

直肠癌新辅助放化疗后局部切除预后与并发症的研究

李昀昊¹ 邱小原² 林国乐¹ 周皎琳¹ 肖毅¹ 邱辉忠¹

¹中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院基本外科 100730; ²中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院外科 100730

李昀昊和邱小原对本文有同等贡献

通信作者: 林国乐, Email: linguole@126.com



扫码阅读电子版

【摘要】 目的 探讨直肠癌新辅助放化疗后局部切除患者的预后与术后并发症的发生情况。**方法** 采用描述性病例系列研究方法。病例纳入标准: (1) 接受新辅助放化疗后采用经肛门内镜显微手术(TEM)局部切除; (2) 新辅助放化疗后肿瘤退缩明显[MR检查肿瘤退缩分级(mrTRG)为1、2级]; (3) 美国麻醉医师协会分级为I~III级。排除标准: (1) 合并多原发结直肠癌; (2) 既往5年内罹患其他恶性肿瘤者; (3) 合并消化道梗阻、穿孔、出血等具有急诊手术指征者。根据上述标准, 回顾性收集2010年1月至2019年8月期间于北京协和医院接受新辅助放化疗和局部切除的直肠癌患者的临床病理及随访资料。观察指标包括患者无病生存期(DFS)、术后短期并发症及术后1年随访时肛门控气、控粪功能与生活质量(EORTC QLQ-CR29量表评估, 症状性维度评分越高表示生活质量越差)。**结果** 本研究共纳入40例直肠癌患者, 其中男性27例, 女性13例, 年龄为(66.7±12.3)岁。肿瘤位于前壁16例, 侧壁和后壁各12例。新辅助治疗前肿瘤下缘距肛缘距离为(4.3±1.2) cm, 新辅助治疗后为(5.1±0.9) cm。根据mrTRG退缩分级, mrTRG1级31例, 2级9例。所有患者均完成TEM局部切除手术。术后1个月内共19例(47.5%)出现手术相关并发症, Clavien-Dindo I级并发症14例, II级3例, III级2例, 均经对症治疗后痊愈。术后1年发生重度低位前切除综合征(LARS)2例, 其余均未发现严重的肛门功能障碍。EORTC QLQ-CR29生活质量评分显示, TEM术后1年除味觉($Z=-1.968, P=0.049$)、焦虑($Z=-3.624, P<0.001$)、皮肤疼痛($Z=-2.420, P=0.023$)劣于新辅助治疗前, 其余评估结果在手术前后差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术后病理提示, 肿瘤完全退缩17例, 中度缓解13例, 轻度缓解10例。随访(49.1±29.6)个月, 术后局部复发3例, 远处转移4例(肝转移3例, 肺转移后肝转移1例), 无死亡病例, 5年DFS为84.3%。**结论** 直肠癌患者新辅助放化疗后行TEM局部切除, 可作为精确判断临床完全缓解(cCR)的重要手段, 对cCR或近cCR患者有较高的治疗价值, 同时对患者肛门功能及生活质量影响较小。但新辅助放化疗后TEM局部切除并发症发生率较高, 且有复发转移的风险, 仍需严格掌握手术适应证。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助放化疗; 局部切除; 生活质量; 肛门功能

基金项目: 北京市科技重大专项基金(D171100002617003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201204-00644

Prognosis and complications of local excision for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy

Li Yunhao¹, Qiu Xiaoyuan², Lin Guole¹, Zhou Jiaolin¹, Xiao Yi¹, Qiu Huizhong¹

¹Department of General Surgery, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Department of Surgery, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Li Yunhao and Qiu Xiaoyuan contributed equally to the article

Corresponding author: Lin Guole, Email: linguole@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the prognosis and postoperative complications of local excision for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT). **Methods** A descriptive case

series study was carried out. Patient inclusion criteria: (1) patients who underwent local excision by transanal endoscopic microsurgery (TEM) after nCRT; (2) magnetic resonance evaluated tumor regression grade (mrTRG) as 1, 2 after nCRT; (3) American Society of Anesthesiologists class I to III. Patient exclusion criteria: (1) with multiple primary colorectal cancers; (2) with other malignant tumors within five years; (3) with emergency surgery indications like digestive tract obstruction, perforation or bleeding. Clinicopathological and follow-up data of rectal cancer patients with obvious tumor regression after nCRT who underwent local excision in Peking Union Medical College Hospital from January 2010 to August 2019 were retrospectively collected. Outcome measures included disease-free survival (DFS), short-term postoperative complications, and at postoperative 1-year during follow up, gas continence, fecal continence, and quality of life (using the EORTC QLQ-CR29 scale, higher score indicated worse quality of life) at postoperative 1-year. **Results** A total of 40 patients were included in this study. There were 27 males and 13 females with an average age of (66.7 ± 12.3) years. Preoperative rectal ultrasound and other imaging examinations indicated that the tumor was located in the anterior wall in 16 cases, the lateral wall in 12 cases, and the posterior wall in 12 cases. The distance between the lower margin of the tumor and the anal verge was (4.3 ± 1.2) cm before nCRT and (5.1 ± 0.9) cm after nCRT. According to mrTRG, 31 cases were assessed as mrTRG 1 and 9 cases as mrTRG 2. All the patients received local extended excision of rectal cancer using TEM platform. A total of 19 cases (47.5%) suffered from complications within one month postoperatively. Clavien-Dindo grade I complications happened in 14 cases, grade II in 3 patients, and grade III in 2 cases, who all were healed by conservative treatment. Except that 2 patient presented severe low anterior resection syndrome (LARS) at 1 year postoperatively, no severe anal dysfunction was found in this cohort patients. EORTC QLQ-CR29 scale results for quality of life showed that at 1 year after TEM excision, except taste ($Z = -1.968$, $P = 0.049$), anxiety ($Z = -3.624$, $P < 0.001$) and skin irritation ($Z = -2.420$, $P = 0.023$) were worse than the situation before neoadjuvant therapy, there were no statistically significant differences in other assessment results between pre-operation and post-operation (all $P > 0.05$). Postoperative pathological results indicated complete tumor regression (pTRG0) in 17 cases, moderate remission (pTRG1) in 13, and mild remission (pTRG2) in 10. During the follow-up of (49.1 ± 29.6) months, 3 patients had local recurrence and 4 had distant metastasis (3 patients with liver metastasis and 1 patient with lung metastasis followed by liver metastasis). No death was found and the 5-year disease-free survival (DFS) was 84.3%. **Conclusions** Local excision through TEM following nCRT not only can be adopted as an important means to accurately determine complete clinical remission (cCR), but also has high therapeutic value for rectal cancer patients presenting cCR or near cCR, with little impact on defecatory function and quality of life. However, the morbidity of complication of TEM excision after nCRT is relatively high and there is a risk of recurrence and metastasis. Therefore, it is still necessary to strictly select the indications of local excision.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Local excision; Quality of life; Postoperative complication

Fund program: Beijing Major Science and Technology Projects (D17110700260000)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201204-00644

随着内镜微创手术技术的发展与推广,早期直肠癌行局部切除的临床疗效已经得到广泛的认可。中低位局部进展期直肠癌由于具有较高的局部复发率及区域淋巴结转移率,遵循全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)原则进行根治性手术长期以来被认为是直肠癌治疗的“金标准”^[1]。然而,根治术对直肠及其周围器官造成的损伤使得患者术后肛门功能与生活质量显著下降。新辅助放

化疗策略的开展,使得局部进展期直肠癌可以达到明显降期,肿瘤显著退缩,甚至达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的效果。对于这部分患者是否有必要进行根治性手术一直是结直肠外科学界热议的话题^[2-4]。近年来,亦有学者提出,对于此类患者采用“等待观察(wait and wait, W&W)”策略也是安全可行的。然而,由于各临床中心影像学、病理学检查水平、患者依从性及随访

制度等方面的差异,目前对于 cCR 的诊断标准尚无一致意见。经肛门内镜显微手术(transanal endoscopic surgery, TEM)等经肛门局部切除手段可以全层、精确地切除病灶,相较于根治性手术创伤较小,肛门括约肌功能得以完整保留,同时可以对新辅助治疗后原发肿瘤病灶进行精确分期,有助于预测淋巴结转移风险,减少 W&W 后局部复发率^[5]。本研究回顾性总结北京协和医院近 10 年收治的新辅助放化疗后行 TEM 局部切除的直肠癌患者的预后、术后并发症、肛门功能和生活质量等临床资料,旨在探究局部切除在此类患者中的应用价值。

资料与方法

一、研究对象

采用描述性病例系列研究方法。纳入标准:(1)在北京协和医院完成全程放化疗治疗,新辅助放化疗后肿瘤显著退缩;(2)局部切除采用了 TEM。(3)美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I~III 级。排除标准:(1)合并多原发结直肠癌;(2)既往 5 年内罹患其他恶性肿瘤者;(3)合并消化道梗阻、穿孔、出血等具有急诊手术指征者。

根据以上标准,回顾性收集 2010 年 1 月至 2019 年 8 月间于北京协和医院进行全程、规范化的新辅助放化疗的 40 例直肠癌患者的临床资料,本研究纳入患者均为肿瘤退缩显著,保肛意愿强烈,或存在较为严重的心、脑等基础疾病,经多学科诊疗(multi-disciplinary team, MDT)模式评估后无法耐受根治性切除术。全部患者中男性 27 例(67.5%),女性 13 例(32.5%),年龄(66.7±12.3)岁,其他人口学特征、肿瘤学特征等资料见表 1。本研究的开展获得医院伦理委员会审批(审批号:SK1237)。

二、新辅助化疗方案

患者术前接受总剂量 50 Gy/25 次的盆腔放疗,共计 5 周。为增加新辅助治疗效果,采用卡培他滨单药(CAP 方案)或奥沙利铂联合卡培他滨的双药联合化疗(CapeOX 方案)。用药或放疗期间不良反应经由门诊医师对症处理。所有患者新辅助放化疗 6~8 周后进行直肠 MRI 和腹部增强 CT 检查,确定肿瘤退缩明显且无淋巴结及远处转移。

三、观察指标及其标准

1. 肿瘤退缩:标准参考 MRI 检查肿瘤退缩分级

表 1 本组 40 例直肠癌新辅助治疗患者术前的临床资料

临床特征	数据
性别[例(%)]	
男	27(67.5)
女	13(32.5)
年龄[例(%)]	
<60 岁	14(35.0)
≥60 岁	26(65.0)
肿瘤位置[例(%)]	
前壁	16(40.0)
侧壁	12(30.0)
后壁	12(30.0)
新辅助治疗方案[例(%)]	
CapeOX(奥沙利铂+卡培他滨)	9(22.5)
卡培他滨单药化疗	30(75.0)
单纯放疗	1(2.5)
新辅助治疗前 cT 分期[例(%)]	
T ₁	1(2.5)
T ₂	20(50.0)
T ₃	19(47.5)
新辅助治疗前 cN 分期[例(%)]	
N ₀	20(50.0)
N ₁	16(40.0)
N ₂	4(10.0)
新辅助治疗后 ycT 分期[例(%)]	
T ₀	18(45.0)
T ₁	12(30.0)
T ₂	10(25.0)
新辅助治疗后 ycN 分期[例(%)]	
N ₀	34(85.0)
N ₊	6(15.0)
肿瘤下缘距肛缘距离(cm, $\bar{x} \pm s$)	
新辅助治疗前	4.3±1.2
新辅助治疗后	5.1±0.9

注:肿瘤分期依据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)直肠癌肿瘤分期

(MRI-tumor regression grade, mrTRG):mrTRG1,肿瘤组织完全退缩,各层存在少量纤维组织;mrTRG2,肿瘤大部分被大块纤维组织所代替;mrTRG3,部分肿瘤为纤维所代替(约 50%);mrTRG4,仅少部分肿瘤为纤维组织所代替;mrTRG5,肿瘤完全无退缩^[6]。

2. 术后病理:切除标本由术者肉眼检查切缘完整性后,送至病理科行石蜡切片检查,判断肿瘤瘢痕侵犯深度、有无肿瘤残留、脉管侵犯等。采用美国病理学会(College of American Pathologists, CAP)制定的病理学肿瘤退缩程度(pathological tumor regression grade, pTRG)对新辅助治疗疗效进行分级:pTRG0,完全退缩;pTRG1,中度缓解,表现为单个散在或成团残余肿瘤细胞;pTRG2,轻度缓解,残

余肿瘤细胞超过纤维化组织;pTRG3,无明显缓解^[7]。

3. 无病生存期(disease-free survival, DFS):定义为接受新辅助放化疗至局部切除后复发或远处转移情况及时间。

4. 术后并发症:以 Clavien-Dindo 并发症分级标准统计患者术后短期(术后 1 个月内)并发症^[8]。I 级:不需要药物治疗或手术、内镜或放射治疗的任何偏离术后正常过程的情况;仅包括使用止吐药、退热剂、止痛药、利尿剂、理疗。包括在床旁开放的伤口感染;II 级:需要使用除 I 级并发症以外的药物进行药物治疗。还包括输血和全静脉营养等级;III a 级:需要外科、内镜、或放射治疗干预(不需要全身麻醉);III b 级:需要外科、内镜、或放射治疗干预(需要全身麻醉);IV 级:危及生命的并发症需要重症监护管理,单一或多器官衰竭;V 级:重症监护管理或患者死亡。

5. 生活质量评分:采用欧洲癌症研究与治疗组织制定的针对直肠癌患者的生存质量问卷(European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire - colorectal cancer 29, EORTC QLQ-CR29)评估患者新辅助治疗前与术后 1 年随访时的生活质量^[9]。EORTC QLQ-CR29 量表由 3 个功能性维度(焦虑、身体形象和性功能)和 13 个症状性维度组成,问卷中的得分均转化为 0~100 的分数,功能性维度得分高者代表功能水平高,生活质量高,反之症状性维度得分高则代表症状严重,生活质量差。

6. 肛门功能评分:采用低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)量表评估患者肛门功能改变情况^[10]。LARS 量表主要包括 5 个项目:排气失禁、便急、便频、密集排粪、稀粪失禁,每个问题设置 3 个选项,每个选项由 0 分至 16 分不等,最后得分由每个问题得分之和计算。临床医师可根据总分将 LARS 患者分为无 LARS(0~20 分)、轻度 LARS(21~29 分)和重度 LARS(30~42 分)3 个等级。

四、随访方法

根据美国 NCCN 直肠癌诊疗指南,患者于术后 2 年内,每 3~6 个月行 1 次内镜检查,此后检查频率降低至每 6 个月 1 次,共 5 年^[5]。术后 2 年内每 3~6 个月,2~5 年内每 6 个月行 1 次全面的体格检查及血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)测定。影像学

检查(如直肠 MRI 或腹部超声)应于术后 5 年内每 6~12 个月复查。随访截止日期为 2020 年 9 月 13 日。

五、统计学方法

统计分析均采用 SPSS25.0 (SPSS Inc., IL, USA)。正态分布的连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$,非正态分布连续变量表示为 $M(P_{25}, P_{75})$,分类变量表示为例(%)。对于正态分布的计量资料,采用配对 t 检验进行比较。对于非正态分布计量资料及配对等级资料,采用 Wilcoxon 非参数秩和检验法进行比较。用 Kaplan-Meier 法绘制 DFS 曲线。双侧 P 值 <0.05 被认为差异具有统计学意义。

结 果

一、肿瘤退缩情况

根据 mrTRG 退缩分级, mrTRG 1 级 31 例, 2 级 9 例。40 例患者均完成 TEM 局部切除手术。全部标本切缘均为阴性, 17 例(42.5%)评估为新辅助治疗后肿瘤完全退缩(pTRG 0 级), 无肿瘤细胞残留与脉管侵犯; 13 例(32.5%)评估为中度缓解, 肿瘤几乎完全反应(pTRG 1 级), 10 例(25.0%)评估为轻度缓解, 直肠壁黏膜下层或肌层可见肿瘤细胞残余(pTRG 2 级)。

二、术后并发症

患者住院中位时间 3(3~4) d。术后 1 个月内共 19 例(47.5%)患者出现手术相关并发症, 见表 2。根据 Clavien-Dindo 手术并发症分级标准, I 级和 II 级并发症患者均予以对症保守治疗后缓解。III 级并发症 2 例, 其中 1 例直肠阴道瘘, 出院后 2 周急诊, 行亚甲蓝试验、盆腔 CT 等检查后确诊, 再次入院临时行回肠造口术, 术后 3 个月回纳造口, 瘘口愈合; 1 例术后 24 h 出现直肠出血(约 100 ml), 急诊行经肛门止血术, 术中见创面缝线撕脱, 小动脉出血, 再次缝合创面, 止血满意, 术后 3 d 出院。

三、生活质量评分

EORTC-CR-29 量表评估结果显示, 局部切除术后 1 年随访时患者除在味觉障碍($P=0.049$)、皮肤疼痛($P=0.023$)及焦虑($P<0.001$)方面均劣于新辅助治疗前, 其余项目均与新辅助治疗前差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 见表 3。

四、肛门功能评分

本组 3 例患者术后 1 年内因局部复发行 Miles 术, 未于随访时发放 LARS 量表评估, 故未纳入统计。其余 37 例患者中, 术前 35 例评估为无 LARS,

2 例轻度 LARS。随访患者术后排便功能,共 4 例出现 LARS,其中轻度 2 例(5.4%)、重度 2 例(5.4%)。与新辅助治疗前相比,局部切除术后患者在 LARS 评估中排气失禁、稀粪失禁、排便次数、里急后重感、排便急迫感 5 个项目及 LARS 总分方面比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 4。

表 2 本组 40 例接受新辅助治疗的直肠癌患者
局部切除术后并发症情况

并发症及其分级 ^a	例数(%)
I	14(35.0)
发热	4
尿潴留	4
肛门出血	3
肛周疼痛	3
II	3(7.5)
肺部感染	1
肛周脓肿	2
III a	0
III b	2(5.0)
直肠阴道瘘	1
直肠出血	1
IV	0
V	0

注:^a采用 Clavien-Dindo 并发症分级^[8]

表 3 本组 37 例直肠癌患者新辅助治疗前与局部切除
术后 1 年生活质量评分比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

评估项目	新辅助 治疗前	局部切除 术后 1 年	Z 值	P 值
功能性维度				
焦虑	79(60, 83)	62(51, 73)	-3.624	<0.001
身体形象	82(70, 96)	87(76, 92)	-1.789	0.074
男性性功能	55(44, 61)	57(48, 62)	-1.675	0.094
女性性功能	82(70, 88)	83(72, 89)	-1.493	0.135
症状性维度				
排尿困难	3(1, 5)	4(2, 5)	-0.786	0.432
腹痛	8(6, 11)	9(6, 13)	-0.164	0.870
盆腔痛	15(11, 17)	17(13, 20)	-0.271	0.787
口干	11(7, 13)	12(9, 15)	-0.582	0.561
脱发	4(3, 6)	5(3, 7)	-0.234	0.815
味觉障碍	3(1, 5)	7(4, 10)	-1.968	0.049
尿失禁	60(42, 70)	78(63, 84)	-0.628	0.530
体质量改变	90(79, 93)	86(78, 92)	-1.099	0.272
肠胃胀气	35(27, 38)	35(26, 39)	-0.651	0.576
排便失禁	23(18, 25)	19(13, 22)	-1.476	0.140
皮肤疼痛	11(8, 13)	19(14, 23)	-2.420	0.023
阳痿	62(55, 67)	60(53, 64)	-1.906	0.057
尿频	55(48, 61)	57(50, 63)	-0.166	0.869
性交困难	4(3, 9)	11(8, 15)	-1.788	0.074
便秘	26(21, 29)	23(19, 26)	-1.856	0.063
黏液血便	4(1, 5)	4(1, 6)	-0.012	0.990

五、随访结果

1.再手术情况:全组随访(49.1±29.6)(13~115)个月,无失访或死亡病例。23 例(57.5%)pTRG1~2 级患者中,有 3 例于出院后 1 个月内返院行补救性腹会阴联合切除术(Miles 术),4 例术后返院行低位直肠前切除术(Dixon 术),其余患者因保肛意愿强烈或无法耐受根治术而未行补救性手术治疗,于我院门诊密切随访。

2.复发转移情况:随访期间,术后出现局部复发 3 例次(7.5%),远处转移 4 例次(10.0%)。3 例复发患者中,pTRG 0 级患者 1 例,术后 10 个月出现局部复发,返院接受 Miles 术后行 CapeOX 方案辅助化疗并定期随访;pTRG2 级患者 2 例,TEM 术后未接受补救性手术,分别于术后 20 个月及 22 个月确诊复发后接受根治性切除术,截止末次随访日期未见再次复发。4 例远处转移患者中,肝转移 3 例(包括 pTRG 0 级 2 例,pTRG 2 级 1 例),肺转移后出现肝转移 1 例(pTRG 2 级)。全部 4 例远处转移患者于相关专科行转移灶切除术,术后于肿瘤内科就诊,接受化疗、靶向治疗等全身治疗。全部 40 例患者 5 年 DFS 为 84.3%,见图 1。

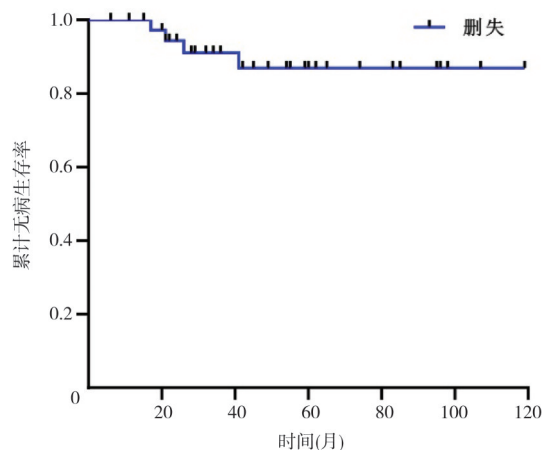


图 1 40 例新辅助放化疗后接受局部切除的直肠癌患者无病生存曲线

讨 论

研究表明,许多中低位局部进展期直肠癌患者在经过新辅助放化疗后,原发肿瘤可以达到显著退缩,甚至是完全退缩,部分文献报道可达 20%^[11]。近年来,部分学者提出,对于这类患者采用“W&W”策略时,其远期预后不劣于行根治性手术患者^[12-14]。但限于患者依从性不同以及随访周期过于严苛等因素,对于 cCR 患者是否应行 W&W 策略尚未达到

表 4 本组 37 例直肠癌患者新辅助治疗前与局部切除术后 1 年的低位前切除综合征(LARS)的评分比较[例(%)]

评估项目	新辅助治疗前	局部切除术后 1 年	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
排气失禁(例)			-1.414	0.157
<1 次/周	37(100)	35(94.6)		
≥1 次/周	0	2(5.4)		
稀粪失禁(例)			-0.816	0.414
<1 次/周	35(94.6)	33(89.2)		
≥1 次/周	2(5.4)	4(10.8)		
排便次数(例)			-0.707	0.480
<1 次/d	33(89.2)	31(83.8)		
1~7 次/d	1(2.7)	3(8.1)		
>7 次/d	3(8.1)	3(8.1)		
里急后重感(例)			-1.000	0.317
<1 次/周	36(97.3)	35(94.6)		
≥1 次/周	1(2.7)	2(5.4)		
排便急迫感(例)			-1.732	0.083
<1 次/周	37(100)	34(91.9)		
≥1 次/周	0	3(8.1)		
LARS 分级(例)			-1.633	0.102
无(0~20 分)	35(94.6)	33(89.2)		
轻度(21~29 分)	2(5.4)	2(5.4)		
重度(30~42 分)	0	2(5.4)		
LARS 评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	17.0(9.3, 19.0)	15.0(13.0, 20.0)	-1.401	0.134

共识。经肛门局部切除治疗早期直肠癌的疗效已经得到了许多大型临床研究的充分支持与肯定,而新辅助后肿瘤退缩明显的患者是否可行局部切除术尚存争议^[5]。尽管一些研究者认为新辅助治疗后患者行局部切除局部复发率较高,而且后期若再次进行补救性根治术将致手术并发症发生率增高,但仍有 ACOSOG Z6041^[15]、CARTS^[16]等大型前瞻性队列研究表明,对于肿瘤退缩显著的直肠癌患者,局部切除在保证无复发生存的前提下显著保留了肛门功能,改善了患者的生活质量,肯定了其应用价值。

本研究中,对 40 例纳入患者进行评估,共出现 3 例(7.5%)术后局部复发,4 例(10.0%)远处转移。术后切除标本病理证实,6 例出现术后局部复发或远处转移的患者中(1 例为局部复发后远处转移),pTRG 2 级 4 例,表现为直肠壁残余肿瘤细胞,其余 2 例为肿瘤完全退缩。一些临床研究结果提出,新辅助后随着 ycT 分期的增加,淋巴结转移的风险也逐渐增加,即使肿瘤完全退缩,淋巴结转移风险仍高达 10%~20%^[11,17]。这提示我们,局部切除手段,尤其是 TEM,可以作为诊断治疗的一种重要方法,但由于其无法进行淋巴结清扫等劣势,尚不可在根

本上替代根治术。因此,术前对患者的审慎选择至关重要。ycT₂及以上分期患者除保肛意愿强烈或有严重合并症,无法耐受根治性切除术时,局部切除不应视为治疗的首选。而对于局部切除术后病理提示肿瘤残余患者,由于局部复发风险较高,应推荐行补救性根治术。同时需要注意的是,新辅助治疗后直肠病灶的退缩模式尚不清楚,在局部切除术中如何保证安全切缘尚无定论。如 Perez 等^[18]与 Hayden 等^[19]亦在研究中提出,超过半数的患者在瘢痕外或者正常黏膜下发现残余肿瘤细胞,并且存在岛状及碎片状等多种退缩方式,增加了远切缘的不确定性与切缘假阴性的可能。

局部切除术后并发症发生率被广泛证实低于根治性手术。但在本研究纳入的 40 例患者中,共出现 Clavein-Dindo I 级并发症 14 例(35.0%),II 或 III 级并发症 5 例(12.5%),相较于既往有关局部切除的研究,术中及术后早期并发症发生率较高,主要原因可能来源于本研究纳入的患者年龄[(66.7±12.3)岁]较大、且新辅助治疗前临床分期较晚(cT₂₋₃ 占比 97.5%)等因素。新辅助放化疗后肠壁水肿、直肠周围脂肪结缔组织完整性差常导致手术切口愈合能力减弱。同时,全层切除肠壁常常创面较大,致缝

合困难,带来了术后缝线撕脱、肠腔狭窄等情况出现。本研究中,1例Clavein-Dindo III级患者术后出现了缝线撕脱导致的直肠大量出血,该患者新辅助前肿物环腔生长,新辅助治疗后黏膜明显回缩。该病例提示,对于术前肿物直径较大且黏膜显著回缩患者,实施腔内创面连续缝合时常导致张力不均,术后缝线撕脱风险较大,必要时可采取间断缝合方式等方法处理。另外,本研究中1例病变位于直肠前壁的女性患者术后诊断为直肠阴道瘘。这也提示我们,为了降低此类患者出现直肠阴道瘘的风险,术中需要严格掌握病灶切除深度,应以直肠外脂肪为界^[20]。

在低位或超低位保肛根治术中,由于直肠及乙状结肠游离和脉管系统结扎,吻合后直肠结构改变,容积减少,远端结肠运动增强,下行神经通路受到破坏,引发患者术后肛门控制排便、排气功能障碍^[21-22]。如Chen等^[23]研究结果亦提出,低位直肠癌患者行TME术后,相当一部分患者出现性功能障碍及体象障碍,严重影响患者术后生活质量。在本研究中,TEM术后患者在绝大部分症状维度与功能维度方面与新辅助前评估结果差异无统计学意义,体现出局部切除在患者生活质量保护上的重要作用。既往部分研究认为,由于TEM直肠镜直径可达4 cm,术中可致肛门括约肌过度拉伸,造成一过性的排便功能障碍。本研究中,仅有2例患者随访过程中出现重度LARS,其余均未发现严重的肛门功能障碍,这与Cataldo等^[24]的一项前瞻性研究的结果相同,提示TEM器械对患者肛门功能并无显著影响。

本研究尚存在如下一些不足:(1)纳入病例样本较少;(2)本研究为单中心回顾性研究,中位随访时间尚短;(3)在评价患者术后生存质量时,应纳入术后并发症与新辅助治疗等因素进行综合评估,并进行长程、多时间节段的生存质量评估。

综上所述,对于新辅助放化疗后肿瘤退缩明显,甚至达到近临床或cCR患者,当患者保肛意愿强烈或无法耐受根治术时,TEM等经肛门局部切除手术在保证理想的DFS的前提下,对肛门功能及生活质量方面有较大的保障,对于cCR或近cCR患者有较高的治疗价值。更为重要的是,局部切除可作为pT精确分期手段,甄别cCR患者,预测淋巴结转移风险。若局部切除术后病理提示肿瘤完全退缩,则实施“W&W”更为安全、可靠,局部复发风险更低。但值得注意的是,新辅助放化疗后行局部切

除并发症发生率较高,且无法清扫淋巴结,复发转移风险较大,需严格掌握手术适应证。由于目前关于新辅助治疗后局部切除的研究仍较为缺乏,尚需进一步的大型、多中心前瞻性研究来评价其安全性与临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李昀昊,研究设计、数据采集与分析、数据解释;邱小原,数据采集与分析,撰写文章;林国乐,研究设计,论文审阅、指导及其他支持性贡献;周皎琳,数据统计与分析,统计学内容指导;肖毅、邱辉忠,学术指导与论文审阅

参 考 文 献

- [1] Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, et al. Association of adjuvant chemotherapy with overall survival in patients with rectal cancer and pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy and resection[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(7): 938-943. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0231.
- [2] Shahab D, Gabriel E, Attwood K, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in locally advanced rectal cancer after achievement of a pathologic complete response to chemoradiation[J]. Clin Colorectal Cancer, 2017, 16(4): 300-307. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.03.005.
- [3] 薛晓强,周皎琳,林国乐,等.经肛门内镜显微手术在直肠癌新辅助放化疗后临床完全缓解患者中的应用初探[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(6): 560-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.009.
- [4] Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, et al. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review[J]. Colorectal Dis, 2016, 18(3): 234-246. DOI: 10.1111/codi.13207.
- [5] McCarty TR, Bazarbashi AN, Hathorn KE, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus transanal endoscopic microsurgery (TEM) for treatment of rectal tumors: a comparative systematic review and meta-analysis [J]. Surg Endosc, 2020, 34(4): 1688-1695. DOI: 10.1007/s00464-019-06945-1.
- [6] Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(28): 3753-3760. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.
- [7] Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy [J]. Int J Colorectal Dis, 1997, 12(1): 19-23. DOI: 10.1007/s003840050072.
- [8] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004, 240(2): 205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [9] Lin JB, Zhang L, Wu DW, et al. Validation of the Chinese

- version of the EORTC QLQ - CR29 in patients with colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (10) : 1891 - 1898. DOI:10.3748/wjg.v23.i10.1891.
- [10] Pucciarelli S, Giandomenico F, De Paoli A, et al. Bowel function and quality of life after local excision or total mesorectal excision following chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2017, 104(1):138-147. DOI:10.1002/bjs.10318.
- [11] Zaborowski A, Stakelum A, Winter DC. Systematic review of outcomes after total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2019, 106(8) : 979 - 987. DOI: 10.1002/bjs.11171.
- [12] Habr-Gama A, Perez RO. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy (Br J Surg 2012; 99: 993 - 1001) [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(11) : 1601; author reply 1601 - 1602. DOI: 10.1002/bjs.8946.
- [13] Lee L, Edwards K, Hunter IA, et al. Quality of local excision for rectal neoplasms using transanal endoscopic microsurgery versus transanal minimally invasive surgery: a multi - institutional matched analysis [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(9) : 928 - 935. DOI:10.1097/DCR.0000000000000884.
- [14] Allaix ME, Arezzo A, Nestorović M, et al. Local excision for rectal cancer: a minimally invasive option [J]. *Minerva Chir*, 2018, 73(6) : 548 - 557. DOI: 10.23736/S0026-4733.18.07702-7.
- [15] 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.
- [16] Stijns R, de Graaf E, Punt C, et al. Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ - sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: the CARTS study [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(1) : 47 - 54. DOI:10.1001/jamasurg.2018.3752.
- [17] 赵权权, 史晓辉, 傅传刚, 等. 直肠癌新辅助放化疗后淋巴结转移危险因素评估及其临床意义 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(9) : 1040 - 1043. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.09.017.
- [18] 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.
- [19] Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, et al. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: Are we dealing with an invisible margin? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(12) : 1206 - 1212. DOI:10.1097/DCR.0b013e318269fdb3.
- [20] Flexer SM, Durham-Hall AC, Steward MA, et al. TEMS: results of a specialist centre [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(6) : 1874 - 1878. DOI:10.1007/s00464-013-3407-4.
- [21] Benli S, Çolak T, Türkmenoğlu MÖ. Factors influencing anterior/low anterior resection syndrome after rectal or sigmoid resections [J]. *Turk J Med Sci*, 2020. DOI: 10.3906/sag-2007-145.
- [22] 管秀雯, 甘志明, 汪晓东, 等. 高龄直肠或肛管癌患者的两种极限保肛术式的术后近期结果的比较研究 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2013(11) : 1250 - 1256.
- [23] Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(2) : 106 - 114. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.007.
- [24] Cataldo PA, O'Brien S, Osler T. Transanal endoscopic microsurgery: a prospective evaluation of functional results [J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(7) : 1366 - 1371. DOI: 10.1007/s10350-005-0031-y.

(收稿日期:2020-12-04)

(本文编辑:万晓梅)

本文引用格式

李昀昊, 邱小原, 林国乐, 等. 直肠癌新辅助放化疗后局部切除预后与并发症的研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(4) : 344 - 351. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201204-00644.