

专栏导读: 为了扩大杂志的影响,推动《中国普通外科杂志》的发展,充分利用学术平台为广大普通外科工作者服务,本刊与 AME Publishing Company 合作共同打造“AME 科研时间专栏”。2014 年,AME 中文平台——“科研时间”的诞生,为广大从事临床和基础研究的科研工作者提供了更多科研交流和学习分享的机会,一经推出得到了广大读者的喜爱,引起了广大临床工作者的不同反响;其学术前沿、科研与临床、医学与人文等内容更是让读者耳目一新。欢迎广大读者关注我们“AME 科研时间专栏”,给我们提出宝贵的建议和意见,以便于将这个专栏建设得更好,成为读者喜闻乐见的一个栏目。

新辅助放化疗联合根治性手术治疗局部进展期直肠癌已被广泛接受和推广,新辅助放化疗可使大多数患者肿瘤缩小和降期,甚至达到病理完全缓解,患者的根治率、保肛率、局部控制率均明显提高。然而,目前仍存在一些问题,如新辅助放化疗的疗效有较大个体化差异,结局有不确定性、新辅助放化疗后的治疗方案选择上的争议与困惑、新辅助放化疗后可能导致手术难度增加以及在我国医患之间信息不对称带来的不良影响等。该文从一起医疗纠纷案例引发了作者对目前直肠癌新辅助放化疗现状及问题的思考,值得学习和借鉴。



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.001

<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.001>

Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):467-469.

• AME 科研时间专栏 •

直肠癌新辅助放化疗的外科思考——由一起医疗纠纷谈起

邱兴烽

(厦门大学附属中山医院 胃肠外科, 福建 厦门 361004)

关键词 直肠肿瘤; 新辅助放化疗; 医疗纠纷
中图分类号: R735.3

1 “纠纷”回放

据悉,某直辖市的一家三甲大医院最近惹上了一起医疗纠纷,患者及家属似乎非常有理,令当事医生直呼冤枉。起因是一位七十余岁患者经肠镜及病理活检确诊为“直肠癌”,因肿块距肛缘仅 5 cm,且磁共振显示肿瘤较大伴周围淋巴结肿大,遂经和家属沟通后行新辅助放化疗。放疗结束 8 周后进一步做了手术治疗,术中明确质硬溃疡距齿状线约 4 cm,遂按术前既定方案行“腹会阴联合直肠癌根治术”;1 周后病理结果回报示“所送标本未找到癌细胞,周围淋巴结未见癌转移”。当家属得知病理结果后遂与医院交涉并诉讼至法院,要求赔偿,理由是“误诊”。虽然经医疗专家团鉴定和法院判决,医院在本次医疗行为中无过错,无须承担相应责任。但此案例给从事胃肠外科专业的医务人员提了一个醒,对新辅助放化疗的全面掌握和术前的充分沟通非常重要。

2 教训与思考

我们知道,德国 CAO/ARO/AIO 94 研究肯定

了包括疗效、毒副反应和保肛成功率等多方面术前放化疗优于术后放化疗,所以目前诊断 T₃ 期及以上或考虑周围淋巴结有转移的中低位直肠癌患者,NCCN 指南推荐进行术前的新辅助放化疗,以期降低局部复发和提高保肛率;这一较新的理念近年逐渐被国内本专业医务人员所熟知并在临床上推广。但新事物走向成熟有个逐渐完善的过程,结合笔者自己医疗过程中的一些经验,总结了一些心得或临床注意点,供读者参考。

(1) 主管医生首先要知道患者及家属想要达到的目的和想法及家庭经济等情况:在中国大陆,并不是所有患者都愿意听从医务人员好的治疗方法的推荐,甚至个别患者和家属总带着有色眼镜来看诊疗过程;也并不是所有的家庭都能承担标准的治疗模式;所以患者和家属的想法及经济承受能力一定条件下决定了治疗的方案。举个例子,一位农村来的中低位直肠癌患者,七拼八凑凑齐了 3 万余元来住院治疗,此时 NCCN 指南显然和中国的国情(医疗支付模式)不符,标准的全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)也许显得更为重要。

(2) 行新辅助放化疗前,必须有三甲医院的病理诊断或本院病理科的会诊意见;并不是不信任其他医

院,也不是过度检查的原因,只是因为这方面吃的亏太多,代价太大了,尤其是那些可能保不住肛门的病患。(3) 根据医院的设备,做到尽可能准确的术前分期:我们知道目前尚无一种仪器设备能做到完全准确的术前分期,而术前分期又是治疗方式选择的主要指标;所以需根据各家医院的具体情况,尽可能的行相关检查,尽量明确术前分期。根据文献资料,在判断浸润深度(T)分期方面,螺旋CT总的准确率达到70%,而腔内超声(transrectal ultrasonography, TRUS)和磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)判断T分期总的准确率可超过90%;在判断直肠周围转移淋巴结方面MR的准确率约为70%;略高于TRUS和CT。所以对于诊断中低位直肠癌的患者尽量予MRI及TRUS检查,这在向患者推荐行新辅助放化疗方案时是重要的依据和底气。(4) 行新辅助放化疗前对活检标本进行错配修复基因(mismatch repair genes, MMR genes)和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)检测的必要性:建议在新辅助放化疗前,行肠镜及TRUS检查时应尽量多取材活检。一是增加病理活检的准确性;二是有利于术后辅助化疗方案的制定。因为在直肠癌新辅助放化疗的患者中,约有20%的患者能达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR),无法对标本进一步行MMR或MSI检测,从而无法证实患者术后辅助化疗是否能从5-氟尿嘧啶中获益。(5) 关于肿瘤下缘的界定:越来越多文献报道,新辅助放化疗可以达到缩小肿瘤、提高保肛率的目的。这里就涉及肿瘤退缩分级(TRG分级或评分)概念:通过病理标本中有生机的肿瘤细胞数量和组织纤维变性程度来判断。大多数病患可以通过放化疗达到中度以上的肿瘤退缩,这就要求我们要在

术前再次评估肿瘤下缘以及距肛缘的距离。这里存在两个问题:一是一旦患者肿瘤达到完全退缩,如何确定肿瘤下缘?如图1-2,放化疗前、后对比,肿瘤已基本消失,仅剩黏膜面的浅溃疡,这时给我们术前准确判断肿瘤下缘带来困难;其次也带来了肿瘤下缘切除长度的争议。有专家指出下切缘的确定需根据放化疗前的肿瘤下缘,而不是肿瘤退缩后的下缘,以保证切缘阴性;而部分专家却持相反意见,认为目前尚无循证医学上的支持,所以这需要更多的临床研究来支持。(6) 新辅助放化疗后的疗效评估及对治疗方案的影响:新辅助放化疗后,有部分患者可获得临床完全缓解(clinical complete response, cCR)或病理完全缓解(pCR),是否还需要接受手术治疗或保留器官的“小手术”治疗,目前有学者提出了自己的观点和依据。如巴西的Angelita Habr-Gama教授提出获得cCR的患者采用观察的手段其5年总生存率(overall survival, OS)及无病生存率(disease-free survival, DFS)分别达到83%和92%,与pCR组的88%和100%没有明显差异;另外Belluco等的研究表明在获得pCR的患者中接受TME手术和局部切除术对于患者的长期生存也没有明显差异;近期还有学者提出放化疗后保直肠的直肠癌切除术就属于保留器官的“小手术”治疗。当然,首先如何准确判断cCR以及不经手术如何判断出pCR成为摆在我们面前的课题;其次达到cCR或者pCR患者是否还需要手术?期待更多的RCT临床研究提供指导。(7) 术前沟通尤其重要:回到本文开始的医疗纠纷,抛开患者及家属的对医学的不理解,我们应该问问自己,我们的术前沟通是否已到位?因为直肠癌的术前新辅助放化疗在我国实施不久,很多临床经验需要累积和总结。通过复习文献,我们知



图1 术前肠镜显示肿块占肠周1/2圈



图2 术后病理提示黏膜面仅见一直径1.5 cm浅溃疡

道采用不同的新辅助放化疗方案可达到 15%~40% 的 pCR 率,所以在预计无法保留肛门的手术之前,必须明白无误的告知患者及家属,切下来的标本可能无法再找到癌细胞或肿块;如果临床判断达到了 cCR,此时还应该告诉患者除了手术以外,采用“边看边等”(Watch and Wait)也是个不错的选择,当然依旧有风险,让病患享有充分知情权和决策权。另一方面,我们也应该清醒的认识到,临床上有一部分患者虽然进行了新辅助的放化疗,然而在此期间疾病进展甚至广泛转移扩散了,从而失去了手术时机;还有因为新辅助放化疗可能会导致如吻合口瘘、放射性肠炎、放射性肠狭窄梗阻等并发症或伴发病增加,从而增加病患对诊疗的不满。所以采取新辅助治疗前的沟通一定要充分、到位,让病患认识到疾病的规律和不确定性,以及医疗科学水平的局限性,尽量减少和避免医疗纠纷或医疗事故。(8)新辅助放化疗增加手术难度:新辅助放化疗可以引起局部组织的水肿和纤维化,增加术中寻找正确层面的难度,甚至导致误损伤周围的组织器官,如输尿管、阴道后壁等。建议此类患者由有经验的结直肠外科医生主刀手术。(9)胃肠外科医生必须拥有综合治疗意识:现在国内肿瘤治疗领域一直在推行多学科讨论制度(multidisciplinary team, MDT);但限于人力物力等因素,并不是所有的病患都能接受MDT的机会,尤其对于一些中低位进展期直肠癌或结直肠癌伴肝转移患者,选择合适的治疗方法和手术时机显得尤为重要,在这方面,胃肠外科主诊医生将承担起越来越重要的作用。所以说一个具有综合治疗知识和意识,并时刻关

注相关学术进展的胃肠外科大夫将更受欢迎、更具优势。(10)其他注意点:部分需要转化治疗的病患,术前应谨慎使用抑制肿瘤新生血管生成的药,因为部分文献报道,此类药物可能会导致瘘的发生率以及伤口的并发症升高;确实需要该类药物治疗,也应在术前停用此药至少四周以上。采用中等及以上剂量放疗(40 Gy~50.4 Gy)患者,间歇期尽量为6~8周以上,以保证足够的肿瘤退缩时间;强调间歇期化疗药物尽量不停止,使机体维持一定的化疗药物负荷。

随着手术和放疗技术的不断改进,化疗新药的不断涌现,新辅助化放疗作为综合治疗的一种手段得到越来越多的关注。我们在认识新辅助放化疗带来的优点外,还应该清醒认识到不足之处,如手术并发症或相应副反应可能升高,5年OS、无进展生存率(progression-free survival, PFS)尚无统计学差异等。另外一些临床出现的实际问题还须不断通过学习和研究来解决。同时我们也期待并关注进一步的循证医学证据,来丰富和完善治疗手段,达到提高直肠癌患者疗效这一目的。

(本文编辑 姜晖)

[该文原载于 AME 科研时间]

本文引用格式:邱兴烽. 直肠癌新辅助放化疗的外科思考——由一起医疗纠纷谈起[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(4):467-469. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.001

Cite this article as: Qiu XF. Surgical reflection on neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma—A talk starting from a medical dispute[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(4):467-469. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.001