

专家介绍

张苏展,男,教授,主任医师,博士生导师,浙江大学医学院附属第二医院肿瘤中心主任,浙江大学肿瘤研究所所长。现任国际大学结直肠外科协会(IUSCR)区域主席、中国抗癌协会常务理事、中华医学会肿瘤分会常委、卫生部结直肠癌早诊早治专家组组长。长期专研结直肠癌的综合研究和治疗,曾获 1993 年度美国赛克勒中国医生年度奖,参与国家“六五”、“七五”、“八五”、“九五”大肠癌攻关课题,主持“十一五”国家科技支撑计划项目、2 项“863”课题及多项国家自然科学基金课题、省级重点课题及省部级课题。发表论文 100 余篇,其中 SCI 论文 30 篇。获国家科技进步二等奖,省科技进步一、二等奖等奖项。

精确评估分层:结直肠癌外科的发展方向

贝迪恺,李 军,张苏展*

(浙江大学医学部附属第二医院肿瘤外科,浙江 杭州 310009)

[摘要] 结直肠癌是最常见的胃肠道恶性肿瘤,外科治疗仍然是主要的治愈性手段。目前,结直肠癌外科朝着“精准化、功能化、微创化”方向发展。本文将针对精准外科,从基于解剖平面的手术、腹腔镜技术、机器人手术、双镜联合技术、术前精确分期及淋巴结示踪技术等方面进行综述。

[关键词] 结直肠癌;精准外科;评估分层

[中图分类号] R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)03-269-05

doi:10.7655/NYDXBNS20160304

Developing surgical treatment of colorectal cancer: precision evaluation

Bei Dikai, Li jun, Zhang Suzhan*

(Department of Surgical Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University College of Medicine, Hangzhou 310009, China)

[Abstract] Colorectal cancer is one of the commonest cancers in China and surgical treatment remains the major cure procedure. The precision, function preserving and micro surgery are the directions of surgical developing for colorectal cancer. Precision evaluation of colorectal cancer were discussed in this review.

[Key words] colorectal cancer; precision surgery; precision evaluation

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(03):269-273]

结直肠癌是最常见的胃肠道恶性肿瘤。2016 年全美癌症统计预报,结直肠癌的肿瘤新发预计数和肿瘤预计病死人数均位列第 3^[1]。结直肠癌的治疗发展近百年,外科治疗仍然是主要的治愈性手段。目前,结直肠癌外科朝着“精准化、功能化、微创化”方向发展。本文将针对精准外科,从基于解剖平面的手术、腹腔镜技术、机器人手术、双镜联合技术、术前精确分期及淋巴结示踪技术等方面进行综述。

1 基于解剖平面的手术

全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)及完整结肠系膜切除术(complete mesocolic excision, CME)是基于解剖平面的手术,将结直肠癌根治术进行了标准化。

1982 年 Heald 等^[2]首次提出 TME 的概念。由于完整切除了肿瘤及区域淋巴结, TME 手术显著降低

*通信作者(Corresponding author), E-mail: suzhanzhang_zju@163.com

局部复发率。Heald 等^[3]报道, TME 术后患者 5 年局部复发率为 3%, 10 年局部复发率为 4%, 5 年无病生存率 80%, 10 年无病生存率 78%。TME 已成为中低位进展期直肠癌治疗的“金标准”。在日本, 新辅助化疗并没有被广泛应用。日本更倾向于对进展期直肠癌患者行不同程度的保留盆底植物神经加侧方淋巴结清扫的 TME^[4]。研究结果显示, 术后患者 5 年局部复发率为 5.6%。其 5 年生存率根据 Ducks 分期不同, 分别为 A 期 96.4%, B 期 84%, C 期 67.3%^[5]。日本与西方国家在进展期直肠癌手术治疗的差异可能是由于日本医师将侧方淋巴结转移视作局部病变, 而西方国家的医师则认为侧方淋巴结转移是全身性系统性病变^[5]。

长期以来, 结肠癌的外科治疗缺乏标准术式。West 等^[6]研究认为良好的解剖平面切除可改善结肠癌患者预后。2009 年 Hohenberger 等^[7]正式提出了 CME 的概念。其研究结果显示 CME 可明显降低 5 年局部复发率, 提高总生存率。2015 年丹麦结肠癌协作组回顾性分析了接受择期手术的 I ~ III 期结肠癌患者, 研究结果显示, CME 组患者 4 年无病生存率为 85.8%, 传统手术组为 75.9%。多因素 COX 回归分析表明, CME 手术对患者是一个独立的保护性因素^[8]。

2 腹腔镜手术

自 1991 年以来, 腹腔镜手术逐渐被应用到结肠癌外科治疗中。COST 在内的多中心随机对照试验明确了腹腔镜结肠癌手术可以达到与开放手术相同的肿瘤相关生存率^[9-12]。腹腔镜直肠癌手术研究开展较晚。CLASICC 研究表明, 腹腔镜直肠癌手术与开放手术的 5 年局部复发率、无病生存率及总生存率无显著性差异^[13]。COREAN 研究中两组间的 3 年无病生存率无差异^[14]。COLOR II 研究发现, 腹腔镜组与开放组的环周切缘阳性率无显著性差异, 但在低位直肠癌中, 腹腔镜组的环周切缘阳性率更低, 可能源自腹腔镜手术更加精细的解剖^[15]。2016 年 NCCN 第 1 版直肠癌治疗指南推荐腹腔镜手术作为非进展期直肠癌的外科选择之一^[16]。但是 2015 年 JAMA 上的两项研究又一次对腹腔镜直肠癌手术的安全性提出了质疑。ACOSOG Z6051 研究结果显示, 在 II ~ III 期直肠癌患者中, 腹腔镜组完整切除率为 81.7%, 而开放组为 86.9%, 并没有达到非劣性标准($P=0.38$)^[17]。而 ALaCaRT 研究也得到了相似的结论^[18]。因此, 关于结肠癌腹腔镜手术安全

性的争议并没有因其被写进指南而停止, 其长期疗效仍待进一步随机对照试验的确认。

近几年 3D 高清腹腔镜、单孔腹腔镜的发展使得腹腔镜微创手术向“精准化”迈进了一步。这些技术的应用促进了机器人手术的发展。

3 机器人手术

机器人手术平台可提供高清 3D 视觉、灵活的机械臂、稳定的细节控制, 可在狭窄的空间进行精细的手术操作, 是结肠癌微创手术的又一飞跃。机器人结肠癌手术与腹腔镜手术对比的研究较多, 但主要是关于结肠癌手术的研究。Yang 等^[19]报道机器人手术比腹腔镜手术中转率降低约 40%。Kim 等^[20]发现机器人手术组术后排尿功能和性功能恢复时间较腹腔镜组有明显提前, 机器人组术后排尿功能恢复为 3 个月, 而腹腔镜组需 6 个月, 在勃起功能恢复方面, 机器人组只需 6 个月, 而腹腔镜组则长达 12 个月。Kang 等^[21]报道机器人手术与腹腔镜和开放直肠癌手术的 2 年生存率无明显差异。另外, 关于学习曲线的研究认为, 机器人手术技术的学习曲线较腹腔镜手术短, 仅 20 例左右, 外科医师可较熟练地掌握机器人手术技术^[22]。2012 年发起的一项国际多中心、前瞻性、随机对照研究(ROLARR)计划纳入 400 例患者, 从手术中转率、环周切缘阳性率、3 年局部复发率、无病生存率及总生存率等方面比较机器人结肠癌手术和腹腔镜手术的差异^[23]。该研究有望对机器人手术的优缺点提供有力的循证医学证据。

4 双镜联合技术

腹腔镜-内镜联合技术结合了腹腔镜与内镜的优势, 主要包括腹腔镜-结肠镜联合技术及腹腔镜辅助经肛门 TME。

结肠镜是治疗结肠良性肿瘤及早期癌的重要手段。体积较大、基底较宽以及位于肠壁褶皱处、肝区脾区等扭曲处的肿瘤是目前结肠镜治疗的“盲点”。除此以外, 部分结肠镜切除后还可能发生出血、穿孔等并发症。腹腔镜手术能够较安全地游离肠管周围系膜, 切除肠段, 但对于体积较小、未突破浆膜的早期肿瘤, 往往难以发现确切的肿瘤位置。腹腔镜联合内镜手术可以克服上述困难。腹腔镜内镜联合手术对结肠良性肿瘤及早期癌的治疗安全有效, 若术中发现肿瘤为恶性, 则可在腹腔镜下行根治, 避免了二次手术^[24]。

经肛门微创手术及经肛门内镜显微手术主要用于早期直肠癌的治疗。腹腔镜辅助经肛门 TME 则是近年在经肛门微创手术及经肛门内镜显微手术基础上开展的一种针对局部进展期直肠癌的新术式。2010 年 Sylla 等^[25]率先在临床实施了腹腔镜辅助经肛门 TME, 标志着直肠癌手术向经自然腔道内镜手术迈进了一大步, 也是直肠癌微创手术的又一突破。

5 术前精确分期

识别复发高危结直肠癌患者, 进行术前辅助治疗, 有效改善了结直肠癌的预后。直肠磁共振、内镜直肠超声及 PET-CT 等影像技术使之成为可能。

直肠磁共振能够准确判断直肠肿瘤的位置、浸润程度、与周围组织及器官的相互关系, 为治疗决策及手术方式选择提供依据。Mercury 研究结果显示, 术前高分辨磁共振可预测环周切缘阳性率, 特异性为 92%, 与病理对肿瘤浸润深度判断的一致性高达 94%^[26]。经术前高分辨磁共振评估可识别有良好预后的 III 期及以下直肠癌患者。在评估局部复发率、总生存率、无病生存率的风险方面, 环周切缘的意义要大于 TMN 分期的意义^[27]。磁共振除了对未接受过新辅助放化疗的术前患者进行评估外, 对于新辅助治疗后的疗效评估同样有着不可取代的作用。2009 年 Habr-Gama 等^[28]首次提出新的肿瘤治疗理念——随访等待。直肠癌患者经新辅助放化疗后评估为临床完全缓解的患者通过长期严格的随访, 可避免无明显获益的手术治疗, 并且与新辅助放化疗后的手术组相比, 在无病生存期及总生存率上无明显差异。依据高分辨磁共振建立的直肠癌新辅助治疗效果分级评价体系已应用于临床研究。根据该疗效评价体系判断为临床完全缓解的患者, 可以延缓不保肛手术并进入随访等待阶段^[29]。

内镜直肠超声是早期直肠癌分期的重要工具。但随着病变浸润深度的增加, 内镜直肠超声的敏感性与特异性下降^[30]。对 T₂、T₃ 的敏感性为 76%, 但研究发现其对 T₄ 的肿瘤往往分期偏早^[31]。内镜直肠超声评估淋巴结的能力较差, 且不易区分纤维化组织与肿瘤组织, 因此应用内镜直肠超声作为新辅助放化疗后反应的评估不可靠。ESMO 指南推荐内镜直肠超声与磁共振结合评估直肠癌局部分期, 可以提高直肠癌术前评估的准确性^[32]。

是否存在远处转移影响结直肠癌患者的预后。PET-CT 是评估结直肠癌远处转移的重要工具。Huebner^[33]等报道, PET-CT 探查复发结直肠癌的敏

感性为 97%, 特异性为 76%。但并不推荐 PET-CT 作为结直肠癌的常规检查。PET-CT 对于新辅助放化疗后病理反应评估的效果并不理想。Capirci 等^[34]报道, 应用 PET-CT 评估新辅助放化疗后直肠癌患者的分期效果, 其敏感性仅为 45%, 特异性为 79%, 准确性为 56%。

6 淋巴结示踪辅助清扫

结直肠癌手术的淋巴结清扫数量与预后相关。美国癌症联合委员会(AJCC)规定每例结直肠癌标本至少检出 12 枚淋巴结^[35]。不足的淋巴结清扫可能导致分期偏早, 错失辅助治疗。纳米碳淋巴结示踪技术是临床上应用较多的技术之一。Cai 等^[36]发现, 应用纳米碳淋巴结示踪技术可提高结直肠癌淋巴结检出数量。Zhang 等^[37]报道, 纳米碳淋巴结示踪指导结直肠癌手术淋巴结清扫, 可增加淋巴结清扫数量, 尤其是直径小于 5 mm 的微小淋巴结。

Rodriguez 等^[38]发现, 结直肠癌的预后与阳性淋巴结的大小无关, 而与其检出数量密切相关。转移的淋巴结中直径小于 5 mm 的小淋巴结占 45.4%。因此, 应用淋巴结示踪技术可以提高小淋巴结的检出数量, 有助于降低阳性淋巴结的漏诊率, 更准确地判断分期和预后。但目前关于应用淋巴结示踪指导淋巴结清扫的生存数据尚未报道, 有待更多高质量的随机临床试验证实。

7 展望

随着解剖认知、手术器械、辅助工具等的不断进步, “精准化、功能化、微创化”是结直肠癌外科的发展方向。基于解剖平面的手术、腹腔镜技术、机器人手术、双镜联合技术、术前精确分期及淋巴结示踪技术, 这些结直肠癌精准化治疗时代层出不穷的新技术、新理念, 只是现阶段结直肠癌外科发展的一个缩影。未来, 借助不断进步的理念与器械, 以尽可能小的创伤, 保留尽可能完整的功能, 让患者获得在个体层面最好的预后, 是结直肠癌外科发展的期望。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30
- [2] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence [J]. Br J Surg, 1982, 69(10): 613-616
- [3] Heald RJ, Chir M. Rectal cancer: The basing stoke expe-

- rience of total mesorectal excision, 1978-1997[J]. Arch Surg, 1998, 133(8):894-899
- [4] Masaki T, Matsuo H, Kobayashi T, et al. Quality assurance of pelvic autonomic nerve-preserving surgery for advanced lower rectal cancer--preliminary results of a randomized controlled trial[J]. Langenbecks Arch Surg, 2010, 395(6):607-613
- [5] Sugihara K, Moriya Y, Akasu T. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma. Oncologic and functional outcome[J]. Cancer, 1996, 78(9):1871-1880
- [6] West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(9):857-865
- [7] Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome[J]. Colorectal Dis, 2009, 11(4):354-364
- [8] Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2):161-168
- [9] Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 350(20):2050-2059
- [10] Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial[J]. Lancet, 2002, 359(9325):2224-2229
- [11] Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(7):477-484
- [12] Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs. open colectomy for colon cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2002, 287(3):321-328
- [13] Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC trial group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(21):3061-3068
- [14] Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomized controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):767-774
- [15] Martijn HP, Eva H, Miguel AC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomized phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3):210-218
- [16] NCCN. Rectal cancer clinical practice guidelines in oncology. Version 1[Z]. 2016
- [17] 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 A-COSOG Z6051 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(13):1346-1355
- [18] Stevenson AL, Michael JL. Effect of laparoscopic-assisted resection vs. open resection on pathological outcomes in rectal cancer: The ALaCaRT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(13):1356-1363
- [19] Yang Y, Wang F, Zhang P, et al. Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(12):3727-3736
- [20] Kim JY, Kim NK, Lee KY, et al. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(8):2485-2493
- [21] Kang J, Yoon KJ, Min BS, et al. The impact of robotic surgery for mid and low rectal cancer: a case-matched analysis of a 3-arm comparison--open, laparoscopic, and robotic surgery[J]. Ann Surg, 2013, 257(1):95-101
- [22] Li JC, Lo AW, Hon SS, et al. Institution learning curve of laparoscopic colectomy--a multi-dimensional analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(4):527-533
- [23] Collinson FJ, Jayne DG, Pigazzi A, et al. An international, multicentre, prospective, randomised, controlled, unblinded, parallel-group trial of robotic-assisted versus standard laparoscopic surgery for the curative treatment of rectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(2):233-241
- [24] Wilhelm D, Von Delius S, Weber L, et al. Combined laparoscopic-endoscopic resections of colorectal polyps: 10-year experience and follow-up[J]. Surg Endosc, 2009, 23(4):688-693
- [25] Sylla P, Rattner DW, Delgado S, et al. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance[J]. Surg Endosc, 2010, 24(5):1205-1210
- [26] MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study

- [J]. *BMJ*, 2006, 333(7572): 779
- [27] 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
- [28] Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(1): 135-151
- [29] Das P, Minsky BD. A Watch-and-wait approach to the management of rectal cancer [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2013, 27(10): 962-968
- [30] Denecke T, Rau B, Hoffmann KT, et al. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? [J]. *Eur Radiol*, 2005, 15 (8): 1658-1666
- [31] Fernández-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Sendino O, et al. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(2): 347-354
- [32] Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5): v82-v86
- [33] Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(7): 1177-1189
- [34] Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET [J]. *Biomed Pharmacother*. 2004, 58(8): 451-457
- [35] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *ALCC cancer staging manual* [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010
- [36] Cai HK, He HF, Tian W. Colorectal cancer lymph node staining by activated carbon nanoparticles suspension *in vivo* or methylene blue *in vitro* [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(42): 6148-6154
- [37] Zhang X, Wang Y, Yan W, et al. Application of lymph node labeling with carbon nanoparticles in laparoscopic colorectal cancer surgery [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(32): 2612-2615
- [38] Rodriguez-Bigas MA, Maamoun S, Weber TK, et al. Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes < 5 mm in size [J]. *Ann Surg Oncol*, 1996, 3(2): 124-230

[收稿日期] 2016-02-01

科技出版物中数字的用法

1. 凡是可以用阿拉伯数字且很得体的地方, 均应使用阿拉伯数字。
2. 日期和时刻的表示。需注意年份不能简写, 如 1997 年不能写成 97 年。
3. 计量或计数单位前的数字应采用阿拉伯数字; 多位阿拉伯数字不能拆开转行; 小数点前或后超过 4 位数(含 4 位)的应从小数点起向左或向右每 3 位空出适当间隙, 不用千分撇“,”; 数值的有效数字应全部写出, 如“1.50、1.75、2.00”, 不能写成“1.5、1.75、2”。
4. 参数与偏差范围的表示:
 - (1) 数值范围: 5~10; 注意 $3 \times 10^3 \sim 8 \times 10^3$, 不能写成 $3 \sim 8 \times 10^3$;
 - (2) 百分数范围: 20%~30%, 不能写成 20~30%;
 - (3) 具有相同单位的量值范围: 1.5~3.6 mA 不必写成 1.5 mA~3.6 mA;
 - (4) 偏差范围: $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不写成 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, $(85 \pm 2)\%$ 不能写成 $85 \pm 2\%$;
5. 附带尺寸单位的量值相乘写为: 50 cm×80 cm×100 cm, 不能写成 50×80×100 cm, 或 50×80×100 cm³。

(本刊编辑: 接雅俐)