

内镜下全层切除术治疗新辅助治疗后近临床完全缓解局部进展期直肠癌

杜嫣嫣 周平红

复旦大学附属中山医院内镜中心, 上海 200032

Email: zhou.pinghong@zs-hospital.sh.cn

【摘要】目的 探讨内镜下全层切除术在新辅助治疗后近临床完全缓解(near-cCR)直肠癌治疗中的安全性和可行性。**方法** 患者女性, 74岁, cT3N0M0期直肠腺癌, 患者坚决拒绝行直肠癌根治术, 经院内多学科团队讨论后, 接受了新辅助放化疗(CapeOx化疗5程, 同期放疗25次)。完成新辅助治疗后1个月复查直肠指检、肠镜、盆腔增强磁共振等辅助检查, 考虑为near-cCR, 患者仍要求行保肛治疗, 遂于新辅助治疗结束后5周行直肠内镜下全层切除术(EFTR)。术后予禁食、抗感染、营养支持等对症支持治疗, 第6天开放流质饮食, 第13天出院。**结果** 病理结果: 管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变, 切缘及基底均阴性。术后1年随访期间未见局部再生或远处转移征象, 肛门功能满意。**结论** 新辅助治疗后near-cCR的直肠癌患者, 经充分评估后行EFTR安全可行。

【关键词】 直肠肿瘤, 局部进展期; 器官保留; 内镜下全层切除术; 新辅助放化疗; 近临床完全缓解

Endoscopic full-thickness resection in near clinical complete response rectal cancer after neoadjuvant therapy

Du Yanyun, Zhou Pinghong

Endoscopy Center, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Email: zhou.pinghong@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】Objective To investigate the safety and feasibility of endoscopic full-thickness resection (EFTR) in the treatment of near-clinical complete response (near-cCR) rectal cancer after neoadjuvant therapy. **Methods** A 74-year-old female patient with cT3N0M0 stage rectal adenocarcinoma who refused radical surgery for rectal cancer underwent neoadjuvant chemoradiotherapy (5 cycles of CapeOx chemotherapy and concurrent radiotherapy for 25 sessions) after multidisciplinary team discussion. One month after completing neoadjuvant treatment, reassessment including digital rectal examination, colonoscopy, and pelvic enhanced magnetic resonance imaging suggested near-cCR. Despite this, the patient requested rectal-preserving therapy. Subsequently, EFTR was performed five weeks after completion of neoadjuvant treatment. Postoperatively, supportive care including fasting, antimicrobial therapy, and nutritional support was provided. The patient started a liquid diet on the 6th day postoperatively and was discharged on the 13th day. **Results** Pathological analysis revealed tubular adenoma with low-grade epithelial dysplasia, with negative margins and negative involvement of the base. During one-year follow-up, there were no signs of local regrowth or distant metastasis, and satisfactory anal function was observed. **Conclusion** EFTR is safe and feasible in patients with near-cCR rectal cancer after neoadjuvant therapy. This approach should be considered after thorough evaluation of the patient's condition.

【Key words】 Rectal neoplasms, locally advanced; Organ preservation; Endoscopic full-thickness resection; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Near clinical complete response

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231227-00230

收稿日期 2023-12-27 本文编辑 万晓梅

引用本文: 杜嫣嫣, 周平红. 内镜下全层切除术治疗新辅助治疗后近临床完全缓解局部进展期直肠癌[J].

中华胃肠外科杂志, 2024, 27(4): 412-415. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231227-00230.



70% 的直肠癌患者在就诊时即被诊断为局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC), 即 T3~4 和 (或) N+, 同时无远处转移^[1]。目前新辅助治疗联合直肠癌根治性手术仍然是 LARC 的标准方案, 总体生存情况较为理想^[2]。但患者需面临围手术期并发症和术后直肠肛门功能严重障碍的风险^[3]。本中心收治 1 例有强烈保肛意愿的 LARC 患者, 完成新辅助治疗后评估为近临床完全缓解 (near-clinical complete response, near-cCR), 后接受直肠内镜下全层切除术 (endoscopic full-thickness resection, EFTR), 手术完整切除病灶, 术后肛门功能良好。现报道如下。

一、病例资料

患者, 女性, 74 岁, 因“脐周不适 1 个月”于 2022 年 5 月至复旦大学附属中山医院普通外科门诊就诊, 否认便血、黑便、黏液便, 否认发热、肛门疼痛、里急后重感。体格检查: 无明显贫血貌, 左锁骨上淋巴结阴性, 腹平软, 未及包块。直肠指检可触及距肛缘 2 cm 质中肿物, 菜花样, 活动度欠佳, 指套不染血。肠镜检查示直肠距肛缘 2 cm 可见一 4 cm×5 cm 肿块, 菜花状, 表面糜烂坏死。病理活检为绒毛状管状腺瘤伴高级别上皮内瘤变, 部分区域癌变。盆腔增强磁共振见直肠下段管壁局限性增厚, 约累及 2/3 肠圈, 增强后明显强化, DWI 受限, 周围脂肪模糊, 盆腔内未见肿大淋巴结及积液。PET-CT 考虑直肠恶性肿瘤, 未见远处转移征象。综合病史及辅助检查诊断为 cT3N0M0。

二、治疗过程

建议患者行直肠癌根治术, 患者坚决拒绝。经院内多学科团队与患者和家属充分讨论, 建议先行新辅助放疗。随后患者接受 CapOx 化疗 5 程, 同期放疗 25 次。完成新辅助治疗后 1 个月复查肠镜见距肛缘 2 cm 有不规则隆起, 黏膜粗糙, 中央稍凹陷, 较前次检查肿块明显缩小, 病理活检示增生性息肉。盆腔增强磁共振示直肠下段管壁稍局限性增厚, T1WI 稍低信号, T2WI 稍高信号, DWI 稍高信号, ADC 稍低信号, 增强后呈中度强化, 周围脂肪稍模糊, 盆腔内未见肿大淋巴结, 见少量积液。考虑为 near-cCR。建议患者行外科手术, 或等待观察, 或内镜下切除, 充分告知相关风险后, 患者及家属要求行内镜下切除。

遂于新辅助治疗结束后 5 周行直肠内镜下全层切除术 (endoscopic full-thickness resection, EFTR), 黄金刀标记病灶边缘, 予靛胭脂生理盐水黏膜下注射, 病灶抬举欠佳, 黏膜切开刀切开病变边缘, 海博刀沿病灶间隙逐步完整剥离, 病灶累及固有肌层, 逐步切除病灶至肠壁全层切开, 网篮回收标本, 补片填充创面局部缺损处, 金属夹+尼龙绳荷包缝合创面, 创面见少量渗血, 喷洒多聚糖止血材料, 未见活动性出血, 内镜直视下越过创面留置肛管一根。手术时间 84 min。病理结果: 管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变, 切缘及基底均阴性。术后予禁食、抗感染、营养支持等对症支持治疗, 第 6 天开放流质饮食, 第 13 天出院。术后 1 年随访期间未见局部再生或远处转移征象, 肛门功能满意。

三、讨论

根据美国国家癌症数据库的统计, 随着器官保留理念的发展, 越来越多的 II~III 期 LARC 患者不再优先考虑根治性手术, 2020 年接受器官保留策略的 LARC 患者比例已达 28.2%, 这一数字较 15 年前增加了 53%^[4]。另一方面, 随着化疗和放疗方案的进展, 新辅助治疗后的临床应答率显著升高。据统计, 新辅助治疗后 15%~27% 的患者肿瘤完全消失, 即达到病理完全缓解 (pathological complete response, pCR)^[5]。随着全程新辅助治疗 (total neoadjuvant therapy, TNT) 理念的发展和化疗方案的更新, 近期报道的 pCR 率已提高至 28%~56%^[6-9]。

根据文献报道, 30%~50% 的 LARC 患者在新辅助治疗后肿瘤可显著退缩至黏膜下层 (T1) 或固有肌层 (T2)^[7-8]。这部分患者虽不符合 pCR 的诊断标准, 但已满足经肛门局部切除的操作指征。因此有研究者提出, 可对新辅助治疗后病灶明显退缩的 near-cCR 患者实施局部切除术, 其主要依据为: 局部切除残余病灶的目的是避免毁损性手术, 符合器官保留的理念; 局部切除既可消除残余病灶, 又可获得新辅助治疗后的组织学证据, 有利于制定后续的治疗决策^[10]。目前已有一系列单臂或随机对照临床试验初步揭示了局部切除在直肠癌器官保留理念中的应用潜力^[11-13]。新辅助治疗后应答良好的 near-cCR 或临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 患者, 接受局部切除后的局部再生率、远处转移率以及长期生存率等指标并不劣于挽救性直肠癌根治术^[14-16]。与此同时, 局部切除的手术并发症发生率、住院天数等短期结局显著优于根治性手术。但目前仍缺乏高质量临床研究来系统性探讨 near-cCR 患者的后续治疗和管理策略。

目前, 主流的经肛门局部切除术式包括经肛门内镜下显微手术 (transanal endoscopic microsurgery, TEM)、经肛门外科手术 (transanal minimally invasive surgery, TAMIS) 等。但 TEM 手术需要扩肛后放入直径 4 cm 的直肠镜和专用器械平台来建立操作空间, 且难以处理距肛缘过近 (如邻近齿状线) 或过远 (>12 cm) 的直肠病灶。TAMIS 发展自单切口腹腔镜手术技术, 使用经肛单孔多通道穿刺器、常规腹腔镜设备和器械, 应用场景较 TEM 更灵活和经济^[17]。但无论是 TEM 还是 TAMIS, 术后较为普遍的肛门疼痛、切口裂开等并发症仍难以忽视^[14-15]。事实上, 由于经肛门局部切除术对肛门功能和生活质量的负面影响, 其在 T1~2 期直肠癌中的应用率已在 15 年间下降了近 5%^[4]。

除外科经肛手术操作外, 内镜切除术也在逐渐兴起。新辅助治疗后 75% 的 ncCR 患者残余肿瘤局限于黏膜层或黏膜下层, 符合内镜下黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection, EMR) 和内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 的操作指征^[18]。据报道, 对表现为腺瘤的残余病灶实施 ESD, R₀ 切除率 75%, 预后与根治性手术类似^[18]。但新辅助治疗后存在岛状残留和周边扩散现象, 微

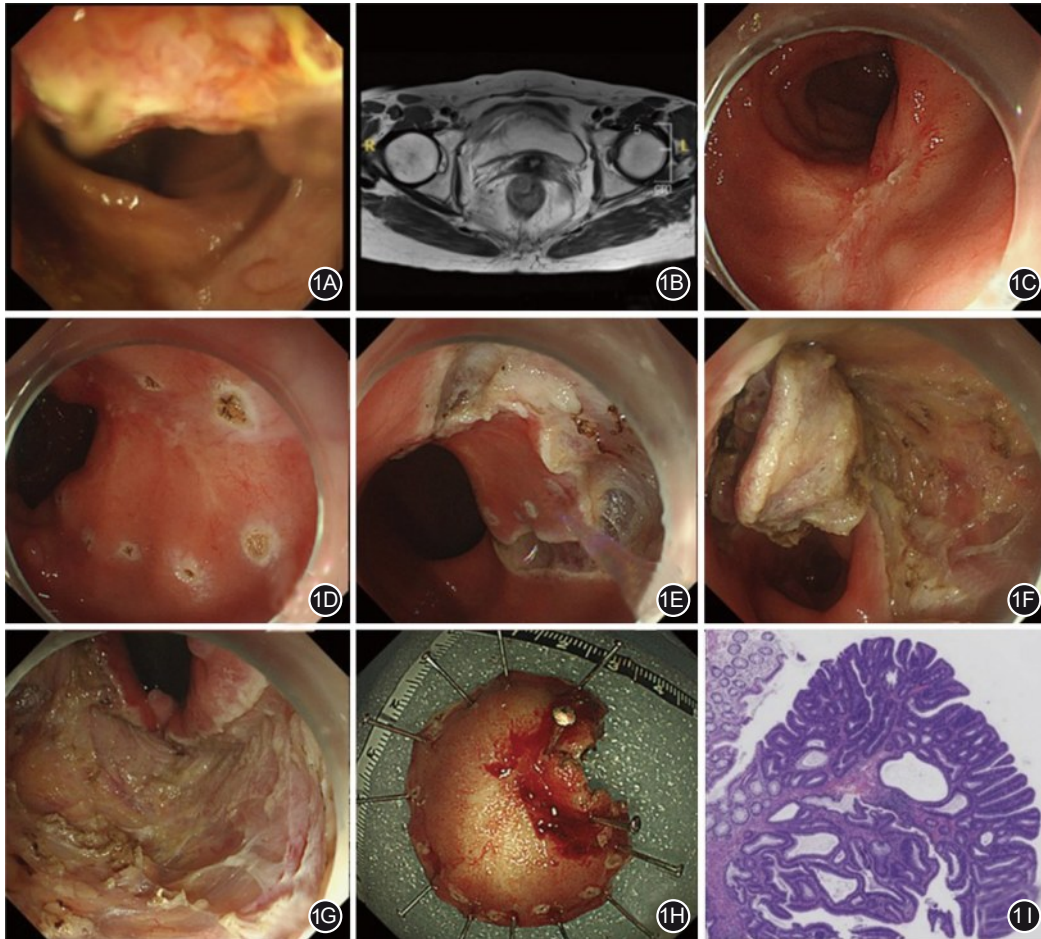


图1 本例cT3N0M0的直肠癌患者新辅助治疗后被评估为近临床完全缓解并接受内镜下全层切除术(EFTR)肠镜和病理图片 1A.初次就诊时肠镜见距肛缘2 cm菜花样病灶;1B.核磁共振成像见直肠下段管壁增厚,累及2/3圈;1C.患者接受CapOx 5个疗程联合同期新辅助放疗结束5周后,复查肠镜示距肛缘2 cm见不规则隆起,黏膜粗糙,中央稍凹陷;1D.行EFTR术,首先标记病灶边缘;1E.沿标记点环周切开肠壁全层;1F.剥离病灶;1G.完全切除病灶后的创面;1H.切除的病变组织;1I.组织病理示残留黏膜内低级别腺瘤

小肿瘤残余灶可能深达固有肌层,EMR和ESD有遗漏潜在复发灶的风险^[19]。另一方面,放疗后直肠黏膜局部显著纤维化,黏膜下注射后病灶抬举性不完全,增大了EMR和ESD的操作难度,以及穿孔和出血等并发症的发生风险^[18]。因此,常规内镜下切除术在直肠癌器官保留策略中的实际应用价值有限。在本病例中,术者首先借助软镜的观察优势,利用色素内镜和内镜超声技术仔细观察了放化疗后的黏膜特征,对病灶边界进行准确勾画并用内镜下氩离子凝固术进行标记。在此基础上对直肠残留病灶进行EFTR,切除深度达到固有肌层深部,目的是尽量去除潜在的微小肿瘤残留灶。

综上所述,对新辅助治疗后达near-cCR的直肠癌患者进行EFTR术具有较高的可行性和安全性,既可消除潜在的肿瘤残余,又能获得确切的组织学证据,验证near-cCR的实际退缩情况。初步应用显示短期结果安全可靠,但长期肿瘤学疗效仍需要进一步评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢复旦大学附属中山医院结直肠外科许剑民教授提供病例

作者贡献声明 杜嫣斌进行了资料收集和文章撰写;周平红进行了本文设计和修改

参 考 文 献

- [1] Liu Z, Zhang XY, Shi Y, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017,23(23):7253-7262. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1038.
- [2] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(10): 1139-1167. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0051.
- [3] Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage ii or iii rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(13): 1346-1355. DOI: 10.1001/jama.2015.10529.

- [4] Loria A, Tejani MA, Temple LK, et al. Practice patterns for organ preservation in us patients with rectal cancer, 2006-2020[J]. *JAMA Oncol*, 2023:e234845. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4845.
- [5] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9):835-844. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- [6] 王雅琪, 申丽君, 万觉锋, 等. 短程放疗联合 CAPOX 和 PD-1 单抗用于局部进展期直肠癌全程新辅助治疗的前瞻性多中心随机二期临床研究 (TORCH)——单中心初步结果分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(5): 448-458. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230107-00010.
- [7] Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 702-715. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
- [8] Serra-Aracil X, Pericay C, Badia-Closa J, et al. Short-term outcomes of chemoradiotherapy and local excision versus total mesorectal excision in T2-T3ab,N0,M0 rectal cancer: a multicentre randomised, controlled, phase III trial (the TAU-TEM study) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(1): 78-90. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.09.160.
- [9] El Sissy C, Kirilovsky A, Lagorce Pagès C, et al. International validation of the immunoscore biopsy in patients with rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1):70-80. DOI: 10.1200/JCO.23.00586.
- [10] Park IJ, You YN, Skibber JM, et al. Comparative analysis of lymph node metastases in patients with ypT0-2 rectal cancers after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(2): 135-141. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318278ff8a.
- [11] Wang L, Zhang XY, Zhao YM, et al. Intentional watch and wait or organ preservation surgery following neoadjuvant chemoradiotherapy plus consolidation capecitabine for mri-defined low-risk rectal cancer: findings from a prospective phase 2 trial (PKUCH-R01 Trial, NCT02860234) [J]. *Ann Surg*, 2023, 277(4):647-654. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005507.
- [12] 王林, 李士杰, 张晓燕, 等. 中低位直肠癌新辅助治疗后临床完全缓解或近临床完全缓解的长期预后分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(11):1240-1248. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.11.008.
- [13] Zwager LW, Bastiaansen B, van der Spek BW, et al. Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry[J]. *Endoscopy*, 2022, 54(5): 475-485. DOI: 10.1055/a-1637-9051.
- [14] 中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组, 中国医师协会外科医师分会中国医师协会肛肠医师分会, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 直肠癌新辅助治疗后等待观察策略专家共识(2020 版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(1):1-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.001.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Van den Eynde F, Jaekers J, Fieuws S, et al. TAMIS is a valuable alternative to TEM for resection of intraluminal rectal tumors[J]. *Tech Coloproctol*, 2019, 23(2): 161-166. DOI: 10.1007/s10151-019-01954-7.
- [18] Leung G, Nishimura M, Hingorani N, et al. Technical feasibility of salvage endoscopic submucosal dissection after chemoradiation for locally advanced rectal adenocarcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2022, 96(2):359-367. DOI: 10.1016/j.gie.2022.02.014.
- [19] 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.