

·述评·

2020 年美国结直肠外科医师协会直肠癌诊疗临床实践指南要点解读



扫码阅读电子版

汪建平

中山大学附属第六医院结直肠外科, 广州 510655

Email: wjp@mail.sysu.edu.cn



汪建平

【摘要】 直肠位于盆腔, 毗邻括约肌复合体及泌尿生殖器官, 解剖学特性比结肠复杂得多, 因此, 直肠癌的处理涉及更多的问题, 如盆腔放疗、侧方淋巴结清扫、经肛手术入路、术后功能、括约肌保留及非手术处理等。对比 2013 年版美国结直肠外科医师协会直肠癌诊疗临床实践指南, 2020 年版指南对

直肠癌外科治疗中长久以来的及新近出现的争议提出了新的循证推荐, 包括局部切除手术适应证、根治性切除的淋巴结清扫、微创技术的开展、临床完全缓解患者的等待观察以及吻合口漏的预防。同时, 指南还推荐了用于指导围手术期综合治疗的非转移性直肠癌风险分层方法, 以及基于治疗意图的转移性直肠癌个体化多学科治疗方案。

【关键词】 临床实践指南; 直肠癌; 外科手术; 多学科治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201218-00664

Interpretation of the 2020 American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of rectal cancer

Wang Jianping

Department of Colorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, China
Email: wjp@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Located in the pelvic cavity and contiguous to the anal sphincter complex and urogenital organs, the rectum has more intricate anatomical features compared with the colon. Consequently, the treatment of rectal cancer involves more consideration, including pelvic radiation, lateral lymph node dissection, transanal access, postoperative function, sphincter preservation, and nonoperative management. Based on the last set of American society of colon and rectal surgeons (ASCRS)

practice parameters for the management of rectal cancer published in 2013, the 2020 guidelines present evidence-based updates for both long-existing and emerging controversies on surgical management of rectal cancer. These updates include the indication for local resection, lymph node dissection for radical proctectomy, minimally invasive surgery, the "watch and wait" strategy for patients with clinical complete response, and prevention of anastomotic leak. Meanwhile, the guidelines recommend a risk-stratified approach for perioperative therapies for non-metastatic disease, and an individualized multimodality treatment based on treatment intent for synchronous metastatic disease.

【Key words】 Clinical practice guideline; Rectal cancer; Surgical procedures; Multimodality therapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201218-00664

美国结直肠外科医师协会 (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS) 在其官方杂志 *Diseases of the Colon & Rectum* 2020 年第 9 期刊发了最新的“直肠癌诊疗临床实践指南”^[1]; 其距离上一版指南已有 7 年之久^[2]。对比 2019 年美国 NCCN 直肠癌指南^[3], 新版 ASCRS 直肠癌指南更为个体化。虽然新版 ASCRS 指南与 2017 年 ESMO 指南^[4] 的风险分层理念有许多共通之处, 但囊括了更多内容和新的证据。笔者组织国内的结直肠外科专业人员对该指南进行了翻译, 并于 8 月底同步发布于 *Diseases of the Colon & Rectum* 以及《中华胃肠外科杂志》的官方网站。本文将从术前评估、局部切除和非手术治疗、根治性切除、新辅助治疗、辅助治疗及转移性疾病等 6 个方面对 ASCRS 指南的要点进行解读, 为我国结直肠外科同道提供最新的循证医学参考。

一、术前评估

指南支持 MRI 作为直肠癌临床 T 分期的首选方

式(中等质量证据,强推荐),特别强调其预测环周切缘(circumferential resection margin, CRM)的意义。由于标准的外科切除平面为直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)平面,术前MRI可以准确评估病变(包括肿瘤、淋巴结、癌结节)与MRF的最短距离(NCCN指南将1 mm以内定义为MRF阳性)。此外, MRI还能评估T₄肿瘤、壁外血管浸润、壁外肿瘤深度≥5 mm(T_{3c}及以上)等高危因素的存在。指南提出了标准化的技术方案和报告模板,以上指标都应作为模块化MRI报告的重要内容。对于T₁₋₂肿瘤的判断,指南将直肠腔内超声(endorectal ultrasound, EUS)作为MRI的补充,而非替代。EUS不仅难以观察到完整的MRF,对局部进展期病变的判断准确性有限,而且依赖操作者、可重复性较低,不适用于狭窄性病变。

临床N分期的评估一直是难点,淋巴结大小(短径)固然重要,但结合其他信息可以提高N分期准确性,如毛刺样边界、混合信号强度以及MRI的功能成像序列(如弥散水成像)。指南推荐常规行临床M分期(中等质量证据,强推荐),提出肺部CT对比胸部X线的优势,以及CT平扫加三期(动脉、静脉、门脉)增强作为肝脏评估的首选方法。对于较小的病灶, MRI可能更优。PET/CT具有额外临床价值的证据有限,但可用于疑似肿瘤复发或IV期直肠癌根治性手术前排除其他转移,以及增强CT不能确定的病变。

【解读】 新版指南强调了MRI在直肠癌临床T分期的首选地位,并在T、N分期之外重点强调了CRM、壁外血管浸润、壁外肿瘤深度等新的预后指标。尽管有观点认为EUS对T₁₋₂肿瘤的诊断准确性优于MRI,但由于其无法准确评估直肠壁外的系膜内情况,只能作为MRI的补充。MRI功能成像序列在N分期中的诊断作用也被提出。指南建议采用标准化的技术方案和报告模板,具体内容可以参阅2020年的《国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范》。

二、局部切除术和非手术治疗

1. 局部切除术:局部切除术的优点在于减少手术风险和保留器官功能,缺点在于没有充分切除直肠系膜、无法评估系膜内淋巴结(N分期)。因此, cT₁N₀直肠癌局部切除术的排除标准均为淋巴结转移的高危因素,包括sm3浸润、高中分化(G1~2)、肿瘤出芽、淋巴脉管或神经周围侵犯。从操作可行性方面,筛选标准还包括侵犯肠周<30%、肿瘤大小<3 cm、可经肛门进行全层切除。由于局部切除在

手术创伤和功能上获益的同时,可能会影响远期生存,因此术前必须获得患者充分的知情同意。局部切除术的局部复发率(7%~21%)高于根治性切除术;尽管复发后仍有机会行挽救手术,但挽救手术的预后劣于初始根治性手术^[5]。术后规律的强化随访是局部切除的必要保障,在决定手术方式时应考虑患者术后随访的依从性。对于高度选择性、没有高危因素的cT₁N₀直肠癌患者,指南推荐局部切除术,并将证据级别从2013年版的2B(中等质量证据,弱推荐)改为1B(中等质量证据,强推荐)。

局部切除术应在保证5~10 mm正常CRM的前提下行全层肠壁切除,深达直肠周围脂肪,得到圆盘状标本,在平板上固定和标记方向后送检。局部切除手术标本的病理评估是后续临床决策的关键。如果发现pT>1、sm3、切缘不足、分化不良(G3~4)、肿瘤出芽、淋巴脉管或神经周围侵犯,指南推荐追加根治性切除术。拒绝追加手术的(如倾向保肛或全身情况较差),也可考虑辅助放疗。

对于选择性cT₁₋₂直肠癌患者,有研究采用了新辅助放化疗+局部切除,小样本前瞻性随机对照试验的长期随访提示,与新辅助放化疗+根治性切除相比,新辅助放化疗+局部切除术后复发率与无病生存率相当^[6]。但一项荟萃分析显示,新辅助放化疗+局部切除术后并发症发生率高达22%,尤其是术后疼痛和缝线裂开(各10%)^[7]。因此,这种治疗方案的安全性和肿瘤学结果仍待进一步证据确定。

【解读】 由于局部切除术的患者选择标准更为明确,新版指南将推荐力度改为强推荐。临床实践中必须严格把握局部切除的手术指征,术后病理存在高危因素时应追加治疗,并予以规律的强化随访。

2. 等待观察:等待观察(watch and wait)是近年来逐渐受到较多关注的非手术治疗策略;其理论依据在于新辅助放化疗后的病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)可达20%或以上。新辅助放化疗前后增加诱导或巩固化疗可进一步提高pCR率。然而,等待观察策略无法获得直肠及其系膜标本,仅能通过放化疗后的临床评估判断是否达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)。仅凭体检和内镜评估的cCR与pCR的一致性较差,CT、MRI或PET有助于提高准确性。目前认为cCR的特点包括:直肠指检触及不到肿瘤、内镜下除扁平疤痕外无可见病灶、影像学上无肿瘤残留证据。

等待观察策略的肿瘤局部再生 97% 发生于前两年,并局限于肠壁内部^[8];2 年局部再生率 15.7%,而且 83.8%~95.4% 的再生患者仍可行挽救手术^[9-10]。目前暂无这一策略远期生存的高质量前瞻性数据。基于以上数据,对新辅助治疗后 cCR 的患者仍常规推荐根治性切除,但在充分知情同意和严格诊疗随访的前提下,对部分经高度选择的患者,可以尝试等待观察(中等质量证据,强推荐)。

三、根治性切除

1. 直肠肿瘤的肠壁和系膜远切缘:由于直肠的远端直肠系膜内扩散通常比肠壁内扩散更为常见,指南对肠壁和直肠系膜的远切缘进行了详细说明。对于直肠上 1/3 的肿瘤,可行肿瘤特异性直肠系膜切除(tumor specific mesorectal excision),理想的直肠系膜远切缘为 5 cm。对于直肠下 2/3 的肿瘤,应行全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME),肠壁远切缘 2 cm。对于肿瘤下缘低于直肠系膜最低点的情况,肠壁远切缘 1 cm 也可以接受(高质量证据,强推荐)。对于保肛愿望强烈,新辅助治疗后肿瘤退缩良好的患者,甚至可以接受更短的远端切缘。

【解读】 肠癌远端安全切缘实际上分为肠壁和直肠系膜两个部分。现有病理学证据将肠壁的安全远切缘从 5 cm 逐步缩小到 2 cm 甚至 1 cm,但直肠系膜远处播散风险更高,因此安全切缘理想状态下要求 5 cm(肿瘤特异性直肠系膜切除)或完全切除至距肛缘约 4 cm 的肛提肌裂孔(TME)。笔者的临床实践也满足了新版指南的原则,分享于此供读者参考:(1)肿瘤下缘距肛提肌裂孔>5 cm(距肛缘>9 cm)时,切除 5 cm 的远端肠管和系膜,因在系膜断端同一水平离断肠管较为容易,剩余的直肠残端也足够行吻合器吻合;(2)肿瘤下缘距肛提肌裂孔 2~5 cm(距肛缘 6~9 cm)的,切除全部直肠系膜,并在肛提肌裂孔处使用吻合器离断肠管;(3)肿瘤下缘距肛提肌裂孔<2 cm(距肛缘 4~6 cm),在分离全部直肠系膜至肛提肌平面后,经腹腔镜或经肛沿括约肌间平面继续分离至肿瘤下缘≥2 cm 的肠壁,并在此处离断;(4)肿瘤下缘位于肛提肌裂孔以下的,在分离全部直肠系膜至肛提肌平面后,经肛确定≥1 cm 远切缘并于此处横断直肠,向上沿括约肌间平面分离至与经腹分离平面会师。

2. 能否保留肛门括约肌:对于直肠上 1/3 的肿瘤,常规行低前切除术。对于直肠下 2/3 的肿瘤,如

果术前肛门功能良好、并能满足上述远切缘要求,完成 TME 后可进行超低位结肠直肠吻合或结肠肛管吻合。如果肿瘤累及肛门括约肌或肛提肌,或括约肌间平面完整性丧失,或切除后导致不可接受的括约肌功能丢失,应进行腹会阴联合切除术。

【解读】 低位直肠癌是否采用括约肌保留术式,外科医生和患者一直在肿瘤学控制和器官功能保留之间取舍。随着超低位吻合技术的发展和远端(肠壁和系膜)安全切缘理念的更新,越来越多的患者得以在不影响长期生存前提下保留肛门括约肌。笔者预期,如何尽量改善这些保括约肌生存者的术后排便功能及生活质量,将成为日后结直肠外科医生的重要考量。

3. 高位结扎对比低位结扎:直肠癌根治性切除涉及区域淋巴结的清扫。在从主动脉发出的起始点结扎肠系膜下动脉(inferior mesenteric artery, IMA)被称为“高位结扎”;而在 IMA 发出点的远端、直肠上动脉的起始处结扎肠系膜下动脉被称为“低位结扎”。目前认为,低位结扎是直肠癌根治性切除术的标准。尽管没有足够的证据支持常规进行高位结扎,但对于 IMA 根部可疑淋巴结转移的病例,高位结扎可提供更长的游离肠管和无张力吻合。已有的证据显示,高位结扎与低位结扎在术中失血量、手术时间、排便功能、术后并发症及远期生存方面的差异并无统计学意义。因此,指南对低位结扎的推荐等级从 2013 年版的 1A 调整为 1B(中等质量证据,强推荐)。

【解读】 由于没有充分证据表明高位结扎能提供明确生存获益,新版指南仍推荐低位结扎作为最低标准。尽管如此,外科的进步就是在更大的获益和更小的损伤中不断追求新的平衡。高位结扎具有实现根部淋巴结清扫和减小吻合张力的潜在优势,在有经验的结直肠外科团队并不增加手术时间,笔者认为反而可以作为正确解剖层面的参考。因此,低位结扎的推荐等级从 1A 降为 1B,为外科医生的个人经验和习惯留下空间,也等待更高级别的证据。

4. 侧方淋巴结清扫:基于新的证据,新版指南更新了关于盆腔侧方淋巴结是否进行清扫的推荐。如果没有临床可疑的侧方淋巴结,指南不推荐常规侧方淋巴结清扫,即不支持预防性清扫(低质量证据,强推荐)。对阳性侧方淋巴结的临床诊断仍存有争议,但指南中更新的证据提供了更多参考。日本 JCOG0212 研究对 328 例侧方淋巴结短径≤10 mm

的患者进行了侧方淋巴结清扫,病理阳性率为 7.3%;其中短径>5 mm 的淋巴结阳性率为 21.4%(风险比:4.06,95% CI:1.59~10.34, $P=0.003$)^[11]。国际侧方淋巴结研究联盟也报道,新辅助放化疗前 MRI 提示侧方淋巴结短径>7 mm 时,接受新辅助放化疗、TME 和侧方清扫的患者,其复发率(5.7%)低于仅接受放新辅助化疗和 TME 的患者(19.5%, $P=0.04$)^[12]。基于以上证据,结合侧方型复发很难挽救,指南推荐对临床诊断阳性的侧方淋巴结进行治疗性清扫。

【解读】 既往对于盆腔侧方淋巴结的处理,日本经验推荐预防性侧方清扫、不做新辅助治疗,欧美指南推荐新辅助治疗、临床可疑时术中加治疗性清扫。在现有全球数据的基础上,治疗性清扫的地位逐渐确立,新辅助治疗与侧方清扫也不再是互斥关系。尽管侧方淋巴结阳性的临床诊断标准仍待确定,但现有证据提示,治疗前后的淋巴结短径可做参考。2019 年的《中国直肠癌侧方淋巴结转移诊疗专家共识》提出,根据淋巴结短径进行风险分层,对>10 mm 的侧方淋巴结转移患者进行新辅助放化疗+侧方清扫,对 5~10 mm 的侧方淋巴结转移疑似患者进行新辅助放化疗,再根据淋巴结缩小情况决定是否追加侧方清扫。这与 ASCRS 指南有共通之处,也为侧方清扫这一热门话题提供了循证、可操作的临床流程。

5. 微创手术:直肠癌微创手术可改善围手术期的短期预后,但其长期肿瘤学结果在 2013 年版指南发表时仍不清楚。3 项三期临床研究(COLOR II、CLASICC 和 COREAN)将直肠癌患者随机分为腹腔镜组和开放组,3 年局部复发率或 5 年无病生存率两组差异均无统计学意义。基于现有结果,腹腔镜直肠癌手术的证据级别由 2013 年指南中的 1B 改为 1A(高质量证据,强推荐)。尽管最近的两项三期随机对照研究(ACOSOG Z6051 和 ALaCaRT)均未能证明腹腔镜对比开放手术的病理学非劣效性,但两项研究的中位随访均低于 5 年,故不能推翻上述证据和结论。尽管如此,指南推荐由相应经验丰富的外科医生开展腹腔镜 TME,以进一步确保手术质量。相比之下,机器人对比腹腔镜直肠癌手术目前尚未显示明确优势。ROLARR 研究将直肠癌手术患者随机分为机器人组(237 例)和腹腔镜组(234 例),其主要研究终点中转开腹率和 CRM 阳性率两组间的差异均无统计学意义^[13]。

【评论】 在多项大样本三期临床研究的远期生

存数据发表之后,腹腔镜直肠癌根治术终于获得最高级别的证据推荐。尽管如此,低位直肠癌的腹腔镜 TME 手术在技术依然具有挑战性,外科医生应在获得相应外科技能和经验后开展,以确保手术质量。

6. 经肛全直肠系膜切除术(transanal TME, taTME):taTME 是近年来兴起的经肛微创技术,旨在克服肿瘤较大或骨盆狭窄时经腹腔镜难以向下分离的情况(困难骨盆)。由于经肛难以完成血管根部淋巴结清扫等操作,为了缩短手术时间和降低手术难度,通常的做法是由两组外科医生同时进行腹腔镜分离和 taTME。荟萃分析显示,taTME 较腹腔镜 TME 手术时间缩短,中转开腹率和 CRM 阳性率降低。但是,最近挪威的全国性病例回顾报道了另一种情况:110 例 taTME 术后仅 11 个月的随访即发现 9.5% 的局部复发率;复发模式为盆腔和盆壁的快速和多灶性复发,并不总能用术中的技术性问题解释^[14]。这些数据导致挪威卫生部门叫停国内的 taTME 并实施数据审查。此外,由经肛微创手术发展而来的 taTME 有较长的学习曲线(约 40 例)^[15]。错误的分离平面容易导致尿道、膀胱或阴道损伤^[16]。另有一些特殊并发症包括二氧化碳栓塞,发生率约 0.4%^[17]。鉴于 taTME 的学习曲线和并发症问题,以及缺乏长期肿瘤随访结果,指南认为该术式的围术期和长期肿瘤预后仍存争议(中等质量证据,强推荐)。多中心随机对照研究 COLOR III 旨在比较 taTME 与腹腔镜 TME 的疗效,可能对预后提供更多认识。

【解读】 taTME 确实有助于困难骨盆中经腹难以向下分离的病例,应考虑作为三级转诊医院结直肠外科团队的备用武器。与此同时,新技能的获取应该以规范的培训和明确的质控为前提,以保障患者安全和结局。

7. 吻合口漏的预防:低前切除术后吻合口漏发生率为 3%~23%,影响患者生存和肿瘤局部复发。指南推荐在术中评估吻合口完整性(中等质量证据,强推荐),包括测漏试验、内镜检查和微灌注评估,有利于即时干预以减少术后相关并发症。荟萃分析显示,术中测漏试验阳性者,术后临床漏的风险显著增加(11.4%比 4.2%, $P<0.001$);但术中肠镜未能降低吻合口并发症率^[18]。另有系统综述认为,通过荧光染料如吲哚菁绿评估吻合口血流灌注可降低吻合口漏发生率(1.1%比 6.1%, $P=0.02$)^[19]。

低前切除术后是否考虑转流性造口,指南给

出了肯定的推荐(中等质量证据,强推荐)。荟萃分析显示,转流性造口可降低临床吻合口漏发生率($OR=0.43$, 95% CI: 0.28~0.67)和再次手术率($OR=0.62$, 95% CI: 0.40~0.94),但带来相应的造口相关并发症风险^[20]。针对哪些患者应考虑转流性造口,指南引用了另一项荟萃分析:距肛缘 5~8 cm 以内的低位吻合口($OR=3.26$, 95% CI: 2.31~4.62)、男性($OR=1.48$, 95% CI: 1.37~1.60)和术前放疗($OR=1.65$, 95% CI: 1.06~2.56)患者更可能从粪便转流中获益^[21]。关于造口位置的选择问题,指南推荐回肠袢式造口,因其比结肠袢式造口更容易回纳,但造口高排量和脱水的风险也更高。

【评论】 指南为预防吻合口并发症提供了可操作的推荐。从目前证据来看,测漏试验应作为低前切除术的标准化流程,而术中内镜或微灌注评估的额外价值仍待证明。此外,低位吻合、男性和放疗后的患者均应考虑行转流性造口,同时也要注意高排量等造口相关并发症。

四、非转移性直肠癌的新辅助治疗

1. 新辅助放疗的适应证及方案选择:指南继续推荐临床 II~III 期直肠癌患者常规接受新辅助治疗(高质量证据,强推荐)。荷兰 TME 研究对比了短程放疗+TME 与单纯 TME,发现前者 10 年局部复发率显著降低(11% 比 5%, $P=0.008$),但总体生存无获益(48% 比 49%, $P=0.86$)^[22]。德国直肠癌研究(CAO/ARO/AIO-94)将临床 II~III 期直肠癌患者随机分为术前或术后长程放化疗,发现术前治疗组的 10 年局部复发率较低(7.1% 比 10%, $P=0.04$),但无生存获益^[23]。

新辅助短程放疗和长程放化疗的对比方面, TROG 01.04 研究显示,两者局部复发率、5 年远处转移率和 5 年总生存率的差异均无统计学意义;短程放疗的急性毒性反应较轻,而长程放化疗在诱导病理降期方面更有效, pCR 率显著增高(16% 比 1%, $P<0.001$)^[24]。放疗与手术的间隔时间会影响观察到的病理应答, ≥ 8 周者 pCR 率更高,但并无生存获益,反而可能增加术后并发症发生风险^[25]。Stockholm III 临床试验对比了短程放疗后立即手术(SRT 组)、短程放疗后 4~8 周手术(SRT 延迟组)或长程放疗后 4~8 周手术(LRT 延迟组),发现 3 组局部复发率的差异无统计学意义,但 SRT 延迟组较 SRT 组的术后并发症风险显著降低(41% 比 53%, $P=0.001$), pCR 率增高(11.8% 比 1.7%, $P=0.001$);提

示短程放疗后延迟手术也可带来类似长程放疗后的肿瘤消退^[26]。

【解读】 尽管美国以长程放化疗为局部进展期直肠癌的主流新辅助方案,但指南增加了短程放疗的选择,后者采用延迟手术方案同样能得到类似长程放化疗的肿瘤消退。无论长程还是短程,放疗后间隔 4~8 周手术似乎是肿瘤学控制和并发症的最佳平衡点。指南还讨论了省略盆腔放疗的情况,将在下文详述。

2. 多学科小组讨论后的个体化新辅助方案:放疗同期联合 5-FU 有放疗增敏的作用,是目前长程放化疗的标准方案。随着近年来直肠癌新辅助方案的各种更新和组合,不同方案的肿瘤应答和毒性数据逐渐积累。基于这些证据和直肠癌的异质性,指南推荐基于临床病理因素(包括 MRI 评估)的风险分层,制定个体化的新辅助方案(高质量证据,强推荐)。

(1) 加强新辅助治疗方案:长程放化疗加入奥沙利铂(放疗同期行 5FU+奥沙利铂双药化疗): ACCORD 12/0405、STAR-01 和 NSABP R04 临床试验均提示加入奥沙利铂后毒性显著增加^[27-29]。肿瘤学方面,仅有我国的 FOWARC 研究和德国 CAO/ARO/AIO-04 研究观察到增高的 pCR 率^[30-31]。基于现有证据,指南认为这种方案的毒性大于肿瘤获益。

对于长程放化疗前诱导化疗,一些二期临床试验对高危直肠癌患者(低位、cT₄、cN₂、MRF 阳性)加入诱导化疗(最常用 FOLFOX 或 CAPOX),获得了较高的 pCR 率。尽管长期毒性和生存率的比较数据不多,但诱导化疗的优点包括能让更多患者完成计划的所有化疗和能在化疗后更为选择性的应用放疗。PROSPECT 三期临床试验正在进行中。

对于长程放化疗后巩固化疗,二期临床试验显示,增加 FOLFOX 周期 0、2、4 或 6 次, pCR 率分别为 20%、23%、26% 和 37% ($P=0.04$), 5 年无病生存率分别为 50%、81%、86% 和 76% ($P=0.004$)^[32]。巩固化疗还可在放疗后的术前等待期间,不中断系统化疗,可能带来远期生存获益,有待前瞻性数据证实。

【解读】 笔者认为以上各种加强新辅助治疗方案并不互相排斥。基于患者情况和肿瘤生物学行为,有经验的中心可以制定个体化的治疗目标,并在控制毒性的前提下在放疗同期或前后调整化疗方案,甚至用加强的化疗取代放疗。我国 FOWARC 研究就初步对比了新辅助 FOLFOX 化疗与长程放化疗,发现两者长期生存相似。相关在研

的三期临床试验除了 PROSPECT 研究,还有我国的 FOBEAR 研究。

(2)减弱新辅助治疗方案:对于预后相对良好的患者,可以考虑在新辅助治疗中省略盆腔放疗。根据较早前的数据,局部复发风险较低的亚组包括 T₃N₀和 T₁₋₂N₁和上段直肠癌,而距肛缘 5 cm 以内的肿瘤仍应放疗。更新的证据来自 MERCURY 研究,该研究通过 MRI 进行预后分层,对预后良好的患者不进行新辅助放化疗;长期随访发现,无论术前分期如何,CRM 是局部复发的唯一独立危险因素(HR=3.5, 95% CI: 1.53~8.00)^[33]。这一发现也被加拿大的 QuickSilver 研究验证,支持通过术前 MRI 筛选不经过放疗直接手术的患者^[34]。

【解读】 新辅助放疗作为辅助的局部治疗手段,可以提高高危低位直肠癌的局部控制,但不能改善远期生存。除了可能受医疗资源的限制,放疗本身也是括约肌保留手术后排便功能障碍的独立危险因素。在局部复发风险较低的亚组中省略新辅助放疗这一策略也受到 2017 年的 ESMO 直肠癌指南和 2020 年的《中国结直肠癌诊疗规范》的支持,可谓大势所趋。

五、非转移性直肠癌的辅助治疗

1. 辅助化疗的指征、时机和时长:对于术前未接受化疗的高危 II 期和 III 期直肠癌,指南仍建议在根治术后 8 周内开始辅助化疗(中等质量证据,强推荐)。对于接受过新辅助放化疗的临床 II~III 期直肠癌,无论最终病理分期如何,甚至是 pCR 患者,都推荐辅助化疗。首选方案 5-FU 和奥沙利铂的双药方案。辅助化疗的时机推荐在术后 8 周内,辅助治疗延迟可能影响远期生存。直肠癌辅助化疗的时长仍存在争议。基于 IDEA 协作组(绝大多数为结肠癌患者)的数据,高风险 III 期(pT₄或 pN₂)患者仍接受标准的 6 个月化疗,低风险 III 期(pT₃N₁)患者可考虑 3 个月的化疗^[35]。对于术前接受过长程放化疗的患者,指南引用了 NCCN 直肠癌指南,后者推荐 6 个月围手术期化疗(术前加术后)。

【解读】 直肠癌辅助化疗的实施依据大多来自结肠癌数据的外推,包括较早前的 MOSAIC 研究、NSABP C-07 研究以及近年的 IDEA 研究。对于新辅助治疗后的情况,在高级别证据出现之前,经验性的做法是术前加术后总共 6 个月的化疗。根据新辅助治疗后降期情况尝试不同强度的化疗方案正在研究中,我国的 CANWATCH 研究属于此列。

2. 辅助放疗的指征:对于未接受新辅助治疗的高危 II 期和 III 期直肠癌(CRM ≤1 mm、pT₄、N_{1c-2}或术中肿瘤穿孔),指南推荐辅助放疗(中等质量证据,强推荐)。尽管如此,术后长程放化疗未必能弥补 CRM 阳性所增加的复发风险。此外,目前也没有数据支持长程放化疗能为 TME 手术患者带来进一步获益。指南还提及长程放化疗的缺点,包括全身毒性增加、放疗抵抗或应答减少、放射性肠损伤以及会阴切口并发症。

【解读】 辅助化疗缺乏高级别的证据支持,其角色与其说是计划中的围术期治疗,不如说是临床分期不足或切缘可疑情况下的补救措施。术后放疗对比术前放疗也有更多不利因素。前文提到 MRI 评估 CRM 对新辅助治疗选择的意义,在这里再次得到印证:术前怀疑 CRM 阳性应接受新辅助放化疗及其增强方案,而不是等到术后切缘有问题才补救。

六、同时性转移性直肠癌的多模式治疗

1. 多学科评估确定治疗意图:作为转移性直肠癌的主流治疗手段,系统性治疗的进展不但改善了患者的中位生存,还为部分患者提供了根治机会。这些具有根治机会的病例通常转移灶局限或对系统性化疗应答良好,对这些局限于肝、肺和腹膜转移灶进行根治性切除术有明确的生存获益。多学科团队可根据肿瘤生物学特点、患者症状和生理、病灶的可切除性、器官功能储备以及转移灶与原发灶的治疗平衡,判定患者是否潜在可根治(中等质量证据,强推荐)。

【解读】 有限的肝、肺和腹膜转移患者具有潜在根治机会。临床实践中往往先给予系统性治疗(细胞毒药物、靶向药物和免疫检查点抑制剂),初步评估肿瘤生物学行为和降低复发风险,对其中治疗应答良好的病例尝试转移灶的根治性切除。

2. 不可切除的转移性直肠癌:对于有症状的直肠癌伴不可切除的转移灶,通常应考虑姑息性干预(低质量证据,强推荐)。但应权衡干预的效果和风险,并尽量减少对系统性治疗的中断。对无症状的直肠癌伴不可切除的转移灶,化疗应作为一线治疗,不推荐先行直肠癌切除术(中等质量证据,强推荐)。尽管有回顾性数据显示,原发灶切除可为转移性直肠癌患者带来生存获益,但这些研究没有区分原发肿瘤是否有症状,无法避免选择偏倚的影响。荟萃分析显示,原发灶切除并没有为无症状患者带来生存获益^[36]。

【解读】 对于不可切除的转移性直肠癌,化疗是治疗主线,手术指征仅限于姑息目的。

3. 可切除或潜在可切除的直肠癌肝转移:对于可切除的直肠癌肝转移,术前化疗可以改善无进展生存,但未能改善总生存^[37]。对于初始不可切除的病例,转化治疗(化疗)为手术切除提供了机会。盆腔放疗可能影响系统性化疗的连续性,可尽量省略,必要时考虑短程放疗。原发灶和肝转移灶的切除顺序有先肠后肝、先肝后肠和同期切除3种,应根据安全性和经济性个体化等因素考虑。

【解读】 对于可切除或潜在可切除直肠癌肝转移的治疗,涉及化疗、手术和其他局部治疗等多种组合方式,需多方面考量,应由多学科讨论决定。

七、总结

作为美国结直肠外科医师学会的官方临床实践指南,2019年新版指南通过全面的文献回顾,提供了更新的循证医学推荐。从外科治疗角度,新版指南可算是目前现有的直肠癌指南中对外科技术论述最详尽、对现有证据总结性最好的指南。从多学科治疗角度,新版指南着重突出了外科与其他学科的协调合作,以达到个体化治疗的目的。从治疗理念来看,新版指南既强调肿瘤的根治性,也兼顾器官功能的保留;在关注局部处理的同时,也考虑肿瘤的全身治疗。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2020, 63(9):1191-1222. DOI:10.1097/DCR.0000000000001762.
- [2] Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice Parameters for the Management of Rectal Cancer (Revised) [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(5):535-550. DOI:10.1097/DCR.0b 013e318 28cb66c.
- [3] Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
- [4] 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.
- [5] Kidane B, Chadi SA, Kanters S, et al. Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(1):122-140. DOI:10.1097/DCR.0000000000000293.
- [6] Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5):465-474. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30410-8.
- [7] Smith FM, Ahad A, Perez RO, et al. Local excision techniques for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: what are we doing? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(2):228-239. DOI:10.1097/DCR.0000000000000749.
- [8] 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.
- [9] Sasmour T, Price BA, Krause KJ, et al. Nonoperative management or 'Watch and Wait' for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a critical appraisal [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(7):1904-1915. DOI:10.1245/s10434-017-5841-3.
- [10] Dattani M, Heald RJ, Goussous G, et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6):955-967. DOI:10.1097/SLA.0000000000002761.
- [11] Komori K, Fujita S, Mizusawa J, et al. Predictive factors of pathological lateral pelvic lymph node metastasis in patients without clinical lateral pelvic lymph node metastasis (clinical stage II/III): The analysis of data from the clinical trial (JCOG0212) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(3):336-340. DOI:10.1016/j.ejso.2018.11.016
- [12] Ogura A, Konishi T, Cunningham C, et al. Neoadjuvant (chemo) radiotherapy with total mesorectal excision only is not sufficient to prevent lateral local recurrence in enlarged nodes: results of the multicenter lateral node study of patients with low cT3/4 rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(1):33-43. DOI:10.1200/JCO.18.00032.
- [13] Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for Rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(16):1569. DOI:10.1001/jama.2017.7219.
- [14] Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H; Norwegian Colorectal Cancer Group. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision [J]. *Br J Surg*, 2019, 106(9):1120-1121. DOI:10.1002/bjs.11287.
- [15] Koedam TWA, Veltecamp Helbach M, van de Ven PM, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: evaluation of the learning curve [J]. *Tech Coloproctol*, 2018, 22(4):279-287. DOI:10.1007/s10151-018-1771-8.
- [16] 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.
- [17] Dickson EA, Penna M, Cunningham C, et al. Carbon dioxide

- embolism associated with transanal total mesorectal excision surgery: a report from the international registries [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(7): 794-801. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001410.
- [18] Wu Z, van de Haar RCJ, Sparreboom CL, et al. Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(8): 1409-1417. DOI: 10.1007/s00384-016-2616-4.
- [19] Nachiappan S, Askari A, Currie A, et al. Intraoperative assessment of colorectal anastomotic integrity: a systematic review [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(9): 2513-2530. DOI: 10.1007/s00464-014-3520-z.
- [20] Pisarska M, Gajewska N, Malczak P, et al. Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(29): 20816-20825. DOI: 10.18632/oncotarget.25015.
- [21] Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, et al. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(9): 662-671. DOI: 10.1111/codi.12618.
- [22] Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(9): 638-646. DOI: 10.1056/NEJMoa010580.
- [23] Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1926-1933. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
- [24] Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31): 3827-3833. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
- [25] Du D, Su Z, Wang D, et al. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(1): 13-24. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.012.
- [26] Pettersson D, Lörin E, Holm T, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2015, 102(8): 972-978. DOI: 10.1002/bjs.9811.
- [27] Azria D, Doyen J, Jarlier M, et al. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2436-2442. DOI: 10.1093/annonc/mdx351.
- [28] Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20): 2773-2780. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911.
- [29] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial [J]. *JNCIJ*, 2015, 107(11): djv248. DOI: 10.1093/jnci/djv248.
- [30] Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3300-3307. DOI: 10.1200/jco.2016.66.6198.
- [31] Rodel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 979-989. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00159-x.
- [32] Marco MR, Zhou L, Patil S, et al. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(10): 1146-1155. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001207.
- [33] Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(1): 34-43. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3258.
- [34] Kennedy ED, Simunovic M, Jhaveri K, et al. Safety and feasibility of using magnetic resonance imaging criteria to identify patients with "good prognosis" rectal cancer eligible for primary surgery: the phase 2 nonrandomized QuickSilver clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 961. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0186.
- [35] Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1177-1188. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709.
- [36] Ciocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 15(8): CD008997. DOI: 10.1002/14651858.CD008997.pub2.
- [37] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): 1208-1215. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70447-9.

(收稿日期: 2020-11-28)

(本文编辑: 汪挺)

本文引用格式

汪建平. 2020 年美国结直肠外科医师协会直肠癌诊疗临床实践指南要点解读 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(1): 27-34. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201218-00664.