

中国结直肠癌早诊早治专家共识

中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组

通信作者:丁克峰,浙江大学医学院附属第二医院大肠外科 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤研究所,杭州 310000,Email:dingkefeng@zju.edu.cn;徐忠法,山东第一医科大学第三附属医院外二科,济南 250031,Email:xzfa2216@126.com

【摘要】 结直肠癌是我国常见恶性肿瘤。通过防治结合,我国结直肠癌患者的 5 年生存率已大幅提高。对照国际先进经验,较低的早期诊断及早期治疗率成为限制我国结直肠癌患者预后进一步提高的瓶颈。中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组就结直肠癌的早期筛查及诊断方案、早期结直肠癌的内镜下/外科处理以及辅助治疗与补救措施等达成一些专家共识,供临床医师参考。

【关键词】 结直肠癌; 早期诊断; 早期治疗; 规范

基金项目:国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项(2017YFC0908200)

DOI:10.3760/ema.j.cn112137-20190924-02103

结直肠癌是我国常见恶性肿瘤,其发病率呈逐年攀升趋势,严重危害人民身体健康。早期诊断与早期治疗是改善结直肠癌患者预后、减轻人群疾病负担的关键所在。但目前我国结直肠癌患者早期诊断及治疗率偏低,积极推动规范的结直肠癌早诊早治是进一步改善我国结直肠癌患者预后的关键。

一、结直肠癌的流行病学趋势

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,其新发病例数在全世界男性、女性中分别排名第 3 位及第 2 位,死亡病例数在全世界男性、女性中分别排名第 4 位及第 3 位^[1]。发达国家结直肠癌发病率明显高于发展中国家。随着人们生活水平的不断提高以及生活方式的改变,尤其是膳食结构的改变,我国结直肠癌的发病率日渐增高,已跃居城市恶性肿瘤发病率第 2 位(33.17/10 万),死亡率第 4 位(15.98/10 万),农村地区恶性肿瘤发病率(19.71/10 万)和死亡率(9.68/10 万)第 5 位^[2]。结直肠癌在我国东部地区的发病率和死亡率分别为 33.88/10 万和 15.65/10 万、中部地区为 24.79/10 万和 12.54/10 万、西部地区则为 24.78/10 万和 12.21/10 万^[3]。

随着诊疗技术的发展,结直肠癌的 5 年生存率不断提高。美国结直肠癌 5 年生存率已达到 64% 左右;欧洲如德国、法国和英国等国家结直肠癌 5 年生存率也超过 60%。近年来中国的结直肠癌总体 5 年生存率也有了很大提高,结肠癌 5 年生存率已经达到 57.6%,直肠癌 5 年生存率为 56.9%,但仍低于欧

洲和美国,也低于亚洲的日本和韩国^[4],原因是我国结直肠癌早期诊断率总体偏低。美国结直肠癌诊断病例中 I~II 期占 39%,III 期和 IV 期分别占 32% 和 24%^[5]。虽然我国 37 家三甲医院统计数据显示结直肠癌患者 I 期占 13.9%,II 期占 26.7%,III 期和 IV 期结直肠癌分别占 34.6% 和 23.7%^[6]。我国由于各个地区和医院诊治水平参差不齐,总体早期结直肠癌患者占比约 20%~30%,大部分患者诊断时已是中晚期。目前 I/II 期患者 5 年生存率可以达到 90%、III 期患者 71%,而 IV 患者则降至 14%^[5]。我国结直肠癌早期诊断率偏低,已经很大程度影响了我国结直肠癌患者的治疗和生存。

二、结直肠癌的筛查和早期诊断

1. 结直肠癌筛查的可选方法:结直肠癌的筛查应根据各地区的结直肠癌疾病负担、医疗资源及个人危险因素选择适当的筛查方式^[7]。目前的筛查方法列举如下。

基于粪便检测的方法包括粪便免疫化学测试(FIT)和多靶点粪便检测。FIT 相比愈创木脂化学法粪隐血试验(gFOBT)具有更好的敏感性和特异性,且不受饮食和消化道出血的影响,检测结果也更为准确。FIT 是目前应用最广泛的结直肠癌早期筛查技术,推荐筛查周期为 1 年 1 次。不再推荐化学法粪隐血试验用于结直肠癌早期筛查。多靶点粪便检测是利用粪便 DNA 检测技术检测粪便中肠道肿瘤脱落细胞的特异性标志物,并与 FIT 相结合

的检测方法。该方法提高了结直肠癌进展期腺瘤的筛检敏感性和特异性,但检测费用较高,推荐应用于无症状人群结直肠肿瘤早诊筛查,筛查周期为3年1次或1年1次。粪便检测阳性者应行肠镜检查,有异常发现者应取组织活检以明确诊断。

肠镜包括纤维结肠镜/乙状结肠镜和硬质直肠镜。结肠镜检查是发现肠道肿瘤最敏感的检查方法,同时可以明确病理诊断。推荐有条件地区采用规范化全结肠镜检查行早期结直肠癌的筛查,尤其对于高危人群。结肠镜检查对病变的检出率受肠道准备情况、内镜操作技术、检查者对病变的识别能力、检查时间等因素的影响^[8]。结肠镜检查前肠道准备需要大量饮水,检查有穿孔风险,这些因素限制了结肠镜检查作为大规模筛查的首要手段。纤维乙状结肠镜仅对受检的部分结肠有诊断作用,应用具有局限性。结肠CT成像也称仿真结肠镜,不能有效地检出 ≤ 5 mm的息肉,且有辐射,在结直肠癌筛查中的作用有争议不做推荐。

直肠肿瘤在我国患者中的比例高,直肠指诊可有效检查低位直肠肿瘤,推荐体检人群行直肠指诊。但是,直肠指诊对于直肠肿瘤的筛查价值不明确。

循环血液甲基化 Septin 9 DNA 检测、粪便 PKM2 蛋白检测、正电子发射计算机断层显像 (PET-CT)、钡剂灌肠双重对比造影等,这些方法也有应用于结直肠癌筛查或早诊的研究报道,但由于存在一些缺陷而未被广泛推荐。

推荐筛查方法:

A. 免疫化学法粪便隐血检测,推荐筛查周期为1年1次;

B. 多靶点粪便检测,推荐筛查周期为1年1次或3年1次;

C. 肠镜检查推荐可至回盲部的规范化全结肠镜检查。

2. 筛查技术方案:结直肠癌早诊筛查可针对不同的个体和人群选择适合的技术或综合应用不同的技术,以达到最少的成本和最大的获益。好的技术方案不仅需高效发现早期肿瘤,而且需要获得受筛者的认同,使更多人愿意接受筛查。筛查人群分为普通人群和高危人群。

(1)普通人群筛查技术方案:郑树教授基于在浙江嘉善、海宁开展的大肠癌早筛工作提出了中国的《大肠癌早诊早治项目技术方案》,将筛查对象确定为40~74岁的当地居民(包括40和74岁)^[9]。结

直肠癌筛查的成本效益研究结果也显示,在40~74岁人群开展结直肠癌早筛的成本效果比符合世界卫生组织的标准^[10]。因此,推荐我国结直肠肿瘤筛查对象为40~74岁一般人群。

筛查方案,推荐直接行每5~10年1次结肠镜检查。如被筛查对象拒绝直接接受结肠镜检查,采用问卷风险评估(表1)和FIT进行初筛,再对初筛阳性者(高危人群或FIT阳性)行结肠镜检查。若筛查对象结肠镜检查依从性差,对于问卷风险评估和FIT阳性者可进一步行多靶点粪便DNA检测,多靶点粪便DNA检测阳性者行结肠镜检查,可进一步限定高危人群,提高结肠镜下肿瘤检出率,减少不必要的结肠镜检查。对于伺机性筛查不宜作年龄限制,推荐规范化全结肠镜检查为伺机筛查精筛手段。

表1 结直肠癌筛查高危因素量化问卷

符合以下任何一项或以上者,列为高危人群
一、一级亲属有结直肠癌史;
二、本人有癌症史(任何恶性肿瘤病史);
三、本人有肠道息肉史;
四、同时具有以下两项及两项以上者:
1. 慢性便秘(近2年来便秘每年在2个月以上);
2. 慢性腹泻(近2年来腹泻累计持续超过3个月,每次发作持续时间在1周以上);
3. 黏液血便;
4. 不良生活事件史(发生在近20年内,并在事件发生后对调查对象造成较大精神创伤或痛苦);
5. 慢性阑尾炎或阑尾切除史;
6. 慢性胆道疾病史或胆囊切除史。

普通人群筛查方案推荐:

A. 筛查对象为40~74岁一般人群。

B. 推荐方案:推荐每5~10年1次结肠镜检查;如筛查对象拒绝直接接受结肠镜检查,采用问卷风险评估(表1)和FIT进行初筛,对初筛阳性者(高危人群或FIT阳性)行结肠镜检查。若筛查对象依从性差,对初筛阳性者或拒绝初筛患者可行多靶点粪便DNA检测,阳性者建议结肠镜检查。

C. 对于伺机性筛查推荐规范化全结肠镜检查。

(2)高危人群筛查技术方案:只有1个一级亲属 < 60 岁时被诊断为结直肠癌或进展性腺瘤,或者2个一级亲属患结直肠癌或进展性腺瘤,推荐的筛查方法为从40岁开始或比家族中最早确诊结直肠癌的年龄提前10年开始,每5年进行1次结肠镜检查。对于可疑为腺瘤性息肉综合征的家系应进行

APC 基因突变检测,如为阴性,则进一步进行 MUTYH 基因突变检测。对于上述基因致病突变携带者,应每年进行1次全结肠镜检查,直到结肠切除为止。在部分结肠切除术后每6~12个月进行1次肠镜检查。对于家族性腺瘤性息肉病(FAP)或 MUTYH 相关性息肉病(MAP)的患者推荐进行上消化道内镜检查。Lynch 综合征的患者或家族成员应当进行肿瘤的微卫星不稳定性检测和(或)肿瘤错配修复蛋白的免疫组化染色。检测阳性的患者应进行胚系基因检测。如胚系基因检测阳性,其有结直肠癌风险的家族成员也应进行相应检测,检测阳性者应当从20~25岁开始接受结肠镜检查,每2年1次,直到40岁,然后每年接受1次结肠镜检查。对于尚未患癌的女性携带者如已完成生育任务可考虑行预防性子宫和双侧附件切除。

研究显示,溃疡性结肠炎患者发生结直肠癌的风险显著高于正常人群,多数癌变发生于全结肠炎患者。合并原发性硬化性胆管炎的溃疡性结肠炎患者的结直肠癌发生率更高。因此,所有溃疡性结肠炎患者最迟应在症状出现8年后接受肠镜筛查,并接受全结肠多部位活检;广泛性溃疡性结肠炎患者在初次筛查后,每1~3年接受肠镜检查,两次肠镜检查结果阴性者可延长间隔时间,在症状出现20年后,可间隔1~2年复查。对全结肠溃疡性结肠炎患者进行肠镜检查时,应每隔10 cm取4个象限样本进行活检,染色内镜检出异型增生的敏感度高^[11]。原发性硬化性胆管炎患者应在确诊后,即开始每年接受肠镜检查。肠镜筛查宜在溃疡性结肠炎病情缓解期进行,若治疗后未达到缓解,也不宜无限期拖延。

高危人群筛查方案推荐:

A. 若筛查对象的2个一级亲属确诊结直肠癌或进展性腺瘤(或1个一级亲属确诊年龄<60岁),建议从40岁开始或比家族中最早确诊结直肠癌的年龄提前10年开始,每5年进行1次结肠镜检查。

B. 对于腺瘤性息肉综合征患者或致病突变携带者,建议应每年进行1次全结肠镜检查。

C. 对于 Lynch 综合征家系中携带致病突变者,建议自20~25岁开始接受结肠镜检查,每2年1次,直到40岁,然后每年接受1次结肠镜检查。

3. 早期内镜诊断和病理诊断:结肠镜下活检病理检查是目前诊断结直肠癌的金标准。应注重结肠镜检查质量。(1)充分的结肠镜检查前肠道准备。为了提高结肠镜检查的效果,改善肠道准备的耐受

性,推荐“分次给药”进行肠道准备,即患者在结肠镜检查前一天和检查当天分次作肠道准备^[12]。(2)由受过系统训练的有经验的内镜医师进行结肠镜检查,检查时应记录进入的深度,是否到达盲肠,以及退镜时间,并拍照。(3)未行活检或治疗的肠镜检查退镜时间推荐应 ≥ 6 min。(4)年龄>50岁的人群,男性的腺瘤检出率应 $\geq 25\%$,女性的腺瘤检出率应 $\geq 15\%$ ^[13]。

所有结直肠肿瘤疑有癌变时均应仔细观察,有条件时可行放大内镜和染色内镜检查以判断性质和可能的浸润深度。早期结直肠癌的内镜分型参照巴黎分型标准^[14]。肉眼形态分为隆起型(I型)和浅表型(II型),I型又分为有蒂型(I_p型)、亚蒂型(I_{sp}型)和无蒂型(I_s型),II型分为浅表隆起型(II_a型)、浅表平坦型(II_b型)、浅表凹陷型(II_c型),根据关闭的活检钳的直径(一般为2.5 mm),高于活检钳的即可称为I_s型,而低于活检钳的为II_a型。不同亚型的侧向发育型肿瘤(LST)具有不同的恶性潜能。非颗粒型LST比颗粒型LST具有更高的恶变率,与病变的大小无关。颗粒型LST中结节混合型恶变率高于颗粒均一型,在非颗粒型LST中假凹陷型发生黏膜下侵犯的概率较高。电子染色内镜或结合放大内镜对可疑病变进一步观察,通过对病变黏膜腺管开口以及毛细血管的观察初步判断病变的良恶性和浸润深度;推荐结直肠病变黏膜腺管开口分型采用 pit pattern 分型,黏膜毛细血管分型采用 Sano 分型,电子染色内镜结合放大内镜采用 JNET 分型,仅有电子染色内镜无放大内镜者宜对病变采用 NICE 分型。对平坦型病变活检可能导致黏膜层与黏膜下层纤维化,增加后续内镜切除的难度,建议整块切除(EMR/ESD)病灶后送检。

对于内镜整块切除(EMR/ESD)的病变标本,为了后续进行精准的肿瘤病理评估,需要进行规范化的标本处理。黏膜标本需充分平展,在标本边缘用不锈钢细针将包括黏膜肌层的整个黏膜层及黏膜下层伸展固定。并做好标本方位的标识,如口侧、肛侧。对息肉标本要注意蒂部的固定。

EMR/ESD 标本的取材需尽可能反映肿瘤的全貌,全部取材,能观察肿瘤的浸润深度及与切缘的距离。一般从垂直于肿瘤最近距离的黏膜切缘进行切取,每间隔2~3 mm 平行切开,生物染料标记切缘。息肉标本需注意垂直于基底切缘取材,保护息肉蒂部的完整性,充分展示基底切缘,并用生物染

料标记基底切缘。

规范化的病理报告包括:标本部位及类型、肉眼分类及大小;肿瘤的组织学类型及大小;标本的水平及基底切缘情况。如果是浸润性结直肠癌,还需评估肿瘤的浸润深度;脉管侵犯情况(淋巴管和静脉);肿瘤出芽分级。

早期肿瘤内镜诊断推荐:

A. 建议高质量的结肠镜检查,推荐“分次给药”进行肠道准备,并由受过系统训练的有经验的内镜医师行规范、详细的结肠镜检查,保证检查时间及肿瘤检出率。

B. 早期结直肠癌的内镜分型建议可参照巴黎分型标准。如有条件,建议结合电子染色内镜或放大内镜对可疑病变进一步观察。

C. 对平坦型病变的内镜下处理,建议整块切除(EMR/ESD)病灶后送检。

4. 影像学检查分期:内镜超声(EUS)检查包括普通EUS和直肠腔内超声(ERUS)。ERUS则可精确评估中低位直肠肿瘤的浸润深度,准确性优于CT和MRI。EUS判断淋巴结累及的准确性欠佳。CT检查主要用于判断结直肠癌有无远处转移。推荐腹部/盆腔增强CT检查,如有禁忌则可行增强MRI检查,胸部检查一般行高分辨平扫即可。MRI检查是直肠癌术前评估和明确肝转移的首选检查。推荐直肠癌术前MRI采用“DISTANCE”模板进行结构化报告。PET-CT在判断有无局部或远处转移方面并不显著优于CT或MRI,且检查费用较高,不推荐常规应用。

三、结直肠肿瘤的早期规范化治疗

1. 进展期腺瘤及cT1癌的内镜处理。(1)进展期腺瘤和cT1癌的界定:癌细胞穿透结直肠黏膜肌层浸润至黏膜下,但未累及固有肌层,为早期结直肠癌(T1)。进展期腺瘤是直径>10 mm或含有绒毛成分或有重度异型增生或高级别上皮内瘤变的腺瘤。上皮重度异型增生及未穿透黏膜肌层的癌称为高级别上皮内瘤变,包括局限于黏膜层、但有固有膜浸润的黏膜内癌。(2)内镜切除的术前、术后评估:推荐内镜治疗前应用超声内镜、CT及MRI等影像学检查进行临床分期,排除浸润达到/超过肌层、区域淋巴结转移或远处转移的患者。无淋巴结转移,并且根据肿瘤的大小以及部位预计能够一次性切除的早期结直肠癌是内镜下治疗的适应证。综合应用pit pattern分型、Sano分型和NICE分型、黏膜下注射是否有抬举征以及超声内镜检查来确定

结直肠病变浸润深度来指导治疗方案的选择。(3)对于内镜下切除标本,建议对早期结直肠癌的黏膜下浸润深度进行测量并分级,扁平病变当黏膜下浸润深度 $\leq 1\ 000\ \mu\text{m}$ 时为黏膜下浅层浸润,是内镜治疗的适应证;当黏膜下浸润深度 $> 1\ 000\ \mu\text{m}$ 时,为黏膜下深层浸润,应考虑再行外科手术扩大切除范围(包括局部切除和根治手术)^[15]。(4)关于浸润深度的测量:当黏膜肌可以明确时,浸润深度的测量是从黏膜肌的下缘至浸润最深的距离,当黏膜肌完全消失时,黏膜下浸润深度从表面开始测量。有蒂病变分为两种情况,当黏膜肌呈分支状生长时,以两侧肿瘤和非肿瘤之间的连线为基线,基线以上的浸润视为头浸润,相当于未见黏膜下浸润;基线以下的浸润视为蒂浸润,相当于黏膜下深层浸润,已不是内镜治疗的适应证。当有蒂病变的黏膜肌可以定位时,按扁平病变处理浸润深度^[15]。(5)内镜切除标本的取材及病理诊断规范详见第二部分。出现以下情况需要追加外科手术:①基底切缘阳性;②组织学呈分化差的癌(低分化腺癌、未分化癌、印戒细胞癌、黏液腺癌等);③黏膜下浸润深度 $\geq 1\ 000\ \mu\text{m}$;④脉管侵犯阳性;肿瘤出芽G2/G3。对于部分高龄、低位直肠癌患者保肛意愿强烈而不愿接受手术者,可考虑提交MDT讨论后行补救性放化疗。(6)内镜切除方法的选择:直径5 mm以下的病变,可使用活检钳钳除。推荐对于隆起型病变I_p型、I_{sp}型以及I_s型病变使用圈套器息肉冷切或电切治疗。推荐对于可一次性完全切除的II_a型、II_c型以及一部分I_s型病变使用内镜下黏膜切除术(EMR)治疗。EMR在原则上以能进行一次性切除的最大直径不超过20 mm的病变为适应证。推荐对于最大直径超过20 mm且必须在内镜下一次性切除的病变、>10 mm的EMR残留或复发再次行EMR治疗困难者及反复活检不能证实为癌的结直肠病变使用内镜下黏膜下层剥离术(ESD)治疗。ESD在切除病灶的大小、整块切除率、完全切除率及病灶的复发率等方面均优于EMR,但ESD的技术难度较大,须由有资质的高年资专科医生实施。

2. 进展期腺瘤及cT1癌的外科处理:

(1)结直肠癌高危人群的外科预防:①散发性大肠癌的外科预防,结直肠进展期腺瘤、平坦型锯齿状腺瘤、侧向发育病变的切除:目前普遍认为大多数结直肠癌是由结直肠腺瘤发展而来,对进展期腺瘤(包括平坦型锯齿状腺瘤、侧向发育病变)的及时发现和切除,可以预防结直肠癌的发生。切除方

式包括内镜下的切除和外科切除。②炎症性肠病 (IBD) 的外科预防性切除: IBD 发生结直肠癌的风险高于正常人群, 中国溃疡性结肠炎患者发生结直肠癌的 10 年累计风险为 1.5%, 20 年为 3.6%, 30 年为 14.4%^[16]。对 IBD 患者定期进行结肠镜检查, 及早发现异型增生或早期癌变, 并行内镜下切除, 可有效预防结直肠癌的发生。对内镜下不可切除的异型增生病灶、高度异型增生或多灶性异型增生, 结肠切除术仍为首选。

(2) 遗传性结直肠癌的外科预防: ①对于携带 Lynch 综合征相关错配修复基因 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 和 EpCAM) 的致病性胚系突变的个体 (包括已患肠癌者和未患癌的携带者), 特别是符合中国人 Lynch 综合征诊断标准的家系中的个体, 可选择性地考虑外科手术预防。对于已患肠癌的个体, 可选择常规的根治手术加每 1~2 年的肠镜检查, 或者选择全结肠切除、回直结肠吻合术加直肠监测。两种方法各有优缺点, 需综合考虑患者的年龄和依从性。如为已完成生育任务的女性患者, 推荐在肠道手术或者其他腹部手术的同时行预防性切除子宫和双侧附件。对于尚未患癌的携带者, 由于其一生患肠癌的风险为 70% 左右, 应加强肠镜监控。目前对携带者行预防性全结肠切除等外科手术能否获益, 尚无证据。②FAP 的典型临床特征是多发性结直肠腺瘤性息肉, 发病年龄早且恶变率高, 经典型 FAP 的恶变倾向可达 100%^[17]。FAP 患者的手术方式大致有 3 类: 一是全大肠切除术 (TPC) 联合回肠末端造瘘术 (EI), 其缺点是并发症多, 可导致性功能和生育功能降低, 需要永久造瘘, 但无需随访; 二是 TPC 联合回肠储袋肛管吻合术 (IPAA), 其缺点是术后残余肠黏膜息肉常见, 需每年检查 Pouch 和肛管, 可导致性功能和生育功能降低, 但其并发症少, 肛门功能因人而异; 三是全结肠切除术 (TAC) 联合回肠直结肠吻合术 (IRA), 其缺点也是术后残余肠黏膜息肉常见, 2%~12% 的患者会出现恶性肿瘤, 需每年检查直肠, 但其并发症少, 性功能和生育功能影响小, 肛门功能好。对于携带有 APC 或 MUTYH 基因致病性胚系突变的、尚未患息肉的个体, 应较早开始肠镜监控, 目前对携带者行预防性全结肠切除等外科手术能否获益, 尚无证据。③其他遗传性息肉综合征: Peutz-Jeghers 综合征是一种由 LKB1/STK11 基因胚系突变引起的、以特定部位皮肤黏膜色素斑和胃肠道多发错构瘤息肉为特征的常染色体显性遗传病; Juvenile 腺瘤性

息肉病是一种由 BMPR1A 或 SMAD4 基因突变引起的、以胃肠道 (主要是结直肠) 多发幼年性息肉为特征的常染色体显性遗传的疾病; 锯齿状息肉病综合征是一种以结肠内多发和 (或) 较大的锯齿状息肉为临床特征的遗传病。临床治疗应采取内镜下局部治疗联合外科解救治疗的综合治疗模式。

(3) 距肛缘 < 20 cm 的结直肠肿瘤可选择经肛门内镜微创手术 (TEM)^[18-19], 其适应证: ①直肠腺瘤, 尤其适用于广基或无蒂直肠腺瘤; ②良好组织病理学特征的早期直肠癌 (病变占肠周 < 30%、直径 < 3 cm、肿瘤活动、高~中分化、cT1N0、无脉管或神经浸润、无淋巴结转移证据); ③经内镜切除局部恶变息肉 (底部/周边切缘阳性或无法评估) 的扩大切除。TEM 术相对适应证: ①不良组织病理学特征的 cT1 期直肠癌 (直径 > 3 cm, 3 级以上分化或血管、淋巴管血管浸润) 的姑息性切除; ②高龄、伴随较重基础疾病、手术风险高的 cT2 期及以上分期直肠癌患者的姑息性切除; ③ cT2 期及以上分期直肠癌行根治手术无法保留肛门而坚决要求保肛患者的姑息治疗, 在充分告知风险及可选择治疗方案的前提下慎重实施, 术后根据病理情况经 MDT 讨论后制定下一步治疗策略。TEM 术禁忌证: ①无法耐受手术者; ②距肛缘 > 20 cm 的结直肠肿瘤; ③肛门或直肠狭窄, 无法置入 TEM 直肠镜者。

(4) 对于无法内镜下切除的结直肠腺瘤、内镜治疗后需要追加外科手术的结直肠病变, 应行根治性手术。结直肠癌的根治性手术方式推荐全结肠系膜切除 (CME) 或全直肠系膜切除 (TME)。对于中高位直肠癌患者, 远端 4~5 cm 的切缘已足够, 而对于低位直肠癌患者, 肿块远端 1~2 cm 切缘即可, 推荐进行术中冰冻病理确认切缘阴性。根治性手术需要遵循的肿瘤外科原则, 遵照相关指南和规范的选择手术切除范围和淋巴结清扫范围。关于手术方式选择, 结直肠癌腹腔镜手术应在符合以下条件的患者中进行: ①手术医师具有丰富的腹腔镜结直肠手术经验; ②不存在急性肠梗阻和肠穿孔; ③能够进行全腹腔探查; ④不存在既往开腹手术等可能增加腹腔粘连的因素^[20]。

(5) 结直肠癌经自然腔道取标本手术 (NOSES), 与常规腹腔镜手术区别在于取标本的途径和消化道重建方式。主要适应证包括: 肿瘤浸润深度为 T1-3, 经直肠取标本的肿瘤环周直径 < 3 cm, 经阴道取标本的肿瘤环周直径 3~5 cm 为宜^[21]。对于肿瘤局部晚期, 病灶较大, 肥胖患者 (BMI > 30 kg/m²)

慎重选择该术式;对于未婚未育或有再育需求的女性不建议采用经阴道取标本的术式。

(6)部分早期中低位直肠癌可以选择经肛门全直肠系膜切除术(TaTME),它是利用TEM或经肛微创外科手术(TAMIS)平台,采用“由下而上”的操作路径,并遵循TME原则而实施的经肛腔镜直肠切除手术。TaTME适应证主要包括:男性、前列腺肥大、肥胖、肿瘤直径>4 cm、直肠系膜肥厚、低位直肠前壁肿瘤、骨盆狭窄、新辅助放疗引起的组织平面不清晰等“困难骨盆”的中低位直肠癌,尤其是低位直肠癌患者。建议在有经验的中心谨慎开展TaTME手术,此手术不适用于肛门狭窄或损伤史的患者,也不适用于高位直肠癌的患者^[22-23]。

(7)对于不适合局部切除的cT1超低位以及低位直肠癌患者,可选择经括约肌间切除术(ISR)进行超低位保肛手术。ISR的适应证包括:直肠肿瘤距离齿状线<2 cm,预计有安全切缘>1~2 cm的T1~2期及部分经术前放化疗后降期的直肠癌。ISR术后患者的肛门排便和控便功能会受到一定程度的影响,应该严格选择括约肌良好和沟通充分的患者施行该术式。行ISR术时,要注意避免损伤女性阴道后壁和男性后尿道,避免损伤直肠外括约肌和直肠穿孔,保证远端切缘阴性并常规预防性造口。

(8)外科手术切除的标本应按照《中国结直肠癌诊疗规范 2017 版》进行规范化处理和报告。手术标本报告应涵盖:肿瘤大小、大体类型、肉眼所见浸润深度、远近端切缘长度、肿瘤分化程度(分型和分级)、肿瘤浸润深度、检出淋巴结数目和阳性淋巴结数目,远近端切缘状况、环周切缘状况、系膜完整程度、新辅助治疗后肿瘤退缩分级、脉管浸润、神经浸润、MMR 蛋白表达情况、复发转移癌的KRAS、NRAS和BRAF基因状态。

早期结直肠肿瘤的外科处理推荐:

对于术前评估提示超出内镜切除适应证范围的早期肿瘤以及内镜切除术后评估需要追加外科手术的患者,建议结合肿瘤生长位置、大小、患者手术耐受度以及患方意愿等综合考虑决定具体的手术方式以及切除范围。本共识中涉及术式的详细内容建议参阅相应资料。

3. cT1 结直肠癌辅助治疗及补救治疗:(1)术后病理分期为 I ~ II 期结肠癌和距肛 10 cm 以上的直肠癌的术后辅助化疗,建议遵照相关指南和规范的治疗推荐。具体原则如下:术后是否需要进行辅

助化疗需根据术后病理TNM分期情况决定。术后分期 I 期(pT1-2N0M0)的患者不推荐术后辅助化疗。术后分期 II 期(pT3-4N0M0)的患者术后是否决定行辅助化疗则取决于有无高危因素,这些高危因素包括:肿瘤侵犯浆膜(T4)、组织学分化差(3/4级)、脉管浸润(+)、神经浸润(+)、术前肠梗阻、肿瘤部位穿孔、送检淋巴结不足 12 枚、切缘阳性或不足。对于存在高危因素者,建议术后辅助化疗;无高危因素者,建议随访观察。推荐 MMR 蛋白的免疫组化检测或微卫星不稳定性(MSI)检测,对于 dMMR 或 MSI-H 的患者,不推荐 5-FU 单药静脉输注及口服卡培他滨片。对于老年高龄 II 期高危患者(>70 岁),注重个体化治疗。(2)术后病理分期为 I ~ II 期直肠癌(距肛 10 cm 以下)的患者的术后辅助及补救治疗^[15]。对于这部分直肠癌的患者,虽然推荐 MRI、CT 及腔内 B 超用于术前临床分期,但总体术前临床分期与术后病理分期符合率只有 70% 左右。因此,有相当一部分患者局部切除术后仍需要再次进行补救性根治手术,具体可见以下几种情况:一是肿瘤位置较高的 cT1 局部切除者,如果术后病理提示:pT2 或者 pT1 伴组织学分化差(3/4级)、脉管淋巴浸润(+),≥SM2、切缘阳性患者,需再次进行开腹或腹腔镜下根治性手术。其手术标本需再次进行病理评估,pT1-2N0M0 者可随访观察;pT3N0M0 不伴高危因素者也可观察;pT3N0M0 伴高危因素者推荐进行术后局部放化疗;pT4N0M0 以上者,推荐选择全身化疗联合局部放化疗。二是肿瘤位置较低的 cT1 局部切除者,如果术后病理提示:pT2 或者 pT1 伴组织学分化差(3/4级)、脉管淋巴浸润(+),≥SM2、切缘阳性,对于不能保肛患者原则上推荐行腹会阴联合根治术;但是对于部分保肛意愿强烈或不能耐受手术的患者,推荐 MDT 讨论个体化治疗。(3)术前评估 cT1-2 患者行根治性手术后,术后病理评估淋巴结阳性或 pT3 及以上,推荐术后采用化疗序贯放疗再化疗的“三明治疗法”。(4)曾行新辅助放化疗后达到临床完全缓解(cCR)的患者,可考虑“观察-等待”策略,如未达到 cCR 仍建议行根治性切除术。在“观察-等待”期间如果局部复发,再补救行根治性切除术。目前,临床上用以下指标来评价 cCR:症状消失,肛门指检不可触及肿块,CEA 等肿瘤指标降至正常水平,肠镜下肿块不可见+区域多点活检阴性,MRI/CT/腔内 B 超未见肿瘤征像。但目前临床完全缓解尚不能代表病理完全缓解(pCR),因此,达到 cCR 患者进行观察

等待期间需密切参与随访检测。也可尝试全程新辅助治疗(TNT)模式的尝试,可能进一步促进肿瘤退缩,提高 pCR 率,使得更多患者有望接受“观察-等待”策略或保肛手术。

四、结直肠癌的术后复发早期检测方案

1. I、II 及 III 期结直肠癌经治疗后无肿瘤残留者均应规律随访。随访的目的是尽早发现复发和(或)异时新发肿瘤,并通过及时的干预改善长期生存。随访内容包括:(1)病史、体检及癌胚抗原、CA199 监测,每 3~6 个月 1 次,共 2 年,然后每 6 个月 1 次,总共 5 年,5 年后每年 1 次。(2)胸部、腹部或盆腔 CT 或 MRI,建议每半年~1 年 1 次,共 2 年,然后每年 1 次共 5 年。(3)肠镜随访。(4)PET-CT 不是常规推荐的检查项目,对已有或怀疑有复发及远处转移的患者,可考虑行 PET-CT 检查。(5)由于直肠癌患者局部复发风险高于结肠癌患者,建议直肠癌患者在术后 2~3 年内每 3~6 个月进行额外的软式乙状结肠镜或超声内镜局部监测^[24]。

2. 原则:术前肠镜到达盲肠的患者,术后 1 年进行首次肠镜检查,如患者术前肠镜未到达盲肠则术后 3~6 个月复查肠镜。低风险腺瘤指 1 次结肠镜检查发现 1~2 个管状腺瘤,直径均<10 mm。高风险腺瘤指 1 次肠镜检查发现 3 个及以上腺瘤,或其中有 1 个腺瘤直径在 10 mm 或以上,或有 1/3 绒毛结构以上或高级别上皮内瘤变。如肠镜未发现异常或高风险腺瘤,3 年复查肠镜,之后每 5 年复查肠镜。

对于新辅助治疗疗效评估为 cCR 行“观察-等待”策略者,cCR 尚不能代表 pCR,因此,在观察等待期间需密切参与随访检测。对于局部切除术后以及 TNT 后疗效评估为 cCR 的患者,建议每 3 个月复查肛门指检、CEA 等肿瘤指标、MRI/CT/腔内 B 超。在“观察-等待”期间如果局部复发,可补救行根治性切除术。

液体活检技术有望成为治疗检测和预后评估的新技术。主要包括循环肿瘤细胞(CTC)和循环肿瘤 DNA(ctDNA)。但是仍需要更多高级别的循证医学证据来支持液体活检的临床广泛应用。

结直肠癌术后复发早期检测推荐:

对于经治疗后无肿瘤残留的结直肠癌患者推荐规范随访,随访内容包括:病史、体格检查、肿瘤指标、影像学检查以及肠镜检查。

中国结直肠癌早诊早治专家共识专家组成员(按姓氏拼音为序):巴一(天津医科大学肿瘤医院消化肿瘤内科);蔡国响

(复旦大学附属肿瘤医院大肠外科);蔡三军(复旦大学附属肿瘤医院大肠外科);陈坤(浙江大学医学院流行病学与卫生统计学系);丁克峰(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);丁培荣(中山大学肿瘤防治中心结直肠科);顾晋(北京大学首钢医院胃肠外科);胡焯焯(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);黄品同(浙江大学医学院附属第二医院超声科);李军(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);李心翔(复旦大学附属肿瘤医院大肠外科);梁小波(山西省肿瘤医院肛肠外科);林国乐(北京协和医院基本外科);刘骞(中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科);潘志忠(中山大学肿瘤防治中心结直肠科);邱兴峰(厦门大学附属中山医院胃肠外科);沈琳(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科);宋永茂(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);孙立峰(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);孙跃明(江苏省人民医院结直肠外科);陶志华(浙江大学医学院附属第二医院检验科);王贵英[河北医科大学第四医院(河北省肿瘤医院)外科];王建伟(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);王良静(浙江大学医学院附属第二医院消化内科);王六红(浙江大学医学院附属第二医院放射科);王若谷(山东第一医科大学第三附属医院外二科);王锡山(中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科);王新(空军军医大学西京医院消化内科);王屹(北京大学人民医院放射科);王振宁(中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科);王自强(四川大学华西医院胃肠外科);韦烨(复旦大学附属中山医院普外科);魏少忠(湖北省肿瘤医院胃肠外科);吴建民(北京大学肿瘤医院肿瘤生物信息学中心);吴小剑(中山大学附属第六医院胃肠肛门外科);夏立建(山东省千佛山医院胃肠外科);肖乾(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);徐栋(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);徐惠绵(中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科);徐焯(复旦大学附属肿瘤医院大肠外科);徐忠法(山东第一医科大学第三附属医院外二科);许剑民(复旦大学附属中山医院普外科);许晶虹(浙江大学医学院附属第二医院病理科);杨春康(福建省肿瘤医院胃肠外科);杨柳(浙江省人民医院肿瘤内科);杨升(福建医科大学附属协和医院肿瘤内科);叶颖江(北京大学人民医院胃肠外科);袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科);张成武(青海大学附属医院胃肠肿瘤外科);张苏展(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);张艳桥(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内科);甄亚男(山东第一医科大学第三附属医院外二科);郑朝旭(中国医学科学院肿瘤医院结直肠外科);郑树(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);钟芸诗(复旦大学附属中山医院内镜中心);朱应双(浙江大学医学院附属第二医院大肠外科);朱志(中国医科大学附属第

—医院胃肠肿瘤外科)

执笔:李军、林国乐、钟芸诗、许晶虹、孙立峰

秘书:孔祥兴、周欣毅

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1): 5-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.01.002.
- [3] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [4] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *The Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [5] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- [6] Huang HY, Shi JF, Guo LW, et al. Expenditure and financial burden for the diagnosis and treatment of colorectal cancer in China: a hospital-based, multicenter, cross-sectional survey[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 41. DOI: 10.1186/s40880-017-0209-4.
- [7] Sung JJ, Ng SC, Chan FK, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening [J]. *Gut*, 2015, 64(1): 121-132. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306503.
- [8] Faiss S. The missed colorectal cancer problem[J]. *Digestive Diseases*, 2011, 29(Suppl. 1): 60-63. DOI: 10.1159/000331119.
- [9] 郑树, 顾晋, 李兆申, 等. 中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(10): 1081-1086. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.001.
- [10] 董志伟, 乔友林, 王贵齐, 等. 癌症早诊早治工作评价指标的探讨[J]. *中国肿瘤*, 2010, 9(10): 633-638.
- [11] Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA Technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterol*, 2010, 138(2): 746-774.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.035.
- [12] Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer[J]. *Gastroenterol*, 2014, 147(4): 903-924. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.002.
- [13] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014, 北京)[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(28): 2235-2252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.28.002.
- [14] Axon A, Diebold MD, Fujino M, et al. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract[J]. *Endoscopy*, 2005, 37(6): 570-578. DOI: 10.1055/s-2005-861352.
- [15] 顾晋, 汪建平, 孙燕, 等. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2018, 12(1): 3-23. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2018.01.003.
- [16] Gong W, Lv N, Wang B, et al. Risk of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in China: a multi-center retrospective study[J]. *Digest Dis Sci*, 2012, 57(2): 503-507. DOI: 10.1007/s10620-011-1890-9.
- [17] Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2): 223-262. DOI: 10.1038/ajg.2014.435.
- [18] Buess G, Mentges B, Manncke K, et al. Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer[J]. *Am J Surg*, 1992, 163(1): 63-69. DOI: 10.1016/0002-9610(92)90254-o.
- [19] 林国乐, 邱辉忠, 周皎琳, 等. 经肛门内镜微创手术的适应证与并发症[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2015(5): 63-67. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2015.05.15.
- [20] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018[J]. *J Natl Compr Cancer Network*, 2018, 16(4): 359-369. DOI: 10.6004/jncn.2018.0021.
- [21] 王锡山. 结直肠肿瘤经自然腔道取标本手术专家共识(2017)[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2017 6(4): 266-272. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.04.001.
- [22] 康亮. 如何规范开展经肛全直肠系膜切除术[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(8): 862-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.08.005.
- [23] Motson RW, Whiteford MH, Hompes R, et al. Current status of transanal total mesorectal excision (TaTME) following the second international consensus conference[J]. *Colorectal Disease*, 2016, 18(1): 13-18. DOI: 10.1111/codi.13131.
- [24] Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35): 4465-4470. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.7442.

(收稿日期:2019-09-24)

(本文编辑:陈新石)