

中国恶性肿瘤整合诊治指南-直肠癌部分

中国抗癌协会 中国抗癌协会大肠癌专业委员会



扫码阅读电子版

一、流行病学

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见恶性肿瘤, 发病率和死亡率均呈上升趋势, 据2020年全球癌症统计数据^[1-2], 我国CRC新发病例为55.5万, 居恶性肿瘤第三位。发病率为23.9/10万, 男性和女性发病人数分别为31.9万和23.6万, 男性高于女性。死亡率为12.0/10万, 居第五位。CRC死亡病例中男性和女性分别为16.5万和12.1万, 死亡率分别为14.8/10万和9.4/10万。国家癌症中心最新统计数据^[3-5]显示, 我国CRC新发人数占所有新发恶性肿瘤的9.9%。在不同地域发病率不同, 城市发病率为33.5/10万, 农村21.4/10万, 城市远高于农村。另外, 在东、中、西三大地区, 发病率有明显差异, 东部24.8/10万明显高于中部19.1/10万和西部地区19.8/10万。CRC死亡人数在不同地域也不尽相同, 城市死亡率为16.1/10万, 明显高于农村的10.5/10万。另外, 在东部地区死亡率(15.7/10万)明显高于中部(12.5/10万)和西部地区(12.2/10万)。

我国直肠癌 (rectal cancer, RC) 发生率与结肠癌发生率接近1:1; 低位RC所占比例高, 约占RC 60%~75%, 近年来, RC比例有下降趋势; 青年人RC比例较高, 约占10%~15%^[6]。

二、预防与筛查

(一) 预防措施

RC的确切病因不清, 可能与饮食、环境、遗传、精神等因素相关。研究表明: 保持健康生活方式^[7], 针对不同性别、年龄, 不同遗传因素的人群进行健康体检、肿瘤筛查、处理癌前病变可有效降低RC的发病率和死亡率。

1. 推荐的一级预防措施

(1) 健康饮食习惯, 合理和平衡膳食, 减少红肉类及腌制品摄入, 注重植物性饮食, 增加粗粮蔬菜水果摄入, 据排便状况来调整饮食, 限制酒精饮料;

(2) 健康的生活方式, 积极锻炼, 保持健康体重; 养成良好作息时间; 戒烟;

(3) 减少环境致癌因素接触, 如化学、物理、生物等致癌因素;

(4) 注重自体健康管理, 了解遗传、免疫、内分泌等因素的促瘤作用;

(5) 健康乐观阳光的心态与良好的社会精神状态。

2. 推荐的二级预防措施

早期发现RC的癌前病变、早期诊断、早期治疗, 减少RC发病率、提升治愈率。

(1) 癌前病变

癌前病变包括传统的腺瘤 (管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤)、锯齿状腺瘤 (传统锯齿状腺瘤、无蒂锯齿状病变、无蒂锯齿状病变伴异型增生等)、遗传性综合征 (息肉病以及非息肉病)、炎症肠病相关的异型增生 (上皮内瘤变)、畸变隐窝灶, 尤其伴异型增生者, 皆视为癌前病变。

治疗原则: 切除腺瘤并随访可明显降低RC的发生。对直径 ≤ 5 mm病灶的癌变率及预后无明确证据。对 ≤ 5 mm的隆起型和表浅隆起型腺瘤可能不需积极治疗。而浅表凹陷型病变 ≤ 5 mm时仍有一定癌变率和一定的黏膜下浸润率, 应予切除。大多数直肠良性肿瘤是腺瘤, 可通过内镜下切除治愈。

(2) 癌前病变的内镜分型 (发育形态分型)

1) 隆起型: 病变明显隆起于肠腔, 基底部直径明显小于病变的最大直径 (有蒂或亚蒂); 或病变呈半球形, 基底部直径明显大于病变头部。分3个亚型:

(A) I p型, 即有蒂型, 病变基底部有明显的蒂与肠壁相连;

(B) I sp型, 即亚蒂型, 病变基底部有亚蒂与肠壁相连;

(C) I s型, 病变明显隆起于黏膜面, 但基底无明显蒂结构, 基底部直径明显小于或大于病变头端最大径。

2) 平坦型: 病变高度低平或平坦隆起型统称平坦型, 可分5个亚型:

(A) II a型, 病变直径小于10 mm, 平坦型病变或与周围黏膜相比略高;

(B) II b型, 病变与周围黏膜几乎无高低差者;

(C) II a+dep型, 在II a型病变上有浅凹陷者;

(D) LST-NG, 非颗粒型侧向发育型腺瘤, 可分为平坦型 (IIa型) 及假凹陷型 (IIa+IIc型, IIc+IIa型);

(E) LST-G, 颗粒型侧向发育型腺瘤, 可分为颗粒均一型 (IIa型) 及结节混合型 (IIa型, Is+IIa型, IIa+Is型)。

3) 浅表凹陷型: 病变与周围黏膜相比明显凹陷, 可分如下4型:

(A) II c型, 病变略凹陷于周围正常黏膜;

(B) II c+II a型, 凹陷病变中有隆起区域;

(C) II a+II c 型, 隆起型病变中有凹陷区域, 但隆起相对平坦;

(D) I s+II c 型, 隆起型病变中有凹陷区域, 但隆起相对较高, 该型病变都是黏膜下层高度浸润者, 目前不属于内镜下治疗的适应证^[8]。

(3) 治疗方法

1) 5 mm 以下直肠病变可用热活检钳咬除术;

2) 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电切切除;

3) 可一次性完全切除 II a 型、II c 型及部分 I s 型病变, 用内镜黏膜切除术 (EMR) 治疗;

4) 最大径超 20 mm 且须在内镜下一次性切除的病变、抬举征假阴性的腺瘤、10 mm 以上的 EMR 残留或复发再次行 EMR 治疗困难, 反复活检不能证实为癌的低位直肠病变, 推荐内镜黏膜下剥离术 (ESD) 治疗;

5) 侧向发育型肿瘤应以亚型为基础选择内镜治疗: 假凹陷型 LST-NG 及结节混合型 LST-G 容易出现黏膜下浸润, 应行 ESD 整块切除; 平坦型 LST-NG 及颗粒均一型 LST-G 可据病变大小选择分片 EMR 或 ESD 切除。

(二) 筛查

1. 自然人群的 RC 筛查

(1) 一般人群

建议 50~74 岁^[9-10] 人群接受 RC 的筛查。推荐每 5~10 年进行 1 次结肠镜检, 如筛查对象拒绝结肠镜检, 推荐行高危因素问卷调查和免疫法粪便隐血试验 (FIT) 检测, 任一项阳性者需进一步行结肠镜检。如无法行结肠镜检, 可考虑多靶点粪便 FIT-DNA 检测。直肠指检亦可作为 RC 筛查的手段之一。对 74 岁以上人群是否继续筛查尚存争议^[11-12]。

(2) 高危人群

高危人群指有结直肠腺瘤病史、CRC 家族史和炎性肠病等人群。对高危人群, 如有 2 个以上亲属确诊 CRC 或进展期腺瘤 (直径 ≥ 1 cm, 或伴绒毛状结构, 或伴高级别上皮内瘤变), 建议从 40 岁开始或比家族中最早确诊 CRC 的年龄提前 10 年开始, 每 5 年 1 次结肠镜检。对腺瘤性息肉综合征或致病突变基因携带者, 每年行结肠镜检。对 Lynch 综合征家系中携带致病突变者, 建议 20~25 岁开始结肠镜检, 每 2 年 1 次, 直到 40 岁, 然后每年 1 次结肠镜检。

(3) 筛查方法

1) 问卷法; 2) FIT; 3) 多靶点粪便 FIT-DNA 检测; 4) 直肠指检; 5) 直肠镜、全结肠镜。

2. 遗传性 CRC 筛查

约有 1/3 的 CRC 患者具有一定遗传背景, 其中 5%~6% 由明确可遗传胚系基因突变导致的遗传性 CRC。遗传性 CRC 根据有无息肉, 大致为以下两类: 非息肉病性 CRC, 包括林奇 (Lynch) 综合征、家族性 CRC X 型; 以息肉病为主要特征, 包括家族性腺瘤性息肉病、MUTYH 相关性息肉病、黑斑息肉综合征和幼年性息肉综合征等。

(1) Lynch 综合征的临床筛查和基因诊断

Lynch 综合征约占所有 CRC 患者的 2%~4%, 是最常见的遗传性 CRC 综合征^[13], 常染色体显性遗传, 可引起结直肠及其他部位 (如子宫内膜、卵巢、胃等) 肿瘤。目前已明确 Lynch 综合征相关致病基因包括错配修复基因家族中的 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 基因以及 EPCAM 基因。

1) 临床筛查: 常用筛查标准包括阿姆斯特丹 (Amsterdam) 诊断标准 I、II 等。对中国家庭规模小型化现状, 全国遗传性大肠癌协作组于 2003 年提出中国人 Lynch 综合征家系标准, 家系中至少有 2 例组织病理学确诊的 CRC 患者, 其中至少 2 例为一级亲属关系, 并符合以下任一条件:

(A) 家系中至少 1 例为多发性 CRC 患者 (包括腺瘤);

(B) 家系中至少 1 例 CRC 初诊年龄 < 50 岁;

(C) 家系中至少一人患 Lynch 综合征相关肠外恶性肿瘤 (包括胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管癌、肾盂癌、卵巢癌和肝胆系统癌)^[14]。

2) 分子筛查: 通过对 Lynch 综合征肿瘤组织某些特殊的分子病理特征进行错配修复基因突变的分子筛查^[15], 免疫组化检测错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白是否缺失和聚合酶链反应 PCR 检测微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI)。推荐临床筛查与分子筛查, 免疫组化提示错配修复缺陷 (deficiency mismatch repair, dMMR) 或微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 高度怀疑 Lynch 综合征, 进行胚系基因突变的检测。如检测到 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 或 EPCAM 中任一基因的胚系致病突变, 可确诊为 Lynch 综合征。

(2) 家族性腺瘤性息肉病

家族性腺瘤性息肉病 (FAP) 是一种以结直肠多发息肉为主要临床表现的常染色体显性遗传性肿瘤综合征。FAP 最主要的致病基因是 APC 基因, 经典型 FAP 患者 (息肉数超过 100 枚), 还可能同时发生胃息肉、十二指肠息肉及先天性视网膜色素上皮细胞肥大、硬性纤维瘤、骨瘤等消化道外症状。衰减型 FAP^[16] 临床表型较轻 (息肉数 10~99 枚)。基因检测可明确致病基因和突变位点。若未发现 APC 基因胚系致病突变, 应进一步做 MUTYH 基因胚系突变检测。对经典型 FAP, 经常规基因检测仍未发现 APC 或 MUTYH 胚系致病突变^[17], 则行高通量多基因或全外显子测序以明确致病基因。

三、诊断

(一) 临床表现

早期 RC 可无明显症状, 病情发展到一定程度可出现下列症状:

(1) 排便习惯和性状改变; (2) 大便逐渐变细; (3) 直肠刺激症状; (4) 肿瘤侵犯膀胱、尿道、阴道等周围脏器时可出现相应症状。

(二) 疾病史和家族史

RC发病可能与直肠息肉、直肠腺瘤、克罗恩病、溃疡性结肠炎、血吸虫病等疾病相关,应详细询问相关疾病史及家族史。

(三) 体格检查

一般状况评价、全身浅表淋巴结特别是腹股沟及锁骨上淋巴结情况。腹部视诊和触诊,检查有无肠型、肠蠕动波;腹部叩诊及听诊检查有无移动性浊音及肠鸣音异常。

直肠指检:了解直肠肿瘤大小、形状、质地、占肠壁周径的范围、基底部活动度、肿瘤下缘距肛缘距离、肿瘤向肠外浸润状况、与周围脏器的关系、有无盆底种植等,同时观察有无指套血染。直肠指检对了解患者肛门括约肌功能也有一定帮助。

三合诊:对女性RC患者,推荐三合诊,了解肿块与阴道后壁关系。

(四) 实验室检查

(1) 血常规;(2) 尿常规;(3) 粪便常规;(4) 粪便隐血试验;(5) 生化系列;(6) 肿瘤标志物:RC患者在诊断时、治疗前、评价疗效时、随访时可检测外周血CEA、CA19-9;疑有肝转移建议检测AFP;疑有腹膜、卵巢转移建议检测CA125。

(五) 全结肠镜检查

直肠镜适用于病变位置较低的直肠病变。疑似RC患者均推荐全结肠镜检查。包括:进镜深度、肿物大小、距肛缘位置、形态、局部浸润范围,对可疑病变必须行病理活检。肠管在检查时可能出现皱缩,内镜所见肿物远侧与肛缘距离可能存在误差,建议结合CT或MRI明确病灶部位。对病灶较小,术中可能定位困难者,术前可经内镜下注射纳米碳、亚甲蓝等染色剂进行病灶定位。有条件的,可行术中肠镜协助定位。

(六) 影像学检查

1. CT

推荐胸部/腹部/盆腔增强CT检查除外远处转移,进行肿瘤初诊分期、随访、治疗的疗效评价。内容包括:(1) 原发肿瘤的位置、侵犯范围及浸润深度;(2) 是否伴区域或远处淋巴结转移;(3) 是否伴远处器官转移;(4) 随访中筛查吻合口复发灶及远处转移灶;(5) 判断疗效;(6) 是否有肠梗阻、肠套叠、肠穿孔等并发症或其他可能影响治疗决策的伴随疾病。

2. MRI

推荐MRI检查作为RC的常规检查项目。对局部进展期RC患者,需在新辅助治疗前、后分别行基线及术前MRI检查,以评价新辅助治疗的效果。推荐使用MRI结构化报告。对有MRI禁忌证的患者,可行盆腔增强CT检查。具体评价内容包括:(1) 肿瘤大小、位置;(2) 下缘距肛缘(或齿状线)的距离;(3) 肿瘤侵犯肠管周径;(4) 肿瘤侵犯肠壁深度;(5) 有无肌壁外静脉侵犯;(6) 直肠系膜筋膜的状态;(7) 区域及远处淋巴结的情况。

对临床、超声或CT不能确诊的肝转移瘤,或肝转移瘤数目影响到治疗决策时,推荐行MRI增强检查以进一步明确,有条件医院可行肝脏特异性对比剂增强扫描。

3. 超声检查

RC患者可行经直肠腔内超声检查,明确早期RCT分期,对淋巴结转移也有一定诊断价值。对影像学检查不能确诊的肝脏可疑病灶可行超声引导下穿刺,获取病理。术中超声用于肝转移灶评估和为射频消融做准备。

4. 尿路排泄造影检查

不推荐作为常规检查,仅适于肿瘤较大可能侵及泌尿系统患者。

5. PET-CT

不推荐作为常规检查,对常规影像学无法明确诊断者可使用;对病情复杂、常规检查不能确诊、分期或可疑复发时作为辅助检查手段。对IV期患者,治疗目标为无疾病状态(no evidence of disease, NED)时,均需PET-CT评估。

(七) 开腹或腹腔镜探查术

以下情况,建议行开腹或腹腔镜探查术明确诊断以及治疗:(1) 经过各种诊断手段不能确诊且高度怀疑RC;(2) 出现肠梗阻,进行保守治疗无效;(3) 可疑出现肠穿孔;(4) 保守治疗无效的下消化道大出血。

(八) 病理学诊断

病理检查是诊断RC的金标准,是RC治疗依据。力争在治疗前获得病理诊断。指诊可及的肿瘤,如多次活检未能明确病理性质,可经肛手术获取标本明确病理诊断。活检诊断为浸润性癌的病例进行规范性RC治疗;活检诊断为高级别上皮内瘤变或黏膜内癌的病例,临床医师应当了解,受活检取材深度限制,活检病理可能不能明确有无黏膜下层或更深层的浸润。建议病理标本完善MMR蛋白表达或MSI检测以明确微卫星状态,转移性RC的病检需明确RAS、BRAF基因状态。术前行新辅助治疗的根治术标本需做肿瘤退缩分级(TRG)描述。RC总体诊断流程:见图1。

四、治疗

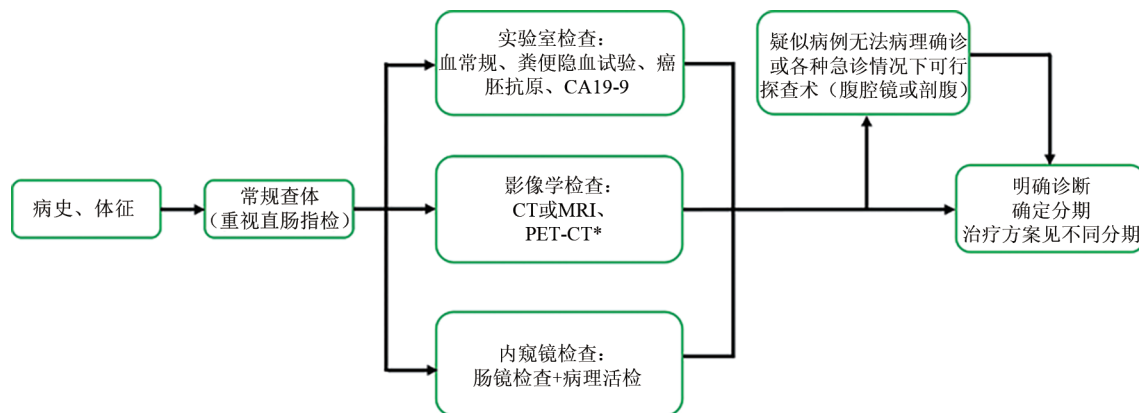
(一) MDT to HIM原则

RC的治疗模式是以手术为主的整合治疗。多学科整合诊疗(MDT to HIM)模式可有效提升RC诊疗水平,有条件的单位,建议RC患者纳入MDT to HIM诊疗模式^[18-19]。即以患者为中心,由结直肠外科/胃肠外科、肝脏外科、肿瘤内科、放疗科、放射科和超声影像科及其他相关专业有一定资质的医生组成整合诊治团队,定时、定点对患者一般状况、疾病诊断、分期、发展及预后做出全面评估,并根据当前国内外治疗规范和指南,制订并实施最适合、最优化的个体整合诊治方案。

(二) 非转移性RC的治疗

1. 内镜治疗

(1) 治疗原则:内镜治疗应整块切除早期RC病变^[20]。内镜治疗前应用超声内镜、CT及MRI等进行临床分期,排除浸润达到/超过肌层、区域淋巴结转移或远处转移的患



注: *PET-CT不常规推荐

图1 RC的诊断流程

者。应用 pit pattern 分型、Sano 分型和 NICE 分型、黏膜下注射是否有抬举征及超声内镜检查来综合确定直肠病变浸润深度以指导治疗方案选择。

(2) 适应证: Tis 以及 T1 (黏膜下浸润深度 < 1 000 μm) 的早期 RC。

(3) 方法: ESD 是最适合整块切除的方法, 特别是对较大病变^[21]。分片 EMR 可使浸润深度的病理诊断和切除边界的确定变得困难。尽量减少切除肿瘤碎块的数目, 且疑癌区域 (可在治疗前通过放大内镜观察) 不应被分片切除。

(4) 对内镜下切除标本, 要行规范化病理分析^[22]。有以下情况需要追加外科手术:

- 1) 基底切缘阳性;
- 2) 组织学分化差的癌 (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 ≥ 1 000 μm;
- 4) 血管, 淋巴管侵犯阳性;
- 5) 肿瘤出芽 G2/G3。

2. 外科治疗

(1) 手术治疗原则

遵循肿瘤功能外科、损伤效益比及无菌无瘤原则^[23]。根治手术推荐遵循全直肠系膜切除 (total mesorectal excision, TME) 原则, 切除病灶部位及所属区域淋巴结, 达到根治和器官功能保护兼顾。手术团队应有丰富的盆腔外科经验或在直肠专科医生指导下实施手术。如需扩大手术范围, 应有泌尿外科、妇科和骨科等手术团队配合。

(2) 手术技术平台的选择

应基于实施手术医疗单位的实际情况选择手术技术平台。开腹手术是基本选择, 也是 RC 外科治疗的基石; 腹腔镜手术对大部分患者是一种安全且微创的选择, 开展单位应具备 2D 高清或 3D 腹腔镜等设备; “机器人”手术是腹腔镜手术的进阶选择, 目前局限于有达芬奇的区域医疗中心。经肛肠镜手术平台包括传统的 TEM 及基于单孔腹腔镜手术平台的 TAMIS, 这些平台用于直肠早期肿瘤的局部切除或困难 RC 的根治手术, 对手术团队的技术和硬件要求高。

(3) 术式选择

1) 局部切除术, 包括直视下经肛门 RC 切除和使用 TAMIS 平台和 TEM 设备的经肛肠镜手术。适应证同时满足以下条件: 肿瘤最大径 < 3 cm; 肿瘤侵犯肠周 < 30%; 肿瘤活动, 不固定; 影像评估临床 T1 期, 无区域淋巴结转移征象; 高、中分化。局部切除术后病检具有以下情况之一时, 需要补充 RC 根治术: 肿瘤组织学分化差、脉管浸润、切缘阳性、黏膜下浸润深度 ≥ 1 000 μm 或 T2 期肿瘤。

2) 直肠前切除术 (Dixon 术), 是目前应用最多的 RC 根治术, 用于临床 T2 期以上和/或淋巴结阳性的进展期 RC, 且预计直肠远切缘 1 cm~2 cm 以上或术中冰冻阴性, 保留肛门。手术应遵循 TME 原则完整切除全直肠系膜, 保留盆腔自主神经。如术中发现肿瘤超越 TME 平面, 需考虑联合脏器切除以达到阴性切缘。直肠低位前切除术后不建议常规行回肠保护性造口, 如术前存在梗阻, 近端肠管水肿, 术前放疗或极低位吻合等, 存在吻合口漏高危因素时, 根据患者情况整合判断, 慎重行回肠保护性造口。

3) 腹会阴联合切除术 (Miles 术), 用于低位且无法保留正常肛门功能的 RC, 切除肛门, 近端结肠永久造口。手术遵循 TME 原则, 同时为保证直肠下段阴性环周切缘, 需根据肿瘤位置适当扩大切除范围。如会阴组织缺损大, 可修复重建盆底。

4) Hartmann 术, 即经腹切除直肠肿瘤, 远端直肠闭合, 近端结肠造口, 用于 RC 梗阻、穿孔等近端结肠显著水肿无法安全吻合不宜行 Dixon 手术的患者, 或者一般状态很差, 高龄体弱不能耐受 Miles 手术患者。

5) 改良 Bacon 术, 用于无法安全行直肠肛管吻合且不愿行近端肠造口的患者, 保留肛管和肛门括约肌。需二次手术切除经肛门脱出的结肠。

6) 括约肌间切除术 (intersphincteric resection, ISR), 用于超低位 RC, 且肿瘤浸润深度不超过内括约肌。根据内括约肌的切除范围可分部分切除、次全切除和完全切除。完全性内括约肌切除后患者控便功能可能不佳, 不推荐高

龄体弱术前肛门功能不良患者接受该类手术。

7) 经自然腔道取标本手术 (natural orifice specimen extraction surgery, NOSES), 使用腹腔镜、“机器人”、肛门内镜或软质内镜等设备平台完成腹腔内各种常规手术操作 (切除与重建), 经人体自然腔道 (直肠、阴道或口腔) 取标本的腹壁无辅助切口手术。术后腹壁无取标本切口, 仅存留几处微小戳卡疤痕, 表现出极佳的微创效果。RC NOSES 手术取标本通道只适合直肠或阴道。手术团队要具备丰富的腹腔镜手术经验, 并能熟练完成全腔镜下消化道重建。NOSES 是一种高选择性手术, 适应证要求严格, 仅限于 T2、T3 期, 病灶小, 有希望经自然腔道取标本患者^[24]。不推荐用于局部晚期肿瘤; 不适合肿瘤引起的急性肠梗阻和肠穿孔。

8) 经肛全直肠系膜切除术 (transanal total mesorectal excision, taTME), 是利用 TAMIS 手术平台经肛切断肿瘤远端直肠, 进行自下向上逆向 TME 解剖, 适用于中低位 RC。该手术技术难度大, 远期随访数据尚不充分, 需严格掌握适应证, 推荐在区域医疗中心由经过充分培训的专科医生慎重实施。

9) RC 扩大根治术

(A) 侧方淋巴结清扫 (lateral lymph node dissection, LLND), 用于低位 RC, 合并或高度怀疑存在髂内外血管引流区域淋巴结转移患者, 联合 RC 切除达到根治目标。该手术技术难度大, 发生血管损伤和神经损伤的风险大, 多数患者需接受术前放化疗, 推荐在区域医疗中心由经过充分培训的专科医生实施。

(B) 联合脏器和多脏器切除, 联合脏器切除指因肿瘤侵犯 (炎性或癌性) 周围脏器, 完整切除两个以上相邻脏器的切除术。适用于 RC 侵犯临近脏器 (如膀胱、输尿管、子宫或附件等), 且无远处转移患者。根据肿瘤累及范围, 通过切除临近脏器实现阴性切缘。多脏器切除指因肿瘤转移至远隔脏器, 因根治需求, 行两个以上脏器的切除术 (如 RC 同时出现卵巢、肝转移等), 通过多器官同期手术实现 R0 切除, 手术难度大, 需相应专科手术团队配合, 推荐在区域医疗中心实施。

10) RC 急诊手术

主要适于 RC 合并梗阻、大出血或穿孔病例。对肠梗阻应行胃肠减压、纠正水和电解质紊乱及酸碱失衡等适当准备, 有可能治愈 RC 性梗阻患者, 建议外科手术治疗作为首选方法, 根据术中情况决定术式, 包括 Dixon 一期吻合、Dixon+回肠保护性造口、Hartmann 术、Miles 术等, 如肿物不能切除, 可在梗阻部位近侧造口, 术后行辅助治疗, 再评估二期行根治性手术的可能性。有条件的医院根据患者具体情况, 可考虑结肠自膨式金属支架 (SEMS) 置入术或经肛肠梗阻导管减压, 从而避免危重患者的急诊手术。对出血病例, 应根据出血量和对血压等生命指征的影响而采取急诊手术或介入治疗。对穿孔病例应行急诊手术。

11) 遗传性 RC

(A) 家族性腺瘤性息肉病如已发生癌变, 根据癌变部位, 行全结肠切除加回肠储袋肛管吻合术、保留直肠壶腹部的全结肠及部分直肠切除+回肠直肠吻合术, 全结肠切除加回肠-直肠端端吻合术或全结肠切除加回肠造口术。未发生癌变者可根据病情选择全结肠切除或肠段切除。

(B) Lynch 综合征应在与患者充分沟通基础上, 选择全结肠切除或肠段切除结合肠镜随访。

(4) 术中用药

术中根据无菌、无瘤原则合理使用抗菌药物及抗肿瘤药物。根据中国《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版)》, 如手术超过三小时, 或失血超过 1 500 毫升, 手术中可给予第二剂抗菌药物。对有高危复发风险的 RC, 特别是肿瘤侵及浆膜、有淋巴结转移、腹腔冲洗液细胞学检查游离癌细胞阳性或可疑阳性者、术中瘤体被过度挤压或瘤体破裂者可考虑腹腔化疗。术中将化疗药物注入腹腔直接作用于腹腔内种植和脱落的癌细胞, 维持腹腔内较高的有效药物浓度, 是治疗和预防腹腔种植转移的手段之一。

(5) 标本质量控制与病理分期

手术切除标本及其质量及病理分期对指导术后治疗及预后评估至关重要, 应由手术医生配合病理医生确保病理评估报告内容的准确性、标本固定及保存、取材范围、诊断规范等, 推荐采用 AJCC TNM 分期 (第八版)。见表 1。

原发肿瘤 (T)

Tx: 原发肿瘤无法评估

T0: 无原发肿瘤证据

Tis: 原位癌, 黏膜内癌 (累及固有层或黏膜肌层)

T1: 肿瘤浸润黏膜下层

T2: 肿瘤浸润固有肌层

T3: 肿瘤浸润固有肌层至肠周组织

T4a: 肿瘤侵透脏层腹膜 (包括肿瘤导致的肠穿孔, 肿瘤炎症区域侵及浆膜)

T4b: 肿瘤直接侵犯或粘连其他器官或结构

注: T4 包括肿瘤穿透浆膜并侵犯另段肠管, 或无浆膜覆盖处直接侵犯邻近器官或结构 (如直肠下段侵犯前列腺等); 肉眼与其他组织结构粘连者 T 分期以镜下浸润最深处为准。

区域淋巴结 (N)

Nx: 淋巴结转移无法评估

N0: 无区域淋巴结转移

N1a: 1 个区域淋巴结转移

N1b: 2~3 个区域淋巴结转移

N1c: 肿瘤沉积于浆膜下、肠系膜或非腹膜被覆的结肠周或直肠周组织, 不伴区域淋巴结转移

pN2a: 4~6 个区域淋巴结转移

pN2b: 7 个或以上区域淋巴结转移

远处转移 (M)

表1 AJCC 第八版结直肠癌分期系统对应表

T	N	M	分期
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	II B
T4b	N0	M0	II C
T1-2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-3	N2a	M0	IIIB
T1-2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-2	M0	IIIC
任何T	任何N	M1a	IVA
任何T	任何N	M1b	IVB
任何T	任何N	M1c	IVC

cTNM是临床分期，pTNM是病理分期；前缀y用于接受新辅助治疗后的肿瘤分期（如 ypTNM），病理学完全缓解的患者分期为 ypT0N0cM0，可能类似于0期或1期。前缀r用于经治疗获得一段无瘤间期后复发的患者（rTNM）

Mx: 远处转移无法评估

M1: 有远处转移

M1a: 一个器官或部位转移，无腹膜转移

M1b: 两个或以上器官或部位的转移，无腹膜转移

M1c: 腹膜表面转移，伴或不伴其他器官部位转移

3. 内科治疗

(1) RC的术前治疗

本节内容适于经MRI评估肿瘤下极距肛缘10 cm以下的中低位RC^[25-26]。10 cm以上的高位RC，治疗原则参见结肠癌。在对危险度分层MRI有很好质控的情况下（具有成熟MDT to HIM综合治疗的中心；有高质量MRI影像及放射诊断医师进行分期），可考虑分层治疗，参考2017年ESMO/2020年ASTRO危险度分层：

极低度风险：cT1，SM1，cN0；

低度风险：cT1~T2，中/高位T3a/b，cN0（或高位cN1）；MRF-；EMVI-；

中度风险：极低位/中/高位cT3a/b，未累及肛提肌；cN1~N2（无结外种植）；MRF-；EMVI-；

高度风险：cT3c/d或极低位，未累及肛提肌；cN1-N2（结外种植）；MRF-；EMVI+；

极高度风险：cT3并MRF+；cT4b，累及肛提肌；侧方淋巴结+。

1) RC的新辅助治疗

术前同步化疗+手术+辅助化疗的治疗策略仍是中低位局部晚期RC的标准治疗策略^[27-35]。术前新辅助同步化疗，有助于器官保留^[36-37]，可获更高完全缓解率（pCR），并降低局部复发率，但可否降低远处转移甚至长期生存无定论。具体原则如下：

(A) cT1/2N0M0或有化疗禁忌的患者推荐直接手术，不推荐新辅助治疗；

(B) cT3~4和/或N+患者，推荐先行术前新辅助化疗后再评估；

(C) 术前新辅助化疗中，化疗方案推荐卡培他滨单药或5-FU持续输注；有条件的医院，可在UGT1A1基因分型指导下调整伊立替康剂量的伊立替康联合卡培他滨方案同期化疗^[38]；

(D) 对cT3~4和/或N+，但不适合放疗者，推荐在MDT to HIM讨论下决定是否直接根治性手术治疗，或行单纯新辅助化疗后评估手术可能性^[39-41]；

(E) 对保肛存在困难，但保肛意愿强烈者，可考虑增加间隔期联合化疗^[42]，包括全程新辅助治疗（total neoadjuvant therapy, TNT）模式^[35-36, 43]。

2) cT4b期RC的术前治疗

cT4b期RC患者建议在MDT to HIM指导下进行治疗。在长程同步化疗或短程放疗之后，建议根据肿瘤退缩情况进行全身化疗，再进行手术。全身化疗方案可根据之前化放疗方案及疗效做出判断，建议间隔期化疗时长为2~6个疗程^[38, 44]。

(2) RC辅助治疗

1) I期（T1~2N0M0）RC：不推荐术后辅助化疗，建议观察和随访^[45]。

2) II期RC：根据是否有临床高危因素及微卫星状态制定方案。高危因素包括^[46-47]：T4、组织学分化差（3/4级，不包括MSI-H者）、血管淋巴管浸润、神经侵犯、术前肠梗阻或肿瘤部分穿孔、切缘阳性或情况不明、切缘安全距离不足、检出淋巴结不足12枚。

(A) 无高危因素，如微卫星状态是MSI-H或dMMR，不推荐术后辅助化疗^[48-51]；建议观察和随访；如微卫星状态是MSS或pMMR，推荐单药5-FU/LV持续静脉输注或口服卡培他滨化疗。

(B) 高危因素，推荐CapeOx或FOLFOX方案化疗。不耐受双药化疗的MSS或pMMR患者可行单药5-FU/LV持续静脉输注或口服卡培他滨化疗^[52]。

(C) III期RC：术后推荐接受含奥沙利铂的双药联合化疗，对不能耐受奥沙利铂的患者，推荐单药5-FU/LV持续静脉输注或口服卡培他滨化疗^[53-54]。

不推荐在辅助化疗中使用以下药物：伊立替康、替吉奥、曲氟尿苷替匹嘧啶（TAS-102）、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼和所有免疫检查点抑制剂，临床试验除外^[55-58]。

存在放疗禁忌或其他原因未行术前放疗或化疗者,术后应再次评估,如可接受化疗和/或放疗,则进行术后辅助治疗,建议在术后3~4周,不迟于8周^[59]进行,术后辅助放疗开始时间可根据患者伤口愈合及肠道功能的恢复等术后情况,进行适当延迟,建议不超过12周。总时长包括化疗在内不超过6个月^[60]。

新辅助放疗后临床完全缓解 (clinical complete remission, cCR),如建议观察等待,需与患者充分沟通,告知cCR与病理完全缓解 (pathologic clinical complete remission, pCR)之间的判断符合率不高,复发风险高于标准治疗,但复发后挽救成功率较高。出现复发高危时间在2年内,建议2年内每1~2个月一次随访^[61-62]。

4. 放射治疗

(1) 放射治疗适应证

1) I期RC放疗: I期RC局部切除术后,有高危因素者,推荐行根治性手术;如因各种原因无法进一步行根治性手术,建议辅助放疗。

2) II~III期RC新辅助放疗: 推荐根据肿瘤位置并结合MRI提示的复发危险度进行分层治疗。推荐行新辅助放疗或新辅助同步放疗。

3) II~III期RC辅助放疗: 未行新辅助放疗且术后病理学诊断为II~III期RC,根据全直肠系膜切除术质量、环周切缘状态、肿瘤距肛缘距离等术后病检结果,依据复发危险度分层,再决定是否行辅助放疗。

4) I~III期RC根治性放疗: 因各种原因不能手术的患者,建议行根治性放疗联合同步化疗。主要使用长程同步放疗;目前不推荐单纯短程放疗用于根治性目的治疗RC。

(2) 放疗剂量及分割模式

1) 新辅助放疗分割模式

短程放疗模式,推荐原发肿瘤和高危区域给予5 Gy×5次放疗。短程放疗分割模式不适用于直肠系膜筋膜阳性或T4期RC患者(即初始不能达到R0切除或无法切除的局部晚期RC)。

长程放疗模式,推荐对原发肿瘤和高危区域照射肿瘤剂量45.0~50.4 Gy,每次1.8~2.0 Gy,共25~28次。

2) 辅助放疗剂量: 对未行新辅助放疗的II~III期患者,推荐术后对瘤床和高危区域给予肿瘤剂量45.0~50.4 Gy,每次1.8~2.0 Gy,共25~28次。对术后有肿瘤残留或切缘阳性者,建议行二次手术;如不能行二次手术或患者拒绝二次手术,建议在全盆腔照射后局部缩野追加照射剂量^[63]。

3) 根治性放疗: 新辅助放疗后cCR者,如采用观察等待策略,不需要二程放疗推量;新辅助放疗后未达cCR者,如放弃手术,可根据两疗程放疗之间的间隔时长及正常组织受照射剂量,酌情给予二程放疗适度推量。治疗前明确放弃手术者,推荐常规分割同步放疗,照射剂量50~54 Gy/25~30 f^[64]。

4) 姑息放疗: 由于高龄或系统性疾病不能耐受化疗和

手术者,可给予单纯放疗。

(3) RC放疗联合的原则

1) 同步化疗的方案

(A) 长程放疗期间同步化疗方案推荐氟尿嘧啶类单药。

(B) RC的新辅助同步放疗中,有条件的医院,可在UGT1A1基因型指导下调整伊立替康剂量的CAPIRI方案同期化疗^[38]。

2) 同步放疗或短程放疗与手术间隔期加入化疗的模式

局部晚期RC,特别是治疗前评估直肠系膜筋膜阳性或T4b期或侧方淋巴结转移的患者,在长程同步放疗或短程放疗之后,可根据MDT to HIM讨论意见,根据肿瘤退缩情况进行化疗,以增加肿瘤退缩程度,再进行手术。化疗方案可采用FOLFOX、CapeOx或卡培他滨单药方案,建议间隔期化疗2~6个疗程。

3) 术后辅助放疗和辅助化疗的顺序

II~III期RC根治术后,需要追加盆腔放疗者,推荐先行同步放疗再行辅助化疗,或先行1~2个周期辅助化疗、同步放疗再行辅助化疗的夹心治疗模式。对切缘阴性的pN2期患者,也可以考虑先行辅助化疗再行同步放疗模式。

(4) RC放疗后的手术时机

短程放疗后1周手术;长程放疗后等待5~12周的间歇期再行手术治疗,以便患者能从术前放疗毒性中恢复。非转移性RC总体处理流程:见图2。

(三) RC肝转移的治疗

1. 可切除的RC肝转移

(1) 治疗原则

手术完全切除原发灶和肝转移灶,仍是目前治愈RC肝转移的最佳方法,手术适应证: RC原发灶能够或已经根治性切除,肝转移灶可R0切除且保留足够的功能性肝组织,没有不可切除或毁损的肝外转移灶或仅为肺部结节性病灶。手术禁忌证: RC原发灶不能取得根治性切除,出现不能切除的肝外转移,预计术后残余肝脏容积不足,患者全身状况不能耐受手术。除手术切除外,消融、放疗等治疗手段也能彻底毁损肝转移灶。对手术切除难度较大的个别肝转移灶,应积极联合多种手段,使更多患者有机会达到无疾病证据(NED)状态,提高长期生存率。

(2) 内科治疗

1) 针对可切除的RC肝转移患者,首先进行直肠原发肿瘤局部复发风险的评估,可采用ESMO 2017指南的RC风险度分层^[65]: 具体可见前述非转移性RC新辅助治疗危险度分层。可切除RC肝转移患者经评估为极低度、低度和中度复发风险,其新辅助治疗和辅助治疗策略:

(A) 新辅助治疗

目的是为了缩小术前肿瘤体积及减少体内微小转移的发生,也可作为评价化疗方案敏感性的依据,并指导术后

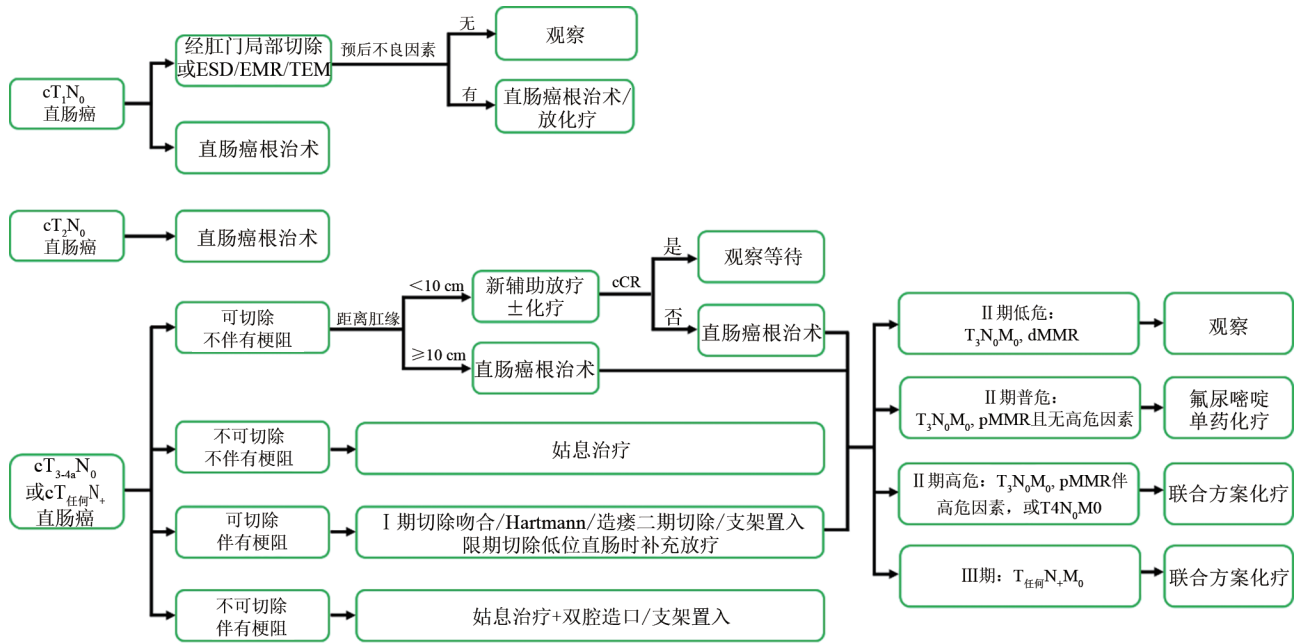


图2 非转移性RC的处理流程

化疗方案的选择。推荐对这类患者首先进行复发风险评分 (clinical risk score, CRS) 见表2。

表2 复发风险评分(CRS)

描述	评分
原发肿瘤淋巴结阳性	1分
同时性转移或异时性转移距离原发灶手术时间<12个月	1分
肝转移肿瘤数目>1个	1分
术前CEA水平>200 ng/mL	1分
转移肿瘤最大直径>5 cm	1分

注：0~2分为CRS评分低，3~5分为评分高。评分高意味着复发风险高 [66-67]

具体治疗策略如下：

RC确诊时合并初始可根治性切除的肝转移：在原发灶无出血、梗阻或穿孔等症状或原发灶症状解除，且CRS评分高的情况下，推荐术前新辅助化疗 [68]。

直肠癌根治术后发生的可根治性切除的肝转移：原发灶切除术后未接受过化疗，或化疗12个月前已完成且CRS评分高，推荐术前新辅助化疗；肝转移发现前12个月内接受过化疗，一般认为新辅助化疗的作用有限，可直接切除肝转移灶，继而术后辅助治疗。

新辅助化疗疗程一般为2~3个月，化疗方案首选奥沙利铂为基础的方案 (FOLFOX/CapeOx)，不耐受奥沙利铂患者也可选择伊立替康为基础的方案 (FOLFIRI)，一般不推荐联合使用靶向药物，术前、术后化疗总时长为6个月 [69]。

(B) 辅助治疗

无论原发灶有无症状、CRS评分高或低，患者均应在直肠癌切除术和转移灶局部治疗后行术后辅助化疗。肝转

移灶清除后达到NED者，推荐根据术前治疗情况及术后病理在MDT to HIM讨论下决定是否行术后辅助化疗 [35, 70-71]。

常用RC术后辅助化疗方案有：氟尿嘧啶单药方案、奥沙利铂为基础的联合化疗方案。如术前已用含伊立替康方案，且有效，术后可继续沿用。

(C) 可切除RC肝转移患者经评估为高度及极高度复发风险的，推荐同步放化疗 (参照cT3/cT4N+RC患者治疗方案) +全身化疗+手术，手术可以是直肠原发肿瘤和远处转移瘤的同期或分期切除 [70]。或在MDT to HIM指导下，根据患者的具体情况，选择全身化疗+同步放化疗+手术的整合治疗方案 [71]。

(3) 局部治疗

1) 手术治疗

可切除的同时性RC肝转移患者的术式：RC原发灶与肝转移灶一期同步切除和二期分阶段切除。RC根治术后发生肝转移者，如既往直肠原发灶为根治性切除且不伴有原发灶复发，肝转移灶能切除，且肝切除量低于70%，应予手术切除肝转移灶。

肝转移灶手术切除应符合R0原则。切缘至少>1 mm，切除术后至少保留3根肝静脉中的1根且残肝容积≥40% (同时性肝切除) 或≥30% (异时性肝切除)。如局限于左半或右半肝，病灶较大且无肝硬化者，可行规则的半肝切除。采用术中超声，有助于发现术前影像学检查未能诊断的转移病灶。

预计手术切除后剩余肝脏体积不足30%的肝转移，门静脉选择性栓塞 (portal vein embolization, PVE) 或结扎 (portal vein ligation, PVL) 可使术后预期剩余肝脏代偿性增大，增加手术切除可能。联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术 (ALPPS) 可使残留肝脏的体积在短时间内

增大, 建议严格选择患者, 由经验丰富的肝脏外科医师实施手术。

2) 病灶毁损治疗

除手术切除肝转移灶外, 射频消融、微波消融、立体定向放疗等也能使病灶彻底毁损, 所以对手术切除难度较大的个别肝转移灶, 应积极整合此类治疗手段, 以使更多患者有机会达到NED, 改善长期生存。

射频消融 (radiofrequency ablation, RFA), 适合肝转移灶最大直径 <3 cm和消融边缘 >5 mm, 且一次消融最多5枚。微波消融 (microwave ablation, MWA), 可用于直径 >3 cm或临近较大血管的RC肝转移灶。立体定向体部放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT), 适应于肝转移数目 ≤ 5 个、最大转移灶直径 <6 cm。

2. 潜在可切除的RC肝转移

(1) 治疗原则

潜在可切除: 原发癌灶或肝转移灶在初始诊断时无法达到根治性切除, 经积极治疗, 可转化为适宜手术根治性切除的状态。经转化治疗后的肝转移切除患者, 5年生存率与初始可切除的患者近似^[72]。

由于化疗可能增加肝转移切除术后并发症, 转化治疗达到预期目标后尽快实施手术^[73-74]。根治性切除患者, 完成围术期总共半年的治疗, 以降低复发风险^[75]。术后是否继续应用靶向药物, 在MDT to HIM指导下决策。

治疗前原发灶如存在梗阻、穿孔或内科无法控制的出血, 应优先处理原发灶, 再考虑转化治疗。如经过6个月转化治疗后原发灶或肝转移无法达到根治性切除或NED目标时, 建议改为低强度药物维持治疗。

(2) 化疗和/或靶向治疗

检测肿瘤组织KRAS、NRAS、BRAF基因及微卫星状态, 以指导制定转化治疗方案。

1) 化疗方案

FOLFOX、CapeOx和FOLFIRI方案均可提高转化切除率^[76-77], 作为首选推荐, XELIRI方案由于转化治疗证据相对不足, 不作为常规推荐。

FOLFOXIRI三药较双药可能具有更高的缓解率与转化率^[78], 目前被更多推荐用于体力状况与脏器功能良好的患者。

2) 分子靶向药物

RAS/BRAF野生型: RC的转化治疗, 首选推荐双药联合西妥昔单抗^[79];

RAS突变型: 推荐双药化疗联合贝伐珠单抗^[80]。三药联合贝伐珠单抗方案具有更高的缓解率^[81-82], 但需要谨慎选择适用人群与密切监测不良反应。

BRAF V600E突变患者预后不佳, 少量证据表明手术切除肝转移仍可能带来生存获益^[83]。FOLFOXIRI三药联合贝伐珠单抗仍可作为BRAF突变患者推荐方案。

3) 免疫检查点抑制剂治疗

由于MSI-H RC肝转移发生率低, 小样本研究显示手术

切除可使患者获益^[84], 但尚缺乏免疫检查点抑制剂用于此类患者转化治疗的高级别证据。

(3) 评估

1) 潜在可切除的多学科评估

增强CT用于RC原发灶及远处转移的检查; 增强MRI、超声造影用于肝脏病灶数量与部位的评估; 三维CT与三维数字成像技术等有助于评估残肝体积。

2) 疗效评估

转化治疗建议6~8周行一次影像学评估。RECIST1.1标准评估转化治疗疗效, TRG分级评估转化治疗后的病理退缩程度。如联合贝伐珠单抗治疗, 则最后一次治疗与手术间隔至少6周, 术后6~8周再重新开始贝伐珠单抗治疗。

3. 不可切除的RC肝转移

(1) 外科治疗

原发灶处理:

1) RC原发灶无出血、梗阻症状或无穿孔时可以行全身治疗, 也可选择先切除原发灶, 继而进一步治疗。但对原发灶无出血、梗阻症状或无穿孔但合并有始终无法切除的肝或肺转移是否必须切除原发灶, 目前仍有争议^[85-88]。

2) RC原发灶存在出血、梗阻症状或穿孔时, 应先处理原发灶, 继而全身化疗。治疗后每6~8周予以评估, 决定下一步治疗方案。原发灶处理包括: 原发灶切除、短路手术、单纯造口等, 可用肠道支架置入处理梗阻、用局部介入栓塞来处理原发灶出血。

(2) 放射治疗

当有明显局部症状 (如疼痛、出血、梗阻等) 时, 可考虑原发灶姑息放疗^[89]。

(3) 内科治疗

1) 姑息一线治疗

首选化疗联合靶向治疗, 对有望较长时间肿瘤控制 (PFS4~6个月) 的患者, 推荐采用诱导化疗-维持治疗策略。

(A) 治疗前推荐常规检测肿瘤组织KRAS、NRAS、BRAF基因和微卫星状态。

(B) 对适合强烈治疗的患者:

a) 化疗方案: 根据患者年龄、体力状况、器官功能和肿瘤负荷选择双药或三药化疗。FOLFOX、CapeOx及FOLFIRI疗效相近, 毒性反应存在差异^[90-91]。三药FOLFOXIRI的客观有效率、PFS优于双药化疗, 但不良反应尤其骨髓抑制更明显^[92], 建议限于PS评分0~1分、 <70 岁、器官功能佳、肿瘤负荷大者。如有严重心脏基础疾病或药物心脏毒性者, 考虑雷替曲塞替代氟尿嘧啶类。

b) 靶向药物: 推荐根据基因状态选择最佳靶向治疗。RAS/BRAF双野生/MSS型, 优先推荐FOLFOX/FOLFIRI联合西妥昔单抗^[93-94]; RAS突变、BRAF野生/MSS型或不能耐受三药化疗的BRAF突变/MSS, 优先推荐FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI联合贝伐珠单抗; 年轻、体力状况好、肿瘤负荷大或生长迅速或BRAF V600E突变患者可选择

FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗^[81, 95]。

c) 免疫治疗: MSI-H/dMMR 患者均优先推荐 PD-1 单抗 (帕博利珠单抗)^[96]。不适合免疫治疗者,可参考姑息一线治疗选择原则。

d) 维持治疗: 适于接受一定时长 (通常 6~8 个周期) 一线强烈化疗靶向治疗 (即诱导化疗) 达到 CR/PR/SD, 经 MDT to HIM 评估不适合局部处理者^[97]。目前主要支持一线含奥沙利铂双药或三药化疗后采用维持治疗策略, 优先推荐卡培他滨或 5-FU 联合贝伐珠单抗方案, 如不愿继续接受化疗者可单用贝伐珠单抗^[98-100]。

(C) 不适合强烈治疗者

年龄 ≥ 70 岁, 体力状况或器官功能欠佳和肿瘤负荷小且生长缓慢如仅肺转移者, 推荐卡培他滨或 5-FU 联合贝伐珠单抗^[101], 无法耐受卡培他滨手足综合征或不愿接受持续输注 5-FU 者, 可考虑曲氟尿苷替匹嘧啶片联合贝伐珠单抗作为替代选择^[102]; 也可考虑减量 30%~50% 的两药联合方案; 不适合贝伐珠单抗的患者, 如近期发生血栓或大出血事件, 可考虑单药卡培他滨或 5-FU, 如为 RAS、BRAF 野生/MSS 型 RC, 单药西妥昔单抗或联合伊立替康^[103]。

2) 姑息二线治疗

(A) 适合强烈治疗的患者

a) 化疗方案: 含奥沙利铂和含伊立替康方案可互为一、二线^[90], mXELIRI 方案在中国人人群中安全有效, 较 FOLFIRI 不良反应更少^[104]。如一线使用三药化疗出现进展者, 后续治疗参照三线治疗原则。一线维持治疗中出现进展者, 建议优先导入原诱导化疗方案。雷替曲塞可考虑与铂类联用作为二线治疗^[97]。

b) 靶向药物: 如一线治疗未使用靶向药物, 二线治疗应根据基因型加用靶向药物。RAS 或 BRAF 突变型且一线使用贝伐珠单抗进展者, 推荐贝伐珠单抗跨线治疗^[105-106]。RAS、BRAF 野生型 RC, 一线西妥昔单抗进展, 推荐二线选择贝伐珠单抗, 不建议西妥昔单抗跨线治疗; 一线贝伐珠单抗进展, 推荐二线贝伐珠单抗跨线或换用西妥昔单抗^[107]。一线使用免疫检查点抑制剂的 dMMR/MSI-H 患者, 二线治疗推荐化疗联合靶向治疗^[108]。BRAF V600E 突变者, 二线治疗可选择西妥昔单抗+维罗非尼+伊立替康^[109]或达拉非尼+西妥昔单抗+曲美替尼^[110-111]。

c) 免疫治疗: 一线未使用免疫检查点抑制剂的 dMMR/MSI-H 者, 推荐使用 PD-1 单抗单药或联合 CTLA-4 单抗作为二线治疗^[112-113]。少见的 POLE 或 POLD 基因致病突变者, 亦可能是免疫检测点抑制剂敏感人群^[114]。

(B) 不适合强烈治疗的患者

根据体力状况、基因型及既往一线治疗方案选择二线治疗或参加临床研究。PS 评分 > 2 分者, 建议最佳支持治疗; PS 评分 0~2 分, RAS、BRAF 野生型既往未使用抗 EGFR 单抗者, 推荐西妥昔单抗单药治疗, RAS 或 BRAF 突变者, 既往未使用靶向药物, 可考虑卡培他滨或 5-FU 或曲氟尿苷替匹嘧啶片联合贝伐珠单抗。

3) 三线及后线治疗

(A) 非分子标志物指导的选择: 推荐瑞戈非尼、呋喹替尼不耐受或三线治疗失败者可选新型复合化疗药曲氟尿苷替匹嘧啶片单药联合或不联合贝伐珠单抗^[115-117]。

(B) 分子标志物指导下的后线治疗选择:

a) 如 BRAF V600E 突变/MSS 型且既往未接受抗 BRAF 治疗者: 西妥昔单抗+维罗非尼+伊立替康, 或达拉非尼+西妥昔单抗+曲美替尼或参加临床研究;

b) HER2 过表达者: 曲妥珠单抗+拉帕替尼^[118]或曲妥珠单抗+帕妥珠单抗^[119]或参加临床研究;

c) dMMR/MSI-H 者: 推荐 PD-1 单抗治疗, 如存在少见的 POLE 或 POLD 基因致病突变者, 亦可能是免疫检测点抑制剂敏感人群^[114];

d) RAS/BRAF 野生型: 既往未使用 EGFR 单抗者: 考虑西妥昔单抗或联合伊立替康; 既往使用过西妥昔单抗一线治疗达到客观有效 (CR/PR) 且 PFS 时间超过 6 个月者, ctDNA 检测为 RAS/BRAF/EGFR 均野生型, 可考虑西妥昔单抗联合伊立替康再挑战策略^[120];

e) NTRK 融合基因者: 可考虑 NTRK 抑制剂^[121]。

4) 其他治疗

晚期患者在上述常规治疗不适用时, 可选择局部治疗, 如介入治疗、瘤体内注射、物理治疗或中医药治疗。RC 肝转移整体处理流程: 见图 3、4。

(四) RC 其他部位转移的治疗原则

1. 肺转移

目前推荐高分辨率胸部 CT 检查 RC 肺转移, 推荐胸部增强 CT 检查纵隔及肺门淋巴结转移。对胸部 CT 检查无法明确性质的肺结节 (IPN), 结合风险因素、随访情况及病理学检查等整合判断结节性质。

(1) 手术治疗原则

可切除性肺转移, 推荐 R0 切除。肺外有不可切除病灶时不建议行肺转移灶切除。肺转移灶切除后余肺必须能维持足够的肺功能。肺外可切除转移灶可同期或分期处理^[122]。

(2) 手术方式

常用方式为楔形切除, 其次为肺段切除、肺叶切除及全肺切除。术前检查未怀疑肺门或纵隔淋巴结转移的患者, 术中可不常规行淋巴结清扫; 若怀疑淋巴结转移, 术中则可考虑行淋巴结活检或清扫。

(3) 其他局部治疗

手段包括射频消融, 立体定向放疗等。

1) 射频消融: 对转移灶小 (最大径 < 3 cm)、远离大血管的肺转移灶, 射频消融表现出良好的局部控制率 (约 90%)。

2) 立体定向放疗适应证如下:

(A) 肺转移灶数目 1~3 枚, 小转移灶 ≤ 5 枚; 最大径 ≤ 5 cm。(B) 肺转移灶分布相对局限, 在同一侧肺最优; 周围型肺转移灶更适合立体定向放疗。(C) 原发灶控制稳

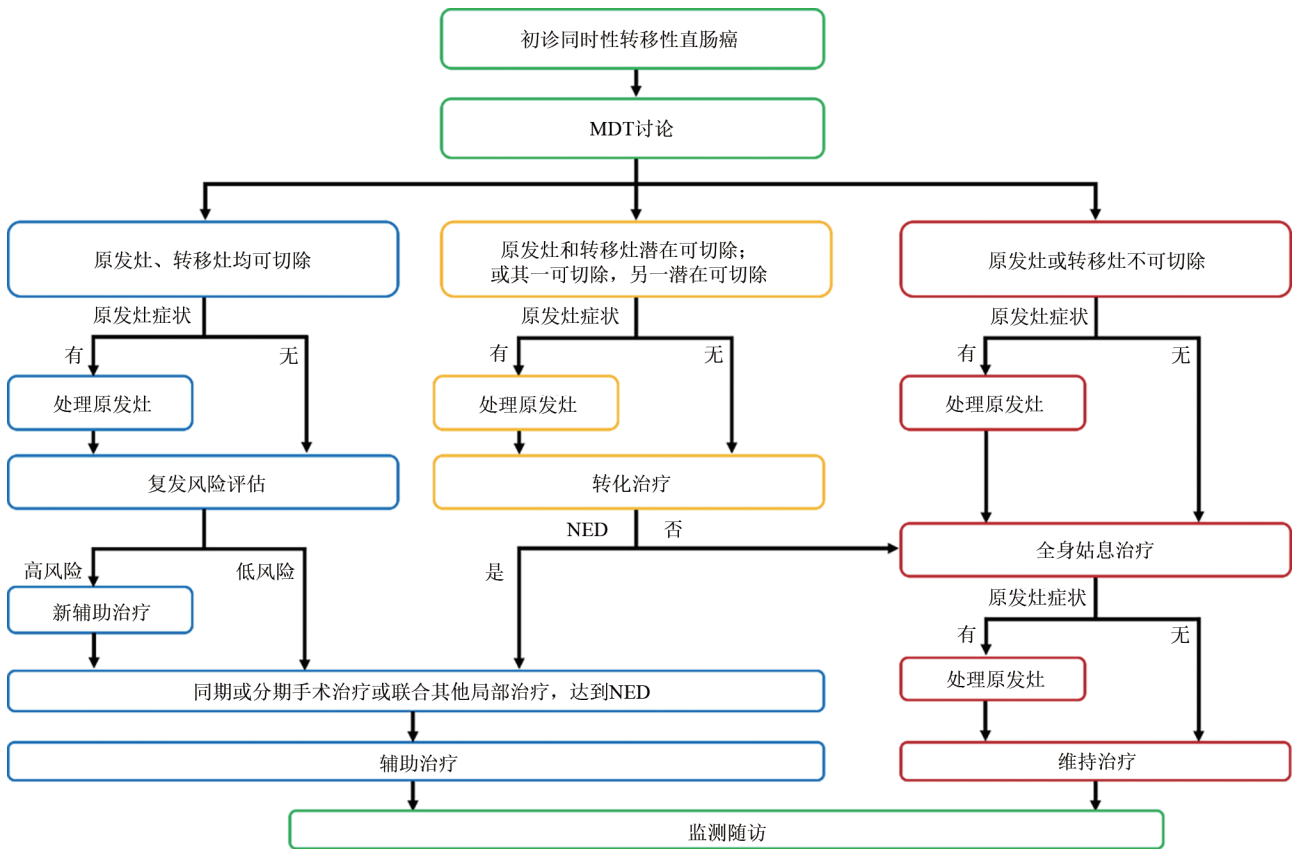


图3 同时性转移性RC处理流程

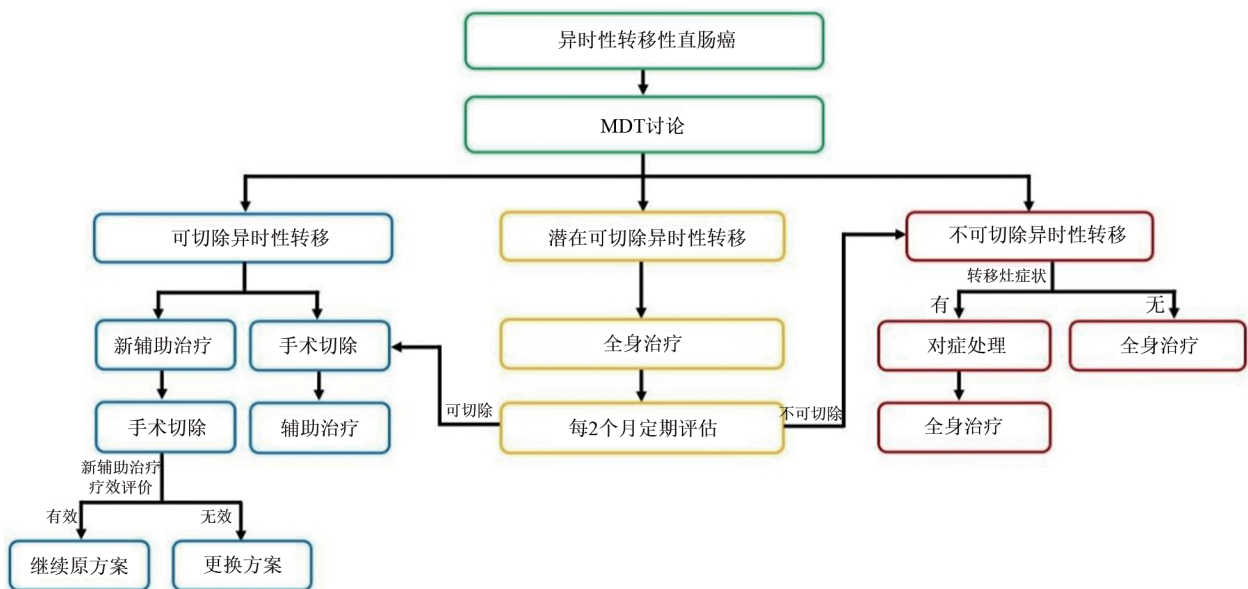


图4 异时性转移性RC处理流程

定, 无肺外转移灶或肺外转移灶已控制。(D) 患者一般情况好, 肺功能正常。(E) 预期生存时间 ≥ 6 个月。

(4) 不可切除肺转移的姑息治疗

对不可切除肺转移应行姑息治疗, 推荐在MDT to HIM的指导下决定是否行局部病灶处理。

2. 腹膜转移

腹膜是RC常见转移部位之一, 有腹膜转移者预后更差^[123-125]。第八版AJCC分期已将腹膜转移作为单独的M1c期, 以区别于其他部位的转移。

腹膜转移无特异性临床表现, 故临床上诊断困难。推

荐影像学检查、肿瘤标志物、腹腔积液细胞学或组织学联合检测，必要时行腹腔镜探查^[126]，可提高腹膜转移诊断。腹膜肿瘤指数（PCI）评估腹膜转移程度，应在MDT to HIM指导下制定RC腹膜转移治疗策略。治疗手段包括手术、化疗、靶向药物及腹腔治疗等。

(1) 局限性腹膜转移

对部分选择性腹膜转移患者，肿瘤细胞减灭术（CRS）联合腹腔热灌注化疗（HIPEC）可延长生存时间^[127]。在有HIPEC经验的中心，对局限性腹膜转移（PCI<20）且无远处广泛转移者可考虑行CRS手术，要求达到CC0-1的减瘤程度（即无腹膜残余瘤或残余瘤直径<2.5 mm）。在彻底的CRS术后联合HIPEC可达到细胞学减灭目的^[128-129]。

(2) 广泛性腹膜转移或合并有广泛远处转移

全身化疗是治疗RC腹膜转移的重要方法，优于最佳支持治疗。方案参见晚期不可切除RC治疗。

完全的细胞减灭术和/或HIPEC可考虑在有经验的中心开展，用于治疗选择性的、可达到R0切除的局限腹膜癌性播散患者。目前国内常用RC腹腔化疗的药物有氟尿嘧啶植入剂^[130]、雷替曲塞^[131]、奥沙利铂、卡铂、洛铂等^[132-133]，药物剂量原则上以系统化疗用量为标准，可根据患者年龄、身体状况、化疗药物耐受性和骨髓增生能力进行适当调整。

3. 卵巢转移、骨转移、脑转移

对明确RC卵巢转移者，推荐双侧附件切除，如侵犯子宫则加子宫切除，不推荐RC手术时将外观正常的卵巢进行预防性切除^[134]。有生育意愿的患者，在初始治疗前咨询生殖医学专业的医生进行评估。

对获得R0切除的卵巢转移患者，推荐术后化疗。对无法通过治疗达到NED的卵巢转移患者，参见晚期不可切除RC治疗。

骨转移诊断主要靠ECT、X线、CT、MRI或PET-CT。ECT常为诊断骨转移的主要手段^[135]。

RC骨转移综合治疗的目标：改善生活质量，延长生存时间，预防或延缓骨相关事件（skeletal related events, SREs）。系统治疗中，双膦酸盐是RC骨转移的基础用药。当影像学提示有骨破坏或骨转移时，应采用骨保护药物治疗。在应用双膦酸盐治疗过程中，即使发生SREs仍建议继续用药^[135]，用药时间至少持续12个月以上。局部手术治疗应综合考虑，谨慎实施。骨转移灶可进行局部放疗。

RC脑转移的治疗与其他实体肿瘤脑转移类似，以控制原发灶为主，以脑转移灶局部治疗为辅^[136]。

(五) 局部复发RC的治疗

1. 外科治疗原则

对局部复发的RC患者，应进行MDT to HIM评估，专家团队除常规RC相关学科参与外，还需纳入泌尿外科、妇科、整形科等相关科室，对复发病灶可切除的患者建议行以手术为主联合围手术期放化疗的整合治疗；对不可切除的患者建议行放疗和（或）全身系统治疗，治疗后再次评估可切除性^[63]。

术前排除相关手术禁忌证。相对禁忌证包括伴有远处转移，初始治疗为IV期，广泛的盆腔侧壁侵犯，预计仅能行R1或R2切除的，S2~S3交界以上的骶骨受侵。绝对禁忌证包括髂外血管受累，肿瘤超过坐骨切迹（即经坐骨孔向外侵犯），存在因淋巴管、静脉受压而导致的下肢水肿，双侧输尿管梗阻积液。一般情况差。

手术推荐由结直肠外科专科医师根据患者和病变的具体情况，选择适当的手术方案。手术遵循整块切除原则，尽可能达到R0切除。如侵犯周围脏器，条件允许应考虑联合脏器切除。可参考Leeds分类^[137]。见表3。

2. 放疗治疗原则

对既往未接受过盆腔放疗的患者，推荐行术前同步放化疗（尽量在放疗前取得复发病灶的病理学诊断），再考虑行手术；局部病灶可切除者，也可考虑先行手术，再考虑行术后放化疗；也可根据既往放化疗方案考虑是否先行放化疗，然后再行手术。既往接受过盆腔放疗的患者原则上不再进行放疗（再程放疗、质子重离子治疗，可在有经验的中心酌情开展），建议MDT to HIM讨论，制定最合理的治疗方案。对不能耐受手术或外放疗的局部复发患者，放射性粒子植入治疗（如I125粒子）也能起到姑息减症作用^[138]。

3. 内科治疗及其他治疗原则

开展MDT to HIM讨论，依据影像检查和外科评估分可切除、潜在可切除或不可切除复发RC，讨论应明确是否需要保肛策略，基于不同疾病分类给予内科治疗策略。

(1) 可切除且既往未接受过放化疗者，推荐首选术前氟尿嘧啶类同步放化疗。患者体力状况允许情况下，含铂或含伊立替康联合化疗的同步放化疗可能使肿瘤降期更明

表3 Leeds分类^[137]及治疗选择

分型	侵犯位置	治疗
中心型	限于盆腔内器官或结缔组织，未累及骨性盆腔	建议行APR以保证切缘阴性；若复发病灶较为局限且有保肛可能，可考虑LAR手术
侧壁型	盆腔侧壁结构	手术可选择切除受累及的输尿管、髂内血管以及梨状肌
骶侧型	位于骶前间隙，可与骶骨粘连或侵犯骶骨	推荐进行腹骶联合切除受侵骶骨；会阴部切口如果较大难以一期缝合可使用大网膜覆盖或生物补片
混合型	累及骶侧和盆腔侧壁	如果一般情况允许，可考虑切除受侵犯器官，行后半盆清扫或全盆器官切除术

显，但毒副反应会增加。不能耐受放疗者，可考虑术前双药或三药化疗。靶向治疗用于RC新辅助治疗不增加疗效者，但增加毒副反应，不推荐围术期靶向治疗。

(2) 可切除且既往接受过同步放化疗者，建议直接手术或新辅助化疗。化疗方案选择原则同上。

(3) 不可切除或潜在可切除者，既往未接受过放化疗则首选强烈化疗（双药化疗）为基础的同时放化疗或诱导强烈化疗后5-FU同步放化疗。接受过放化疗者，则参照转移性RC姑息一线治疗方案原则。每2~3个月评估疗效，MDT to HIM讨论肿瘤切除可能性。RC局部复发的整体处理流程：见图5。

(六) 中医药治疗

1. 治疗原则

中医治疗应在整合医疗指导下，采用辨证施治原则开展诊疗，其根本治疗原则遵循扶正祛邪、标本缓急、因人因时因地制宜、施行整合治疗^[139-141]。

2. 辨证施治

(1) RC围手术期辨证施治

RC患者术前主要表现为腑气不通，具体症状为大便不通，腹部阵痛，脘腹胀满，舌红，苔黄腻，脉滑数；术后主要表现为元气耗伤、脾胃虚弱，具体症状表现为面色淡白或萎黄，唇甲不华，少气乏力，神疲懒言，腹部隐痛，纳呆食少，食后腹胀，舌淡，苔薄白，脉弱。故常以理气通腑，补气养血，健脾益胃为主要原则，提高患者对手术的耐受性，缓解术后并发症。

(2) RC辅助治疗期辨证施治

1) RC化疗期间常表现为脾胃不和，气血亏虚，肝肾阴虚，具体症状为胃脘饱胀，食欲减退，恶心呕吐，腹胀或腹泻，舌胖大，舌苔薄白或腻；或为腰膝酸软，耳鸣，五心烦热，颧红盗汗，舌红苔少，脉细数。故常以健脾和胃、降逆止呕、补气养血、滋补肝肾为主要治则，提高患者对化疗的耐受性、减轻化疗的毒副作用、提高化疗完成率。

2) RC放疗期间常表现为气阴两虚、热毒瘀结，具体症状神疲乏力，少气懒言，纳呆，时有便溏，舌红苔少，脉细数；或口渴欲饮、低热盗汗、腹痛腹胀，疼痛拒按，小便频数，下痢赤白，里急后重，舌黯红，苔黄腻，脉弦滑或滑数。故常以益肾滋阴、清肠燥湿、活血解毒为主要治则，提高患者对放疗的耐受性、降低放疗不良反应。

(3) RC晚期姑息治疗期辨证施治

RC晚期姑息治疗期主要表现为本虚与邪实并存，以本虚为主，夹杂痰、瘀、毒、湿等邪实。姑息治疗期的中医药治疗，以减轻西医治疗不良反应、增加治疗疗效、提高生活质量、尽可能延长生存期为目的。

五、全程康复管理

(一) 随访

(1) 病史和体检，CEA、CA19-9监测，每3个月1次，共2年，第3~5年，每6个月1次，5年后每年1次。

(2) 胸部、腹部及盆腔CT或MRI，每6个月1次，共2年，然后每年1次，共5年。

(3) 术后1年内行肠镜检查，如有异常，1年内复查；如未见息肉，3年内复查，然后5年1次；随访发现结肠腺瘤均推荐切除。如术前肠镜未完成全结肠检查，建议术后3~6个月行肠镜检查。

(4) PET-CT不是常规推荐的检查项目，对已有或疑有复发及远处转移的患者，可考虑PET-CT，以排除复发转移。

(5) 如患者身体状况不允许接受抗肿瘤治疗，则不主张行常规随访。术后CEA持续升高的处理流程：见图6。

(二) 全程康复管理

1. 营养治疗

营养治疗应贯穿从首诊到完成整个综合治疗的全过程^[142]：

(1) RC患者一经确诊，即应进行营养风险筛查及营养状况评估。

(2) RC患者无论接受根治术或姑息术，均应按ERAS

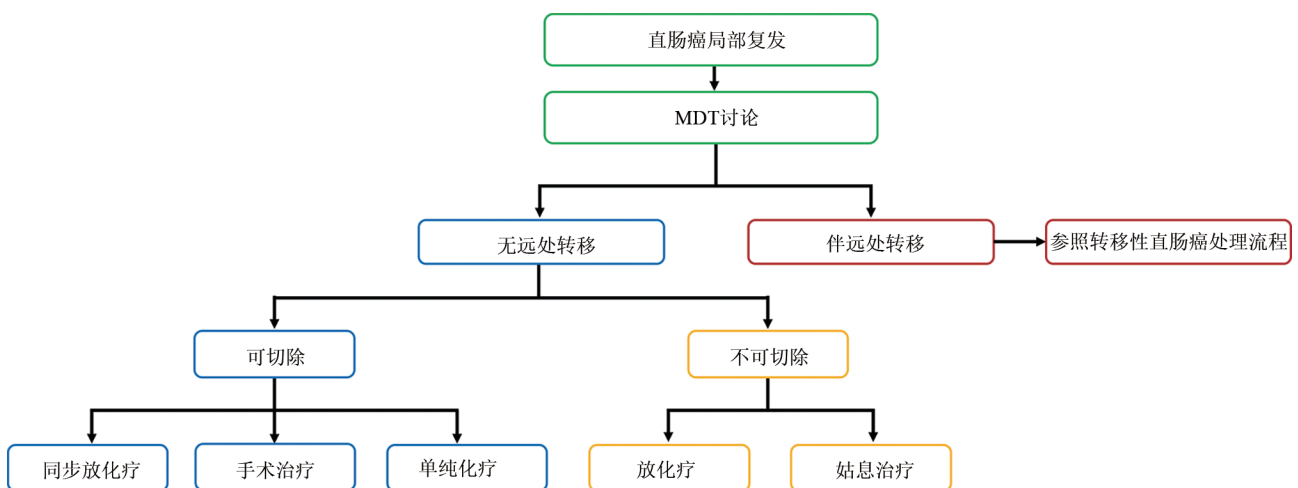


图5 RC局部复发的处理流程

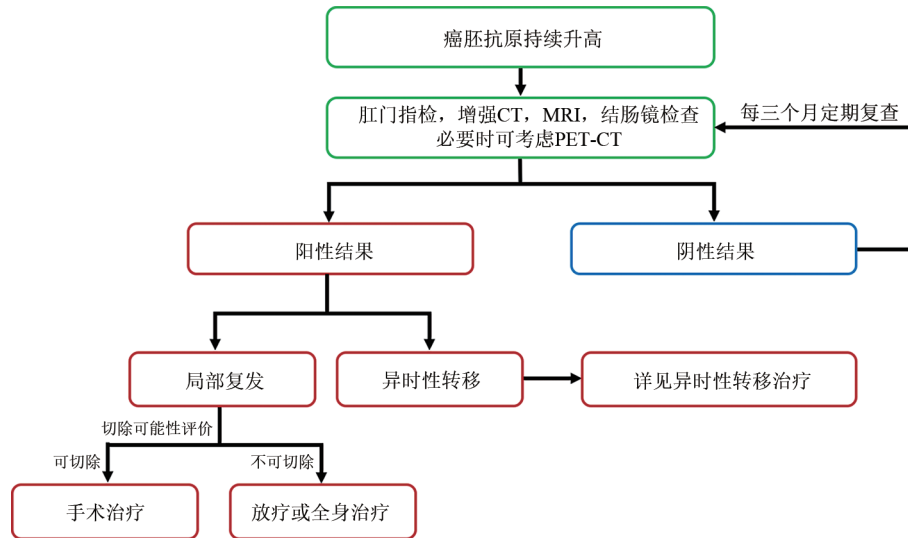


图6 术后CEA持续升高的处理流程

原则和流程实施围术期的营养管理。

(3) 对实施术前新辅助治疗，或术后辅助治疗的RC患者，需制定营养治疗计划并进行营养治疗。

2. 中医肿瘤康复治疗

中医可参与肿瘤康复从首诊到完成整个综合治疗的全过程。中医肿瘤康复治疗以辨证康复为指导，采用整合性康复治疗手段包括心理治疗、针灸推拿治疗、饮食疗法、中药治疗、传统体育康复治疗等多种方式，针对患者不同阶段及证候类型，制定合理的中医药整合治疗方案并予以实施。

3. 迟发或长期后遗症的治疗

RC手术或放化疗都可能导致晚期后遗症，影响日常生活质量和脏器功能。常见的后遗症及相关治疗如下：

(1) 肠道功能受损相关的后遗症

如慢性腹泻、失禁、便秘、里急后重等：考虑使用止泻药、硬化大便药，中医中药，调节饮食，进行盆底康复及使用成人尿布^[143-144]。

(2) 奥沙利铂引起的神经病变

仅考虑使用度洛西汀治疗疼痛性神经病变，对麻木、刺痛、和冷觉敏感等无效。可试中药验方。

(3) 盆腔手术或放疗后泌尿生殖功能障碍

建议筛查性功能障碍，勃起障碍，性交困难和阴道干涩症状；筛查排尿困难、尿频、尿急；如果症状持续考虑转诊泌尿科或妇科医生。

(4) 疼痛管理

进行全面疼痛评估，确定疼痛病因，鉴别诊断应包括癌症复发或疾病进展及特异性癌症疼痛综合征；可考虑阿片类药物，应在最短时间内使用最低适当剂量，辅助药物治疗应在阿片类药物的基础上进行。

(5) 睡眠障碍

详细了解失眠病程与特点，对进行睡眠卫生教育，失

眠认知行为治疗作为首选推荐优于药物干预治疗。同时，可考虑针灸、穴位按摩、中药干预等中医肿瘤康复治疗手段进行治疗。

(6) 盆腔放疗后潜在的盆骨骨折/骨密度减低：建议监测骨密度。

(7) 化疗后骨髓抑制

化疗相关中性粒细胞减少，可使用rhG-CSF或PEG-rhG-CSF；化疗相关贫血，可使用EPO，同时应该补充铁剂和维生素B12、叶酸等，必要时输注红细胞悬液；化疗相关血小板减少，护理与药物同等重要。患者需要减少活动，防止受伤，必要时绝对卧床、注意通便和镇咳等。可使用TPO和重组人白介素-11升血小板，必要时输注单采血小板。

4. 造口管理

(1) 人员、任务、架构：有条件的医疗中心推荐配备造口治疗师（专科护士）。其职责包括所有造口（肠造口、胃造口、尿路造口、气管造口等）术前术后的护理、复杂切口的处理、大小便失禁的护理、开设造口专科门诊、联络患者及其他专业人员和造口用品商、组织造口联谊会并开展造口访问者活动。

(2) 心理治疗：向患者充分解释有关诊断、手术和护理知识，让其接受患病事实，并对即将发生的事情有全面了解，并于术前和术后给予一定心理干预和指导。

(3) 造口定位：术前由医师、造口治疗师、家属及患者共同选择造口部位。患者自身可见，方便护理；有足够粘贴面积；造口器材贴于造口皮肤时无不适。

(4) 肠造口护理

1) 术后要注意观察造口的血运及有无回缩等情况。

2) 造口用品应当具有轻便、透明、防臭、防漏和保护周围皮肤的性能，患者佩戴合适。

3) 保持肠造口周围皮肤的清洁干燥。长期服用抗菌药物、免疫抑制剂和糖皮质激素的患者，应特别注意肠造口

部位真菌感染。

《中国恶性肿瘤整合诊治指南-直肠癌部分》编委会成

员名单

名誉主编

樊代明

主编

王锡山

副主编

顾 晋、丁克峰、房学东、沈 琳、徐忠法、许剑民、
王贵玉

编委(姓氏笔划排序)

丁克峰、千年松、王子卫、王自强、王泽军、王贵玉、
王海江、王 猛、王锡山、叶颖江、邢宝才、朱玉萍、
朱 远、朱 骥、任 黎、刘 明、刘海鹰、刘 骞、
池 畔、汤庆超、汤坚强、许剑民、孙跃明、李云峰、
李 军、李 明、李 健、李 海、李耀平、杨春康、

杨 斌、邱 萌、何国栋、邹霜梅、汪正广、沈 琳、
张红梅、张国志、张海增、陈 功、陈建思、林国乐、
房学东、胡军红、钟芸诗、姜 争、姚庆华、袁 瑛、
顾艳宏、顾 晋、徐忠法、徐 焯、唐 源、陶凯雄、
陶 敏、黄忠诚、黄 睿、黄 镜、崔滨滨、章 真、
揭志刚、彭亦凡、程龙伟、程 勇、傅传刚、蔡建春、
蔡三军、蔡联明、熊 斌、潘志忠、燕 速、戴广海、
鞠海星、魏少忠

校稿

樊代明、王锡山、王贵玉、王玉柳明、吕靖芳、刘恩瑞、
杨 明、张 骞、张巍远、张 麟、罗 军、郑朝旭、
赵志勋、姜 争、刘 正、陶金华、黄海洋、陈田力

参考文献(由于篇幅有限,参考文献见本刊官方网站)

(收稿日期: 2021-12-16)

(本文编辑: 杨明)

中国抗癌协会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-直肠癌部分[J/OL]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(2): 89-103.