

从临床研究和数据收集的角度看结直肠外科的发展方向



扫码阅读电子版

姚宏伟 王阳 安勇博 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中心, 北京 100050

通信作者: 张忠涛, Email: zhangzht@ccmu.edu.cn



张忠涛

【摘要】 得益于近年来微创外科技术的发展、围手术期综合治疗策略和临床研究的进步, 我国的结直肠外科也得到了快速发展。但对比我国与欧美发达国家的结直肠癌诊疗现状可以发现, 西方发达国家的结直肠外科的专科化建设和规范化诊疗已经非常成熟, 结直肠癌的多学科诊疗模式业已规范化

运行。尽管我国东部沿海地区的高水平结直肠癌诊疗中心与西方国家相比已几乎无差距, 但由于我国幅员辽阔且地区发展不平衡, 结直肠外科的标准化手术以及规范化治疗理念仍有待普及。我国结直肠外科领域要寻求新的发展和突破, 就要进一步开展更高质量的临床研究。笔者结合已参与和开展的国际国内临床研究经验, 认为应该从以下两点对临床研究进行质量控制: (1) 研究的结构化培训和质量控制; (2) 数据库的建立和管理。总之不能仅将注意力集中于结直肠外科手术本身, 更要完成向研究型医生、研究型学科的转变, 培养开展数据收集和临床研究的理念, 增强临床研究的科研意识, 将高质量的数据收集和临床研究融入到日常临床实践的工作中。这样才能从根本上提高中国结直肠外科的综合实力, 有效开展基于我国结直肠疾病现状的外科相关临床研究, 并获得基于我国患者人群研究结果的高级循证医学证据, 形成我国结直肠外科诊断治疗相关的指南, 用于指导我国结直肠疾病患者的外科临床实践, 这也必将是中国结直肠外科发展的新方向。

【关键词】 结直肠外科; 临床研究; 结构化培训; 数据库

基金项目: 国家科技支撑计划课题(2015BAI13B09); 国家重点研发计划资助(2017YFC0110904); 北京市临床重点专科基金(卓越项目 2018-118); 北京市医院管理局临床医学发展专项基金(ZYLX201504); 首都卫生发展科研重点项目(首发 2018-1-1111); 首都医科大学结直肠肿瘤临床诊疗与研究中心基金(1192070313); 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.cn.441530-20210120-00032

Looking forward to the future direction of colorectal surgery in the perspective of clinical research and data collection

Yao Hongwei, Wang Yang, An Yongbo, 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

【Abstract】 Colorectal surgery has been developed rapidly in China because of the advance of minimally invasive surgical techniques, perioperative comprehensive treatment strategies and clinical research in recent years. Comparing the current diagnosis and treatment of colorectal cancer between China and western industrialized countries, it can be found that the specialized construction and standardized diagnosis and treatment of colorectal surgery in western industrialized countries are very mature, and the multidisciplinary diagnosis and treatment model of colorectal cancer has been standardized. Although there is almost no difference between high-level colorectal cancer centers in the eastern coastal areas of China and western countries, due to the vast size and uneven regional development of China, standardized surgery and standardized treatment concepts of colorectal surgery still need to be popularized. Combined with the current diagnosis and treatment of colorectal cancer in China, more high-quality clinical research should be carried out to seek new development and breakthroughs in the field of colorectal surgery. Combined with the experience of international and domestic clinical research that has been participated in or carried out, the author believes that quality control of clinical research should be carried out from the following two points: 1. structured training and quality control of research; 2. establishment and management of

databases. In a word, we should not only focus on colon surgery itself, but also complete the transformation to research-oriented doctors and research-oriented disciplines, cultivate the concept of data collection and clinical research, enhance the scientific awareness of clinical research, and integrate high-quality data collection and clinical research into daily clinical practice. Only in this way can we fundamentally improve the comprehensive strength of China's colorectal surgery, effectively carry out surgical-related clinical research based on the current situation colorectal diseases in China, and obtain high-level evidence-based medical evidence based on the research results of the population of patients in China, and form a guide for the diagnosis and treatment of colorectal surgery in China, which will also guide the clinical practice of patients with colorectal diseases in China. This will certainly be a new direction for the development of Chinese colorectal surgery.

【Key words】 Colorectal surgery; Clinical research; Structured training; Database

Fund program: National Key Technologies R&D Program (2015BAI13B09); National Key Research and Development Project (2017YFC0110904); Beijing Key Clinical Discipline Fund (2018-118); Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZYLX201504); Capital Health Development and Research Key Project (2018-1-1111); Clinical Center for Colorectal Cancer, Capital Medical University (1192070313); Clinical Research Launching Project of Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University (YYQDKT2016-5)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210120-00032

自21世纪以来,伴随着外科微创技术的进步,结直肠外科领域得到了快速发展。新的腹腔镜技术如3D/4K腹腔镜、达芬奇机器人手术等新设备,以及围手术期的综合治疗、免疫治疗、经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME)、盆腔侧方淋巴结清扫等诊疗新技术和新策略,甚至第5代通讯技术(5G)及人工智能技术在结直肠外科领域的探索,都是目前结直肠外科的研究热点。在结直肠外科飞速发展的同时,值得关注的是,随着我国经济发展和人民生活水平的提高,结直肠癌每年新发和死亡人数仍然呈逐年缓慢上升趋势,根据国际及我国的肿瘤数据统计结果,结直肠癌仍然是最为常见的恶性肿瘤之一^[1-2]。对比我国与欧美发达国家的结直肠癌诊疗现状可以发现,西方发达国家的结直肠外科的专科化建设和规范化诊疗已经

非常成熟,结直肠癌的多学科诊疗模式业已规范化运行。尽管我国东部沿海地区的高水平结直肠癌诊疗中心与西方国家相比已几乎无差距,但由于我国幅员辽阔且地区发展不平衡,结直肠外科的标准化手术以及规范化治疗理念仍有待普及。我国多数外科医生开展数据收集和临床研究的理念和思路相对落后,这使得全国范围内开展的数据库建设和临床研究数量以及质量,远不如西方发达国家,故而只能遵循西方的指南规范开展临床实践。因此,开展高质量的临床研究和数据收集并获取高等级的循证医学证据,是我国结直肠外科亟需发展的新方向。笔者结合已参与和开展的临床研究,从研究的结构化培训和质量控制、数据库的建立和管理等角度展开论述,展望结直肠外科发展的新方向,以期为我国结直肠外科的临床研究发展以及结直肠癌规范化的诊疗提供支持和参考。

一、我国结直肠外科临床研究的现状

目前结直肠癌诊疗的规范指南,更多的是基于西方国家的临床研究结果而制定的。我国患者的疾病特征与西方发达国家之间存在一定的差异,因此基于西方发达国家的诊治指南未必能够适用于我国结直肠癌患者。所以,若要推动我国结直肠癌诊疗的进步,就更紧迫地需要更多、更高质量的基于我国结直肠癌人群的临床研究。中国的结直肠外科医师已经意识到上述问题的紧迫性,已经开始开展一些针对结直肠外科领域内焦点问题的全国性、多中心参与的高质量前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究^[3-6],例如“开放和腹腔镜低位直肠癌手术的对比研究(LASRE研究, clinicaltrials注册号 NCT01899547)”、“腹腔镜辅助右半结肠癌根治术淋巴结清扫范围D₂/D₃的研究(RELARC研究, clinicaltrials注册号 NCT02619942)”、“机器人和腹腔镜手术治疗中低位直肠癌的对比研究(REAL研究, clinicaltrials注册号 NCT02817126)”、“腔镜下近红外-吲哚菁绿成像系统对中低位直肠癌行全直肠系膜切除术中血供评估价值的研究(POSTER研究, clinicaltrials注册号 NCT04012645)等^[3-6]。此外,更加值得注意的是,2019年以来,包括笔者团队在内的8个来自中国的结直肠外科团队参与了国际结直肠外科领域最高水平的多中心RCT研究——COLOR III研究(腹腔镜TME手术和taTME手术治疗中低位直肠癌的对比研究)^[7],并成立了“COLOR III研究中国区域管理委员会”,负责遴选中国

国参与 COLOR III 研究的中心、研究者培训以及研究质量把控;截至 2020 年 12 月,来自中国(包括香港、台湾地区)的 8 个研究中心已经累计入组 278 例,超过全球多中心入组总病例数量的 50%。国际知名结直肠外科系列研究 COLOR、COLOR II 以及 COLOR III 的首要研究者——Jaap Bonjer 教授称“这是国际外科研究史上的重要里程碑事件”,这使得 COLOR III 研究真正成为了国际性研究,也是“欧洲-美国-中国”之间最早的国际外科合作研究项目之一。积极地参与国际多中心研究并获得国际认可,一方面说明了我国的结直肠外科医生具备能完成高水平临床研究的能力,另一方面也促进我国的临床研究向着更高水平和质量的方向发展。基于笔者团队与 COLOR 系列研究团队的良好合作,自 2021 年开始,针对腹腔镜右半结肠癌切除术中腔内吻合和体外吻合两种吻合方式的国际多中心、前瞻性 RCT 研究(COLOR IV 研究)也将逐步开始实施。

二、新技术相关临床研究的结构化培训、数据收集和及质量控制

taTME 是目前结直肠外科领域的热点术式,自 2010 年始其作为新技术以及相关临床研究的发展也走过了 10 年的历程,尽管研究者遵照 IDEAL 框架开展了这项技术的探索,但不可否认其也面临着新技术发展固有的问题和争议^[8-9]。2019 年 9 月,《英国外科杂志》刊载了“挪威暂停了 taTME 手术”的文章,并在文章中说明其原因是在 110 例的直肠癌 taTME 手术病例中在仅仅 11 个月的中位随访期就存在高达 9.5% 的复发率,并且复发模式相对较为罕见——“术后快速的、盆腔和侧盆壁的多灶性复发”^[10-11]。分析出现上述情况的原因,很可能是由于研究者还没有度过学习曲线,手术技术尚存缺陷。因此,为避免使患者受到伤害,任何新技术在未经高级别的“循证医学”研究验证之前是不能推广普及的^[12]。所以如何帮助 taTME 手术的新开展者或者初开展者尽快度过学习曲线,能够最大程度地保护患者,引导外科新技术合理发展是非常必要的。

因此,基于安全的手术操作、标本质量控制、患者术后长期肿瘤学疗效和缩短术者学习曲线等因素综合考虑,必须要建立 taTME 手术的规范化培训体系,设立结构化培训的课程,兼顾理念和技术,以达到培训流程的标准化。2019 年 11 月,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发布的《直肠癌经肛全直肠系膜切除中国专

家共识及临床实践指南(2019 版)》^[13]以及 2020 年《经肛全直肠系膜切除手术适应证、实施和质量评估的国际专家共识指南》^[14],均强烈建议 taTME 手术的初学者,接受规范的“结构化培训”,以缩短学习曲线,安全地开展该技术。

笔者团队在国内最早开展 taTME 的结构化培训班,迄今已举行 7 届包含尸体手术操作的结构化培训^[15]。taTME 结构化培训包括理论授课、手术演示教学和冰冻尸体标本手术操作。参训学员接受理论授课、手术演示教学情况以及学员冰冻尸体标本手术操作情况,例如手术准备及荷包缝合、切开与分离过程的完成度以及手术结果的评价包括直肠系膜完整度、并发症情况等,并通过调查问卷的形式进行追踪,关注学员参加结构化培训前后的 taTME 手术量、操作熟练度、学习曲线、相关并发症或不良事件以及将来是否会继续行 taTME、结构化培训的价值等方面进行调查研究。通过结构化培训,学员可以在其中的重要手术步骤中获得较为充足的亲自操作机会,并得到了教员的实时指导,尤其是针对拟开展的新技术而言,结构化培训将有助于降低术中并发症发生率,提高手术安全性,从而推动 taTME 相关高质量临床研究的实施和诊疗技术的健康发展^[15-17]。

三、结直肠癌手术数据库的建设和维护

随着我国医疗水平的飞速发展,与欧美发达国家相比,结直肠癌的诊疗在技术领域的差异已非常微小,但在专科化建设、围手术期诊疗规范化、临床研究的发展、患者长期随访、数据收集与分析、数据库的建设和维护等方面则与欧美发达国家仍有较大差距。这也限制了我国结直肠外科临床实践和临床研究的发展。因此,在提高我国结直肠癌综合诊断与治疗的规范化水平以及手术治疗的标准化程度的基础上,进一步提升数据收集和临床研究能力,将是中国结直肠外科医师今后一段时间内面临的新考验,也是中国结直肠外科前行的新方向和新机遇。

为了解目前全国结直肠癌手术治疗现状、数据完整性及可靠性,为进一步建设数据库、开展临床研究提供依据与方向,也为全国结直肠外科同道们提供全国性的数据参考和支持,中华医学会外科学分会结直肠外科学组 2017 年 9 月成立“中国结直肠外科大数据研究协作组(Chinese Task Force of Colorectal Big Data, C-CBD)”,设计并建立了“中国结

直肠癌手术病例登记系统(Chinese colorectal cancer database, CCCD)”电子数据库,并通过2018—2019年间向中华医学会外科学分会结直肠外科学组委员单位及部分非委员单位发出邀请,回顾性及前瞻性地收集结直肠癌手术病例资料,进行标准化整理及统计学处理,分析中国结直肠癌手术治疗现状。2020年CCCD数据库第一次发布详细的年度报告——《中国结直肠癌手术病例登记数据库的2019年度报告》,本次数据报告纳入来自全国61个三级甲等综合性和肿瘤专科性医院的结直肠癌手术病例共计72 650例,从直肠癌与结肠癌的占比、癌症分期、手术方式与淋巴结清扫情况、消化道重建方式、术后并发症、患者预后及危险因素等各个方面展示了我国结直肠癌诊治的现状;同时也通过对CCCD现有数据资料的分析发现,即使是参加该数据库登记研究均为知名的大型三级甲等医院,但数据的完整性和准确性均有待大幅提高,且仍有超过85%的中心缺乏常态化管理的结直肠癌手术相关的临床科研数据库^[18]。2020年1月开始,CCCD数据库转为前瞻性收集数据的模式,尽管受到“新冠肺炎”疫情的影响,2020年CCCD数据库仍然纳入了6 143例结直肠癌手术病例;由于是前瞻性录入病例资料,因此所收集数据的完整性大幅提高(超过90%),但围手术期资料的正确性以及随访信息仍然有待提高。

基于2018—2020年CCCD数据库的回顾性和前瞻性数据收集及分析,呈现了如下的问题:(1)回顾性收集数据的缺陷,显而易见;(2)围手术期资料、手术信息及并发症资料的准确性尚待进一步完善;(3)影像学、病理学数据的“标准化、格式化报告”亦亟待规范。

基于上述问题,笔者团队提出如下解决方案:(1)在全国范围内,仍然需要推广和普及AJCC癌症分期系统,包括基于影像学诊断的临床分期和手术标本病理检查的病理学分期,推广普及标准化、格式化的影像学和病理学报告,规范结直肠癌的综合评估和诊治体系;(2)推广普及标准化的腹腔镜结直肠癌手术;(3)建议全国开展结直肠癌临床诊疗的外科医师,按照CCCD数据库的字段设置,尽可能前瞻性地收集和录入信息,以规范临床诊疗行为;(4)有序开展各中心结直肠癌手术病例数据库建设,推动各中心临床诊疗规范化和数据收集规范化体系的建设;(5)随访信息是数据库的重中之重,也

是难中之难,急需各中心配备专职的“数据及随访专员”;(6)外科医生需了解国家关于患者隐私保护,合理使用临床科研数据以及采集的样本等人类遗传信息,提升数据安全的意识;(7)推动前瞻性录入的进度,并探讨和开展数据核查机制,提升数据信息的准确性;(8)探索数据库的开发和科研价值,促进研究者参与数据库建设以及临床研究的积极性。

四、展望

在结直肠外科领域要寻求新的发展和突破,不能仅仅是将注意力集中于结直肠外科手术本身,更是要完成向研究型医生、研究型学科的转变,培养开展数据收集和临床研究的理念,增强临床研究的科研意识,将高质量的数据收集和临床研究融入到日常临床实践的工作中。如此,才能从根本上提高中国结直肠外科的综合实力,有效开展基于我国结直肠疾病患者的外科相关临床研究,并获得基于我国患者人群研究结果的高级别“循证医学”证据,形成我国结直肠外科诊断治疗相关的指南,用于指导我国结直肠疾病患者的外科临床实践,这必将是我国结直肠外科发展的新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] 姚宏伟, 张忠涛. 回眸2019——聚焦中国结直肠外科的发展与研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(1): 15-19. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.003.
- [4] 池畔. 膜解剖指导下的腹腔镜全直肠系膜切除术 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(10): 1088-1091. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.10.003.
- [5] Lu JY, Xu L, Xue HD, et al. The Radical Extent of lymphadenectomy - D2 dissection versus complete mesocolic excision of Laparoscopic Right Colectomy for right-sided colon cancer (RELARC) trial: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2016, 17(1): 582. DOI: 10.1186/s13063-016-1710-9.
- [6] 郑鹏, 冯青阳, 许剑民. 中国结直肠肿瘤机器人手术开展现状与思考 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(4): 336-340. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200216-00056.
- [7] 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.
- [8] McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations[J]. Lancet, 2009,374(9695):1105-1112. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61116-8.
- [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, 2019,269(4):700-711. DOI:10.1097/SLA.0000000000002653.
- [10] Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H, et al. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision[J].Br J Surg, 2019,106(9):1120-1121. DOI:10.1002/bjs.11287.
- [11] Wasmuth HH, Faerden AE, Myklebust TÅ, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway[J].Br J Surg, 2020,107(1):121-130. DOI:10.1002/bjs.11459.
- [12] New York State Department of Health. Laparoscopic Surgery[EB/OL]. Memorandum, Series 92 - 20, 1992. New York State Department of Health: Albany. <https://www.health.ny.gov/Professionals>.
- [13] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. 直肠癌经肛全直肠系膜切除中国专家共识及临床实践指南(2019版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019,39(11):1121-1128. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.11.01.
- [14] The TaTME Guidance Group representing the ESCP (European Society of Coloproctology), in collaboration with the ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons), ACPGBI (Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland), ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), EAES (European Association of Endoscopic Surgeons), ESSO (European Society of Surgical Oncology), et al. International expert consensus guidance on indications, implementation and quality measures for transanal total mesorectal excision [J]. Colorectal Dis, 2020, 22 (7) : 749 - 755. DOI: 10.1111 / codi.15147.
- [15] 李俊, 安勇博, 吴国聪, 等. 冰冻尸体标本手术操作的经肛全直肠系膜切除术结构化培训效果分析[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(8):848-855. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.08.014.
- [16] 安勇博, 李俊, 周瑞卿, 等. 经肛全直肠系膜切除术中国医师结构化培训需求和资质认定的调查研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(5):464-469. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.013.
- [17] 安勇博, 李俊, 蒋洪朋, 等. 中国经肛全直肠系膜切除术结构化培训尸体手术训练中学员表现分析[J]. 中国实用外科杂志, 2020,40(8):943-949. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.08.10.
- [18] 姚宏伟, 李心翔, 崔龙, 等. 中国结直肠癌手术病例登记数据库 2019 年度报告: 一项全国性登记研究[J]. 中国实用外科杂志, 2020,40(1):106-110, 116. DOI:10.19538/j.cjps.issn.1005-2208.2020.01.19.

(收稿日期:2021-01-20)

(本文编辑:万晓梅)

本文引用格式

姚宏伟, 王阳, 安勇博, 等. 从临床研究和数据收集的角度看结直肠外科的发展方向[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(3):225-229. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210120-00032.

· 读者 · 作者 · 编者 ·**本刊“胃肠新视野”栏目征稿启事**

“胃肠新视野”栏目为本刊特设的视频栏目。视频内容通过“e-Surgery 伊索云®/医路有伴®平台”为我刊设置的“专区”呈现,大家可通过手机进行观看。同时,视频内容的相关文字内容(包括手术方式的介绍、新技术的创新背景、病例介绍、手术相关并发症的处理要点等)会在相应的杂志上刊登并附二维码。诚挚欢迎各位同道积极投稿,具体投稿要求如下。

1. 内容:主要为手术视频,侧重展示胃肠新技术、新术式以及术中并发症的处理等;并附相应的文字介绍(1000字左右)。

2. 视频:视频时长不超过9 min,视频附带解说,大小<350 MB,格式:MPEG、MOV、MP4、AVI或WMV。请注明解剖部位;无背景音乐,避免“花俏”转场。已发行的具有著作权的视频资料DVD不宜。

3. 本栏目的视频及文字内容请以“胃肠新视野栏目投稿”为主题,发至我刊Email:china_gisj@vip.163.com。