

II期和III期直肠癌患者的器官保留的治疗模式

Edward R. Hagen, M.D.¹ • Robert K. Cleary, M.D.²

1 Swedish General Surgery, Seattle, Washington

2 Department of Surgery, St. Joseph Mercy Hospital, Ann Arbor, Michigan

基金/支持: 未报告。

经济披露: 未报告。

通讯作者: Edward Hagen, MD, 1201 E John St. Apt 6, Seattle, WA 98102. Email: ed.hagen@swedish.org

翻译: 张荣欣 中山大学肿瘤防治中心

审校: 赖思聪 中山大学附属第六医院

病例摘要:

一名 65 岁的男子因为大便带血接受了电子结肠镜检查, 并发现了一枚低位直肠肿瘤。活检病理结果显示: 中分化腺癌, 微卫星稳定。指检时指尖可触及直肠前壁处明显的肿物, 硬性直肠镜检查肿瘤下缘距肛 5 cm。癌胚抗原 (CEA) 为 0.8 ng/ml。胸腹盆 CT 显示无远处转移。MRI 显示直肠 5.0 cm 大小的肿块伴有 1 个直径 8 mm 的直肠系膜内淋巴结转移, 且无壁外静脉侵犯。肿瘤浸润至直肠系膜内脂肪达到 4 mm 的深度, 估计系膜周缘距肿瘤约 1 mm (图 1)。患者参加了多学科 MDT 讨论并接受了问诊和检查。他对接受直肠低前切除术或者腹会阴联合切除术的预期感到沮丧, 希望能够保留器官功能。于是患者接受了标准的长程放疗治疗, 治疗两周后出血的症状

消失。然后, 他完成了六个周期的 FOLFOX 化疗 (全程新辅助治疗)。指检时患者的原来的肿瘤已无法触及。乙状结肠镜检查 (图 2) 和 MRI (图 3) 证实患者达到了临床完全缓解。随后患者进入了非手术管理项目进行密切的随访, 在完全新辅助治疗 (TNT) 后的两年内, 患者一直没有出现肿瘤复发。

临床问题

- 直肠癌新辅助治疗有哪些不同的选择?
- 哪些直肠癌患者可以考虑接受非手术治疗?
- 在非手术治疗策略中如何对患者进行随访?

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185-1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020

背景

每年有 40,000 多美国人被诊断为直肠癌。直肠癌患者的最佳管理需要一支多学科团队，通过各种干预措施对患者进行精准的评估和治疗。有多种形式的治疗方法可以选择，包括手术、放疗和化疗。最近的相关质量和患者安全项目（包括 ASCRS 最佳临床实践和国家直肠癌认证计划）反映了直肠癌治疗的复杂性。在过去的几十年中，II 期和 III 期直肠癌通过三模式疗法进行治疗，包括放化疗、手术和化疗。近期，全程新辅助治疗（TNT）的治疗模式增加了直肠切除术后出现病理完全缓解（pCR）的患者人数。这使得患者和临床医生都想知道，如果在完全新辅助治疗后出现临床完全缓解（cCR）是否可以避免手术。这一治疗策略的说法多种多样，包括非手术管理、观察与等待或器官保留。

临床表现与诊断

患者出现症状或在结肠镜检查中被发现患有直肠癌。诊断方法包括病理活检确诊，通过 CT 评估是否远处转移，通过 MRI（首选）或超声内镜评估局部情况进行肿瘤分期，以及包括直肠镜检查在内的临床检查。此外还应评估肿瘤的微小卫星不稳定性和高危因素。早期疾病的治疗通常采用直接手术治疗。转移性疾病的治疗通常由多学科团队来评估需要采用根治性或姑息性治疗方案。局部进展期直肠癌患者，即 II 期和 III 期，是可以潜在被治愈的，但局部、区域或远处复发风险高。直到

现在该组患者仍需要接受放化疗，随后进行外科手术和辅助治疗。但目前很多新的治疗选择也已成为主流，包括去除放疗、将化疗前移（完全新辅助疗法）以及可能的去除手术。TNT 可能是诱导治疗（化疗后放化疗）或巩固治疗（放化疗后化疗）。对于仅接受放化疗的患者，最后一次放疗后 8-12 周接受 TME 手术；对于合并巩固性 TNT 的患者，在最后一次化疗 4-6 周后接受 TME 手术。对于那些接受新辅助治疗或 TNT 后出现临床完全缓解的患者，可以考虑非手术治疗¹。

处理

直到不久前，II 期和 III 期直肠癌的标准治疗方法是新辅助放化疗，并于最后一次放疗后 8-12 周进行 TME，随后进行辅助化疗。尽管采用这种治疗方案的局部复发率较低，但四分之一或更多的患者死于远处转移，三分之一的患者由于术后并发症、体弱或患者拒绝而未接受术后化疗²。全程新辅助治疗方案是将所有化疗提前至手术之前进行的治疗方案，以便在患者身体最容易耐受的时候对可能的微小转移灶进行早期全身治疗²。早期探索器官保留的研究发现，至少有 20-40% 的直肠癌患者接受新辅助治疗或 TNT 后出现临床完全缓解（cCR），表现为直肠指检、内窥镜检查 and MRI 成像中均无肿瘤^{3,4}。通过 MRI 的 T2 加权序列进行的影像学评估将提供有关肿瘤对治疗反应的相关信息。通常，低密度信号与肿瘤的完全消退并出现纤维化相关。弥散加权序列可以显示对水分子运动限制的缺失，可能为患者是否为临床

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185-1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020

完全缓解提供进一步的证据。内窥镜检查中，临床完全缓解的患者应表现为白色疤痕甚至完全正常的粘膜⁵。巴西的 Habr-Gama 的开创性工作中采用了基于 5-FU 的化疗方法，美国一项多中心试验的数据也显示，使用 FOLFOX 联合化疗方案可实现更高的完全缓解率^{3,6}。临床完全缓解的患者可能无法从 TME 获益，并且需要权衡手术的益处与 TME 的风险，包括如果无法保留括约肌则需要行永久性结肠造口术。而保留括约肌的患者可能会发生低前切除综合征 (LARS)。LARS 是一种以便急、便频、排便不尽和大便失禁为特征的情况⁷。对于部分 cCR 的患者，尤其是那些有 LARS 风险高或需要永久性结肠造口术的患者，如果有证据表明器官保留策略的效果和手术类似，那么器官保留的治疗策略是有吸引力的。需要注意的是，一些证据表明放化疗可能也会造成类似的 LARS 症状⁸。患者固然希望更好的功能，但他们的肿瘤学结局是否会受影响也同样重要，部分学者已经开始研究对此进行预测的方法。Jimenez 和他的同事制定了 DNA 修复失调评分标准，以鉴定那些对新辅助疗法反应不良的肿瘤⁹。器官保留策略仍未解决的问题是：1、当发现肿瘤复发时，TME 是否可以作为挽救性的治疗方式；2、如果肿瘤复发或肿瘤持续存在，是否会导致原本可以通过早期手术避免的肿瘤转移。

直肠癌的新辅助放疗可以是长程或短程的。长程放化疗使用静脉输注 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 或每天口服卡培他滨 (口服 5-FU) 进行放疗增敏，并在 6 周内进行 25-28 次，总剂量为 50Gy 的

放疗。短程放疗在一周内进行五次，总剂量为 25Gy 的放疗，然后在 3-5 天内或延迟 4-8 周后进行手术。支持器官保留的已有数据多是基于长程治疗。选择 TNT 策略时，尚无足够证据支持开始是先放化疗还是化疗。当前的 NCCN 指南推荐的 TNT 的治疗模式是先化疗，而非放化疗。先进行诱导化疗可以在尽可能早的时间给予最实质的系统性治疗，这可以减少远处转移。而另一方面，先进行放化疗具有理论上的优势，可以使得在整个化疗期间仍存在放疗效果。美国多中心直肠癌器官保留 (OPRA) 研究的初步结果表明，超过一半的 TNT 患者可以进行器官保留，而先 CRT 再加上巩固化疗后的器官保留率明显高于先诱导化疗组 (58% 对比 43%)，但其三年无病生存率和无远处转移生存率相似¹⁰。

最佳的随访监测策略尚未建立，并且还没有一致的标准实践模型。图 4 显示了一种器官保留治疗方案的流程图。该策略利用内窥镜检查 and MRI，因为先前的研究未发现疤痕活检或超声内镜中对评估肿瘤再生或肿瘤残留的实用性。目前，尚无共识要求在治疗的肿瘤区域进行活检，在 OPRA 试验中无需进行活检来确定 cCR。未来的研究将利用分子学和肿瘤特征，制定预测临床完全缓解的最佳方法，以及评估肿瘤再生或肿瘤残留的最佳方法和间隔。

目前现有的数据表明，在强化的随访策略中检测到的绝大多数的再生病例 (84%) 可以通过手术挽救¹¹。观察性研究表明，局部再生的患者具有更高的远处转移的风险¹²。还需要在最新的

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185-1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020

研究中权衡，器官保留带来的功能获益与肿瘤再生无法通过TME挽救或伴随远处转移的风险。

参考文献

1. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum*. 2013;56:1109–1117.
2. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al; Rectal Cancer Consortium. 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. *BMC Cancer*. 2015;15:767.
3. Habr-Gama A, Fernandez L, Julio G, Vailati B, Perez R. Alternative treatment to surgery for rectal cancer. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2018;3:50.
4. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015;20:3873–3880.
5. Lambregts DM, Maas M, Bakers FC, et al. Long-term follow-up features on rectal MRI during a wait-and-see approach after a clinical complete response in patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1521–1528.
6. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al; Timing of rectal cancer response to chemoradiation consortium: effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:957–966.
7. Keane C, Fearnhead NS, Bordeianou LG, et al; LARS International Collaborative Group. International consensus definition of low anterior resection syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2020;63:274–284.
8. Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, et al. Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-and-wait policy versus standard resection - a matched-controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:1032–1040.
9. Jimenez L, Perez RO, São Julião GP, et al. Prediction of poor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer using a dna repair deregulation score: picking the losers instead of the winners. *Dis Colon Rectum*. 2020;63:300–309.
10. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim J, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185–1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020

(OPRA) trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:4008.

11. Kong JC, Guerra GR, Warriar SK, Ramsay RG, Heriot AG. Outcome and salvage surgery following “watch and wait” for rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:335–345.

12. 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. *JAMA Oncol*. 2019;5:e185896.

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185-1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020

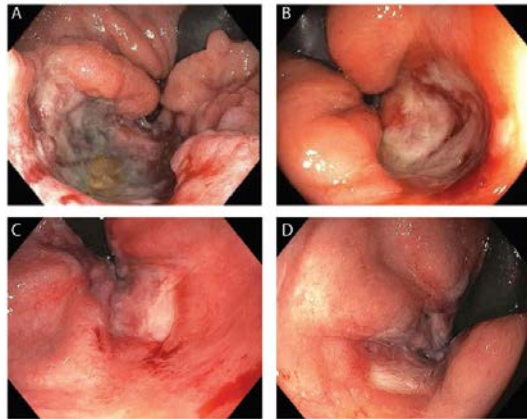


图1. 显示直肠癌和治疗反应的内镜图像，包括初始直肠癌（A）、诱导化疗后的肿瘤部位（B）、进一步放化疗后的肿瘤部位（C）和长期随访时的肿瘤部位（D），图像由 Daniel Herzig 医生提供。版权所有。

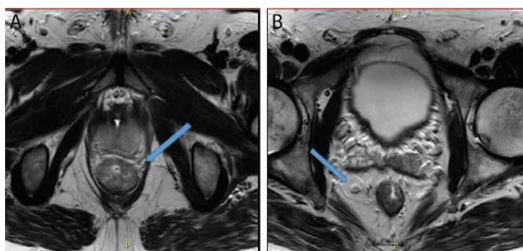


图2. 直肠癌的磁共振图像显示肿瘤穿透直肠壁（A）并累及直肠周围淋巴结（B）。

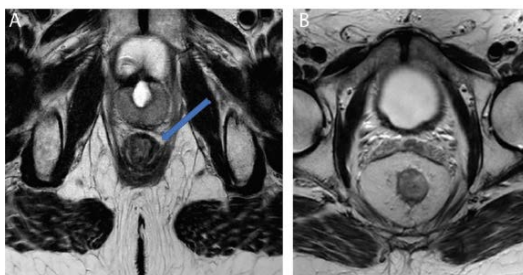


图3. 直肠癌的磁共振图像显示治疗后缓解的肿瘤(A)和直肠周围淋巴结(B)。

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185-1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020

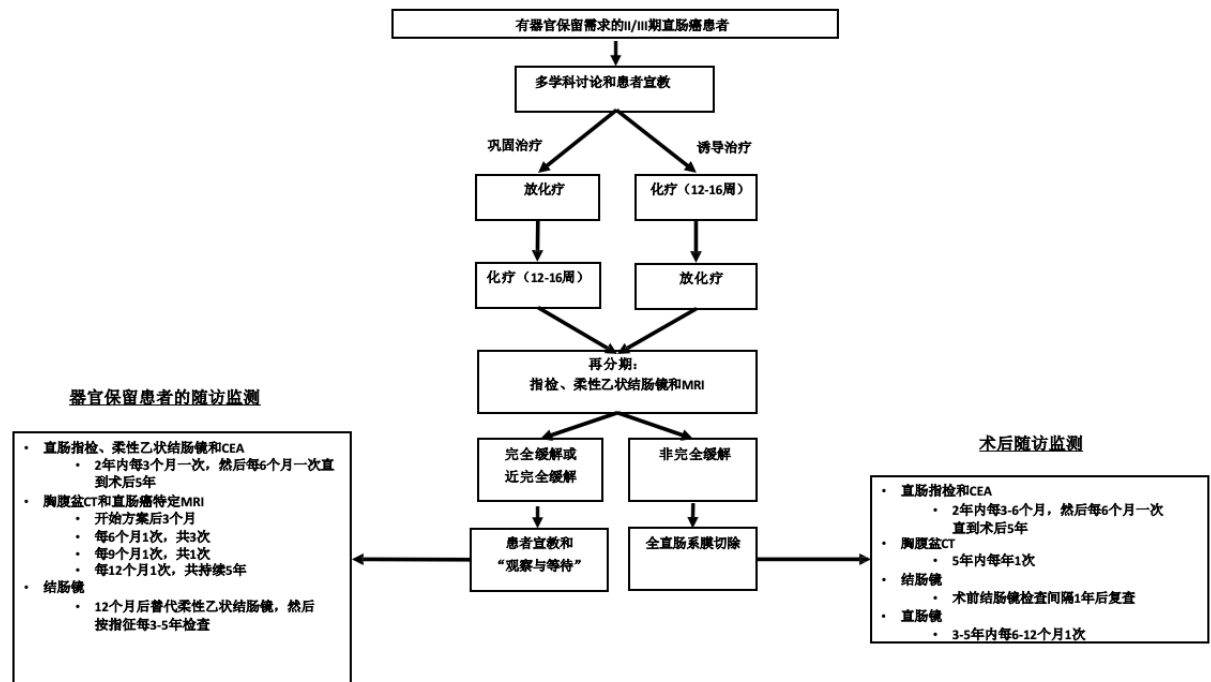


图 4. 直肠癌的诊断和治疗流程。

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185-1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020

关于II期、III期直肠癌治疗中器官保存的专家评论

Rodrigo Oliva Perez, MD, PhD^{1,2}

¹Angelita & Joaquim Gama Institute

²Department of Surgical Oncology – Colorectal Division – Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – Brazil

资金/支持：未报告。

经济披露：未报告。

通讯作者：Rodrigo Oliva Perez, MD, PhD, Praça Amadeu Amaral 47; São Paulo – SP; Brazil, 01327-904. Email: rodrigo.operez@gmail.com

翻译：佟伟华 吉林大学第一医院

审校：赖思聪 中山大学附属第六医院

作为一名直肠癌器官保存专家，我经常被要求在新辅助放化疗（nCRT）前后诊治患者，以讨论观察与等待以避免明确的直肠切除术和直肠全系膜切除（TME）的可能性。

非手术治疗直肠癌患者的范式转变并非易事。历史上，患者最初是碰巧，几乎是偶然地在实现完整的临床反应（cCR）后，没有立即进行手术（观察与等待）。此外，反应主要由大体内镜评估和直肠指诊决定。多年来，随着放射学评估、新辅助放化疗方案的发展，以及对该治疗策略成功的相关特征的理解，使得患者和结肠直肠外科医生对其普遍感兴趣。

正如Hagen等人在此优雅的指出，基线特征、nCRT方案、时机和肿瘤反应的评估等重要细节对于结肠直肠外科医生将该方法安全地应用于临床实践至关重要。

他们应该知道，观察与等待的基本原理是让患者免受TME术后的并发症、功能后果和造口需求。因此，理想的患者是那些在直肠指检范围内的肿瘤。这些患者确实需要TME（相对于部分直肠系膜切除），更有可能接受永久或临时造口，且功能不良的风险更高。此外，DRE可触及的肿瘤为我们提供了一个机会，通过触觉信息（由DRE提供）重新评估肿瘤反应，并证实完整的临床反应。MR提供的其他基线分期特征可能与实现和维持cCR的机会有关。与更进展的mr-T分期相比，基线mrT2更有可能成功地进行观察与等待。

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185-1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020

他们还应该知道，cCR的严格定义标准包括内镜、临床和放射学的表现。完成nCRT后，cCR的所有标准可能需要一段时间才能达到。相当一部分患者在接受nCRT治疗16周后才可能达到cCR。无溃疡或边缘隆起的白色扁平瘢痕，直肠壁轻度硬化的正常DRE，磁共振T2加权序列显示低信号区均提示cCR。诊断cCR不需要内镜活检。弥散加权MR序列可以为T2加权图像提供进一步的支持。

他们还应该知道，在cCR完成后，3年内发生局部再生的风险接近25%。通过临床、内镜和放射学研究的严格监视，可以及早发现再生并随后成功进行手术挽救。适当的挽救这些患者似乎并未损害肿瘤学的结果。

最后，器官保存不再是“意外”获得cCR的患者的管理策略，而应该被视为nCRT后的潜在结局之一。多学科小组讨论可以确定哪些患者可能被考虑进行nCRT，其唯一目的是实现cCR并进入观察与等待。这些患者可能包括不需要nCRT的临床情况（早期mrT2N0）以及使用RT剂量递增和/或化疗诱导/巩固的强化治疗方案。最终，这些患者有望获得更高的观察与等待成功率。

The American Society of Colon and Rectal Surgeons is not responsible for the translations provided by Dr. Wang and his colleagues. The original English version of the published content is the only official text. The translated version is subject in all respects to the official text of the published article. If there are any concerns or issues regarding the accuracy of the translations or information presented within the translated versions of these articles, please refer back to the official English-language version.

Dis Colon Rectum 2020; 63: 1185-1189. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001767

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 63: 9 (2020) © The ASCRS 2020