上角码编号。排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,在编排过程中不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明。作者单位名称(写出所在科室)及邮政编码注于作者姓名下方,作者单位前均冠上编号,作者与作者单位通过编号对应。通信作者及其电子邮箱和电话号码注于作者单位之下方。

作者应具备的条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上3条须同时具备,仅参与获得资金不能列为作者;仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。作者中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名同意在该刊发表的函件;集体署名的文章于题名下列署名单位,于文末列整理者姓名,并须明确该文的主要责任者。通信作者原则上只列1位,由投稿者确定,同一单位的作者原则上不能作为共同第一作者和共同通信作者。如需注明协作组成员,则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。

当存在共同第一或共同通信作者时,应在文后、参考文献前列出每位作者对本文的贡献,即贡献声明。