

·论著·

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

黄颖 黄胜辉 池畔 王泉杰 林惠铭 卢星榕 叶道雄 林羽 邓煜

福建医科大学附属协和医院普通外科(结直肠外科),福州 350001

黄颖和黄胜辉对本文有同等贡献

通信作者:池畔,Email:cp3169@163.com



扫码阅读电子版

【摘要】 目的 探讨低位直肠癌新辅助放疗(nCRT)间歇期巩固化疗(强化nCRT)或全程新辅助治疗(TNT)保直肠手术的可行性和安全性。方法 采用描述性病例系列研究方法。回顾性分析2015年5月至2019年2月福建医科大学附属协和医院结直肠外科实施nCRT后临床完全缓解(cCR)或接近cCR(near-cCR)的局部进展期低位直肠癌患者的临床资料。病例入选标准:(1)低位直肠腺癌,肿瘤距肛缘 ≤ 6 cm。(2)nCRT后,表现为显著消退的、 ≤ 2 cm的黏膜结节或异常、浅溃疡、瘢痕样改变或黏膜红斑;直肠腔内彩超、盆腔MRI和PET-CT均未见区域淋巴结转移或远处转移;MRI提示原肿瘤部位明显纤维化;血清癌胚抗原在正常范围。(3)患者及其家属知情同意并坚持实施经肛门全层局部切除手术。(4)nCRT后,残余病灶难以发现,未能实施局部切除者,则选择等待观察。排除标准:(1)nCRT前,病理提示为低分化癌或印戒细胞癌;怀疑侧方淋巴结转移者。(2)nCRT后,残余病灶范围 > 3 cm,难以实施局部切除者。强化nCRT采用长程放疗(适形调强放疗,总剂量50.4 Gy)开始联合3~4个周期CAPOX方案(奥沙利铂、卡培他滨)、或6次mFOLFOX6方案(奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶);联合CAPOX方案化疗 ≥ 5 次或mFOLFOX6方案8次者定义为TNT。放疗结束后8~33周按照改良MSKCC标准评估,对near-cCR患者建议行局部切除术。对于near-cCR、PET-CT结合MRI判定其为ycN₀期者,局部切除后ypT₀者采取等待观察策略。对局部切除术后病理分期为ypT₁以上、切缘阳性、脉管瘤栓者,建议行挽救性根治手术;而部分病理分期为ypT₁、切缘阴性、无脉管瘤栓、原拟行切除肛门者,若家属拒绝根治手术,需谨慎选择随访。结果 全组32例患者,平均年龄59岁,14例男性。23例强化nCRT,9例TNT。治疗后经过初步评估,cCR者19例,near-CR者13例。采用局部切除29例,3例患者因病灶无法探及而选择等待观察。有4例(12.5%)行挽救性根治手术,均行腹会阴联合切除术。局部切除后有3例(2例强化nCRT者,1例TNT者)即行挽救手术,最终病理分期分别为ypT₃N₀、ypT₂N₀和ypT₂N₀;其中1例为初始分期cT₃的患者,强化nCRT后局部切除病理评估为ypT₁且切缘阴性,行挽救根治手术后病理发现系膜内肿瘤碎片化残留(ypT₃)。还有1例(TNT者)为等待观察7.4个月出现肠腔内肿瘤再生长,行挽救性腹会阴联合切除术。1例强化nCRT患者局部切除术后42.5个月死于脑血管意外。还有1例(TNT者)等待观察者10个月出现脑转移,但盆腔未发现局部复发,故行脑转移瘤切除手术。全组平均随访23(5~51)个月,3年累计局部再生率为5.0%,总生存率85.7%,括约肌保留率由原计划25.0%(8/32)升高为87.5%(28/32)。全组3年无病生存率89.7%,3年累计器官保留生存率85.7%,3年累计无造口生存率82.5%。目前31例患者均存活。结论 低位直肠癌nCRT后巩固化疗或TNT后cCR者,PET-CT结合MRI判定为ycN₀以及局部切除后判定为ypT₀者,可进入等待观察。严格选择near-cCR者行局部切除为主的保直肠治疗策略,可减少肿瘤局部再生,近期疗效满意。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助治疗; 器官保留; 局部切除术; 等待观察

基金项目:福建省微创医学中心建设项目(2017-171);吴阶平医学基金会爱惜康卓越外科基金项目(320.2710.1833、320.2710.1845);福建省科技厅科技创新联合资金(2017Y9038);福建省自然科学基金卫生联合资金(2018J01183)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200228-00096

Rectum - preserving surgery after consolidation neoadjuvant therapy or totally neoadjuvant therapy for low rectal cancer: a preliminary report

Huang Ying, Huang Shenghui, Chi Pan, Wang Xiaojie, Lin Huiming, Lu Xingrong, Ye Daoxiong, Lin Yu, Deng Yu

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

Huang Ying and Huang Shenghui Contributed equally to the article

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

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility and safety of sphincter-preserving surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) with consolidation chemotherapy in the interval period or total neoadjuvant therapy (TNT) for low rectal cancer. **Methods** A descriptive case series study was carried out. Clinical data of patients with locally advanced low rectal cancer (LALRC) who achieved complete clinical response (cCR) or nearly cCR (near-cCR) after nCRT at the Department of Colorectal Surgery of Fujian Medical University Union Hospital from May 2015 to February 2019 were retrospectively analyzed. Case inclusion criteria: (1) Low rectal adenocarcinoma within 6 cm from the anal verge. (2) After nCRT, tumor presented markedly regression as mucosal nodule or abnormalities, superficial ulcer, scar or a mucosal erythema (< 2 cm); no regional lymph node metastasis or distant metastasis was found in rectal ultrasonography, pelvic MRI and PET-CT; MRI showed obvious fibrosis in the original tumor site; and post-treatment CEA was normal. (3) The patient and the family members adhered to receive the transanal full-thickness local excision with informed consent. (4) When the residual lesions were difficult to detect after nCRT, patients received the watch and wait (W&W) strategy. Exclusion criteria: (1) Before nCRT, pathological results showed poorly differentiated or signet - ring cell carcinoma; lateral lymph node metastasis was suspected. (2) When the residual lesion size was more than 3 cm after nCRT, it was difficult to perform local excision. The consolidation nCRT group received 3 - 4 cycles of CAPOX regimen (oxaliplatin and capecitabine) or six cycles of mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin, and 5 - fluorouracil) combined with the long - course radiotherapy (intensity - modulated radiation therapy with a total dose of 50.4Gy). Patients with concurrent chemotherapy more than or equal to five cycles of CAPOX or eight cycles of mFOLFOX6 were defined as total neoadjuvant therapy (TNT) group. Local resection was recommended for patients who were near - cCR according to modified MSKCC criteria 8 - 33 weeks after the end of radiotherapy. Patients with a near-cCR, who were judged as ycN0 according to PET-CT and MRI and were ypT0 after local excision, could enter the W&W strategy. Patients with pathologic stage more advanced than ypT1, and those with positive resection margin, or lymphovascular invasion were recommended for salvage radical surgery after local excision. The ypT1 patients with a negative resection margin and without lymphovascular invasion might receive the W&W management carefully if they refused radical surgery to sacrifice the sphincter for low rectal cancer. **Results** Of 32 patients, 14 were males and 18 were females with the average age of 59 years old. Twenty-three patients underwent consolidation nCRT, and 9 received TNT. The first evaluation after treatments showed 19 cases with cCR and 13 with near-cCR. Twenty-nine patients received local excision while 3 patients with undetectable lesions received W&W policy. Four cases (12.5%) underwent salvage radical surgery with abdominoperineal resection. After local excision, 3 cases underwent salvage radical surgery immediately, and the final pathologic result was ypT3N0, ypT2N0, and ypT2N0 respectively, of whom 2 cases were in the group of consolidation CRT and 1 was in the TNT group. Of these 3 cases, 1 case with an initial cT3 stage showed a pathologic stage of ypT1 and a negative circumferential resection margin after consolidation nCRT and local excision, however, the final pathologic stage was ypT3 with fragmented tumor deposits in the mesorectum after the salvage radical surgery. Meanwhile 1 patient in the TNT group receiving W&W suffered from intraluminal regrowth after 7.4 months follow - up and underwent salvage abdominoperineal resection. One patient in the consolidation nCRT group died of stroke 42.5 months after local resection. Another patient in the TNT group had cerebral

metastasis 10 months after the W&W policy, but no local recurrence was found in the pelvic cavity, then received resection of the metastatic tumors. The average follow-up for all the patients was 23 (5-51) months. The cumulative local regrowth rate was 5.0%. The overall survival rate was 85.7%, and the sphincter-preservation rate was increased from 25.0% (28/32) in the original plan to 87.5% (28/32) actually. The 3-year disease-free survival rate was 89.7%. The 3-year organ-preserving survival rate was 85.7%, and the 3-year stoma-free survival rate was 82.5%. At present, 31 patients still survived. **Conclusions** After nCRT with consolidation chemotherapy or TNT for low rectal cancer, patients with cCR, ycN0 according to PET-CT and MRI, and ypT0 after local excision, can consider the W&W strategy. Strict patient selection with a near-cCR for local resection and sphincter-preserving strategy can reduce the local regrowth of cancer, and the short-term outcomes are satisfactory.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant therapy; Organ preservation; Local excision; Watch and wait

Fund program: Fujian Minimally Invasive Medical Center Construction Project (2017-171); Ethicon Excellence in Surgery Grant of Wu Jieping Medical Foundation (320.2710.1833, 320.2710.1845); Joint Funds for the Innovation of Science and Technology, Fujian Province (2017Y9038); Healthcare Joint Fund of Fujian Provincial Natural Science Foundation Projects (2018J01183)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200228-00096

局部进展期直肠癌新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)后, 10%~30% 患者出现病理学完全缓解(pathological complete remission, pCR), 这部分患者若行根治手术, 可能面临临时性或永久性肠造口, 可能出现手术相关并发症包括吻合口漏、泌尿生殖功能障碍、低位前切除综合征等, 严重影响生活质量; 但尝试选择器官保留治疗则取得了较好的疗效^[1-2]。直肠癌nCRT后保直肠治疗, 目前争议较多, 判断临床完全缓解(clinical complete response, cCR)和接近cCR(near-cCR)的标准不一, 等待观察后局部再生率高达25%~31%, 亟待建立更加严格的筛选、判定和随访标准^[3-4]。部分学者提出, 对nCRT后near-cCR者, 行局部切除后再决定是否行大手术^[5-9]。本研究通过回顾性分析福建医科大学附属协和和医院结直肠外科数据库中的临床资料, 总结分析低位直肠癌接受nCRT后巩固化疗或全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)后获得near-cCR者, 选择性实施经肛门全层局部切除手术的临床资料, 探讨这部分患者保直肠手术的可行性。

资料与方法

一、研究对象

采用描述性病例系列研究方法。回顾性分析2015年5月至2019年2月福建医科大学附属协和和医院结直肠外科实施nCRT后cCR或near-cCR的局部

进展期低位直肠癌患者的临床资料。病例入选标准: (1)低位直肠癌, 肿瘤距肛缘 ≤ 6 cm, 术前病理为直肠腺癌; (2)nCRT后, 直肠指诊和肠镜检查, 表现为显著消退的、较小的(≤ 2 cm)黏膜结节或异常、浅溃疡、瘢痕样改变或黏膜红斑; (3)nCRT后, 通过直肠腔内彩超、盆腔MRI和PET-CT均未见区域淋巴结转移或远处转移; (4)nCRT后, 盆腔MRI的T2加权成像(T2 weighted imaging, T2WI)或T1加权成像(T1 weighted imaging, T1WI)见原肿瘤部位明显纤维化, 表观弥散系数图像见少量高信号, 分期 \leq ymrT₂; (5)nCRT后血清癌胚抗原在正常范围; (6)与患者及其家属充分沟通二次手术和复发转移的风险后, 仍坚持保直肠策略而实施经肛门全层局部切除手术者; (7)nCRT后残余病灶难以发现, 未能实施局部切除者, 则选择等待观察。排除标准: (1)放化疗前, 病理提示为低分化癌或印戒细胞癌; (2)放化疗前, 怀疑侧方淋巴结转移者; (3)放化疗后, 残余病灶范围 > 3 cm, 难以实施局部切除者。该研究经本中心伦理委员会审批通过(批件号: 2019KY100)。

二、nCRT前后的评估和nCRT策略

放化疗前后直肠癌的局部分期评估采用直肠腔内彩超和盆腔高分辨MRI; 放化疗后及部分患者放化疗前采用PET-CT评估; 改良美国纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan - Kettering Cancer Center, MSKCC)标准^[10]在放化疗后采用PET-CT协助评估ycN分期。

新辅助放疗采用适形调强放疗,总剂量 50.4 Gy,放疗分割 25 次,每周 5 次,每次 1.8 Gy。同步化疗方案采用 CapeOX 方案(奥沙利铂、卡培他滨)或 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶)。放疗开始联合 3~4 次 CapeOX 方案、或 6 次 mFOLFOX6 方案化疗者为强化 nCRT;放疗联合 CapeOX 方案 ≥ 5 次或 mFOLFOX6 方案 8 次者定义为 TNT^[11]。

三、nCRT 后的治疗策略

符合入选经肛门局部切除手术者,告知患者及其家属,目前尚无确切获得 ypT₀ 证据,需谨慎选择局部切除术的保直肠治疗策略。局部切除后标本均予展平、钉板、固定后进行病理评估。对局部切除术后病理分期为 ypT₁ 以上、切缘阳性、脉管瘤栓者,建议行挽救性根治手术;而部分病理分期为 ypT₁、切缘阴性、无脉管瘤栓、原拟行切除肛门者若拒绝根治手术,谨慎选择随访;对 ypT₀~T_{is} 者密切随访^[5-9]。

四、随访方法

选择局部切除者,采取 2 年内每 3 个月随访 1 次,第 3~5 年 6 个月随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。选择等待观察者,建议第 1 年内每 2 个月随访 1 次,其他随访时间与局部切除者相同。随访项目包括体格检查、血清癌胚抗原和糖类抗原(CA)199 检测、胸部 X 线拍片或 CT 平扫、肝脏及盆腔 MRI 平扫增强。术后每年进行 1 次肠镜检查。末次随访时间为 2019 年 7 月。

五、统计学方法

采用统计软件 SPSS 25.0 完成统计学分析。计数资料以例(%)表示,正态分布的计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布的计量资料用 M (范围)表示。PET-CT 判定 CR 诊断的敏感性和特异性采用 Kappa 一致性检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线表示。

结 果

一、nCRT 前后患者的一般资料

32 例患者入组,其中男性 14 例,女性 18 例;23 例予以强化 nCRT,9 例予以 TNT。32 例患者 nCRT 前后临床病理特征见表 1。

二、nCRT 后诊疗过程

治疗后经过初步评估,cCR 者 19 例,near-cCR 者 13 例。采用局部切除 29 例,等待观察 3 例。二次评估结果显示,25 例 CR(包括 3 例等待观察者),7 例 near-cCR。全组诊疗流程见图 1。

表 1 全组 32 例低位直肠癌患者新辅助治疗前后临床资料

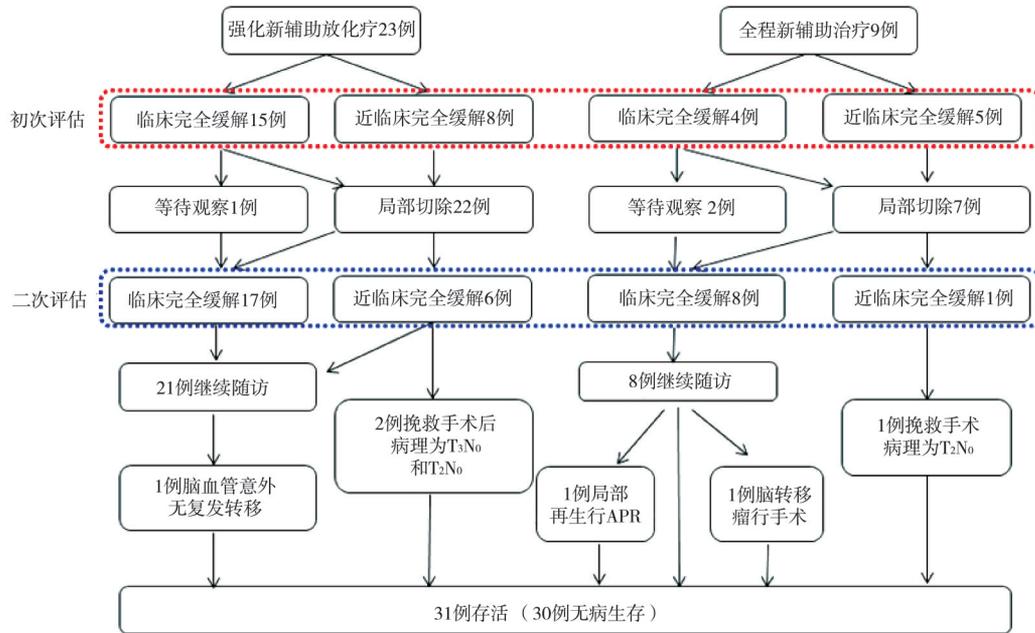
临床病理特征	例(%)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59 \pm 12
性别[例(%)]	
男	14(43.8)
女	18(56.2)
肿瘤距肛缘[cm,中位数(范围)]	3.0(0~6.0)
治疗前临床 T 分期[例(%)]	
T ₂₋₃	17(53.1)
T ₄	15(46.9)
治疗前肿瘤 N 分期[例(%)]	
N ₀	10(31.2)
N ₊	22(68.8)
术前化疗[周期,M(范围)]	4(3~8)
同步化疗方案[例(%)]	
CapeOX ^a	29(90.6)
FOLFOX ^b	3(9.4)
放化疗后肿瘤最大径(cm, $\bar{x} \pm s$)	1.2 \pm 0.5
治疗后肿瘤 T 分期[例(%)]	
临床 T ₀ ^c	3(9.4)
病理 T ₀	22(68.8)
病理 T ₁	1(3.1)
病理 T ₂	5(15.6)
病理 T ₃	1(3.1)
原计划手术方式[例(%)]	
超低位直肠前切除术或经括约肌间切除术	8(25.0)
腹会阴联合切除术	24(75.0)

注:^a化疗方案 CapeOX:奥沙利铂、卡培他滨;^bFOLFOX:奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶;^c3 例等待观察 1 年无局部再生者只有 ycT₀ 分期

三、影像学评估

本组 32 例患者放化疗后通过直肠腔内彩超、MRI 及 PET-CT 检查,均评估为 ycN₀。接受补救手术及保直肠治疗的患者,随访均未发现区域淋巴结转移。32 例患者在放化疗后保直肠治疗决策前均行 PET-CT 检查,结果显示,放化疗后 19 例 cCR 和 13 例 near-cCR 患者直肠病灶的最大摄取值分别为 2.6 \pm 1.6 和 4.8 \pm 1.8。在放化疗后 PET-CT 提示为 cCR 者 19 例中,17 例(89.5%)为局部切除后 ypT₀ 或等待观察 12 个月无局部再生长;仍有 2 例(10.5%)最终发现为非 cCR。PET-CT 提示非 cCR 者 13 例中,最终仅 5 例证实为非 cCR。

有 7 例患者在放化疗前也进行了 PET-CT 检查,直肠肿瘤的最大摄取值放化疗前为 12.0 \pm 5.3,放化疗后为 3.0 \pm 1.7,通过 PET-CT 判定 cCR 的敏感性为 68.0%,特异性为 71.4%,Kappa=0.301。



注:APR为腹会阴联合切除术

图1 全组32例新辅助治疗后临床完全缓解和近临床完全缓解患者的诊断和处理流程图

四、手术并发症

在经肛门局部切除的29例患者中,4例(13.8%)出现外科并发症,其中1例发生腹腔感染并局限性腹膜炎保守治愈;另外3例为肠壁切口裂开,其中1例因肠壁切口裂开行转流性回肠造口术。还有2例术后发生切口感染,通过冲洗引流保守治愈。

五、疗效及随访结果

全组患者原计划仅8例(25.0%)拟行保留括约肌手术,实施保直肠治疗策略后,最终实际括约肌保留率达到87.5%(28/32)。

有4例(12.5%)行挽救性根治手术,均行腹会阴联合切除术。其中局部切除后有3例(2例为强化nCRT者,1例TNT者),病理分期分别为ypT₃N₀、ypT₂N₀和ypT₂N₀;其中1例为初始分期为cT₃的患者,nCRT后局部切除病理评估为ypT₁且切缘阴性,行挽救根治手术后病理发现系膜内肿瘤碎片化残留(ypT₃)。还有1例(TNT者)为等待观察7.4个月出现肠腔内肿瘤再生长,行挽救性腹会阴联合切除术。

1例为等待观察后10个月出现脑转移而盆腔未发现局部再生,行脑转移瘤手术切除,目前行靶向治疗中。强化nCRT组有1例患者局部切除术后42.5个月死于脑血管意外。

全组32例患者平均随访23(5~51)个月,31例患者目前存活,其中30例为无瘤生存(包括挽救手术根治后无瘤生存)。行挽救手术后全组总生存率

85.7%;无病生存率89.7%。随访期间1例局部再生,4例行永久性肠造口,1例行回肠祥式造口。全组3年累计局部再生率为5.0%,3年累计无造口生存率82.5%;3年器官保留生存率85.7%;3年肿瘤特异生存率100%。

讨论

直肠癌新辅助放化疗后保直肠治疗策略一直是颇具争议的治疗方式,它包括等待观察和局部切除术,早期多数选择应用于低位直肠癌放化疗后cCR、根治手术可能涉及肛门切除、年老体弱不适合或不愿意接受根治手术者的备选方案^[3,12-13]。在保直肠治疗策略中,等待观察虽然延长观察窗,可能使放疗后的病灶继续退缩;但也可使一部分判定为cCR的假阴性患者,由于未能及时接受治疗而等待至局部再生长。因此,等待观察的局部再生率高,一直是外科医生和患者较难接受的主要原因。早先Habr-Gama等^[3]报道,等待观察者5年局部再生率高达31%。2018年国际等待观察数据库(IWWD)数据中,cCR者等待观察2年局部再生率达25.2%,局部再生者有88%发生在2年内,97%为肠腔内复发^[4]。尽管通过强化随访和挽救手术,多数能获得长期生存,然而,2019年MSCKCC研究表明,局部再生者远处转移率(36%)明显高于无局部再生者(1%)^[14]。这也引发人们的担忧,局部再生者

一旦随访不及时,肿瘤进展,可能使患者失去挽救手术的机会。这也是本研究中选择单纯等待观察的患者例数较少的原因。

相反地,局部切除手术则可准确判断患者肿瘤是否达到真正的 ypT₀,减少消极等待的概率。在各种检查尚难以完全准确评估 CR 的现今,局部切除可早期筛选出需挽救手术的病例,大大减少局部再生率。此外,局部切除通过 yT 分期的再评估,也大大增强了对 ypN 分期的预测效能。

关于 cCR 的判定,尽管目前国际上诊断标准较多,但大多准确性仍欠佳,亟待完善^[15-17]。本研究初筛标准采用改良 MSKCC 标准^[10]纳入 near-cCR 者以提高敏感性,加入 PET-CT 结合 MRI 以提高 ycN₀ 评估的特异性。

实施保直肠策略一个关键前提是 yN₀ 分期。文献报道,高分辨 MRI、EUS 和 PET-CT 对直肠癌区域淋巴结的阴性预测值分别为 73%、83% 和 84.6%^[18]。因此,本研究采用 EUS、MRI 及 PET-CT 结合检测血清癌胚抗原以评估区域淋巴结有无转移。通过持续随访发现,本研究中 32 例患者无一例出现区域淋巴结转移。可见,严格的入选标准是保证保直肠治疗预后的关键,PET-CT 结合 MRI 及 EUS 对于放化疗后 near-cCR 者 yN 分期的阴性预测效能较好,可为保直肠手术提供参考。

尽管放化疗后 PET-CT 最大摄取率在 ypT₀ 与非 ypT₀ 者不同,但以 PET-CT 判定 ypT₀ 的敏感性(68%)仍偏低^[18]。本研究中,PET-CT 提示原病灶处无明显高代谢者,仍有 10.5% 在局部切除时发现肿瘤残留,放化疗后 ycT 的判定普遍存在准确性偏低的问题。虽然本研究已行 PET-CT,其判定结果与实际 ypT₀ 的一致性仍较差。鉴于依靠目前 MRI 和 PET-CT 准确判定 ypT₀ 仍较困难,局部切除对 ypT₀ 诊断仍十分必要。

本研究全组累计局部再生率为 5.0%,与 GRECCAR2 研究的 7% 相近,明显低于接受单纯等待观察者的 25%^[4,8]。有研究表明,初始 cT₂、cT₃ 和 cT₄ 的 cCR 行等待观察者,局部肿瘤再生率分别为 19%、31% 和 37%^[19]。严格初筛标准可能有利于保直肠策略的局部控制,计划性保直肠手术多主张选择 cT₂₋₃ 的低位直肠高-中分化腺癌行 nCRT 者^[5,9]。

ycN₀ 且 near-cCR 者行保直肠手术需掌握严格的适应证,首先应确保局部切除后切缘阴性且无脉管瘤栓。其中,多数学者认为,局部切除病理为

ypT₀~T_{is} 者,予以密切随访;ypT₁ 且切缘阴性和无脉管瘤栓者,仅对初始分期早、肿瘤位置低、根治手术需行腹会阴联合切除术者谨慎选择随访^[6,8]。ypT₂ 以上、切缘阳性、有脉管瘤栓者,建议根治手术^[8]。我们的观察结果表明,nCRT 后临床判定 near-cCR 者,PET-CT 结合 MRI 判定为 ycN₀、局部切除后判定为 ypT₀ 者,可进入等待观察。

本研究中 1 例初始分期为 cT₃ 的患者,CRT 后局部切除病理评估为 ypT₁ 且切缘阴性,行挽救根治手术后病理发现系膜内肿瘤碎片化残留(ypT₃)。研究表明,nCRT 后部分患者肿瘤退缩的同时,可能碎片化残留于直肠固有筋膜附近及之外的纤维组织中。此时行局部切除后非 ypT₀ 者实际病理分期需十分谨慎。文献报道,CRT 后碎片化肿瘤最远可达溃疡边缘 3~4 cm,然而其入选患者中 64% 为 ypT₂₋₃^[20-21]。对于 near-cCR 者,碎片化肿瘤的最远距离有待进一步研究。因此,对于初始分期高、肿瘤占据周径大、未行全层切除的非 ypT₀ 者,需谨慎选择保直肠治疗策略。肛管内型肿瘤局部切除往往保留外括约肌,此时评估 ypT 分期更应十分慎重。

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 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肛管内者,局部切除深度达括约肌间隙,保留外括约肌。

文献报道,放化疗后局部切除的并发症发生率可高达 70%,主要包括肠壁切口裂开、疼痛、出血等,再入院率达 47%^[22]。本组局部切除患者中,肠壁切口裂开发生率为 13.8%,发生率低的原因可能是手术与放疗间隔时间延长。我们通常采用预防肠壁局部切口裂开的方法是,术后 1 周无渣饮食、口服莫西沙星和盐酸洛派丁胺及局部复方角菜酸酯栓纳肛等。

此外,局部切除后挽救手术可能使患者并发症发生率较直接行全直肠系膜切除术升高一倍,故应尽量避免。GRECCAR2 研究因局部切除组挽救手术并发症发生率高,在意向性分析中抵消了局部切除组的整体获益,导致最终不能证实非劣效性^[8]。本研究 4 例挽救性腹会阴联合切除术有 2 例发生会阴切口感染,均保守治愈。

在并发症可控的同时,本研究保直肠手术策略使括约肌保留率由原计划的 25.0% 升高至 87.5%;3 年器官保留生存率、无造口生存率、无病生存率、肿瘤特异生存率分别为 85.7%、82.5%、89.7% 和

100%,与文献报道相近^[6-8,13]。今后仍需提高放疗前后筛选标准的特异性,减少本该行根治手术者纳入局部切除组。

本研究报道了低位直肠癌nCRT后保直肠策略单中心32例的初步疗效。研究表明,对于经过强化nCRT或TNT反应良好的cCR或near-cCR者,严格选择适应证实施局部切除为主的保直肠手术策略,可减少肿瘤局部再生,取得较好的近期疗效;远期疗效有待进一步评估。对于near-cCR、PET-CT结合MRI判定为 ycN_0 、且局部切除后判定为 ypT_0 者,可进入等待观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 黄颖和黄胜辉:整理资料、数据统计和论文撰写;池畔:论文设计、指导及修改;王泉杰、林惠铭和卢星榕:论文讨论并修改;叶道雄、林羽和邓煜:资料收集和论文修改、讨论

参 考 文 献

- [1] Smith FM, Chang KH, Sheahan K, et al. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(7):993-1001. DOI:10.1002/bjs.8700.
- [2] 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):711-718. DOI:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
- [3] Habr - Gama A, Gama - Rodrigues J, São JGP, 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.
- [4] van der Valk MJM, 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 (IWWD): an international multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10139):2537-2545. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [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] 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.
- [7] 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.
- [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, 390(10093):469-479. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31056-5.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Cercek A, CSD R, 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.
- [12] 顾晋. 理性看待局部进展期中低位直肠癌新辅助治疗完全缓解后采取“等待观察”策略的得与失 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(6):507-513. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.002
- [13] 武爱文. 直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略实施现状及存在问题 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(6):521-525. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.004.
- [14] Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(4):e185896. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [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] 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.
- [17] 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.
- [18] 王屹. 直肠癌转移性淋巴结影像诊断及临床意义. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(6):630-633. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.06.007.
- [19] Habr-Gama A, São JGP, 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Perez RO, Habr-Gama A, São JGP, 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.
- (收稿日期: 2019-09-15)
(本文编辑: 卜建红)

本文引用格式

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.

·读者·作者·编者·

医学工作者应当熟悉的数据库——MEDLINE 数据库

医学文献分析和联机检索系统 (medical literature analysis and retrieval system online, MEDLINE) 是美国国立医学图书馆 (The National Library of Medicine, NLM) 开发的国际性综合生物医学情报文摘型数据库, 是最权威的生物医学专业数据库, 由于 NLM 具有强大的资源与技术优势, 所以 MEDLINE 数据库不仅内容更新快, 而且检索灵活方便, 可通过 PubMed 网站供全世界免费检索。MEDLINE 已成为计算机和互联网及医学工作者的首选检索数据库。

MEDLINE 对期刊的评审非常严格, NLM 成立了文献选择技术审查委员会 (LSTRC), 对期刊进行严格的审查与评价, 保证了 MEDLINE 的权威性。LSTRC 每年召开 3 次审查会, 对全世界申请进入 MEDLINE 的生物医学期刊进行量化评价 (0~5 分) 以决定是否准予入选。每次审查期刊 140 种左右, 一般有 5%~30% 的待选期刊经审查通过进入 MEDLINE 数据库。LSTRC 在选取期刊时注重质量 (包括学术质量、编辑质量、出版质量等) 以及重要性等主观性指标, 如在学术质量方面, 强调“全部内容的真实性、重要性、原创性以及对本专业的贡献”。

MEDLINE 创办之初就有中国期刊被收录, 但数量不多。《中华医学杂志》、《中华内科杂志》、《中华外科杂志》等是较早 (1979 年) 被收录的杂志, 我刊亦于 2005 年 3 月被 MEDLINE 数据库收录。迄今为止, 在 MEDLINE 收录的 5481 种生物医学期刊中, 中国期刊 (含港、澳、台) 共有 103 种, 其中中国大陆出版的生物医学期刊 89 种, 在这其中, 临床医学类期刊有 40 余种。另一方面, 我们也应看到, 在我国内地目前出版的约 1000 种医学期刊中, 仅有 89 种期刊被 MEDLINE 收录, 说明我国医学期刊国际化程度还较低。

SCI 是综合性数据库, 其强调的是影响因子、总被引频次等定量指标, 所以, 在某种程度上, MEDLINE 在医学工作者以及医学期刊工作者心目中的地位还要强于 SCI。医学期刊一旦被 MEDLINE 收录, 其内容便可立即供全世界相关研究人员检索、引用。毋庸置疑, MEDLINE 为扩大医学期刊的国际影响力、增加国际范围的被引频次提供了一个最快捷的平台。