

局部晚期以及复发性直肠癌诊疗进展

赖珍珍^{1#}, 高 翰^{1#}, 刘韦成^{2,3,4,5,6}, 江从庆^{2,3,4,5,6}

1. 华中师范大学生命科学学院, 湖北 武汉 430079; 2. 武汉大学中南医院结直肠肛门外科(盆底疾病诊疗中心、复发性肠癌诊疗中心), 湖北 武汉 430071; 3. 武汉市便秘盆底疾病临床医学研究中心, 湖北 武汉, 430071; 4. 湖北省结直肠肛门外科质量控制中心, 湖北 武汉 430071; 5. 湖北省肠病临床医学研究中心, 湖北 武汉, 430071; 6. 肠病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430071

【摘要】 结直肠癌是全球高发的恶性肿瘤, 近年来我国发病率、死亡率逐年上升且年轻化趋势显著。转移和复发是导致患者死亡的主要原因, 其中局部晚期和复发性直肠癌的诊疗仍是临床难点。本文围绕局部晚期及复发性直肠癌的影像学精准诊断、新辅助治疗策略优化、手术技术革新及术后护理等领域的研究进展展开综述, 总结近年直肠癌治疗的关键突破, 旨在为临床提供更安全、高效的诊疗思路。

【关键词】 结直肠癌; 局部晚期; 复发性; 诊疗进展

【中图分类号】 R735.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0006-07

Advances in diagnosis and treatment of locally advanced and recurrent rectal cancer LAI Zhen-zhen^{1#}, GAO Han^{1#}, LIU Wei-cheng^{2,3,4,5,6}, JIANG Cong-qing^{2,3,4,5,6} 1. School of Life Sciences, Central China Normal University, Wuhan 430079, China; 2. Department of Colorectal and Anal Surgery / Clinical Center for Pelvic Floor Surgery and Clinical Center for Diagnosis and Treatment of Recurrent Colorectal Cancer, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 3. Wuhan Clinical Center of Constipation and Pelvic Floor Disease, Wuhan 430071, China; 4. Hubei Provincial Quality Control Center of Colorectal and Anal Surgery of Health Commission, Wuhan 430071, China; 5. Hubei Provincial Intestinal Disease Clinical Medical Research Center, Wuhan 430071, China; 6. Hubei Key Laboratory of Intestinal and Colorectal Diseases, Wuhan 430071, China

【Corresponding author】 JIANG Cong-qing, LIU Wei-cheng

【Abstract】 Colorectal cancer is a highly prevalent malignant tumor worldwide. In recent years, the incidence and mortality rates in China have been increasing year by year. It is also shown a significant trend of younger onset. Metastasis and recurrence are the main causes of death in the patients. The diagnosis and treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) and recurrent rectal cancer (LRRC) remains a clinical difficulty. This article reviews the research progress in the precise imaging diagnosis, optimization of neoadjuvant therapy strategies, surgical technique innovation and postoperative nursing for LARC and LRRC. The article also summarizes key breakthroughs in rectal cancer treatment in recent years. It aims to provide safer and more efficient diagnostic and therapeutic approaches for clinical practice.

【Key words】 Colorectal cancer; Locally advanced; Recurrent; Progress in diagnosis and treatment

【基金项目】 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(编号: 320.6750.2021-11-8; HX-KYXM2025009), 湖北省自然科学基金面上项目(编号: 2023AFC013), 武汉市便秘盆底疾病临床研究中心匹配项目(编号: PTPP2024006), 武汉大学中南医院科研项目(编号: CXPY2023039; ZNJC202204; PTXM2025005)

【通讯作者简介】 江从庆, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士后指导老师。湖北省医学会结直肠肛门外科分会主任委员, 中国医师协会肛肠医师分会常委/副总干事, 中国医师协会肛肠医师分会结直肠手术并发症学组(专委会)组长, 中国医师协会肛肠医师分会极限保肛与功能康复学组副组长, 中国医师协会外科医师分会微创外科专家工作组委员, 中国医师协会结直肠肿瘤分会 TaTME 专委会委员, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会微创解剖学组委员, 中国研究型医院学会腹膜后与盆底疾病专业委员会常委, 湖北省抗癌协会大肠癌专委会副主任委员, 武汉市医学会普通外科分会副主任委员。主要研究方向: 结直肠肿瘤功能性胃肠疾病、盆底脱垂性疾病的基础与临床。

【共同通讯作者简介】 刘韦成, 男, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师。中国医师协会结直肠肿瘤专委会低位直肠癌保肛学组委员, 中国医师协会结直肠肿瘤专委会腹膜肿瘤学组委员, 中国医师协会肛肠医师分会多脏器联合与全盆切除学组委员, 中国研究型医院学会腹膜后与盆底疾病专业委员会委员。主要研究方向: 结直肠癌、顽固性便秘以及盆底脱垂性疾病的基础与临床。

#共同第一作者

结直肠癌作为消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 是全球第三大常见癌症, 是癌症相关死亡的第二大原因, 其中直肠癌占比约 30%^[1]。2022 年全球新发病例 192 万, 死亡病例 90.4 万, 国际癌症研究机构(IARC)预测, 2040 年全球结直肠癌新发病例将达每年 320 万例, 死亡 160 万例。我国结直肠癌发病更趋年轻化, 直肠癌占比高于欧美, 五年生存率较低。2022 年, 我国结直肠癌新发病例 51.71 万、死亡 24 万, 发病率位居癌症第二位, 死亡率位列第三, 且呈上升趋势^[2]。

转移和复发是导致结直肠癌患者死亡的主要原因, 结直肠癌复发患者 5 年生存率显著降低, 接受根治手术后的复发率约 20% ~ 30%。若不进行治疗, 局部复发性结直肠癌(locally recurrent rectal cancer, LRRC)患者的中位生存期通常不足 10 月, 即便接受多模式治疗, 局部晚期直肠癌(locally ad-

vanced rectal cancer, LARC) 患者的复发率仍高达 20%~50%^[3]。此外,远处转移的发生会严重影响肛门功能的保留,显著缩短患者的生存期,对患者的生命健康和生活质量造成双重打击。

1 影像学诊疗新进展

目前,LARC 或 LRRC 的治疗一直是直肠癌领域的难点。根据《中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)》,结肠镜检查是结直肠癌诊断的“金标准”,能够直观观察肠道黏膜状态,精准识别息肉、肿瘤等病变。但由于早期症状隐匿,多数患者确诊时已进展至中晚期,需进一步借 CT 扫描或直肠 MRI 等影像学检查评估肿瘤转移范围及特征。传统 CT 检查存在明显局限性:高辐射、对比剂过敏及软组织分辨力不足^[4]。尽管 MRI 对软组织的分辨精度较高,但其空间分辨率相对有限,易遗漏微小病灶,导致临床漏诊、误诊率居高不下。

近年来,随着影像技术的革新,PET/CT、PET/MRI、扩散加权成像 DWI 及人工智能的发展,为肿瘤及其转移灶的精准识别带来了新突破。PET/CT 融合代谢与解剖信息,显著提升了远处转移灶的检出效能;其中 FAPI PET/CT^[5] 技术靶向 FAP 蛋白,能精准分期及检测微小病灶,弥补传统 FDG-PET/CT 的不足。PET/MRI 整合功能代谢与高分辨率解剖成像,在肿瘤测量、T 分期及手术评估上优势明显,新兴示踪剂 FAPI PET/MRI 在腹膜转移检测等方面潜力巨大^[6]。扩散加权成像(DWI)基于水分子扩散特性,在早期诊断、分期评估及监测新辅助治疗效果上表现良好。人工智能(artificial intelligence, AI)应用于肠癌诊断,不仅提升了结肠镜检查中腺瘤检出率,还能快速、准确地分析 MRI 图像,在淋巴结转移等关键指标判读上与资深医师相当,在腹膜转移预测等方面也优于传统诊断方式,为临床决策提供有力支持。这些技术通过多维数据整合与深度分析,显著提升了对复杂病变的诊断效率,为临床决策提供了更丰富、精准的信息支持。

2 新辅助治疗的研究进展

局部晚期及复发性直肠癌的治疗指南以中国临床肿瘤学会(CSCO)、美国临床肿瘤学会(ASCO)和欧洲肿瘤内科学会(ESMO)标准为代表。这些指南核心目的均为提升肠癌患者生存率与生活质量。不同指南结合地域医疗资源差异、研究重点及临床需求,推荐合适的治疗方案,共同推动了全球肠癌诊疗的规范化进程。目前,CSCO、ASCO 及 ESMO 等权威指南均将新辅助治疗列为局部晚期及复发性直肠癌的重要治疗策略。对于这类患者,由于术野解剖结构破坏、复发肿瘤常侵袭盆腔多器官,多

数 LRRC 难以实现肿瘤根治性切除(R0 切除),伴随术后较高复发风险。

因此,新辅助治疗通过术前缩小肿瘤体积、降低临床分期,成为改善预后的重要手段——不仅能提高手术切除率与保肛率,更可减少局部复发风险。目前,对于肠癌新辅助治疗有新辅助放疗、新辅助放化疗、靶向治疗、免疫治疗等。实际临床应用中,根据患者的具体情况,综合考虑选择合适的新辅助治疗方式,或采用多种治疗方法联合的模式,从而达到最佳的治疗效果。

2.1 新辅助放疗 新辅助放疗是通过精确的放射线照射肿瘤原发病灶及周边高危区域(如淋巴结引流区),从而达到消灭癌细胞、缩小肿瘤或降低复发风险的治疗手段,目前已成为中低位直肠癌治疗的核心方案之一。

目前,局部放疗主要分为短程放疗和长程放疗两种类型。短程放疗指在肿瘤原发和高危区域给予 25.0 Gy 的放疗剂量,或序贯化疗后再进行手术。而长程放疗则通过对原发肿瘤和高危区域给予 45.0~50.4 Gy 的放疗剂量,同时与 5-氟尿嘧啶等化疗药物联合使用,适用于局部进展期直肠癌患者,尤其是肿瘤位置较低、有保肛意愿的患者。多项研究证实,新辅助放疗可显著改善临床获益。例如,一项针对局部晚期肠癌患者的研究显示^[7],放疗后 81% 的患者实现 R0 切除,66.7% 患者病理分期降低。数据证实,放疗通过缩小肿瘤,为原本无法切除的患者创造手术条件,显著提高肿瘤 R0 切除率,降低复发风险并提升保肛率。一项针对中低位局部进展期直肠癌患者的研究表明,新辅助同步放化疗后部分患者可实现病理完全缓解(pCR),复发风险显著降低^[8]。

2.2 新辅助放化疗 新辅助放化疗通过局部给予 45.0~50.4 Gy 放疗剂量,每次 1.8~2.0 Gy,共 25~28 次,联合氟尿嘧啶类放射增敏化疗的治疗模式。通过放疗直接杀伤原发及周边肿瘤细胞,缩小肿瘤体积;化疗通过增敏放疗效应、抑制微转移灶,双重提升手术根治机会。长期以来,局部进展期直肠癌的标准治疗策略为术前新辅助治疗、直肠癌根治术以及术后辅助化疗的“三部曲”模式。新辅助放化疗是 LARC 的重要治疗策略,其模式根据放疗剂量、疗程及联合化疗方案的不同而不同。尽管新辅助治疗有效降低了直肠癌的局部复发风险,但在控制远处转移率和提升远期生存率方面仍存在局限^[9]。

2.2.1 TNT(total neoadjuvant therapy, TNT) TNT 的核心是将传统术后辅助化疗提前至术前,与放疗序贯进行,使患者在术前接受更为充分的全身系统

治疗。多项研究表明^[10],TNT 模式不仅能显著提高 pCR,还能有效改善患者的 3 年无病生存率(DFS)。这种通过术前对肿瘤进行治疗,清除潜在的微小转移灶,从而提高手术根治的成功率,延长患者的长期生存时间。一项纳入 173 例 LARC 患者的研究显示^[11],新辅助治疗结束后,保肛率 75.0%,R0 切除率(根治性切除)85.0%,临床完全缓解率达 2.1%。在肿瘤退缩分级(TRG)评估中,TRG 0、1、2、3 级比例分别为 7.5%、15.0%、67.5%和 10.0%,1 年 DFS 达 88.7%。这一数据充分证实了 TNT 模式在局部进展期直肠癌治疗中的显著优势和临床价值。一项 III 期临床试验^[12]对比了 mFOLFIRINOX 新辅助化疗(6 周期)序贯放化疗与传统“放化疗+术后辅助化疗(12 周期)”的疗效。在 82.2 个月的随访中,新辅助化疗组的 DFS、MFS、OS 均优于标准护理组,表明 mFOLFIRINOX 新辅助化疗联合放疗可更有效控制 LARC 进展。

2.2.2 UNION 模式 UNION 模式又称短程放疗序贯卡瑞利珠单抗联合化疗,该模式采用分阶段精准治疗策略:首先通过短程放疗快速杀伤肿瘤细胞,发挥初始抗肿瘤效应;后续序贯卡瑞利珠单抗联合 CAPOX 化疗方案,激活机体抗肿瘤免疫反应,精准识别并清除残留肿瘤细胞。与传统长程放化疗序贯化疗方案相比,UNION 模式治疗的 pCR 率几乎翻倍^[13],中位肿瘤退缩率高达 98%,保肛率提升至 94.2%,治疗周期也从传统的 5~6 周大幅缩短至 1 周左右,显著改善患者治疗耐受性与依从性。在 121 例错配修复完整/微卫星稳定的 LARC 患者中^[14],创新性应用“短程放疗联合化疗、免疫治疗的 TNT”方案(iTNT 模式)进行治疗,最终结果显示,近 40% 的患者获得非手术治疗机会,展现出器官功能保留方面巨大的潜力;总体肿瘤缓解率突破 50%,手术后病理显示治疗效果显著。

2.3 靶向治疗 尽管手术、化疗和放疗等传统治疗手段在肠癌治疗中占据重要地位,但对已经发生转移或局部晚期的肿瘤,其控制效果仍有提升空间,且治疗常伴随显著副作用。靶向治疗通过特异性结合肿瘤细胞表面分子靶点(如受体、信号蛋白等),阻断增殖、转移相关信号通路,具更高的特异性和更低的副作用。

2.3.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶向治疗 EGFR 属于酪氨酸激酶受体 ErbB 家族成员,接收到外界信号后,激活 RAS 蛋白介导的下游信号通路(例如 MAPK、PI3K/AKT 信号通路),促进肿瘤细胞的增殖、迁移与血管生成,驱动肿瘤的发生与发展,是肠癌治疗中经典的

靶点^[15]。EGFR 单抗(西妥昔单抗、帕尼单抗)常联合化疗用于晚期肠癌,显著延长患者无进展生存期(PFS)。例如,西妥昔单抗在转移性结直肠癌中使 PFS 延长至约 9.6 个月^[16],但仅 RAS 野生型患者获益显著。KRAS G12C 突变在结直肠癌中占 3%,可持续激活 KRAS 蛋白驱动肿瘤生长。托拉西布、阿达格拉西布等 KRAS G12C 抑制剂常联合 EGFR 单抗使用。一项 II 期临床试验显示^[17],托拉西布单药治疗部分缓解率(PR)10%、疾病稳定率(SD)73%,DFS 为 4 个月。而阿达格拉西布联合西妥昔单抗后,客观缓解率(ORR)提升至 46%,PFS 延长至 6.9 个月。提示联合用药模式可能为 KRAS G12C 突变患者带来更优的临床获益。

2.3.2 HER2 靶向治疗 HER2 作为重要的跨膜蛋白受体,在细胞生长、增殖和分化等过程中发挥关键调控作用。在结直肠癌患者中,HER2 异常主要表现为基因扩增,是一个重要的治疗靶标^[18]。近年来研究发现,HER2 靶向治疗对 HER2 阳性转移性结直肠癌展现出显著的抗肿瘤活性,其表达状态不仅可用于预后评估,更对治疗策略选择具有指导意义。一项研究显示^[19],靶向 HER2 治疗的 ORR 为 46%,疾病控制率(DCR)75%,PFS 为 8.2 个月(95% CI:7.2~14.7)。然而,由于 HER2 阳性在肠癌患者中的比例较低,仅 3%~5% 的晚期或转移性结直肠癌患者存在 HER2 过表达,显著制约 HER2 抑制剂的临床应用范围^[20]。

2.3.3 其他靶点靶向治疗 除上述经典靶点外,以下潜在靶点研究已取得进展。TROP-2 在结直肠癌等上皮性肿瘤中高表达,与肿瘤侵袭性及不良预后及结肠癌患者的生存、疾病复发和肝转移风险显著相关^[21]。研究显示^[22],高表达 TROP2 患者的 PFS 为 9.9 个月,显著低于低表达者(12 个月)。成纤维细胞生长因子受体(FGFR)约 5% 的肠癌患者存在 FGFR1 激活。动物实验显示^[23],FGFR1 的特异性抑制剂,可显著抑制肿瘤增殖。一项针对 LARC/LRRC 患者的临床研究发现^[24],超半数的肿瘤患者 FGFR 的 mRNA 过表达,口服 FGFR 抑制剂联合程序性死亡配体-1(PD-L1)抗体治疗可显著抑制肿瘤进展。细胞分裂期蛋白 37(CDC37)通过形成 HSP90-CDC37-激酶伴侣复合物,成为招募客户激酶至 HSP90 伴侣系统的关键枢纽,在多种肿瘤中过表达^[25]。临床研究表明^[25],CDC37 在肿瘤中过表达,其高表达患者对瑞戈非尼等 HSP90 相关药物响应更佳,提示 CDC37 表达水平可能作为转移性结直肠癌治疗的重要标志物。目前,目前 CDC37 抑制剂已进入开发阶段,有望逆转肿瘤对帕博西尼的耐

药性。

2.3.4 免疫治疗及免疫联合治疗 近年来,免疫治疗在实体肿瘤治疗中取得突破性进展,其中免疫检查点抑制剂在微卫星不稳定/错配修复蛋白缺陷的结直肠癌新辅助治疗中展现出显著优势。以 PD-1/PD-L1 单克隆抗体为代表的免疫检查点抑制剂疗法,已成为结直肠癌治疗的关键革新方向。目前,PD-1 纳武利尤单抗 (Nivolumab)、帕博丽珠单抗 (Pembrolizuma) 等已被获得批准用于微卫星不稳定的转移性结直肠癌患者^[26]。多项临床研究证实,其在治疗转移性结直肠癌中显示出良好的效果^[27]。然而,在微卫星不稳定/错配修复蛋白缺陷的结直肠癌患者中,PD-1 抑制剂单药疗效有限,提示需通过联合治疗策略突破免疫耐药瓶颈。

2.3.5 放疗与免疫联合治疗 局部晚期及复发性直肠癌的治疗常采用免疫治疗联合化疗、免疫治疗联合放疗等综合模式。多项研究表明,放化疗联合 PD-1/PD-L1 治疗可显著提升治疗效果。一项针对错配修复功能完整的局部晚期直肠癌的多中心研究显示^[28],新辅助放化疗联合 PD-1 单抗组的 qCR 显著高于单纯放化疗组,且 13.4% 的患者达到临床完全缓解 (cCR) 避免手术,而单纯放化疗组 cCR 率仅 3.0%。CHOICE 系列研究^[29]聚焦 T1-3aNO-1M0 极低位直肠腺癌(配修复功能完整的状态)患者,采用新辅助放化疗联合 PD-1 抗体免疫治疗方案,结果显示,患者 cCR 达 40%,近期完全缓解率约 20%,保肛率高达 95.5%,显著优于传统治疗模式。Yang 等^[30]开展的多中心 II 期临床研究纳入 50 例中低位直肠癌患者,进一步验证了该联合疗法的安全性及有效性。

3 手术进展

当前,肠癌治疗仍以“手术联合辅助治疗”为核心策略,而局部晚期及复发性直肠癌的治疗尤为棘手。临床数据显示^[31],若未及时干预,患者中位生存期仅 10 个月,5 年总生存率不足 5%;即便采用放化疗,生存期也仅能延长至 10~17 个月。肿瘤能否实现 R0 切除是决定患者预后的关键因素,接受 R0 切除的患者 3 年生存率约为非根治性切除(R1 或 R2 切除)患者的 2 倍,而术前新辅助放化疗可显著提升 R0 切除率。然而,50% 的 LARC/LRRC 患者确诊时已发生远处转移,且肿瘤常侵犯膀胱、前列腺、子宫、盆底肌肉等多脏器,单纯病灶切除难以达到根治目的,全盆腔脏器切除术(total pelvic exenteration, TPE)成为关键治疗手段。

3.1 TPE TPE 通过完整切除受侵袭组织、器官、血管及神经实现肿瘤根治目的,是目前可能使患者

获得长期生存的治疗方案。与传统手术相比,TPE 切除范围显著扩大,常需切除膀胱、子宫和输卵管、阴道、直肠等两个以上盆腔脏器,甚至包括骨盆骨性结构。研究证实,即使术前存在盆腔外寡转移的 LARC/LRRC 患者,TPE 仍能带来良好预后^[32]。

然而,TPE 手术技术体系相对复杂,术中并发症的发生率较高,尤其是盆腔大血管损伤、神经损伤以及重要脏器损伤等,尤其在需要盆腔脏器联合骨盆壁切除的 LRRC 病例中。尽管如此,随着手术技术的不断进步以及围术期管理水平的提升,TPE 术后的死亡率已有效控制在 1%~2%^[33]。但围术期并发症仍然对患者的预后产生显著影响:泌尿系统并发症发生率为 9%~24%,吻合口并发症达 6%,盆腔脓肿及肠痿的发生率则高达 15%^[34]。值得注意的是,当 TPE 实现 R0 切除后,LARC 与 LRRC 患者术后 3 年手术部位无复发生存率分别达 86% 和 84%^[35]。然而,TPE 术后多造口以及盆腔巨大创面的存在,导致患者的生活质量显著降低。在高达 80% 的术后并发症发生率中,空盆腔综合征(empty pelvis syndrome, EPS)是最为典型,其主要并发症类型涵盖切口感染、盆腔感染、肠梗阻、肠痿、吻合口漏及泌尿系统感染等。一项纳入 143 例 LRRC 患者的研究显示^[36],TPE 术后 EPS 发生率为 21.9%,其主要表现为肠梗阻(45.2%)、盆腔脓肿(20.0%)、慢性盆腔疼痛(18.8%)以及肠痿(16.0%)。此外,术前放化疗、既往盆腔手术史以及糖尿病等均为 EPS 的高危因素。在 EPS 需要二次手术的患者中,38% 需进行会阴肠痿修复,33% 需接受盆腔冲洗引流,21% 的患者接受了肠梗阻的外科治疗,8% 的患者进行了腹部肠痿的外科治疗^[37]。

3.2 EPS 防治 在针对 EPS 的预防与改善策略中,首先应从手术细节入手进行优化。例如,通过最小化残腔、精准止血以及妥善处理死腔,减少游离空间,避免残腔积血的发生。此外,还需加强围术期的伤口感染预防措施,并优化引流管理,以降低感染和积液累积的风险。其次,盆底物理屏障的重建也是重要的手段之一,常见的方法包括生物补片植入和肌皮瓣移植。生物补片植入是目前常用的盆底重建方式之一,能够有效恢复盆底腹膜的完整性,为小肠、大网膜等腹腔内容物提供有力支撑。研究表明^[38],生物补片植入操作简便,且能显著降低会阴疝、感染与裂开的发生率。不仅如此,它还能近乎杜绝粘连性肠梗阻的发生。生物补片提供的机械稳定性,使患者在术后第一天即可完全活动,无需限制体位。韩加刚等研究显示^[38],生物补片组术后住院时间与直接缝合组相当,但术后 30 天

内恢复日常活动的比例更高。

肌皮瓣是另一常见的 TPE 术后盆底重建方式,通过将血管丰富且未被射线照射的肌肉组织填塞盆底,既能实现会阴伤口的无张力闭合,又能减少空盆腔的体积,从而降低感染率、会阴伤口裂开率以及再手术的概率^[39]。作为盆底重建的重要手段,肌皮瓣修复通过带血管蒂或游离的肌肉-皮肤组织瓣移植,在结构支撑、功能恢复及并发症控制等方面具有显著优势。由于肌皮瓣是自体组织移植,生物相容性极佳,无排异反应,尤其适用于感染风险高或组织条件差的患者(如肿瘤术后、慢性炎症患者)。肌皮瓣携带自身血管,移植后血供恢复迅速,可有效改善盆底缺血状态,降低皮瓣坏死、伤口裂开的风险。

常见的肌皮瓣类型有腹直肌皮瓣、股薄肌皮瓣、双侧 V-Y 臀大肌推进皮瓣、股前外侧肌皮瓣等。腹直肌皮瓣活动度大、张力小,能够同时实现填充盆底缺损和阴道重建,术后皮瓣坏死、会阴伤口感染以及会阴疝的发生率低。然而,其供区腹壁疝的发生率较高可达 16.7%,并且会增加肠造口以及泌尿系统重建的难度。因此,在临床实践中,需根据患者的具体缺损范围、全身状况及术者的经验,选择个体化的肌皮瓣类型,以最大化其优势并降低风险。然而,无论是生物补片还是肌皮瓣重建盆底缺损,都无法完全消除空腔,而尽可能减小空腔体积是预防空盆腔综合征的关键^[40]。

3.3 未来发展方向 随着 AI 技术的飞速发展,TPE 手术领域迎来了重大突破——TPE 手术体系的微创化。借助腹腔镜或机器人辅助技术,TPE 手术得以更加精准、高效地完成。腹腔镜凭借其强大的放大功能,能够实现组织的精准分离,从而有效减少术中出血与创伤。在腹腔镜辅助下的 TPE 手术,仅通过 5~6 个小切口即可完成操作,术中出血量可控制在 150~200 ml(传统开放手术通常超过 1000 ml),手术时间也显著缩短至 8~10 小时^[41]。与传统开腹手术相比,腹腔镜手术术后住院时间更短、恢复速度更快,并发症的发生率也显著降低。

机器人手术系统则凭借其三维高清视野和灵活的机械臂,在复杂盆腔解剖结构中展现出显著优势,尤其适用于需要保留神经功能(减少术后排尿、性功能障碍)的患者,以及肥胖或解剖结构复杂的病例。例如,北大医院曾成功完成 1 例机器人全盆腔脏器切除术,仅用时 8 小时便完成了肿瘤切除及泌尿系、消化道重建,且术中出血量不足 100 ml^[42]。这一案例充分凸显了微创手术的显著优势。从临床实践的需求来看,微创手术能够显著减轻患者的

创伤和术后恢复负担;从医学技术的发展趋势而言,微创手术无疑是未来肠癌手术的核心发展方向。它必将在为肠癌患者带来更高治愈率的同时,极大地提升患者的生活质量。

4 术后监测:液体活检与 ctDNA 技术的革新

随着结直肠癌治疗技术的不断发展和完善,手术后的复发监测愈发显得重要。液体活检技术是通过检测血液、粪便等体液中的循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)等指标,相对于传统影像学 and 肿瘤标志物(如 CEA),可以对微小残留病灶(MRD)和早期复发进行精准动态监测^[43]。

4.1 ctDNA 在术后 MRD 监测中的核心价值 术后 MRD 容易引起结直肠癌复发,ctDNA 技术通过检测肿瘤特异性基因突变或表观遗传改变(如甲基化),可以提前数月预警影像学复发风险。经多项大型临床研究证实,ctDNA 阳性患者术后复发风险明显高于 ctDNA 阴性患者(HR 7.2~14.9, $P<0.001$),且动态监测可提前 3~11.5 个月发现复发^[44]。例如,GALAXY 研究对 315 例 II 期和 397 例 III 期结直肠癌患者的分析表明,术后 4 周 ctDNA 阳性是独立预后因素,其 18 个月 DFS 仅为 34.7%(II 期)和 49.0%(III 期),而阴性患者高达 90% 以上。该技术为辅助化疗的精确分层提供了基础。在 DYNAMIC 随机对照试验中,ctDNA 引导的治疗策略在不影响生存的情况下,将 II 期患者辅助化疗的使用率从 28% 降低到 15%,避免了过度治疗。

4.2 ctDNA 动态监测复发的临床应用 ctDNA 的半衰期仅为 2 小时,可实时反映肿瘤负荷的变化。Henriksen 等对 160 例 III 期结直肠癌患者的随访显示,术后持续 ctDNA 监测预测复发准确率达 92.5%,中位预诊时间提前期为 1.7~11.5 个月^[45]。对于 LARC,同步放化疗或 TNT 后的 ctDNA 清除是远处复发的积极预后指标^[44, 45]。此外,肝转移灶切除后的 ctDNA 状态与预后密切相关:Prodige-14 研究显示 ctDNA 阴性患者的 2 年总生存率达到 100%,而阳性患者的 2 年总生存率仅为 70% ($P=0.005$)^[44]。

4.3 ctDNA 在治疗反应评估与耐药监测中的作用 在 mCRC 的系统治疗中,ctDNA 可早期评估疗效并能揭示耐药机制。Tie 等发现,一线化疗后 ctDNA 突变等位基因分数下降 ≥ 10 倍的患者,8~10 周影像学缓解率显著提高($P<0.001$)。针对抗 EGFR 靶向治疗的耐药监测,CAVE 和 CRICKET 研究证实,ctDNA RAS/BRAF 野生型患者接受西妥昔单抗再挑战治疗的 PFS 延长(HR 0.38, $P=0.003$),而 EGFR

胞外域(ECD)突变或 RAS 克隆扩增提示耐药。此外,ctDNA 还可用于筛查 HER2 扩增、MET 过表达等少见靶点,为精准治疗提供依据^[44, 46]。

4.4 技术挑战与未来方向 尽管 ctDNA 技术还有很大的发展空间,但其临床应用仍然面临三大挑战:①检测灵敏度受限于腹膜/肺转移等低 ctDNA 释放病灶;②标准化流程缺失,不同平台(如 Signatera 与 Guardant360)的检测一致性需进一步提升;③成本效益比仍需优化。未来,多组学联合分析(如 ctDNA 甲基化+突变+片段组学)及单细胞测序技术的应用,有望突破现有瓶颈,推动液体活检成为结直肠癌全周期管理的核心工具^[43, 44]。

5 展望

未来,局部晚期及复发性结直肠癌诊疗将迈向“精准医学”时代。精准诊断上,PET/CT 与 AI 融合推动影像技术三维整合,实现肿瘤负荷实时三维可视化,为新辅助治疗提供动态决策依据。在治疗策略层面,新辅助治疗向“时空精准”模式升级,全程新辅助治及 UNION 模式等方案不断完善,联合放疗、化疗、靶向及免疫治疗,针对不同疾病阶段制定个体化方案,显著改善患者预后。肿瘤分子机制的深入研究将发现更多治疗靶点,拓展靶向治疗的空间;液体活检凭借灵敏度提升并建立标准化流程,成为肿瘤复发监测和精准治疗的重要工具。手术技术则朝着微创化与功能保全双重突破的方向发展,腹腔镜 TPE 联合 AI 机器人辅助手术或成主流,实现肿瘤精准切除与功能保护的动态平衡,进一步提升手术安全性与疗效。在 EPS 防治领域,腹盆腔隔离和盆底重建技术将在多学科交叉融合的驱动下飞速发展。生物材料从物理支撑向智能型材料升级,兼具动态响应与组织再生功能;3D 打印借助 CT、MRI 数据构建个性化盆腔模型,打印与患者骨盆解剖结构契合解剖结构的补片、支架,全面步入个性化定制时代。同时,AI 还可以通过分析患者的相关数据,提前预测 EPS 等术后并发症,辅助医生及时干预。基底膜生物补片可降低 TPE 术后 EPS 发生率,3D 打印结合干细胞治疗能实现盆底肌肉部分再生。未来,产学研医协同将加速技术转化,降低手术并发症,提升患者 5 年生存率,推动腹盆腔隔离和盆底重建从单纯的解剖修复,逐步转变为全方位的功能再生与健康维护。

【参考文献】

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[3] Qiu J, Yu Y, Wang Z, et al. Developing individualized follow-up strategies based on high-risk recurrence factors and dynamic risk assessment for locally advanced rectal cancer[J]. Cancer Med, 2024, 13(20): e70323.

[4] Katzman BD, van der Pol CB, Soyer P, et al. Artificial intelligence in emergency radiology: a review of applications and possibilities[J]. Diagn Interv Imaging, 2023, 104(1): 6-10.

[5] Dadgar H, Norouzbeigi N, Jafari E, et al. Exploring the efficacy of FAPI PET/CT in the diagnosis and treatment management of colorectal cancer: a comprehensive literature review and initial experience[J]. Clin Transl Imaging, 2024, 12(3): 235-252.

[6] Li K, Liu W, Yu H, et al. 68Ga-FAPI PET imaging monitors response to combined TGF-betaR inhibition and immunotherapy in metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Invest, 2024, 134(4): e170490.

[7] Agas RAF, Fahey M, Gosavi RR, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced and locally recurrent colon cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2025, 37: 103692.

[8] 孙志刚, 张海增. 局部进展期直肠癌新辅助放疗后病理完全缓解的复发模式[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(4): 365-371.

[9] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 29-42.

[10] Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 702-715.

[11] Wang M, Gwee YX, Lin ZT, et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Real-world experience from a tertiary Asian cancer center. [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(3_Suppl): 39-39.

[12] Conroy T, Castan F, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial[J]. Ann Oncol, 2024, 35(10): 873-881.

[13] Lin ZY, Zhang P, Chi P, et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by camrelizumab and chemotherapy in locally advanced rectal cancer (UNION): early outcomes of a multicenter randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2024, 35(10): 882-891.

[14] Xia F, Wang Y, Wang H, et al. Randomized phase II trial of immunotherapy-based total neoadjuvant therapy for proficient mismatch repair or microsatellite stable locally advanced rectal cancer (TORCH)[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(28): 3308-3318.

[15] Levantini E, Maroni G, Del Re M, et al. EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 85: 253-275.

[16] Ciardiello D, Martinelli E, Troiani T, et al. Anti-EGFR rechallenge in patients with refractory ctDNA RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer: a nonrandomized controlled trial[J]. JAMA

- Netw Open, 2024, 7(4): e245635.
- [17] Klempner SJ, Weiss J, Pelster M, et al. KRYSTAL-1: Updated efficacy and safety of adagrasib (MRTX849) with or without cetuximab in patients with advanced colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation[J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33(7): S1391-S1391.
- [18] Ahcene Djaballah S, Daniel F, Milani A, et al. HER2 in colorectal cancer: the long and winding road from negative predictive factor to positive actionable target[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022, 42: 1-14.
- [19] Spiekman IAC, Zevenin LJ, Geurts BS, et al. Trastuzumab plus pertuzumab for HER2-amplified advanced colorectal cancer: Results from the drug rediscovery protocol (DRUP) [J]. *Eur J Cancer*, 2024, 202: 113988.
- [20] Brown TJ, Massa RC. Challenges in the Management of patients with HER2-amplified colorectal cancer[J]. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18(8): 555-556.
- [21] Wen Y, Ouyang D, Zou Q, et al. A literature review of the promising future of TROP2: a potential drug therapy target[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(24): 1403.
- [22] Moretto R, Germani MM, Giordano M, et al. Trop-2 and Nectin-4 immunohistochemical expression in metastatic colorectal cancer: searching for the right population for drugs' development[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(7): 1391-1399.
- [23] Zhao R, Yin F, Fredimoses M, et al. Targeting FGFR1 by beta, beta-dimethylacrylalkannin suppresses the proliferation of colorectal cancer in cellular and xenograft models[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155612.
- [24] Sweis RF, Gajate P, Morales-Barrera R, et al. Rogaratinib plus atezolizumab in cisplatin-ineligible patients with FGFR RNA-overexpressing urothelial cancer: the FORT-2 phase 1b nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(11): 1565-1570.
- [25] Arai H, Yang Y, Baca Y, et al. Predictive value of CDC37 gene expression for targeted therapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2024, 201: 113914.
- [26] Casak SJ, Marcus L, Fashoyin-Aje L, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the first-line treatment of patients with MSI-H/dMMR advanced unresectable or metastatic colorectal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4680-4684.
- [27] Overman MJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Nivolumab plus relatlimab in patients with previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(5): e008689.
- [28] Chen G, Jin Y, Guan WL, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(5): 422-431.
- [29] Zhou L, Yu G, Shen Y, et al. Safety and clinical efficacy of neoadjuvant chemoradiation therapy with immunotherapy for organ preservation in ultra-low rectal cancer: preliminary results of the CHOICE-I trial: a prospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(3): 2487-2494.
- [30] Yang Z, Gao J, Zheng J, et al. Efficacy and safety of PD-1 blockade plus long-course chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (NECTAR) : a multi-center phase 2 study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 56.
- [31] Hagemans JAW, van Rees JM, Alberda WJ, 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.
- [32] Yu JK, Brown KGM, Solomon MJ, et al. Oligometastatic disease is not an absolute contraindication to pelvic exenteration in selected patients with locally recurrent rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2025, 68(4): 408-416.
- [33] Vigneswaran HT, Schwarzman LS, Madueke IC, et al. Morbidity and mortality of total pelvic exenteration for malignancy in the US[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(5): 2790-2800.
- [34] Steffens D, Blake J, Solomon MJ, et al. Trajectories of quality of life after pelvic exenteration: a latent class growth analysis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2024, 67(4): 531-540.
- [35] Persson P, Chong P, Steele CW, et al. Prevention and management of complications in pelvic exenteration[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(11): 2277-2283.
- [36] Nekkanti SS, Jajoo B, Mohan A, et al. Empty pelvis syndrome: a retrospective audit from a tertiary cancer center[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2023, 408(1): 331.
- [37] Sutton PA, Brown KGM, Ebrahimi N, et al. Long-term surgical complications following pelvic exenteration: Operative management of the empty pelvis syndrome[J]. *Colorectal Dis*, 2022, 24(12): 1491-1497.
- [38] 韩加刚, 王振军, 魏广辉, 等. 生物补片在低位进展期直肠癌肛提肌外腹会阴联合切除术盆底重建中的应用价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(2): 161-167.
- [39] 董秋石, 武爱文. 对空盆腔综合征的认识及其防治[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(3): 241-247.
- [40] 陶禹, 张剑. 盆腔脏器联合切除术后并发症的预防[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30(12): 1421-1426.
- [41] Kazi M, Desouza A, Nashikkar C, et al. Minimally invasive surgery for maximally invasive tumors: pelvic exenterations for rectal cancers[J]. *J Minim Invasive Surg*, 2022, 25(4): 131-138.
- [42] Khan JS, Piozzi GN, Rouanet P, et al. Robotic beyond total mesorectal excision for locally advanced rectal cancers: Perioperative and oncological outcomes from a multicentre case series[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(6): 108308.
- [43] 周正然, 刘炫辉, 吴小剑. 无创液体组织活检技术在结直肠癌筛查中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(23): 1221-1226.
- [44] Loft M, To YH, Gibbs P, et al. Clinical application of circulating tumour DNA in colorectal cancer[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(9): 837-852.
- [45] Henriksen TV, Tarazona N, Frydendahl A, et al. Circulating tumor DNA in stage III colorectal cancer, beyond minimal residual disease detection, toward assessment of adjuvant therapy efficacy and clinical behavior of recurrences[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(3): 507-517.
- [46] Grasselli J, Elez E, Caratu G, et al. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1294-1301.

(收稿日期:2025-05-31;修回日期:2025-06-10)

(本文编辑:侯晓林)