

指南(共识)解读

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.05.04

美国结直肠外科医师协会《慢性放射性直肠炎
临床实践指南》第 1 版解读

王治杰,刘 骞

【摘要】 慢性放射性直肠炎是盆腔恶性肿瘤行放射治疗的常见并发症,对其进行规范诊治对改善病人生活质量至关重要。2018 年,美国结直肠外科医师协会发布了第 1 版《慢性放射性直肠炎临床实践指南》,其内容涵盖了慢性放射性直肠炎的预防、诊断及治疗策略,重点论述了现有的常见治疗手段,并对其进行分级推荐,为临床医生规范诊治慢性放射性直肠炎提供了依据。但其对 CRP 诊疗方法的应用流程和剂量等描述不够具体,尚需高质量的临床研究来得出结论,以更好的指导临床。

【关键词】 美国结直肠外科医师协会;放射治疗;慢性放射性直肠炎

中图分类号:R6 文献标志码:A

Interpretation of the first edition of The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis

WANG Zhi-Jie, LIU Qian. Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center & National Clinical Research Center for Cancer & Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: LIU Qian, E-mail: fcwpumch@163.com

Abstract Chronic radiation proctitis (CRP) is a common complication of radiotherapy for patients with pelvic malignancies. Standardization in the diagnosis and treatment of CRP is extremely important to improve the quality of patients' life. The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) published the first international clinical practice guidelines of CRP in 2018. It covered the prevention, diagnosis and therapy of CRP, mainly summarized the existing

common treatment modalities and gave the classification of recommendation grade, which provided guidelines for clinicians to make standard diagnosis and treatment of CRP. However, the description of the application process and dosage of CRP diagnosis and treatment method is not specific enough, and high-quality clinical research is needed to draw conclusions to better guide clinical practice.

Keywords The American Society of Colon and Rectal Surgeons; radiotherapy; chronic radiation proctitis

随着放疗技术不断发展,放疗在盆腔恶性肿瘤治疗中占有越来越重要的地位,并使肿瘤病人的临床预后得以不断改善。与此同时,慢性放射性直肠炎(chronic radiation proctitis, CRP)则逐渐成为临床医师不可忽视的难题,其发生率高达 10%~30%,且病程反复,迁延不愈,严重影响病人的生活质量^[1]。临床医生对 CRP 的治疗进行了广泛地尝试,已有报道的治疗方法多达数十种,但大都缺乏高级别循证医学证据支持,不规范、不合理应用成为临床常见问题。为便于临床实践中合理选取安全有效的手段治疗 CRP,美国结直肠外科医师协会于 2018 年制定了《慢性放射性直肠炎临床实践指南》(以下简称指南),是国际上第一部关于 CRP 的临床实践指南^[2]。该指南系统回顾了 2018 年前文献中存在的循证医学证据,并依据 GRADE 系统(Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation system, GRADE system)标准对现有的诊疗策略进行推荐等级分级,但该指南未深入探讨各治疗手段的适应证及禁忌证,亦未制定 CRP 的详细诊疗流程,仍需要进一步探索和完善。本文从以下几个方面对该指南的重点进行解读。

1 CRP 的诊断及评估

指南推荐在治疗前详细了解病人既往恶性肿瘤病史及放疗方案,进行体格检查排除恶性肿瘤复发,重点了解直肠出血的程度及病程持续时间(推荐等级,1C)。

盆腔恶性肿瘤病史及放射治疗过程非常重要,是诊断 CRP 的必备条件。CRP 的主要临床表现包括直肠出血、疼痛、分泌物增多,以及排便急迫,排便次数增加,里急后重

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(No.2017-12M-1-006);中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金(No.LC2017L03);国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项(No.2019YFC1315705)

作者单位:国家癌症中心 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科,北京 100021

通信作者:刘骞, E-mail: fcwpumch@163.com

等。1987年,Herrmann等^[3]提出的RTOG/EORTC评分标准,依据病人的临床症状进行严重程度分级,目前已成为公认的放射反应评分标准。直肠出血是最主要和最严重的症状,常可因长期反复出血致病人重度贫血而需要反复输血治疗。Seow-Choen等^[4]报道8例CRP病人,在治疗中均输入红细胞,中位输入量为2 U,病人最多输血量32 U,因而直肠出血是CRP病人诊疗的重点。同时,由于盆腔恶性肿瘤复发可能会有与CRP相似的临床表现,在诊断CRP前除外恶性肿瘤复发至关重要,以免延误病人病情,造成误诊误治。基本手段包括行直肠指检、妇科双合诊等体格检查,还应行结肠镜、盆腔CT、MRI检查。结肠镜检查是诊断CRP的首要辅助检查,不仅可以协助除外肠道恶性肿瘤复发,还可以在直视下了解直肠黏膜受损情况,评估病变范围及程度。CRP肠镜下主要表现包括黏膜糜烂、溃疡、出血,甚至穿孔,目前临床已有多个内镜评分系统,广泛应用的包括维也纳直肠镜评分、Zinicola内镜评分、Sherman分级标准等,在临床实践中显示出与CRP病情严重程度有较好的一致性。

2 CRP的预防策略

手术悬吊肠管、组织扩张器植入、口服谷氨酰胺、短链脂肪酸灌肠等不常规推荐用于预防CRP。

各种手术操作及药物保护策略曾被广泛探索性地用于减少放射治疗对直肠的损害,但均收效甚微,其对于CRP的预防尚缺乏充分的证据支持,因而指南不常规推荐这些技术用于预防CRP。鉴于目前尚无安全有效的手段用于预防CRP的发生,治疗前仔细评估病人的一般情况、合并疾病及生活方式,了解病人发生CRP的高危因素,并合理制定放疗方案及剂量,成为预防CRP的关键。近年来,精准放疗技术不断进步,三维适形技术、调强放疗技术和图像引导放疗技术等的发展增加了靶区的精确性,减少了正常组织受照射剂量,CRP的发生率已较前下降,继续发展放疗技术,进一步实现精准放疗,在当前仍是预防CRP发生最可靠的策略^[5-6]。

3 CRP的治疗策略

3.1 福尔马林治疗CRP病人出血症状(推荐等级,1B) 自1986年Rubinstein等^[7]第1次报道用福尔马林治疗放射性直肠炎致反复出血以来,有关福尔马林治疗CRP开展了大量研究并被广泛用于临床实践^[4,7-8]。在关于CRP治疗策略文献检索中,研究福尔马林的文献数量最多,但大都是单中心、小样本、非双盲的临床研究^[4,7-8],目前仍缺乏高质量、大样本、多中心随机对照研究为福尔马林治疗CRP提供循证医学证据支持。福尔马林通过使蛋白质凝固,在直肠黏膜新生血管中产生血栓,进而产生止血作用,作用表浅,不超过黏膜层,因而相对安全。临床实践中每周1次为1个疗程,在现有文献报道中,50.0%~87.5%的病人仅1个疗程即可获得良好疗效,疗效不理想者可增加疗程数量,总

体有效率可达90%以上^[4,7-8]。虽然福尔马林治疗CRP效果比较理想,但指南也指出其具有导致肛门疼痛、大便失禁、结肠炎、瘻管形成的潜在风险,因而在临床实践中需谨慎、规范地进行操作。然而指南并未对具体操作进行规范,各地区各中心也往往无统一的操作标准,常见手段包括福尔马林保留灌肠、纱块浸润、局部灌注等。有文献报道采用结肠镜直视下,以导尿管球囊充气扩张肠道并阻断直肠近端,避免福尔马林流入近端肠道,直视下将福尔马林液浸泡至病变黏膜,2 min后待肠黏膜颜色变白或渗血停止,迅速清除残余福尔马林液^[9],此方法在直视下操作,避免对病变以外黏膜造成损伤,安全性相对较高,适合在有条件的中心推广。

3.2 硫糖铝保留灌肠治疗CRP病人出血症状(推荐等级,1C) 硫糖铝最初被用于治疗胃十二指肠溃疡,显示出较好的临床疗效,后逐渐被尝试用于治疗溃疡性结肠炎等肠道炎性疾病。1991年Kochhar等^[10]首次通过前瞻性、随机对照试验探索了用硫糖铝保留灌肠治疗CRP,在连续治疗8周后,94%的病人症状得到有效改善。此后又有多项研究对硫糖铝保留灌肠治疗CRP的疗效加以验证,88%~100%的病人在接受了4~16周的治疗后出血症状得到控制^[11-12]。硫糖铝可在黏膜溃疡表面形成保护膜,同时刺激局部前列腺素合成和释放,改善溃疡局部血供,促进溃疡愈合,其无福尔马林对肠黏膜的强烈刺激,因而安全性更高,但起效慢,需较长的治疗周期才能获得较好疗效。

3.3 短链脂肪酸保留灌肠、美沙拉嗪、甲硝唑、臭氧等暂不推荐用于治疗CRP 短链脂肪酸可协助调节肠道黏膜,提供黏膜超过一半的能量需要,在治疗急性放射性直肠炎中显示出较好的疗效。但指南指出,目前尚缺乏确凿的证据支持短链脂肪酸治疗CRP,且其起效缓慢,治疗需要时间长,治疗停止后复发风险高,因而不推荐用于治疗CRP。部分抗炎类药物、抗生素如美沙拉嗪、甲硝唑等以及臭氧也被尝试用于治疗CRP,但目前其安全性及有效性尚未被充分评估,缺乏强有力的证据支持,因而同样不推荐用于治疗CRP。

3.4 内镜下氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)治疗CRP出血症状安全有效(推荐等级,1B) 自Kenneth等于1987年首次报道用氩离子凝固术治疗放射性直肠炎的出血症状以来,目前Pubmed能检索到相关英文文献已达40余篇,79%~100%的病人获得了良好疗效^[13-16]。指南未具体推荐APC治疗的具体操作方法及相关参数设置,大多数中心设置输出功率40~60 W,氩气流量1.0~2.0 L/min,非接触电凝止血1~2 s/次。未获得理想疗效者可重复操作,间隔时间4周,中位次数2次(范围1~5次),可有效控制CRP病人出血症状。常见并发症包括直肠疼痛、黏液分泌及直肠溃疡,但指南指出这些并发症通常具有自限性,无需临床干预。其他少见并发症包括直肠阴道瘘、直肠狭窄等,发生率在3%左右。尽管APC治疗CRP通常安全有效,但目前其治疗适应证及禁忌证仍比较模糊,最近的一

篇研究指出直肠溃疡面积 $>1\text{ cm}^2$,行APC治疗发生严重并发症的可能性明显增高($P=0.035$),继续探索完善采用APC治疗的指征对合理、安全、有效地使用这一治疗策略至关重要^[17]。同时,由于APC操作需要相关专业设备才能完成,操作相对复杂,目前临床实践中多在出血症状较重、病人常规药物治疗疗效不满意时选用。

3.5 高压氧舱治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)改善CRP出血症状(推荐等级,1B) HBOT用于治疗各种不愈切口由来已久,其机制在于提高血氧含量,改善创面组织缺血缺氧及微循环障碍,加速愈合,促进修复。HBOT治疗CRP较其他各种药物及内镜手段具有更高的安全性,耐受性好,不良反应发生率极低。其对控制CRP出血症状不如福尔马林、APC等直接有效,显效更慢,治疗反应率通常也较以上各种策略更低,但对改善病人直肠疼痛、大便失禁、里急后重等症状更具有优势。尽管HOPT治疗CRP获益明显,但指南也指出其需要专业设备,治疗费用高昂,显效需要治疗次数多,不利于在临床实践中广泛开展。

3.6 内镜下双极电凝、射频消融、掺钕钇铝石榴石激光(Nd-YAG laser)、冷冻治疗目前不推荐用于治疗CRP 除以上常见策略用于治疗CRP以外,众多现存的其他技术手段也被尝试用于治疗CRP,但在目前有限的临床研究中并未显示这些方法较传统治疗手段有更好的疗效,且并发症发生率明显高于既往传统治疗策略,因此指南暂不推荐其用于治疗CRP。

综上所述,作为第1部CRP诊疗指南,美国结直肠外科医师协会CRP指南严格按照循证医学证据等级,对现有诊疗方法作了分级推荐,有利于规范CRP的诊疗。但其对CRP诊疗方法的应用流程和剂量等描述不够具体,这些问题尚需高质量的临床研究来得出结论,以更好的指导临床。

参 考 文 献

- [1] Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH, et al. Is there more than one late radiation proctitis syndrome?[J]. *Radiother Oncol*, 1999, 51(1): 43-53.
- [2] Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(10): 1135-1140.
- [3] Herrmann T, Knorr A, Dörner K. The RTOG/EORTC classification criteria for early and late radiation reactions[J]. *Radiobiol Radiother (Berl)*, 1987, 28(4): 519-528.
- [4] Seow-Choen F, Goh HS, Eu KW, et al. A simple and effective treatment for hemorrhagic radiation proctitis using formalin[J]. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36(2): 135-138.
- [5] Nelamangala R, amakrishnaiah VP and Krishnamachari S. Chronic haemorrhagic radiation proctitis: A review[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2016, 8(7): 483-491.
- [6] Joh DY, Chen LN, Porter G, et al. Proctitis following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 277.
- [7] Rubinstein E, Ibsen T, Rasmussen RB, et al. Formalin treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1986, 81(1): 44-45.
- [8] Haas EM, Bailey HR, Farragher I. Application of 10 Percent formalin for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(2): 213-217.
- [9] 郭学峰, 马腾辉, 王磊. 福尔马林液与复方灌肠剂治疗出血性放射性直肠炎的随机对照研究[J]. *临床医学工程*, 2012, 19(9): 1477-1478.
- [10] Kochhar R, Patel F, Dhar A, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate[J]. *Dig Dis Sci*, 1991, 36(1): 103-107.
- [11] Kochhar R, Sriram PV, Sharma SC, et al. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension[J]. *Dig Dis Sci*, 1999, 44(5): 973-978.
- [12] Manojlovic N, Babic D. Radiation-induced rectal ulcer--prognostic factors and medical treatment[J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(56): 447-450.
- [13] Siow SL, Mahendran HA, Seo CJ. Complication and remission rates after endoscopic argon plasma coagulation in the treatment of hemorrhagic radiation proctitis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(1): 131-134.
- [14] Chrusciewska-Kiliszek MR, Rupinski M, et al. The protective role of antiplatelet treatment against ulcer formation due to argon plasma coagulation in patients treated for chronic radiation proctitis[J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(4): 293-297.
- [15] Sato Y, Takayama T, Sagawa T, et al. Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: the optimal settings for application and long-term outcome[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(3): 543-549.
- [16] Buchi KN, Dixon JA. Argon laser treatment of hemorrhagic radiation proctitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 1987, 33(1): 27-30.
- [17] Zhong QH, Liu ZZ, Yuan ZX, et al. Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hemorrhagic chronic radiation proctitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(13): 1618-1627.

(2020-03-20收稿)