·指南解读·

《荷兰局部复发直肠癌国家指南》简介并部分解读

李汝峰[1], 刘为民[2], 郭镔溢[2], 万和渊[2], 戴伟钢[3*]
1.中山大学附属第六医院粤西医院/信宜市人民医院 胃肠外科, 广东 信宜 525300
2.纳雍县中医院 外科, 贵州 毕节 553308
3.中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 全球范围内,结直肠癌发病率在所有恶性肿瘤中居第 3 位,死亡率居第 2 位。目前对于可切除的原发结直肠癌,手术仍然是主要治疗手段,但直肠癌根治性手术后仍有 6%~12%发生局部复发。局部复发直肠癌的诊治目前颇具挑战性。由于复发直肠癌病例的治疗过程复杂,且目前多数研究为回顾性小样本研究,证据级别较低,缺乏足够的循证医学证据来指导治疗。2024 年 4 月荷兰结直肠癌指南委员会在 *Cancer Treatment Reviews* 杂志上发布了第 1 版《荷兰局部复发直肠癌国家指南》。该指南系统回顾了近年来复发直肠癌的相关文献,从疾病诊断、影像学评估、放化疗、免疫治疗及手术治疗等多个方面详细阐述了关于局部复发直肠癌的诊断和治疗方案,为临床医生治疗决策提供了重要的参考依据。随着我国直肠癌发病率的逐年上升,直肠癌复发病例数也同步增长。因此,《荷兰局部复发直肠癌国家指南》对我国此类患者的诊治同样具有重要借鉴意义。本文对该指南进行全面系统的解读,旨在提高我国临床医生对局部复发直肠癌的诊疗水平,造福更多此类患者。

【关键词】 局部复发直肠癌; 治疗; 指南

Introduction and partial interpretation of the *Dutch national guidelines for locally recurrent rectal cancer*

Li Rufeng[1], Liu Weimin[2], Guo Binyi[2], Wan Heyuan[2], Dai Weigang[3]*
1.Department of Gastrointestinal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Yuexi Hospital (Xinyi People's Hospital), Xinyi 525300, Guangdong, China
2.Department of Surgery, Nayong County Traditional Chinese Medicine Hospital, Bijie 553308, Guizhou, China
3.Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China
**Corresponding author: Dai Weigang, E-mail: daiweig@mail.sysu.edu.cn*

【Abstract】 The incidence rate of colorectal cancer ranks the third in the global incidence rate of malignant tumors, while the mortality ranks the second. At present, surgery remains the main treatment for resectable primary colorectal cancer. However, there were still 6%-12% local recurrences after radical surgery for rectal cancer. The diagnosis and treatment of locally recurrent rectal cancer is very challenging. The treatment process for patients with recurrent rectal cancer is complex, and most current studies are retrospective small sample studies with low levels of evidence. Therefore, there is a lack of sufficient evidence-based medicine to guide treatment. In April 2024, the Dutch Colorectal Cancer Guidelines Committee published the first edition of the *Dutch national guidelines for locally recurrent rectal cancer* in the journal *Cancer Treatment Reviews*. This guideline systematically reviewed the literatures related to recurrent rectal cancer in recent years, and elaborated on the diagnosis and treatment plans for locally recurrent rectal cancer from multiple aspects such as disease diagnosis, imaging evaluation, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, and surgical treatment, providing important reference for clinical doctors' treatment decisions. With the incidence rate of rectal cancer rising year by year in China, the number of cases of recurrent rectal

* 通信作者:戴伟钢, E-mail: daiweig@mail.sysu.edu.cn

cancer is also growing. Therefore, the *Dutch national guidelines for locally recurrent rectal cancer* has important reference significance for guiding the diagnosis and treatment of such patients in China. This article provides a comprehensive and systematic interpretation of the Dutch guidelines, aiming to improve the diagnosis and treatment level of local recurrent rectal cancer among clinical doctors in China and benefit more such patients.

【Key words】 Locally recurrent rectal cancer; Treatment; Guideline

随着全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)的广泛开展以及新辅助治疗和辅助治疗的进步，直肠癌局部复发的病例有所下降，但仍有6%~12%的直肠癌患者出现复发,40%~60%的患者发生远处转移[1]。局部复发直肠癌(locally recurrent rectal cancer,LRRC)的治疗很有挑战性,其原因包括:①经过原来的手术或者其他治疗方式,原有的解剖层次和直肠系膜完整性被破坏，加上盆腔慢性炎性和纤维化,导致再次手术困难。②复发病例临床表现多样,肿瘤生物学行为具有异质性,治疗过程相对复杂，这些因素都加重了后续治疗的难度[2-3]。由于 LRRC 相关文献数量较少,且缺乏大型前瞻性研究,因此,目前 LRRC 的治疗决策更多是依赖一些回顾性的病例对照研究，少数单臂前瞻性研究结果,以及专家经验。然而,上述研究的证据水平都比较低,会限制一些治疗策略的推广。基于上述原因，针对 LRRC 治疗管理的建议已被纳入多个共识和指南,如超 TME 协作组[4]、国际盆腔脏器联合切除协作组[5]和欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology,ESMO)指南[6]。然而,这些指南的内容更侧重于局部晚期直肠癌的管理，并不是专门针对 LRRC，且缺乏 LRRC 相关多学科处理推荐意见,其实际的临床指导意义非常有限。

为了破除上述困境,2024 年 4 月荷兰结直肠癌指南委员会制定了第 1 版《荷兰局部复发直肠癌国家指南》(以下简写为指南)来指导 LRRC 整个临床路径的治疗决策。指南对 LRRC 的定义为:直肠癌或远端乙状结肠癌在接受部分或全直肠系膜切除术后发生在小骨盆内的复发性疾病，包括盆腔内淋巴结转移复发。经过局部治疗或保肛治疗后的肿瘤残留，或者是再生长的肿瘤不被视为 LRRC[7]。在缺乏全面系统的国际 LRRC 指南的背景下，该指南是荷兰结直肠癌指南的一个重要模块,它将为 LRRC 的多学科诊疗提供良好的指导。

本文详细介绍了指南的内容，并对其中重要的循证医学证据进行部分解读。我们期待指南能够为我国 LRRC 患者提供治疗策略，提高我国此类患者的诊治水平,造福更多的患者。

1 指南制定过程介绍

荷兰结直肠癌指南委员会由以下学科的专家组成:外科、内科、老年病学、胃肠病学、放射肿瘤学、病理学、放射学、核医学和护理学。该指南包含 79 个模块,其中 1 个模块描述了 LRRC 相关内容,各模块内容以结构化的方式撰写。荷兰结直肠癌指南委员会详细制定了指南的适用人群、干预措施以及相应临床问题，通过关键词从 Medline 和 EMBASE 检索了有关 LRRC 诊断、治疗和预后的相关文献,审查相关内容并进行总结。指南草案由委员会主要成员和特邀的外部专家共同撰写,经多轮讨论直至委员会达成共识及所有成员都同意则为最终版本，最大程度保证了指南的规范性和科学性。指南主要针对 LRRC 的影像学诊断、放化疗、免疫治疗及外科治疗等方面进行阐述。本文对指南在 LRRC 诊断及治疗方面的要点(表 1)进行解读。

2 建立局部复发直肠癌诊治的多学科诊疗团队

鉴于 LRRC 的疾病复杂、异质性强且当前研究证据有限，指南建议由专门的多学科诊疗(multidisciplinary treatment,MDT)团队对 LRRC 患者在治疗前进行临床评估和讨论，以明确患者的治疗目标并指导临床治疗。MDT 团队应涵盖影像学、外科学、肿瘤放疗科、肿瘤内科和病理学的专家,并拥有足够的 LRRC 相关的专业知识。外科团队应具备多脏器扩大切除术的经验，并具有良好的围手术期管理和术后并发症处理经验[3-4,6-7]。

3 局部复发直肠癌诊断和治疗后的疗效评估

因为绝大多数 LRRC 患者表现为肠腔外的复发或淋巴结复发转移，故很难通过病理活检来确诊。如果 MDT 团队达成共识,并且 MRI 检测到小

表 1 指南对 LRRC 的建议要点[7]

项目和序号	建议摘要
专家团队	
1	在开始新辅助治疗之前,多学科诊疗(multidisciplinary treatment, MDT)专家需要讨论所有可能局部复发的患者,来确定治疗目的和策略
2	专家中心定义为具有专门的 LRRC 诊疗领域专家的 MDT 团队。MDT 团队应由专业的放射科医生、外科医生、肿瘤放疗科医生、肿瘤内科医生和病理学专家组成
3	对于需要手术治疗的 LRRC,外科团队应具备多脏器扩大切除术的经验
治疗目的	
4	对于局部复发病灶可切除的患者,或者是经过新辅助治疗后病灶潜在可切除的患者均应接受根治性治疗
5	对于存在其他远处转移的患者不以根治性治疗作为治疗目标。但是,针对肿瘤负荷低、寡转移,且对治疗具有长期和持续反应的患者可以考虑将根治性治疗作为目标
肿瘤分期和重新分期	
6	LRRC 应根据磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上可疑或增大的病变进行临床诊断,同时结合 ^{18}F-氟代脱氧葡萄糖(^{18}F-fluorodeoxyglucose, ^{18}F-FDG) 正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)提示、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)升高,以及 MDT 的共识。还可以使用病理进行验证,但不应推翻 MDT 共识
7	局部区域(重新)分期应根据 T2 加权 MRI 和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)(最高 b 值≥800 s/mm^2)的结果进行。需要注意的是,应调整视野以确保整个复发灶在影像学中可见
8	进行胸、腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查以评估 LRRC 是否存在远处转移
9	^{18}F-FDG PET/CT 可用于辅助确定 LRRC 诊断。或者可以等待 3 个月后再次进行影像学检查以确定诊断
10	新辅助治疗后通过 MRI 和胸、腹部 CT 进行重新分期(评估远处转移和局部区域病灶)
11	在所有时间节点均使用标准化影像学报告进行 LRRC 的局部区域分期, 至少报告肿瘤的位置、大小和类型,以及(可能)受肿瘤或(残留)纤维化影响的所有结构
12	考虑到对治疗目的的影响,应在所有时间节点进行(潜在的)可切除性评估
新辅助治疗	
13	对于在之前的治疗过程中未接受过放疗的患者,建议进行全程新辅助放化疗[放疗每次 2 Gy 共 25 次或每次 1.8 Gy 共 28 次联合卡培他滨(825 mg/m^2 每日 2 次)]
14	对于在之前的治疗过程中接受过小骨盆放疗的患者,建议进行化疗-再放疗[放疗每次 2 Gy 共 15 次同时联合卡培他滨(825 mg/m^2 每日 2 次)]
15	使用专家中心商定的基于共识的指南来勾画放疗靶目标体积,以确保所有手术切除边缘都包含在目标体积内
16	除临床试验以外,没有使用全身新辅助治疗的指征
手术治疗	
17	所有需接受手术的 LRRC 患者都应由经验丰富的外科医生在有经验的医疗中心中实施手术
18	只有被认为可以进行 R0 切除的患者才应接受手术
19	新辅助治疗后出现(新的)无法切除的局部区域病灶或新转移灶的患者,都没有手术切除的指征
20	对于预计进行 R2 切除的患者,没有指征表明需要进行减瘤手术
21	考虑对所有(可能存在)切除边缘受累或切除边缘较窄的患者使用术中放疗(intra-operative radiotherapy, IORT)
22	只有在全身治疗反应良好且长期有效后,才考虑对转移性肿瘤患者进行根治性的手术治疗
23	尚无辅助治疗指征
非手术治疗	
24	对于无法切除的局部复发患者,考虑进行放化疗(全程放化疗或单独再放疗),以达到局部控制和缓解症状的目的

注:LRRC,局部复发直肠癌。

骨盆中存在正在进展的或可疑的病灶，结合癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平的升高或 ^{18}F-FDG PET/CT 成像提示有复发病灶，即可确定 LRRC 的诊断。目前缺乏关于病理活检假阴性的相关数据。在临床实践中，LRRC 活检的价值很有限，因为经常遇到影像学表现和肿瘤标志物均提示复发迹象的患者活检呈阴性结果。此外，LRRC 的活检在技术上具有挑战性，尤其是针对腔外复发的患者。^{18}F-FDG PET/CT 可用作 LRRC 诊断的辅助技术，对于可疑复发的患者，可以等待 3 个月后重复进行影像学检查，以明确LRRC 诊断[3-4,6-7]。

3.1 磁共振成像

指南指出，MRI 是 LRRC 局部影像学评估的金标准[8-9]。T2 加权 MRI 在 LRRC 的诊断中具有高敏感度(80%~91%)、特异度(86~100%)和准确性(95%)等特点[10]。由于 LRRC 患者既往盆腔接受广泛治疗，包括手术和/或放疗和/或化疗，因此 MRI 评估具有挑战性。MRI 对肿瘤侵入周围结构的阴性预测值很高，但由于难以区分术后改变、纤维化和肿瘤组织，其阳性预测值各不相同[7-9]。

此外，与单纯 T2 加权成像相比，DWI 可以提高准确性，因为 DWI 有助于进一步鉴别肿瘤和纤维化组织[11]。直肠黏液性肿瘤的评估也具有挑战性，因为 T2 加权成像上的高信号强度和弥散受限或缺失会直接影响对术后改变的识别。在 MRI 检查过程中，要重点关注肿瘤复发位置，通常需要调整视野来确保整个复发区域能够在扫描范围以内。鉴于肿瘤复发位置不同且需要重复成像，建议不要调整 MRI 的成像角度，以最大限度地提高可比性[7]。

3.2 正电子发射计算机断层显像

^{18}F-FDG PET/CT 可在 LRRC 诊断不明确的情况下协助诊断。Yu 等[12]对 26 项研究进行了汇总分析，结果表明 PET/CT 对 LRRC 检测具有高敏感度(94%)和特异度(94%)的特点。因此，对于临床可疑病例，比如 CEA 水平升高，但 CT 未发现可疑病变的患者，建议行 PET/CT 检查[4,6]。值得注意的是，PET/CT 对小的病变或炎症感染病灶容易出现假阳性结果[13]。黏液性肿瘤由于其细胞密度较低和黏蛋白产生量较低，PET/CT 对于此类肿瘤的诊断也存在假阴性的风险[10]。此外，^{18}F-FDG PET/MRI 已被应用于 LRRC 的检测并取得了令人鼓舞的结果：高敏感度(94%)、特异度(94%)和准确性(94%)，其在检测远处转移方面也表现出了高敏感度(96%)的特点[14]。但 PET/MRI 目前临床上很少使用，尚缺乏足够证据支持其应用于 LRRC 诊断。

3.3 计算机断层扫描

指南推荐增强对比 CT 作为 LRRC 远处转移的标准评估方式。尽管 LRRC 患者的远处转移发生率高于原发性直肠癌，但目前指南并不推荐常规进行 PET/CT 来检测远处转移。虽然 PET/CT 在判断骨转移方面的敏感度和特异度均明显高于 CT，但是由于结直肠癌中骨转移的概率很低，因此没有必要常规进行 PET/CT 来评估远处转移[7]。

3.4 局部复发直肠癌的分类

LRRC 的复发分类还没有标准化。虽然文献中已经描述了许多分类，但是没有哪一种分类被充分验证并用于临床。然而，将复发分类标准化可以提高 LRRC 患者的诊治质量。指南推荐所有受累盆腔组织结构均需进行影像学上的全面细致的描述，这对于评估 LRRC 的可切除性、手术计划策略和放疗至关重要。因此，指南建议采用标准化报告模式，至少需要描述肿瘤位置、大小和复发类型，并对肿瘤周围组织结构进行细致描述。

3.5 疗效评估

指南推荐在评估手术无法获益的情况下，例如无法获得手术根治和/或新发远处转移，患者应该在接受新辅助治疗后再进行评估。Hagemans 等[15]进行的一项回顾性队列研究，共纳入 447 例 LRRC 患者，其中 193 例患者接受了手术治疗，254 例患者接受非手术治疗。其中 244 例以根治为目的开始治疗，51 例患者在新辅助治疗后退出(21%)，主要是因为出现了新的远处转移(63%)，以及病灶不可切除和患者临床情况恶化，因此对此类患者进行重新评估是为了避免不必要的手术治疗。该研究结果还发现接受手术治疗的患者明显更年轻，原发性肿瘤接受新辅助治疗的疗程更少，诊断时远处转移更少，肿瘤以中心复发更多。其中 R0 切除患者的 5 年总生存(overall survival, OS)率为 51%，R1 切除患者的 5 年 OS 率为 34%。虽然 R2 切除的病例数较少，但该研究发现 R2 切除病例的 5 年 OS 率与非手术治疗患者的 OS 率差异无统计学意义(10%比 4%, P=0.282)。亚组分析发现 R2 切除患者的OS 期甚至比接受放化疗的姑息治疗的患者更短(22 个月比 29 个月，P=0.413)。由此可见，疗效评估可以提供预后信息，因为新辅助治疗

的疗效越好,实现 R0 切除的机会就越大,肿瘤学预后也越好。但目前尚无最佳的疗效评估方法,不同研究之间结果存在很大差异。

迄今为止,只有一项队列研究对 LRRC 中 MRI 肿瘤退缩分级(MRI tumor regression grade, mrTRG)与病理肿瘤退缩分级(pathological tumor regression grade, pTRG)进行了分析[16]。如果由专业影像科医生进行评估,则良好治疗反应(pTRG 1~2 级)的阳性预测值(positive predictive value, PPV)可高达 95%。与 pTRG 相比,mrTRG 的疗效低估率较低,但高估率为 17%。该研究表明不同影像科医生之间对 mrTRG 评估的差异较大,mrTRG 与 pTRG 的一致性较低。这也凸显了影像科医生需要全面掌握 LRRC 相关专业知识的重要性。

另一项病例队列研究使用了 PET/CT 对 LRRC 的治疗反应进行评估,结果显示 pTRG 1~2 级的 PPV 为 63%,部分疗效(pTRG 3 级)的 PPV 为 43%,不良疗效(pTRG 4~5 级)的 PPV 为 36%。45%患者的疗效通过 PET/CT 得到正确评估,但它的低估率为 32%,高估率则为 23%[17]。目前仍然缺乏病理完全缓解(pathological complete response, pCR)评估的 PPV 数据,而准确的评估对于 LRRC 患者的治疗具有重要临床意义。虽然目前尚缺乏足够的证据支持使用 mrTRG 或 PET/CT 对 LRRC 患者进行治疗反应评估,但结合已有证据,指南推荐根据 T2 加权成像和 DWI 结果来进行疗效评估。同时指南还建议 MRI 需要描述肿瘤残留的范围和治疗后纤维化的程度,因为不能保证纤维化组织内没有肿瘤残留。由此可见,残留纤维化的程度对于制定正确的手术计划至关重要。鉴于目前缺乏确定疗效评估理想间隔的前瞻性数据,指南建议遵循与原发性直肠癌相同的评估时间,即在患者完成放化疗后 6~8 周进行评估[7]。

4 全身治疗方案

4.1 诱导化疗

3 项回顾性队列研究描述了诱导化疗(induction chemotherapy, ICT)在 LRRC 中的应用,结果表明 ICT 可能会提高肿瘤 R0 切除率和达到 pCR 的可能性[18-20]。最近的一项回顾性病例研究分析了 345 例接受新辅助治疗和手术治疗患者的临床资料,结果显示共计 51 例(14.8%)获得 pCR,其中 ICT 和全程放化疗后的 pCR 率为 30%,ICT 和再放疗后的 pCR 率为 17%,单独全程放化疗后的 pCR 率为 17%,单独再放疗后的 pCR 率为 9%。与未达到 pCR 的患者相比,达到 pCR 患者的 3 年 OS 率(77.0%比 51.1%,P<0.001)、3 年无病生存(disease-free survival, DFS)率(56.0%比 26.1%,P<0.001)和 3 年局部无复发生存(local recurrence-free survival, LRFS)率(82%比 44%,P<0.001)均有所改善[21]。该研究表明获得 pCR 的患者比没有获得 pCR 患者的预后更好。因此对于部分接受新辅助治疗后评估达到 pCR 的患者,采用观察和等待的方法可能是安全的,这可以免除外科手术从而减少相关并发症的发生风险,提高患者生活质量,而不会影响总体的肿瘤学预后。

然而,Nordkamp 等[22]对荷兰两家采用不同治疗策略的医疗中心病例进行的对照研究表明,两家医疗中心均考虑长程放化疗(放疗剂量共 45~50 Gy)及化疗-再放疗(放疗剂量共 30 Gy)作为 LRRC 的标准治疗方法。其中一家医疗中心埃因霍温卡塔琳娜医院(Catharina Hospital Eindhoven, CHE)常规进行 ICT,另一家医疗中心鹿特丹伊拉斯谟医学中心(Erasmus Medical Centre, EMC)没有常规进行 ICT,结果发现 ICT 治疗组和无 ICT 治疗组的肿瘤 R0 切除率与 pCR 率没有显著差异。纳入的 184 例 LRRC 患者中 84 例接受了 ICT 治疗,其中 CHE 有 82 例,EMC 有 2 例。除 2 例患者(1%)外,其余患者均接受了新辅助放化疗,ICT 治疗组再放疗的概率更高(75%比 45%,P<0.001),切除范围较小(盆腔脏器切除术:18%比 24%,P=0.007),而 R0 切除率相似(71%比 79%,P=0.302),pCR 率也相似(16%比 11%,P=0.388)。两家医疗中心患者的 OS 率、LRFS 率或无转移生存(metastasis-free survival, MFS)率差异均无统计学意义。分层分析发现 ICT 治疗组和无 ICT 治疗组的 5 年 OS 率差异无统计学意义。该研究中,R0 切除患者的 5 年 OS 率明显高于 R+切除患者(52.4%比 20.6%,P<0.001),在 R0 切除患者中获得 pCR 患者的 5 年 OS 率为 67%,而没有获得 pCR 患者的 5 年 OS 率只有 49.3%(P=0.062)。影响预后的多因素回归分析发现,pCR 和 R0 切除是提高生存率的重要因素,而术后并发症、女性患者与预后较差有关。

根据目前的证据还无法确定 ICT 治疗能否改善 LRRC 患者的肿瘤学结果。此外,ICT 的不良反应、放化疗和手术治疗的延迟,以及化疗期间可能

出现的肿瘤进展,这些均未被深入探讨和关注。目前需要更多的前瞻性研究数据来回答 ICT 相关适应证、时机、最佳的化疗方案,以及靶向治疗相关问题。因此,目前尚无全身新辅助治疗的正式适应证,需要等待 PelvEx Ⅱ试验的研究结果。

4.2 免疫治疗

近年来结直肠癌免疫治疗领域发展迅速,尤其是针对错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)肿瘤患者的研究。一项前瞻性Ⅱ期研究纳入了 16 例Ⅱ~Ⅲ期 dMMR 原发性直肠癌患者(其中 12 例处于随访期),结果显示在接受 9 个周期的多塔利单抗(静脉注射 500 mg/3 周)治疗后,临床完全缓解率为 100%,这 12 例患者均无需接受放化疗和 TME;中位随访 12 个月(随访时间范围为 6~25 个月),未发现任何患者出现疾病进展的证据[23]。但由于缺乏针对 LRRC 的直接证据,因此指南目前没有提出对免疫治疗的正式推荐。然而,基于目前结直肠癌免疫治疗的研究进展,对于 dMMR 和高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)的 LRRC 患者,笔者认为可首选免疫治疗。

4.3 辅助化疗

指南指出尽管 LRRC 患者存在远处转移的高风险,但辅助化疗似乎并不能改变根治性切除术后的肿瘤学结果[1,24]。因此,目前没有辅助化疗的适应证。

5 放化疗

针对 LRRC 的放化疗,可将患者分为两类,即未接受过放疗的患者和接受再放疗的患者,两类患者的治疗方案和预后不同。新辅助放化疗用于 LRRC 以诱导术前降期,并增加 R0 切除的可能性[15,25],还可提高 pCR 的机会(化疗-再放疗的 pCR 率为 9%,全程放化疗后 pCR 率为 17%)[21]。

5.1 未接受过放疗的患者

几项回顾性队列研究显示,全程新辅助放化疗能够提高 R0 切除术机会和改善肿瘤学结果。Bosman 等[26]研究发现全程放化疗后 63%的患者实现了 R0 切除。与前期手术相比,3 年 LRFS 率有所改善(70%比 35%,P=0.003),并且 3 年 OS 率有改善趋势(50%比 32%,P=0.062)。Dijkstra 等[27]研究得出类似的结果,全程放化疗后 R0 切除率为 68%,5 年 OS 率为 32%,5 年 DFS 率为 26%。根据国际指南,建议对 LRRC 患者进行全程新辅助放化疗,包括可切除患者和需要术前降期的患者。对于未接受过放疗的患者,建议使用与原发性晚期直肠癌相同的剂量,即放疗每次 2 Gy 共 25 次或每次 1.8 Gy 共 28 次[28]。

5.2 接受再放疗的患者

对于曾接受过盆腔放疗的 LRRC 患者,指南推荐使用化疗-再放疗策略。Holman 等[24]分析了 565 例 LRRC 患者资料,这些患者首选治疗方案是术前放化疗、手术和术中电子束放疗(intra-operative electron beam radiotherapy, IOERT),其中 44%患者接受了 R0 切除,术前未接受新辅助放化疗的 R0 切除率为 26%,接受术前再(化)放疗的 R0 切除率为 43%,接受术前全程放疗的 R0 切除率为 50%。Bosman 等[26]回顾性分析了 135 例LRRC 患者接受再放疗(剂量为 30 Gy)的数据,结果显示这些患者的 R0 切除率为 55.6%,46 例患者出现术后严重并发症,30 d 内的死亡率为 4.6%。该研究将 LRRC 患者分为 3 组,分别为未接受过术前放疗的患者、未接受原发性肿瘤放疗但接受完整 LRRC 术前放疗的患者(全程放疗组)以及原发性肿瘤与复发性肿瘤均接受过放疗的患者(再放疗组),其中再放疗组与全程放疗组的 5 年 OS 率相似(34.1%比 39.1%,P=0.278)。Sun 等[29]回顾性分析 72 例无法切除的 LRRC 患者资料,再放疗总剂量 30~36 Gy(每次 1.2 Gy 共 30 次),可实现较好的肿瘤分期降低,使患者符合接受手术治疗的条件。综上所述,指南认为虽然目前尚缺乏足够证据证明化疗-再放疗策略能够改善患者预后,但已有证据表明化疗-再放疗策略能够提高 R0 切除率。

目前因化疗-再放疗策略的不良反应问题,其使用仍然存在争议,但 ESMO 和超 TME 切除协作组指南均建议考虑使用此方案。最新研究数据表明,再放疗方案是安全的。不同病例队列研究之间的不良反应发生率各不相同,文献报道多达 31%的患者出现急性不良反应(≥Ⅲ级)[30-33]。在荷兰的数据中,这种情况在年龄较大的病例或接受高于常规剂量(40 Gy)放疗的无法切除肿瘤的患者中最为常见[34-35]。晚期不良反应也如此,文献报道≥Ⅲ级不良反应发生率为 0~48%[36-38]。Nordkamp 等[39]调查了欧洲两家医院包括荷兰CHE 和瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡大学医院(Karolinska University Hospital, KAR),两家医院针对 LRRC 患者采取了

不同的治疗策略，总计纳入 377 例患者，126 例来自 KAR，251 例来自 CHE。在 CHE 中，所有 LRRC 患者都接受了新辅助治疗，包括全程放化疗，或者是对之前接受过放疗的患者进行再放疗。全程放化疗的累积剂量为 45~50.4 Gy，每次分割剂量为 1.8 ~2 Gy，并给予卡培他滨口服（放疗日每日 2 次，每次 825 mg/m^2）。再放疗的累积剂量为 30 Gy（每次放疗 2 Gy，共 15 次），主要与卡培他滨联合使用。在 CHE 中，ICT 被认为是所有 LRRC 的标准治疗方案，并在临床中尽可能应用。ICT 方案通常包括 4 个周期的 CAPOX（卡培他滨和奥沙利铂）或 5 个周期的 FOLFOX（亚叶酸、5-氟尿嘧啶和奥沙利铂）。LRRC 患者在切除肿瘤后的手术中为确保手术切缘的安全性和减少术后局部复发，会使用 IOERT，放疗剂量为 10~12.5 Gy。在 KAR 中，根据肿瘤和患者特征，LRRC 患者基本不接受新辅助放疗、全程放化疗，偶尔接受短程放疗，其累积剂量为 25 Gy（每次 5 Gy，共 5 次）。对于肿瘤无法切除的复发患者，在手术前进行 ICT，使用 CAPOX 或 FOLFOX。再放疗并不作为其标准治疗方案。在 KAR 中，许多患者被认为可以在不使用新辅助治疗的情况下进行手术，其中的原因包括之前对前列腺癌或妇科癌症进行过放疗、患者身体虚弱、放疗靶区小肠过多、预测肿瘤可以在没有新辅助放疗的情况下安全切除。在这两家医院中，手术方式取决于复发的位置和其他脏器组织受累情况。术后辅助化疗都不是 LRRC 患者的标准治疗方案。在 KAR 中，辅助外照射放疗（external-beam radiotherapy，EBRT）被用作手术切缘可疑肿瘤累及的可选额外治疗。2008 年后，EBRT 被近距离放疗所取代。两家医院的 5 年 OS 率和 MFS 率差异无统计学意义。KAR 的 5 年 LRFS 率高于 CHE（62.3%比 42.3%，*P*=0.017）。将两家数据合并后分析结果显示：无放疗的患者、全程放化疗患者、再放疗患者、单纯原发肿瘤放疗患者的 5 年 OS 率分别为 38.0%、47.0%、29.2%、21.0%；5 年 LRFS 率分别为 72%、66%、34%、45%；5 年 MFS 率分别为 26.0%、52.0%、39.2%、33.0%。接受全程新辅助放化疗的患者 5 年 OS 率、LRFS 率均优于再放疗患者和单纯原发肿瘤放疗的患者。无放疗的患者、全程放化疗患者、再放疗患者、单纯原发肿瘤放疗的患者的术后并发症发生率分别为 29%、32%、29%、37%，差异无统计学意义（*P*=0.705）。R0 切除是影响患者预后最重要的因素，OS、LRFS 和 MFS 的风险比分别为 2.23（95% *CI* 1.74~2.86，*P*=0.001）、3.96（95%*CI* 2.87~5.47，*P*=0.001）和 2.00（95%*CI* 1.48~2.69，*P*=0.001）。

由于放疗技术的进步和放疗边界的缩小，化疗-再放疗的不良反应发生率也随着时间的推移而降低，从而能更好地保护高危器官（organs at risk，OAR）。Guren 等[30]发表的一项系统综述发现，化疗-再放疗的不良反应发生率从最初的 30%以上，下降到最近研究的 4%。Dijkstra 等[27]对 60 例LRRC 患者进行回顾性研究，结果显示化疗-再放疗的完成率达到 97%，未观察到化疗-再放疗后出现Ⅳ~Ⅴ级不良反应，仅 6%报告出现Ⅲ级不良反应，因此认为化疗-再放疗与长程放化疗的疗效和不良反应相当，化疗-再放疗对 LRRC 患者是安全可行的。

再放疗过程中，由于临床医生对累积剂量和 OAR 的关注，放疗剂量会有变化。一些研究使用超分割（1.2~1.5 Gy，2 次/d）来增加肿瘤的放疗剂量，而不增加晚期不良反应，如 Valentini 等[40]的基准试验，规定再放疗剂量高达 40.8 Gy。目前，对于 LRRC 来说，没有明确的证据表明超分割和高达 30 Gy 的常规分割在功效或不良反应方面存在差异。由于荷兰在 30 Gy 的化疗-再放疗治疗（+/-IORT）方面有丰富的经验，因此根据欧洲放射肿瘤与放疗学会（European Society for Radiotherapy and Oncology，ESTRO）-放射肿瘤临床实践咨询委员会（Advisory Committee on Radiation Oncology Practice，ACROP）的推荐，建议使用高达 30 Gy 的常规分割（每次 2 Gy，共 15 次）[7]。

5.3 放疗靶区

关于 LRRC 靶区勾画的循证医学证据有限。由于临床上常缺乏关于复发模式和高危区域的信息，加上手术或其他治疗后导致解剖结构改变，因此放疗靶区的勾画具有挑战性。之前只有 ESTRO-ACROP 推荐了靶区。未接受过放疗的患者通常按照局部进展期直肠癌进行勾画。在再放疗病例中，通常使用肿瘤靶区（gross tumor volume，GTV）+1~4 cm 边缘的靶区。在一些病例回顾性研究中，再放疗使用更大的临床靶区（clinical target volume，CTV），它包括了 GTV 的边缘、直肠系膜间隙以及骶前和髂内淋巴结[7]。目前缺乏前瞻性的研究结论。

为了克服这些差异，参与 PelvEx Ⅱ试验的专

家举行多学科会议为 LRRC 制定了放疗靶区勾画指南。强烈建议多学科参与放疗靶区的勾画,最重要的是将靶区覆盖所有手术切除边缘。在 PelvEx Ⅱ试验中,经过同行评审后,多达 50 %的患者的放疗靶区发生了变化,凸显了靶区勾画的复杂性。本指南是在多个专家中心的合作下制定的,故推荐根据指南的描述进行勾画,同时需要参考外科医生和放射科医生的意见。

目前没有研究预先确定 LRRC (再) 放疗的 OAR 限制。考虑到 LRRC 对(再)放疗的良好耐受性,建议优先考虑靶区覆盖率。指南对放疗计划的优先顺序是 CTV>计划靶区 (planning target volume,PTV)>小肠>膀胱>其他高危脏器。在荷兰,调强放疗或旋转调强放疗是放疗的标准治疗方案[7]。

5.4 辅助放化疗

目前,只有 Fadel 等[25]的一项系统综述报道了辅助放化疗后的结果(45%R0 切除)。与新辅助放化疗后的 49.5%相比,辅助放化疗后的 5 年局部控制率仅为 13%,而与新辅助放化疗后的 5 年 OS 率(35%)或单独手术后的 5 年 OS 率(30%)相比,辅助放化疗后的 5 年 OS 率仅为 21%。指南认为辅助放化疗并不能弥补非根治性手术的不足,因此辅助放化疗在 LRRC 的治疗中缺乏地位。

5.5 术中放疗

IORT 的目标是通过局部增加放疗的总剂量来改善局部控制,特别是在有肿瘤残留风险的区域。2021 年的一项 Meta 分析显示,在局部晚期和复发性直肠癌(locally advanced and recurrent rectal cancer,LARRC)中进行额外的 IORT 治疗后,局部区域复发率有降低的趋势(无 IORT 组 21%比 IORT 组 15%,*OR*=0.55,*P*=0.11),其他肿瘤学结果未见改善[41]。该 Meta 分析中,只有一项研究同时纳入了 LRRC 患者(*n*=104/168),该研究中 IORT 组的 R0 切除率较无 IORT 组低(32%比 48%),但术后复发率(49%比 44%)和 OS 率(均为 35%)均相似[42]。另一项 Meta 分析发现 IORT 对 LARRC 的 5 年局部控制率、DFS 率和 OS 率有显著影响(分别为 *OR*=0.22、*HR*=0.51、*HR*=0.33),但不同研究中新辅助放化疗的使用差异很大[43]。

最佳的 IORT 类型尚不清楚。有研究对两种 IORT 模式——IOERT 和高剂量率近距离放疗(high-dose-rate brachytherapy,HDR-IORT))进行了直接比较,结果显示 OS 率相似(*P*=0.747),但HDR-IORT 后的 LRFS 率有所改善(*HR*=0.6, *P*=0.021),这可能是因为 HDR-IORT 的表面放射剂量更高[44]。然而,HDR-IORT 的主要并发症更多(46%比 26%,*P*=0.017)。研究表明 IORT 总体上呈疗效和放射剂量正相关。

指南建议在 LRRC 中考虑使用 IORT,尤其是对于有 R1 切除风险的患者。但如果局部区域治疗失败可能引起很高的复发风险,因此目前认为没有明显的 OS 获益。按照 ESTRO-ACROP 指南规定的 IORT 指征包括:①肿瘤累及或可能累及到切除的边缘,旨在避免复发;②肿瘤与周围器官接近;③切除边缘较窄(<1 mm)[28]。

目前尚无可用于确定 LRRC 的新辅助放化疗与 IORT 之间最佳间隔的比较研究。Holman 等[24]的队列研究表明,R0 切除的概率与新辅助放化疗和手术之间的间隔时间相关。新辅助放化疗后长达 12 周内,R0 切除的可能性增加,可能是由于肿瘤退缩所致。然而,值得注意的是,过长的间隔时间(超过 7 周)可能带来局部复发风险的增加,因为 IORT 只是作为额外治疗来弥补根治性手术的不足,它本身并不作为一个独立的治疗方法。指南建议遵循与原发性直肠癌新辅助治疗后间隔相同的时间范围进行手术(新辅助放化疗后 6~12 周),以保证肿瘤充分消退,同时也能保证 IORT 的疗效[7]。

6 手术治疗

指南指出手术切除 LRRC 是根治性治疗的基石。R0 切除指肿瘤被完全切除,在显微镜下观察时切缘也是阴性,没有肿瘤的残留。R1 切除是指肉眼完全切除肿瘤,但显微镜下切缘有肿瘤细胞残留。R2 切除意味着术中残留肉眼可见的肿瘤,无法完全切除。无论之前的治疗如何,R0 切除都是影响 LRRC 预后最重要的因素[45-46]。对所有可耐受手术、无远处转移的 LRRC 患者,如果 R0 切除被评估是可行的,都应考虑实施根治性手术。如果预期为 R2 切除,则不推荐手术,因为 R2 切除手术不能改善肿瘤预后(5 年 OS 率:R2 切除10%比非手术治疗 4%,*P*=0.282),反而会降低患者的生活质量[47]。

LRRC 的手术治疗通常需要进行多部位多脏器的扩大切除,导致围手术期和术后并发症(37%

出现≥3 级并发症)的发生率很高。通过改进手术技术,加强加速康复外科护理,以及提高医疗团队的相关专业知识,可以降低并发症发生率。手术对患者生活质量的影响可能很大,而且持续很长时间。通常由于术后慢性疼痛、胃肠道不适、泌尿和性功能障碍以及下肢功能障碍等,导致患者生活质量长期持续受到影响。然而,我们也应该考虑到由于慢性疼痛、伤口瘘管和肿瘤相关症状,保守治疗方案本身也会导致患者生活质量下降。因此,患者在接受手术前,必须进行全面系统的术前咨询,医疗团队有责任和义务对患者和家属进行全面系统的讲解,特别是要强调手术并发症情况,以及术后对生活质量方面的影响。对于预后很差的患者,应该避免进行大范围手术,可以在 MDT 讨论下共同决策治疗方案。

6.1 手术禁忌证

指南建议将肿瘤附近的纤维化区域视为潜在恶性区域并将其纳入手术计划。出于对 LRRC 患者围手术期和术后安全性的考虑,以及肿瘤异质性表现,根据当前文献来定义绝对手术禁忌证可能存在争议。指南同时参考了超 TME 切除协作组和盆腔脏器联合切除协作组合作指南中提到的 LRRC 根治性切除的禁忌证并进行总结(表 2)。

表 2 超 TME 切除协作组和盆腔脏器联合切除协作组合作指南中提到的 LRRC 根治性切除的禁忌证总结[7]

手术禁忌证	类型
双侧坐骨神经受累	绝对禁忌
周围骨受累(所有方向的骨结构均受累)	绝对禁忌
肿瘤扩散至坐骨切迹	相对禁忌
包裹髂外血管	相对禁忌
骶骨受累程度较高	相对禁忌
不可切除的远处转移	相对禁忌
预计 R2 切除	相对禁忌

注:TME,全直肠系膜切除术;LRRC,局部复发直肠癌。

6.2 等待观察

尽管等待观察策略已被纳入原发性直肠癌治疗指南,但在 LRRC 中尚未有病例队列研究对此进行描述。此外,对于 LRRC 新辅助治疗后完全缓解的诊断评估是具有挑战性的。因此,目前指南还不能对 LRRC 采取等待观察方法的安全性提出任何建议。

7 姑息治疗

指南中描述:为了实现局部控制和症状缓解,可以考虑在姑息治疗中使用放化疗。在 LRRC 中,中位剂量>30 Gy 时,化疗-再放疗缓解症状的概率为 83%~94%[29,39]。由于不同临床研究的异质性,化疗-再放疗后的局部控制率差异很大(25%~70%),其中 Lee 等[33]的 Meta 分析报道 3 年局部控制率为 45%。

对于因体弱或其他因素导致无法接受手术的患者,放疗可能成为他们的一种替代方案。Watanabe 等[48]对 18 例未接受过放疗的不可切除的 LRRC 患者进行了放化疗治疗(50~60 Gy),总反应率为 39%,临床完全缓解率为 17%,5 年无进展生存(progression-free survival, PFS)率为 34.8%,5 年 OS 率为 54.4%。Tanaka 等[49]研究了 32 例未接受过放疗的 LRRC 患者,在接受调强放射治疗后 1 年局部控制率为 51.5%,3 年局部控制率为 19.6%;接受较高生物有效剂量(biologically effective dose, BED)治疗的患者的局部控制率高于接受较低BED 治疗的患者,但 OS 率差异无统计学意义(P=0.07),该研究结论提示对于无法手术切除的 LRRC 患者,放疗是有效的治疗方法。

少数病例队列研究还描述了再放疗的剂量。Johnstone 等[50]对 69 例 LRRC 患者进行研究,所有患者接受 30 Gy 再放疗(每次 6 Gy,共 5 次)后,中位 PFS 期为 12.1 个月,中位 OS 期为 38.7 个月,2 年 OS 率为 77%,58.3%的死亡是由于局部复发造成的,42.6%的患者在死亡或最后一次随访时出现局部复发。Chung 等[51]分析了 41 例接受再放疗的 LRRC 患者资料,中位再放疗剂量为 50 Gy(30~60 Gy),2 年 OS 率为 55.3%,2 年 PFS 率为 28.5%,17 例(41.4%)患者发生了严重的晚期不良反应,从再放疗到发生严重晚期不良反应的中位时间为 10.5 个月。在接受高剂量再放疗(>50 Gy)的 13 例小肿瘤(肿瘤直径<3.3 cm)患者亚组中,其总体疗效比其他患者更好。

目前尚无关于在姑息治疗中通过化疗实现长期局部控制的报道。一项回顾性队列研究表明,再放疗后局部区域的化疗反应率显著低于非放疗区域远处转移病灶的化疗反应率(10%比 41%,P=0.034)[27]。这表明在盆腔进行广泛放疗后,化疗的疗效会降低,可能是由于放疗后阻碍了血管生成和血管纤维化,导致化疗药物难以到达肿瘤区域。因此,指南认为既往接受放疗后再使用化疗进行局部控制可能没有益处。

8 远处转移的处理策略

当诊断出 LRRC 存在远处转移时，只有在高度选择的病例中才能实施根治性治疗，因为同时性转移与不良预后密切相关。目前对于符合根治性治疗条件的转移瘤的数量和位置并没有明确的定义,因此通过 MDT 讨论决定患者治疗方案至关重要。Van Rees 等[52]纳入了 2 个三级转诊中心接受治疗的 535 例 LRRC 患者,74%的患者在就诊时没有转移,4%的患者在诊断原发性肿瘤时已出现同时性转移,8%的患者有异时性转移病史,13%的患者在诊断 LRRC 时出现同时性转移。这几类患者的 3 年 OS 率有显著差异：无转移患者为 57%，原发性同时性转移的患者为 55%，异时性转移的患者为 61%，诊断 LRRC 伴同时性转移的患者为 34%(P=0.021)。复发时同时性转移患者的预后最差,而初次诊断时同时性转移患者的预后最好。亚组分析发现，在原发肿瘤复发期间发生远处转移的 LRRC 患者中,早期(<1 年)异时性转移患者的 DFS 率高于晚期（>1 年）异时性转移患者（3 年 DFS 率:48%比 22%,P=0.039)。

一项纳入 243 例 LRRC 患者[其中 28%的患者合并有不确定性肺结节(indeterminate lung nodules, ILN)]的研究表明,ILN 似乎不具有重要的预后价值[53]。在有和没有 ILN 的患者中,完成根治性治疗的比例相似(有 ILN 59%比无 ILN 65%,P=0.36),OS 率和 PFS 率也是如此,肺转移的累积发生率也相似(有 ILN 31%比无 ILN 28%,P=0.19)。

在严格选择的患者中,同时性转移与 OS 和预后恶化之间存在关联。在 Van Rees 等[52]的队列中,只有 13%的患者在诊断时出现同时性转移,而人群研究表明,45%的 LRRC 患者在诊断时即出现远处转移。对于考虑根治性治疗的同时性转移患者(经过严格筛选),如低负荷低转移性疾病,指南建议进行全身治疗的同时观察肿瘤生物学行为,避免对进展性疾病患者进行手术。

9 总结与展望

《荷兰局部复发直肠癌国家指南》从影像学诊断与疗效评估、全身治疗、放化疗及手术治疗等方面全面系统地为 LRRC 患者的全程管理与治疗提供了重要参考依据。尽管荷兰结直肠癌指南委员会综合分析了大量研究,并形成了该部指南,但部分推荐意见由于循证医学证据的等级较低，尚需要多中心随机对照临床试验来论证。值得注意的是，目前对于亚洲 LRRC 患者的相关研究较为缺乏,临床相关的诊疗措施依然参照欧美标准执行,种族差异对于 LRRC 全程治疗效果的影响仍然有待商榷。未来应该继续加强针对 LRRC 患者综合治疗风险和治疗时机的评估,提供不同地区 LRRC 患者的个体化治疗方案，以延长 LRRC 患者治疗后的生存期和提高生活质量。我们期待更适用于亚洲 LRRC 患者的治疗指南的制定和出版,为 LRRC 患者的规范诊疗提供参考和指导,使更多的患者能够获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李汝峰，负责文章的总体构思和框架设计,并撰写了初稿;刘为民,参与文章内容的初步审阅和修改;郭镔溢、万和渊,参与文献的整理及文章格式的调整;戴伟钢,负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

[1] GAO Z, GU J. Surgical treatment of locally recurrent rectal cancer: A narrative review [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(12):1026.

[2] RIOU O, GOURGOU S, CONROY T. Comment on “locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared to long-course chemoradiotherapy and surgery: a five-year follow-up of the RAPIDO trial”: the RAPIDO trial does not achieve its primary endpoint[J]. Ann Surg Open, 2023, 4(2):e288.

[3] SWARTJES H, VAN REES JM, VAN ERNING FN, et al. Locally recurrent rectal cancer: toward a second chance at cure? A population-based, retrospective cohort study[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(7):3915-3924.

[4] ALI SM, ANTONIOU A, BEYNON J, et al. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes [J]. Br J Surg, 2013, 100(8):E1-E33.

[5] COLLABORATIVE P. Contemporary Management of Locally Advanced and Recurrent Rectal Cancer: Views from the PelvEx Collaborative [J]. Cancers, 2022, 14: 1161.

[6] GLYNNE-JONES R, WYRWICZ L, TIRET E, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [J]. Ann Oncol, 2017, 28: iv22-iv40.

[7] PIQEUR F, CREEMERS DM, BANKEN E, et al. Dutch national guidelines for locally recurrent rectal cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2024, 127:102736.

[8] INOUE A, SHEEDY SP, WELLS ML, et al. Rectal cancer pelvic recurrence: imaging patterns and key concepts to guide treatment planning [J]. Abdom Radiol (NY), 2023, 48(6):1867-1879.

[9] GRAZZINI G, DANTI G, CHITI G, et al. Local Recurrences in Rectal Cancer: MRI vs. CT [J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(12):2104.

[10] ROKAN Z, SIMILLIS C, KONTOVOUNISIOS C, et al. Systematic review of classification systems for locally recurrent rectal cancer. [J]. BJS open, 2021, 5(3): zrab024.

[11] JAVADRASHID R, MAHMOUDPOUR M, MILANI AA, et al. Value of diffusion-weighted images in diagnosis of locoregionally recurrent rectal tumors [J]. Radiography (Lond), 2021, 27(3):779-783.

[12] YU T, MENG N, CHI D, et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in detecting local recurrent colorectal cancer: A pooled analysis of 26 individual studies[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(2):443-451.

[13] PENNINGS JP, DE HAAS RJ, MURSHID KJ, et al. FDG-avid presacral soft tissue mass in previously treated rectal cancer: Diagnostic outcome and additional value of MRI, including diffusion-weighted imaging [J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(4):606-612.

[14] CRIMI F, VALEGGIA S, BAFFONI L, et al. [18F] FDG PET/MRI in rectal cancer[J]. Ann Nucl Med, 2021, 35: 281-290.

[15] HAGEMANS J, VAN REES J, ALBERDA W, et al. Locally recurrent rectal cancer; long-term outcome of curative surgical and non-surgical treatment of 447 consecutive patients in a tertiary referral centre [J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(3):448-454.

[16] VOOGT EL, NORDKAMP S, VAN ZOGGEL DM, et al. MRI tumour regression grade in locally recurrent rectal cancer[J]. BJS open, 2022, 6(3): zrac033.

[17] VAN ZOGGEL DM, VOOGT EL, VAN LIJNSCHOTEN IG, et al. Metabolic positron emission tomography/CT response after induction chemotherapy and chemo (re) irradiation is associated with higher negative resection margin rate in patients with locally recurrent rectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2022, 24(1):59-67.

[18] VOOGT E, VAN ZOGGEL D, KUSTERS M, et al. Improved outcomes for responders after treatment with induction chemotherapy and chemo (re) irradiation for locally recurrent rectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27:3503-3513.

[19] KUSTERS M, BOSMAN SJ, VAN ZOGGEL DM, et al. Local recurrence in the lateral lymph node compartment: improved outcomes with induction chemotherapy combined with multimodality treatment [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(6):1883-1889.

[20] VAN ZOGGEL D, BOSMAN S, KUSTERS M, et al. Preliminary results of a cohort study of induction chemotherapy-based treatment for locally recurrent rectal cancer[J]. Br J Surg, 2018, 105(4):447-452.

[21] NORDKAMP S, PIQEUR F, VAN DEN BERG K, et al. Locally recurrent rectal cancer: Oncological outcomes for patients with a pathological complete response after neoadjuvant therapy[J]. Br J Surg, 2023, 110(8):950-957.

[22] NORDKAMP S, VAN REES JM, VAN DEN BERG K, et al. Locally recurrent rectal cancer: oncological outcomes of neoadjuvant chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy [J]. Br J Surg, 2023, 110(12): 1637-1640.

[23] CERCEK A, LUMISH M, SINOPOLI J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386 (25):2363-2376.

[24] HOLMAN FA, BOSMAN SJ, HADDOCK MG, et al. Results of a pooled analysis of IOERT containing multimodality treatment for locally recurrent rectal cancer: Results of 565 patients of two major treatment centres[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(1):107-117.

[25] FADEL MG, AHMED M, MALIETZIS G, et al. Oncological outcomes of multimodality treatment for patients undergoing surgery for locally recurrent rectal cancer: A systematic review [J]. Cancer Treat Rev, 2022, 109:102419.

[26] BOSMAN S, HOLMAN F, NIEUWENHUIJZEN G, et al. Feasibility of reirradiation in the treatment of locally recurrent rectal cancer [J]. Br J Surg, 2014, 101(10): 1280-1289.

[27] DIJKSTRA EA, MUL VE, HEMMER PH, et al. Re-irradiation in patients with recurrent rectal cancer is safe and feasible [J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28 (9):5194-5204.

[28] CALVO FA, SOLE CV, RUTTEN HJ, et al. ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in locally recurrent rectal cancer[J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2020, 24:41-48.

[29] SUN D, ZHANG J, LI L, et al. Accelerated hyperfractionation field-involved re-irradiation combined with concurrent capecitabine chemotherapy for locally recurrent and irresectable rectal cancer[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1011):259-264.

[30] GUREN MG, UNDSETH C, REKSTAD BL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review [J]. Radiother Oncol, 2014, 113(2): 151-157.

[31] VAN DER MEIJ W, ROMBOUTS AJ, RÜTTEN H, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma in previously (chemo) irradiated patients: a review[J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(2):148-156.

[32] OWENS R, MUIRHEAD R. External beam re-irradiation in rectal cancer [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018, 30(2):116-123.

[33] LEE J, KIM CY, KOOM WS, et al. Practical effectiveness of re-irradiation with or without surgery for locoregional recurrence of rectal cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. Radiother Oncol, 2019, 140: 10-19.

[34] LINGAREDDY V, AHMAD NR, MOHIUDDIN M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 38(4):785-790.

[35] CAI G, ZHU J, HU W, et al. Accelerated hyperfractionated intensity-modulated radiotherapy for recurrent/unresectable rectal cancer in patients with previous pelvic irradiation: results of a phase Ⅱ study [J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 1-7.

[36] TAO R, TSAI CJ, JENSEN G, et al. Hyperfractionated accelerated reirradiation for rectal cancer: An analysis of outcomes and toxicity [J]. Radiother Oncol, 2017, 122 (1):146-151.

[37] HADDOCK MG, GUNDERSON LL, NELSON H, et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49(5):1267-1274.

[38] KOOM WS, CHOI Y, SHIM SJ, et al. Reirradiation to the pelvis for recurrent rectal cancer [J]. J Surg Oncol, 2012, 105(7):637-642.

[39] NORDKAMP S, VOOGT EL, VAN ZOGGEL DM, et al. Locally recurrent rectal cancer: oncological outcomes with different treatment strategies in two tertiary referral units[J]. Br J Surg, 2022, 109(7):623-631.

[40] VALENTINI V, MORGANTI AG, GAMBACORTA MA, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase Ⅱ study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64 (4):1129-1139.

[41] FAHY MR, KELLY ME, POWER FOLEY M, et al. The role of intraoperative radiotherapy in advanced rectal cancer: a meta - analysis [J]. Colorectal Dis, 2021, 23 (8):1998-2006.

[42] WIIG J, POULSEN J, TVEIT K, et al. Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer: a need for randomised studies [J]. Eur J Cancer, 2000, 36(7):868-874.

[43] MIRNEZAMI R, CHANG GJ, DAS P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications[J]. Surg Oncol, 2013, 22(1):22-35.

[44] VOOGT EL, VAN REES JM, HAGEMANS JA, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy (IOERT) versus high-dose-rate intraoperative brachytherapy (HDR-IORT) in patients with an R1 resection for locally advanced or locally recurrent rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 110(4):1032-1043.

[45] BHANGU A, ALI S, DARZI A, et al. Meta - analysis of survival based on resection margin status following surgery for recurrent rectal cancer [J]. Colorectal Dis, 2012, 14(12):1457-1466.

[46] GOULD LE, PRING ET, DRAMI I, et al. A systematic review of the pathological determinants of outcome following resection by pelvic exenteration of locally advanced and locally recurrent rectal cancer [J]. Int J Surg, 2022, 104:106738.

[47] HARJI DP, GRIFFITHS B, VELIKOVA G, et al. Systematic review of health - related quality of life issues in locally recurrent rectal cancer [J]. J Surg Oncol, 2015, 111(4):431-438.

[48] WATANABE J, SHOJI H, HAMAGUCHI T, et al. Chemoradiotherapy for local recurrence of rectal cancer: a single center study of 18 patients [J]. In Vivo, 2019, 33(4):1363-1368.

[49] TANAKA H, YAMAGUCHI T, HACHIYA K, et al. Radiotherapy for locally recurrent rectal cancer treated with surgery alone as the initial treatment [J]. Radiat Oncol J, 2017, 35(1):71.

[50] JOHNSTONE P, OKONTA L, AITKEN K, et al. A multicentre retrospective review of SABR reirradiation in rectal cancer recurrence [J]. Radiother Oncol, 2021, 162:1-6.
[51] CHUNG SY, KOOM WS, KEUM KC, et al. Treatment outcomes of re-irradiation in locoregionally recurrent rectal cancer and clinical significance of proper patient selection[J]. Front Oncol, 2019, 9:529.
[52] VAN REES J, NORDKAMP S, HARMSEN P, et al. Locally recurrent rectal cancer and distant metastases: is there still a chance of cure[J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(9):106865.
[53] VAN REES J, HÖPPENER D, HAGEMANS J, et al. The clinical relevance of indeterminate lung nodules in patients with locally recurrent rectal cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(7):1616-1622.

收稿日期:2025-03-19

·最新研究速递·

中国胃癌与胃食管结合部癌的诊疗现状:一项全国性队列分析

The current landscape of gastric cancer and gastroesophageal junction cancer diagnosis and treatment in China: a comprehensive nationwide cohort analysis

【摘要】 背景 胃癌是全球第五大常见癌症,其发病率和死亡率均较高。尽管其流行形势严峻,但针对中国不同人群胃癌治疗疗效和预后的比较性证据仍较为有限。**方法** 研究利用国家癌症信息数据库的大规模数据集, 整合全国 27 个省(自治区、直辖市)53 家医院的 220 304 例患者数据进行分析。**结果** 2017—2023 年,早期(Ⅰ~Ⅱ期)胃癌的诊断比例上升至所有癌症病例的 35.63%。研究评估了新辅助治疗策略、术后辅助治疗、进展期胃癌的一线和二线治疗方案,并结合中国当前的胃癌治疗指南进行分析。值得注意的是, 免疫治疗在晚期胃癌一线和二线治疗中的占比分别为 16.17%和 23.28%,在新辅助和辅助治疗中的占比分别为 14.56%和 5.00%。生存分析显示,胃癌患者的 1 年、2 年、3 年、4 年和 5 年生存率分别为 74.07%、54.89%、44.21%、37.97%和 33.53%, Ⅰ~Ⅳ期胃癌患者的 5 年生存率分别为 85.07%、49.34%、35.56%和 13.15%。**结论** 本研究的发现为中国胃癌治疗现状提供了重要的见解,同时也为将来改善患者治疗结局的策略制定提供有价值的参考依据。

作者:CHEN Y, JIA K, XIE Y, et al.
来源:J Hematol Oncol, 2025, 18(1):42. doi: 10.1186/s13045-025-01698-y.
翻译:陈韵正