

直肠癌新辅助治疗后“等待观察”疗法： 中国外科医生的认知和态度 及治疗选择现况调查



扫码阅读电子版

孙婷婷 王林 姚云峰 彭亦凡 赵军 詹天成 冷家骅 王洪义 陈楠 陈鹏举
李英杰 张晓 刘新志 张悦 武爱文

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心三病区 恶性肿瘤发病机制
及转化研究教育部重点实验室 100142

孙婷婷和王林对本文有同等贡献

通信作者:武爱文,Email:wuaw@sina.com,电话:010-88196598

【摘要】 目的 了解中国外科医生对于直肠癌新辅助治疗后“等待观察”疗法的认知和态度以及治疗选择现况。方法 采用横断面调查研究的方法。研究对象的选择:(1)全国范围内有结直肠癌诊疗资质、并设置有放疗科的公立三级甲等(省级和地市级)肿瘤专科医院或综合医院;(2)目标中心的副主任医师及以上的外科医生。采用“问卷星”网络调查平台创建关于直肠癌新辅助治疗后“等待观察”疗法的认知和态度以及治疗选择调查问卷,问卷内容包含医生基本信息、开展直肠癌手术现况、直肠癌新辅助治疗后病理完全缓解(ypCR)的处理现状、诊断临床完全缓解(cCR)的检查项目选择、“等待观察”适用人群选择、促使达到cCR的新辅助治疗模式和评效时点选择、“等待观察”的实施意愿和治疗选择以及“等待观察”的风险和监测等32个问题,通过微信向调查对象发送问卷链接,2019年1月31日至2月19日,共发出问卷116份。采用Fisher确切概率法进行组间比较。结果 共纳入48家医院,在入选医院中筛选116名副主任医师及以上职称的外科医生,共有77名医生填写了本次调查问卷,应答率66.4%。已开展“等待观察”疗法的医生占76.6%(59/77);有90.9%(70/77)的医生知晓本单位直肠癌nCRT后的ypCR率;有63.6%(49/77)的医生知晓本单位ypCR患者的3年无病生存率(DFS);有71.4%(55/77)的外科医生认为,ypCR患者接受根治手术符合诊疗规范,不属于治疗过度。在诊断cCR的必要检查项目中,占前3位的分别为结肠镜(96.1%,74/77)、直肠指诊(90.9%,70/77)和直肠扩散加权成像磁共振(83.1%,64/77)。关于倾向于实施“等待观察”的基线参考指标,被纳入选择的前3位为mrN₀(77.9%,60/77)、mrT₂(68.8%,53/77)和病理高分化腺癌(68.8%,53/77)。有85.7%(66/77)的医生认为,应该首选长程放疗(LCRT)联合或不联合诱导和(或)巩固CapeOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)作为促使达到cCR的新辅助治疗方案。有53.2%(41/77)的医生认为,新辅助放疗(nCRT)后评判cCR合理的时间间隔应该≥8周、甚至更长。有57.1%(44/77)的医生在非转移性直肠癌患者初诊时,会常规、或在多数情况下向患者告知cCR的可能性和提出选择“等待观察”的建议;有16.9%(13/77)的医生在患者发生cCR后,会把“等待观察”策略作为首选;有67.5%(52/77)的医生其决策会受到手术方式的影响,即会对发生cCR且不能保肛、或保肛有难度的患者,才推荐“等待观察”;有20.8%(16/77)的医生表示,无论手术方式是否涉及保肛均不会推荐“等待观察”。有14.3%(11/77)的医生认为,“等待观察”的主要风险来自于远隔转移而不是局部复发或再生;37.7%(29/77)的医生不了解“等待观察”后“局部再生”和“局部复发”的区别。33.8%(26/77)的医生认为,“等待观察”前3年的监测间隔为每3个月,后续监测间隔可为每6个月至5年。肿瘤专科医院外科医生对“等待观察”疗法的认同率、告知率和推荐率高于综合医院外科医生。42.5%(31/73)的医生认为,未来开展“等待观察”疗法的难点和顾虑是“等待观察”后的疾病进展会造成医疗纠纷;35.6%(26/73)的医生认为,其顾虑是目前缺乏cCR的统一评价标准。**结论** 中国外科医生对“等待观察”的认知水平和接受度不高,提示未来需要建立中国“等待观察”登记数据库并开展相应的临床研究,形成国内专家共识以指导“等待观察”疗法在临床中的应用。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助治疗; 临床完全缓解; “等待观察”策略

基金项目:国家自然科学基金(81773214)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.008

"Watch and wait" strategy after neoadjuvant therapy for rectal cancer: status survey of perceptions, attitudes and treatment selection in Chinese surgeons

Sun Tingting, Wang Lin, Yao Yunfeng, Peng Yifan, Zhao Jun, Zhan Tiancheng, Leng Jiahua, Wang Hongyi, Chen Nan, Chen Pengju, Li Yingjie, Zhang Xiao, Liu Xinzhi, Zhang Yue, Wu Aiwen

Ward III of Gastrointestinal Surgery, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Sun Tingting and Wang Lin contributed equally to the article

Corresponding author: Wu Aiwen, Email: wuaw@sina.com, Tel: 010-88196598

[Abstract] Objective To understand the perceptions, attitudes and treatment selection of Chinese surgeons on the "watch and wait" strategy for rectal cancer patients after achieving a clinical complete response (cCR) following neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT). **Methods** A cross-sectional survey was used in this study. Selection of subjects: (1) Domestic public grade III A (provincial and prefecture-level) oncology hospitals or general hospitals possessing the radiotherapy department and the diagnosis and treatment qualifications for colorectal cancer. (2) Surgeons of deputy chief physician or above. Using the "Questionnaire Star" online survey platform to create a questionnaire about cognition, attitude and treatment choice of the "watch and wait" strategy after cCR following nCRT for rectal cancer. The questionnaire contained 32 questions, such as the basic information of doctor, the current status of rectal cancer surgery, the management of pathological complete remission (ypCR) after nCRT for rectal cancer, the selection of examination items for diagnosis of cCR, the selection of suitable people undergoing "watch and wait" approach, the nCRT mode for promotion of cCR, the choice of evaluation time point, the willingness to perform "watch and wait" approach and the treatment choice, and the risk and monitoring of "watch and wait" approach. A total of 116 questionnaires were sent to the respondents via WeChat between January 31 and February 19, 2019. Statistical analysis was performed using Fisher's exact test for categorical variables. **Results** Forty-eight hospitals including 116 surgeons meeting criteria were enrolled, of whom 77 surgeons filled the questionnaire with a response rate of 66.4%. "Watch and wait" strategy was carried out in 76.6% (59/77) of surgeons. Seventy surgeons (90.9%) were aware of the ypCR rate of rectal cancer after preoperative nCRT and 49 surgeons (63.6%) knew the 3-year disease-free survival of patients with ypCR in their own hospitals. Fifty-five surgeons (71.4%) believed that patients with ypCR undergoing radical surgery met the treatment criteria and were not over-treated. Three most necessary examinations in diagnosing cCR were colonoscopy (96.1%, 74/77), digital rectal examination (DRE) (90.9%, 70/77) and DWI-MRI (83.1%, 64/77). Responders preferred to consider a "watch and wait" strategy for patients with baseline characteristics as mrN0 (77.9%, 60/77), mrT2 (68.8%, 53/77) and well-differentiated adenocarcinoma (68.8%, 53/77). Sixty-six surgeons (85.7%) believed that long-term chemoradiotherapy (LCRT) with combination or without combination of induction and/or consolidation of the CapeOX regimen (capecitabine + oxaliplatin) should be the first choice as a neoadjuvant therapy to achieve cCR. Forty-one surgeons (53.2%) believed that a reasonable interval of judging cCR after nCRT should be ≥ 8 weeks. Forty-four surgeons (57.1%) routinely, or in most cases, informed patient the possibility of cCR and proposed to "watch and wait" strategy in the initial diagnosis of patients with non-metastatic rectal cancer. Thirteen surgeons (16.9%) would take the "watch and wait" strategy as the first choice after the patient having cCR. Fifty-two surgeons (67.5%) would be affected by the surgical method, that was to say, "watch and wait" approach would only be recommended to those patients who would achieve cCR and could not preserve the anus or underwent difficult anus-preservation surgery. Sixteen surgeons (20.8%) demonstrated that "watch and wait" strategy would not be recommended to patients with cCR regardless of whether the surgical procedure involved anal sphincter. Eleven surgeons (14.3%) believed that the main risk of "watch and wait" approach came from distant metastasis rather than local recurrence or regrowth. Twenty-nine of surgeons (37.7%) did not understand the difference between "local recurrence" and "local regrowth" during

the period of "watch and wait". Twenty-six surgeons (33.8%) thought that the monitoring interval for the first 3 years of "watch and wait" strategy was 3 months, and the follow-up monitoring interval could be 6 months to 5 years. Surgeons from cancer specialist hospitals had higher approval rate, notification rate, and referral rate of "watch and wait" strategy than those from general hospitals. Thirty-one surgeons (42.5%) considered that the difficulty and concern of carrying out "watch and wait" approach in the future was the disease progress leading to medical disputes. Twenty-six surgeons (35.6%) demonstrated that their concern was lack of uniform evaluation standard for cCR. **Conclusions** Chinese surgeons seem to have inadequate knowledge of non-operative management for rectal cancer patients achieving cCR after nCRT and show relatively conservative attitudes toward the strategy. Chinese consensus needs to be formed to guide the non-operative management in selected patients. Chinese Watch & Wait Database (CWWD) is also needed to establish and provide more evidence for the use of alternative procedure after a cCR following nCRT.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant chemoradiation; Clinical complete response; "Watch and wait" approach

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81773214)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.008

过去20年来,直肠癌的治疗策略一直面临着演进和变革。目前直肠癌新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)和辅助化疗(adjuvant chemotherapy)的综合治疗模式已较为成熟。研究发现,在nCRT后接受根治性直肠切除的直肠癌患者中,有15%~30%术后病理组织中未检测到肿瘤细胞,即达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR),这部分患者5年总生存率和5年无病生存率可分别达90%和80%以上,且局部复发率极低(0~3%)^[1-2]。但根治性手术带来一系列损害或风险,患者可能面临肛门永久性切除、围手术期死亡或吻合口漏等并发症;即使接受保肛手术,术后仍可能发生前切除综合征、泌尿或性功能障碍等功能性损害,显著降低患者生活质量和重返社会的能力^[3-5]。

过去10余年来,国际上多家中心采用肛门指诊、内镜和影像学检查等手段,从临床角度判断直肠癌患者nCRT后“无肿瘤残留”,即临床完全缓解(clinical complete response, cCR),并对cCR患者实施免除手术、长期随访的“等待观察”策略^[6-9]。cCR并不等同于pCR^[10]。cCR后“等待观察”的患者在随访至2年时,发现有15%~25%发生局部再生(regrowth),但绝大部分患者可成功实施补救性切除^[11-13]。实施“等待观察”策略的群体获得了与根治术后pCR患者同样良好的长期生存,这使得cCR患者接受“等待观察”策略成为一种新的治疗选择。尽管如此,国际上对于cCR的诊断标准、监测和随访计划等尚缺乏共识。cCR患者通常保肛意愿强烈,导致本领域

随机对照研究无法开展,缺乏高级别证据。目前,国际的主流研究方式是多中心登记研究^[9,11]。

2018年,北京大学肿瘤医院胃肠中心在国内报道了较大样本量的cCR或近cCR(near-cCR)患者实施“等待观察”策略和器官保留的长期随访结果,提示外科医生的首诊决策在直肠癌治疗中起到至关重要的作用^[14]。2019年1月,我们发起了一项关于“直肠癌新辅助治疗后等待观察”的专家意见调查,以期了解中国外科医生对“等待观察”策略的认知、态度及治疗选择,为优化中国直肠癌治疗模式提供数据基础。

资料与方法

一、研究对象

研究对象的选择:(1)全国范围内,有结直肠癌诊疗资质、并设置有放疗科的公立三级甲等(省级和地市级)肿瘤专科医院或综合医院;(2)目标中心的副主任医师及以上的外科医生。

2019年1月31日至2月19日,共纳入48家中心、选定116名外科医生作为调查对象,采用横断面调查方法进行问卷调查。见表1。

二、调查方法

采用“问卷星”网络调查平台创建问卷,由研究者通过微信向调查对象发送问卷链接。共发出问卷116份,问卷收集进度和答题信息在“问卷星”电脑端可查阅和下载。

问卷包括32个问题,内容涉及以下9个方面:(1)医生基本信息;(2)开展直肠癌手术现况;(3)直

表1 纳入问卷调查的48家医院名称(按医院名称的拼音首字母排序)

地区	医院名称
北京市	北京大学第一医院、北京大学人民医院、北京大学肿瘤医院、北京医院、解放军总医院、首都医科大学附属北京朝阳医院、首都医科大学附属北京友谊医院、中国医学科学院北京协和医院、中国医学科学院肿瘤医院、中日友好医院
重庆市	陆军军医大学附属重庆大坪医院
福建省	福建医科大学附属第二医院、福建医科大学附属龙岩第一医院、福建省肿瘤医院、厦门大学附属第一医院
辽宁省	大连医科大学附属第一医院、辽宁省肿瘤医院、中国医科大学附属盛京医院
黑龙江省	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
海南省	海南省人民医院
湖南省	中南大学湘雅三医院、中南大学湘雅医院、湖南省直中医院
吉林省	吉林大学白求恩第一医院、吉林大学中日联谊医院
广东省	南方医科大学南方医院、中山大学附属第六医院、中山大学附属肿瘤医院
内蒙古自治区	鄂尔多斯中心医院
山东省	青岛大学附属医院、山东省立医院、泰安市中心医院、潍坊市人民医院、烟台市烟台山医院、烟台毓璜顶医院
青海省	青海大学附属医院
上海市	复旦大学附属肿瘤医院、海军军医大学附属上海长海医院、上海交通大学附属第一人民医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院
四川省	四川大学华西医院、四川省肿瘤医院、自贡市第一人民医院
陕西省	西安交通大学第一附属医院
新疆维吾尔自治区	新疆医科大学第一附属医院
浙江省	浙江大学医学院附属第一医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、浙江省肿瘤医院

注:标橘黄色为省级三甲综合医院;标红色为省级三甲肿瘤专科医院;标黑色为地市级三甲综合医院

肠癌新辅助治疗后 ypCR 的处理现状;(4)诊断 cCR 的检查项目选择;(5)“等待观察”适用人群选择;(6)促使达到 cCR 的新辅助治疗模式和评估时点选择;(7)“等待观察”的实施意愿和治疗选择;(8)“等待观察”的风险和监测;(9)器官保留手术的选择。本研究主要针对前8个方面进行统计分析。

三、统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计数资料采用频数和百分比(%)描述,组间比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、基本信息

本研究共发出调查问卷 116 份,收回 77 份,应答率 66.4%。其中,省级三甲医院医生占 89.6%,独立开展直肠癌手术年限在 8 年及以上的医生占 67.5%,年均实施中、低位直肠癌手术量 ≥ 50 例的医生占 81.8%,已开展“等待观察”疗法的医生占 76.6%,见表 2。

二、中国外科医生对直肠癌新辅助治疗后 ypCR 和 cCR 以及“等待观察”筛选的认知和态度

1. 对直肠癌新辅助治疗后 ypCR 的认知及其态度:90.9% 和 63.6% 的医生知晓本单位直肠癌 nCRT 后的 ypCR 率和 ypCR 患者的 3 年无病生存率

表2 77名接受问卷调查的中国外科医生基本信息

信息项目	人数(%)
所属医院	
省级三甲(肿瘤专科)	20(26.0)
省级三甲(综合)	49(63.6)
地市级三甲(综合)	8(10.4)
专业方向	
普通外科胃肠专业组	14(18.2)
胃肠外科	31(40.3)
结直肠外科	28(36.4)
肛肠外科	4(5.2)
独立开展直肠癌手术年限(年)	
<8	25(32.5)
8~	45(58.4)
16~	7(9.1)
个人中低位直肠癌手术量(例/年)	
<20	4(5.2)
20~	10(13.0)
50~	23(29.9)
100	40(51.9)
个人开展“等待观察”疗法的例数(例)	
0	18(23.4)
1~	33(42.9)
10~	22(28.6)
30~	4(5.2)

(disease-free survival rate, DFS)。13.0% 的医生认为, ypCR 的患者不需要常规进行辅助化疗;45.5% 的医生认为,即使 ypCR 的患者,也应该视术前化疗剂量

进行总量6~8个周期的化疗。在对ypCR患者进行回溯中,71.4%的外科医生认为,其接受根治手术符合诊疗规范,不属于治疗过度。见表3。

2.对直肠癌新辅助治疗后cCR的认知及其态度:诊断cCR的必要检查项目中,被纳入选择最多的几项为结肠镜(96.1%)、直肠指诊(90.9%)和直肠扩散加权成像核磁共振(83.1%)。MRI征象为mrN₀(77.9%)、mrT₂(68.8%)和病理高分化腺癌(68.8%)成为医生最倾向于实施“等待观察”的基线参考指标。85.7%的医生认为,要促使患者肿瘤达到cCR,应该首选长程放疗(long-course preoperative radiochemotherapy, LCRT),联合或不联合诱导和(或)巩固CapeOX方案(卡培他滨+奥沙利铂);53.2%的医生认为,新辅助治疗后评判cCR合理的时间间隔应该≥8周甚至更长时间。见表4。

表3 77名接受问卷调查的中国外科医生对直肠癌新辅助治疗后病理完全缓解(ypCR)相关问题的认知和态度

调查项目	人数(%)
根据您单位的经验,直肠癌新辅助治疗后ypCR率(单选)	
<5%	14(18.2)
5%~	11(14.3)
10%~	24(31.2)
20%~	15(19.5)
30%~	6(7.8)
不清楚	7(9.1)
根据您单位的经验,ypCR病例的3年无病生存率约为(单选)	
60%~	6(7.8)
70%~	6(7.8)
80%~	30(39.0)
90%~	7(9.1)
不清楚	28(36.4)
您所在单位新辅助治疗后ypCR的患者是否常规进行辅助化疗(单选)	
视术前化疗剂量而定,总量需要达到6~8周期	35(45.5)
不做辅助化疗	10(13.0)
3个月奥沙利铂+氟尿嘧啶类化疗	5(6.5)
3个月口服化疗	7(9.1)
4~6个月奥沙利铂+氟尿嘧啶类化疗	2(2.6)
4~6个月口服化疗	13(16.9)
不确定	5(6.5)
您认为对ypCR患者进行回溯,常规行根治性切除是否属于治疗过度?(单选)	
根治手术,均符合诊疗常规,不属于治疗过度	55(71.4)
行腹会阴联合切除术,属于治疗过度	18(23.4)
只要切除了直肠反射弧,都属于治疗过度	4(5.2)

表4 77名接受问卷调查的中国外科医生对直肠癌新辅助治疗后临床完全缓解(cCR)的诊断和“等待观察”患者的筛选以及促进cCR的新辅助治疗方案和评估

调查项目	人数(%)
间隔时间的选择	
您认为以下哪些项目是诊断cCR的必要检查(多选)	
直肠指诊	70(90.9)
结肠镜检查(特征性黏膜改变+放大图像)	74(96.1)
肠镜活检	63(81.8)
癌胚抗原检测	56(72.7)
直肠腔内超声	58(75.3)
胸部、腹部CT以排除远隔转移	59(76.6)
直肠T2加权像核磁共振(T2 MRI)	54(70.1)
直肠扩散加权成像核磁共振(DWI-MRI)	64(83.1)
正电子发射断层扫描(FDG-PET)	9(11.7)
其他检查	2(2.6)
哪些基线MRI征象或相关指标会让您更倾向于尝试“等待观察”(多选)	
mrT ₂	53(68.8)
mrT _{3a~b}	18(23.4)
mrT _{3c~d}	2(2.6)
MRF(-)	45(58.4)
mrN ₀	60(77.9)
mrN ₁	8(10.4)
mrN _{2a~b}	0
EMVI(-)	41(53.2)
肿瘤下缘位于肛管直肠结合部	25(32.5)
肿瘤下缘距离肛管直肠结合部<2 cm	38(49.4)
肿瘤下缘距离肛管直肠结合部2~5 cm	10(13.0)
肿瘤长径<3 cm	40(51.9)
肿瘤长径3~5 cm	5(6.5)
肿瘤长径>5 cm	1(1.3)
前壁肿瘤	18(23.4)
高分化腺癌	53(68.8)
中分化腺癌	16(20.8)
低分化腺癌	1(1.3)
黏液(或印戒细胞)癌	0
癌胚抗原检测值正常	36(46.8)
能够促使达到cCR的新辅助治疗方案,您的首选是(单选)	
Cape-CRT(50.4 Gy/50.0 Gy/50.6 Gy等),同步给药	21(27.3)
Cape-OXA-CRT(50.4 Gy/50.0 Gy/50.6 Gy等),同步给药	19(24.7)
诱导CapeOX+Cape-CRT	8(10.4)
Cape-CRT+巩固CapeOX	7(9.1)
诱导CapeOX+Cape-CRT+巩固CapeOX	11(14.3)
短疗程放疗5×5 Gy+巩固CapeOX	5(6.5)
根治剂量放疗(60 Gy或更大剂量)+同步氟尿嘧啶类	2(2.6)
其他	4(5.2)
新辅助治疗后评估cCR合理的时间间隔(周)(单选)	
<6	3(3.9)
6~8	33(42.9)
8~12	36(46.8)
12~16	4(5.2)
>24	1(1.3)

注:EMVI为壁外血管侵犯;MRF为直肠系膜筋膜;Cape为卡培他滨;CRT为辅助放疗;OXA为奥沙利铂;CapeOX为卡培他滨+奥沙利铂

三、中国外科医生对直肠癌新辅助治疗后“等待观察”相关问题的认知和治疗选择

有 57.1% 的医生表示,在非转移性直肠癌患者初诊时,常规或在多数情况下会向患者提到 cCR 的可能性和“等待观察”的选择;而患者达到 cCR 后,有 16.9% 的医生会把“等待观察”策略作为首选。拟行的手术方式会影响医生的治疗选择。如 67.5% 的医生表示,对于不能保肛(腹会阴联合切除术)或保肛有难度的患者,如果达到 cCR,会推荐“等待观察”;有 20.8% 的医生表示,无论手术方式是否涉及保肛,都不会对 cCR 患者推荐“等待观察”。见表 5。

14.3% 的医生认为,主要风险来自远隔转移而非局部情况。对于“局部复发”和“局部再生”的概念,37.7% 的医生并不了解两者区别。90.9% 的外科医生认为,局部再生应该是等待观察过程中的监测重点之一;75.3% 的医生认为,应该将远处转移纳入监测;74.0% 的医生认为,直肠系膜内淋巴结转移也应该作为监测重点之一;认为上述 3 项均应该纳入重点监测的医生占 58.4%。有 33.8% 的医生认为,在前 3 年,监测间隔应为每 3 月 1 次,后续监测间隔可为每 6 月 1 次,直至 5 年,见表 6。

四、不同医院外科医生对“等待观察”的态度和治疗选择的比较

1. 对“等待观察”疗法所持态度:持备择态度即表示“视情况而定”的医生比例,肿瘤专科医院为 65.0%(13/20);省级综合医院为 53.1%(26/49);地市级综合医院为 6/8;均占各医院医生的大多数,高于持“肯定”和“否定”态度的比例。

2. 对初诊患者提及“nCRT 后发生 cCR 的可能性”和“等待观察”的告知率:虽然本次调查中,有 57.1%(44/77)的医生表示,会向“无远隔转移或没有侧方淋巴结转移”的初诊患者“常规”或“多数情况下”提及“等待观察”,但该比例在各类型医院中并不均衡,肿瘤专科医院医生中该比例为 80.0%(16/20),高于省级综合医院的 49.0%(24/49)和地市级综合医院 4/8,但差异无统计学意义($P=0.050$)。

3. 对发生 cCR 后“等待观察”的认同率:省级三甲肿瘤专科医院医生中首选该疗法的比例为 30.0%(6/20),省级三甲综合医院为 14.3%(7/49),地市级三甲综合医院为 0,前者有更高比例的医生倾向将“等待观察”作为直肠癌新辅助治疗后 cCR 患者的治疗首选,且对该策略持“否定”态度的比例最小[5.0%(1/20)比 32.7%(16/49)和 2/8],但差异无统计学意义($P=$

表 5 77 名中国外科医生对直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略的态度和治疗方式选择

调查项目	人数(%)
对于无远隔转移和侧方淋巴结转移的患者,在初诊时您是否向患者提过 nCRT 后“cCR 的可能性”和选择“等待观察”(单选)	
从没提过	2(2.6)
不常规推荐,极个别病例会提到	18(23.4)
根据肿瘤局部分期而定,偶尔会提到	13(16.9)
根据肿瘤局部分期而定,多数会提到	23(29.9)
常规会提到这种可能性和治疗选择	21(27.3)
对 nCRT 后 cCR 的患者,您是否首选“等待观察”(单选)	
是	13(16.9)
否	19(24.7)
视情况而定	45(58.4)
患者达到 cCR 后,拟行的手术方式是否会影响到您向患者推荐“等待观察”(单选)	
对所有患者,达到 cCR 后都会推荐	6(7.8)
只对必须行 APR 术的患者,达到 cCR 后会推荐	13(16.9)
对必须行 APR 术或保肛有技术难度的患者, cCR 后会推荐	39(50.6)
我认为 cCR 诊断还有争议,对 cCR 患者不会推荐	16(20.8)
其他	3(3.9)

注:nCRT 为新辅助放疗; cCR 为临床完全缓解; APR 为腹会阴联合切除术

表 6 77 名中国外科医生对直肠癌新辅助治疗后“等待观察”的风险和监测相关问题的认知

调查项目	人数(%)
您认为“等待观察”最主要的风险来自于(单选)	
局部复发	13(16.9)
局部再生	4(5.2)
远隔转移	11(14.3)
任何形式的肿瘤进展(复发、再生或远隔转移)	43(55.8)
尽管未行手术,但放疗远期毒性反应导致	
肛门功能下降	2(2.6)
远期纤维化导致再手术困难	1(1.3)
其他	3(3.9)
您是否了解“等待观察”过程中“局部复发”和“局部再生”的区别	
了解,两者不同	48(62.3)
了解,两者是相同的肿瘤学事件	9(11.7)
不了解	20(26.0)
您认为“等待观察”过程中监测的重点是(单选)	
局部再生	10(13.0)
局部再生+远处转移	8(10.4)
局部再生+直肠系膜内淋巴结转移	7(9.1)
局部再生+远处转移+直肠系膜内淋巴结转移	45(58.4)
远处转移	2(2.6)
直肠系膜内淋巴结转移	2(2.6)
直肠系膜内淋巴结转移+远处转移	3(3.9)
您认为“等待观察”过程中监测的频率至少是(单选)	
每 1 月监测	16(20.8)
每 3 月监测	32(41.6)
每 6 月监测	0
最初 3 年每 3 月监测;后续每 6 月监测至 5 年	26(33.8)
没有标准	3(3.9)

0.051)。肿瘤专科医院医生对发生 cCR 后“等待观察”治疗的认同率最高。

4. 对于不可保肛患者发生 cCR 后“等待观察”的推荐度:省级三甲肿瘤专科医院比省级三甲综合医院和地市级三甲综合医院有更高比例的医生表示,对于必须行腹会阴联合切除术或保肛有难度的患者,发生 cCR 后会推荐“等待观察”,其比例分别占 75.0%(15/20)、65.3%(32/49)和 5/8;或无论手术方式如何,对所有患者发生 cCR 后都会推荐“等待观察”的医生比例分别占 20.0%(4/20)、4.1%(2/49)和 0;而无论手术方式如何,对所有 cCR 患者都不推荐“等待观察”的医生比例更低,分别占 5%(1/20)、24.5%(12/49)和 3/8;差异有统计学意义($P=0.008$)。肿瘤专科医院医生对于不可保肛患者发生 cCR 后“等待观察”的实际推荐度更高。

五、手术例数和手术年限对医生“等待观察”认知态度和治疗选择的影响

不同中低位直肠癌年度手术例数和独立开展直肠癌手术年限的医生对于“等待观察”的认同率和推荐率的差异无统计学意义($P>0.1$),具体如下。

1. 年度手术例数的影响:中低位直肠癌年度手术例数为<20例、20例以上、50例以上和100例以上的医生分别为4、10、23和40人。将“等待观察”作为直肠癌新辅助治疗后 cCR 患者治疗首选的比例分别为 0/4、2/10、8.7%(2/23)和 22.5%(9/40)。对初诊患者“常规”或“多数情况下”提及“nCRT 后发生 cCR 的可能性”和“等待观察”的告知率分别占 1/4、5/10、52.2%(12/23)和 65.0%(26/40)。对于必须行腹会阴联合切除术或保肛有难度的患者发生 cCR 后,会推荐“等待观察”的比例分别占 2/4、6/10、65.2%(15/23)和 72.5%(29/40)。无论手术方式如何,对所有患者发生 cCR 后都会推荐“等待观察”的比例分别占 0/4、1/10、8.7%(2/23)和 7.5%(3/40)。无论手术方式如何,对所有 cCR 患者都不推荐“等待观察”的医生比例分别占 2/4、3/10、21.7%(5/23)和 15.0%(6/40)。组间差异均无统计学意义($P>0.1$)。

2. 手术年限的影响:手术年限为<8年、8~16年和16年以上的医生分别为25人、45人和7人。将“等待观察”作为直肠癌新辅助治疗后 cCR 患者治疗首选的比例分别占 12.0%(3/25)、17.8%(8/45)和 2/7。对初诊患者“常规”或“多数情况下”提及“nCRT 后发生 cCR 的可能性”和“等待观察”的告知

率分别占 56.0%(14/25)、55.6%(25/45)和 5/7。对于必须行腹会阴联合切除术或保肛有难度的患者发生 cCR 后,会推荐“等待观察”的比例分别占 64.0%(16/25)、71.1%(32/45)和 4/7。无论手术方式如何,对所有患者发生 cCR 后都会推荐“等待观察”的比例占 8.0%(2/25)、6.7%(3/45)和 1/7;无论手术方式如何,对所有 cCR 患者都不推荐“等待观察”的医生比例分别占 24.0%(6/25)、20.0%(9/45)和 1/7。组间差异也无统计学意义(均 $P>0.1$)。

六、开展“等待观察”疗法的难点和顾虑

77名医生中,有4位表示未来开展“等待观察”疗法没有难点和顾虑,其余73名阐述了开展此疗法的主要难点和顾虑。(1)42.5%(31/73)的医生担心,“等待观察”后疾病进展造成医疗纠纷;(2)35.6%(26/73)的医生认为,目前缺乏 cCR 的统一评价标准;(3)16.4%(12/73)的医生认为,患者接受“等待观察”的意愿不强;(4)5.5%(4/73)的医生认为,患者“等待观察”过程中随访监测的依从性不高。

讨 论

关于直肠癌 nCRT 后 cCR 患者接受“等待观察”策略的研究,最早开始于 2004 年巴西学者 Habr-Gama^[6]。此后 15 年来,全球范围内越来越多的数据显示,在严格筛选的 cCR 患者中实施“等待观察”策略是可行且安全的^[11-12,15]。该策略作为传统“nCRT+TME”模式的一种替代选择,被写入了 2017 年的欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)直肠癌指南^[16]和 2018 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)直肠癌指南^[17]。2018 年,北京大学肿瘤医院胃肠中心在国内报道了 62 例 cCR 或近 cCR 患者接受“等待观察”策略和器官保留的长期随访结果,显示其远期预后良好,局部再生和远隔转移率低,获得了与根治性手术后 pCR 的患者类似的肿瘤特异生存率^[14]。未来,“等待观察”策略将对直肠癌、尤其是中低位直肠癌的治疗模式产生重要影响,但实施过程中仍存在诸多争议和问题。

本次接受调查的外科医生中有 23.4% 未开展过“等待观察”疗法,而大部分已开展此疗法的医生累计开展例数在 10 例以内。虽然本次调查的目标医院均设置有放疗科,但少数医生对所在单位直肠癌新辅助治疗后患者的 ypCR 率并不了解。北京大学肿瘤医院胃肠中心 687 例调强放疗(intensity-modulated

radiation therapy, IMRT)后的直肠癌患者 ypCR 率为 18.2%^[18]。与本研究中约 1/3 的入选中心数据(10%~20%)一致。对所在单位 ypCR 病例的 3 年 DFS 不了解的医生约占 40%。上述数据说明,虽然我国外科医生对于直肠癌新辅助治疗和实施“等待观察”疗法具备一定基础,但各单位间仍存在不均衡的情况,总体实践经验较为薄弱。

面对直肠癌 nCRT 后发生 cCR 的患者,中国外科医生首选“等待观察”策略的比例低于 2011 年 Habr-Gama 等^[19]在巴西进行全国调查的结果。大多数中国医生的决策受到手术方式的影响,即倾向于仅向不能、或难以保肛的患者才推荐“等待观察”,这与 Wynn 等^[20]2010 年在大不列颠及爱尔兰肛肠协会(ACPGBI)成员中调查的结果不同。本研究中,有少部分医生对 cCR 后“等待观察”持完全否定的态度,即无论手术是否涉及保肛,均不会向患者推荐该非手术治疗决策,即便如此,此数据仍优于 2018 年加拿大完全否定率达 40.9% 的调查结果^[21]。

此外,Habr-Gama 等^[19]的调查还显示,针对制订直肠癌治疗决策的时点,多数医生选在放化疗后,也有少部分医生在放化疗前就会有一定倾向。本研究发现,在“无远隔转移、没有侧方淋巴结转移”的直肠癌患者初诊时,超过一半的中国医生会“常规”或“在多数情况下”向患者提及 cCR 的可能性和“等待观察”的选择。虽然放化疗后根据 cCR 的事实向患者推荐“等待观察”更符合实际情况,但新辅助治疗前就向患者提及非手术治疗的可能性,可能更有利于提高患者选择“等待观察”疗法的意愿和治疗依从性。值得关注的是,外科医生的“提前告知”行为可能会带来更多的非进展期直肠癌(T₁₋₂, N₀)有机会选择“等待观察”疗法而不是直接手术,国际上多项研究已将早期直肠癌患者纳入“nCRT 后 cCR”+“等待观察”决策,该人群长期随访发现局部再生率甚至更低^[22]。所以“等待观察”疗法的受益者并不仅仅是以降低复发为目的而行 nCRT 的局部进展期直肠癌患者,早期直肠癌患者也可从中获益。

本研究显示,肿瘤专科医院的外科医生对“等待观察”策略的提前告知率、认同率和实际推荐率均高于综合医院的医生,而“中低位直肠癌年均手术例数”和“独立开展直肠癌手术年限”等因素对决策者态度和治疗选择的影响尚不明确。这可能是

由于肿瘤专科医院医生有更多机会尝试和验证直肠癌治疗的新观念和新疗法。医生治疗理念的形成与改变,可能是指南推荐、同行影响和自身临床实践共同作用的结果。

结合本次调查和既往研究结果,笔者认为实施“等待观察”疗法的关键点和难点主要有以下几点。

如何准确判断 cCR:目前,国际上对于 cCR 的评价标准并不统一。既往研究显示,判断 cCR 应依赖多学科团队(multidisciplinary team, MDT)评价模式,在新辅助放化疗结束后 6~16 周进行评价^[23-25]。目前, MRI 是用于直肠癌的基线分期和新辅助治疗后评效的标准项目,也被作为判断 cCR 的项目之一,与肛门指诊和内镜检查联合使用。典型的 cCR 表现为内镜下平滑的白色瘢痕,且肛门指诊和 MRI 检查显示无肿瘤残留、仅有纤维化^[24,26]。本研究调查结果显示,中国外科医生对于通过肛门指诊、内镜、组织活检、MRI 检查手段来判断 cCR 的认同度最高,而对于胸、腹部 CT(判断有无远隔转移)、直肠腔内超声、PET-CT 和癌胚抗原检测等项目的选用意愿次之。如何增加 cCR 的机会:2015 年,纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)的 Garcia-Aguilar 等^[27]开展了一项二期、非随机、多中心研究,在 nCRT 后加入不同周期的 mFOLFOX6。结果提示,延长放疗结束到手术间隔、以及在间隔期内加入化疗似乎可以增加 pCR 率。2018 年,MSKCC 的一项 628 例回顾性研究对比了 NCT-CRT-TME 即全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)模式和常规的同步放化疗+TME+辅助化疗传统治疗模式,发现 TNT 组获得了更高的 cCR 率(21.8% 比 5.9%)和 CR(complete response, pCR + cCR)率(35.7% 比 21.3%),其中接受 TNT 治疗的临床 II 期直肠癌 cCR 率达 53.5%^[28]。本研究调查结果显示,认为“促进 cCR 首选的新辅助治疗方案为单纯的新辅助长程放化疗”以及“新辅助治疗后评价 cCR 的合理间隔<8 周”的医生均占一半左右,说明我国外科医生对于化疗前移(诱导或巩固)和延长评效间隔可能提高 cCR 的认知和态度并不一致。

怎样进行监测随访:“等待观察”过程中的监测随访计划目前并无公认的结论。MSKCC 的 Smith 等^[23]随访计划采用前 2 年每 3 个月监测 1 次,随后每半年监测 1 次。Habr-Gama 等^[24]的随访频率采用在第 1 年每 1~2 个月进行 1 次直肠指诊+内镜检查,后续第 2 年和第 3 年可以每 3 个月、每半年监测 1 次;

此外腹盆腔CT每半年监测1次,癌胚抗原每3个月监测1次。尽管随访计划并无定论,但一般认为大部分肿瘤再生出现在监测的第1年^[29]。本次调查结果显示,中国医生的选择与上述研究类似。

值得关注的是,TME术后“局部复发”与cCR后“等待观察”过程中的“局部再生”并不等同,局部再生后可通过实施拯救性根治手术获得完整切除^[30]。目前,关于“等待观察”患者长期生存的指标,较为推荐的是采用无再生长无病生存(no-regrowth disease-free survival, NR-DFS)替代传统的DFS,重点关注“局部再生”之外的远隔转移、局部盆腔复发和死亡^[9]。本次调查中,有近40%调查对象不了解“局部再生”与“局部复发”的区别。从另一方面说明,中国外科医生对“局部再生”的误解和担忧可能是造成对于“等待观察”策略认知程度偏低、选择该策略意愿不高的原因之一。

本次接受调查的医生大多数选择“局部再生+远隔转移+直肠系膜内淋巴结”作为监测的重点。而目前国际多中心数据显示,cCR患者的局部再生模式主要为肠壁内再生,系膜淋巴结复发非常少见,且腔内再生率与放疗开始到出现cCR的间隔呈现反U型关系,时间间隔<14周的早期CR患者和晚于24周的CR患者,腔内再生率更低^[9]。目前研究显示,cCR后“等待观察”患者局部再生率和远隔转移率分别为24.3%和8.0%,远隔转移难以通过补救性手术解决,而局部再生绝大多数可通过补救性手术治愈^[11]。尽管如此,局部cCR的患者往往提示生物学行为良好。本中心62例接受等待观察的病例中,5例发生了远隔转移的患者获得了较好预后或根治的机会^[14]。笔者认为,如开展“等待观察”疗法,则局部再生率和观察期远隔转移率可作为该策略中知情同意的标准信息,并强调在严密随访下,一旦发现局部再生,可通过手术成功补救,而远隔转移为主要风险。

本研究的局限性在于选取的调查对象可能存在偏倚:一方面因为接受调查的医生均来自三甲医院,不足以反映全国范围内其他级别医院外科医生的认知水平和治疗选择;另一方面,本次调查未做应答的外科医生可能对“等待观察”的认知水平和选择意愿更低,造成了本调查结果可能高估了中国外科医生对“等待观察”疗法的认同程度。

综上,本研究针对直肠癌新辅助治疗后“等待观察”疗法研究领域,首次调查了中国外科医生的

意见和决策现状,发现中国外科医生对“等待观察”的认知水平和接受度仍较低。未来亟待形成中国范围内对“等待观察”策略的专家共识,并建立中国“等待观察”登记数据库(Chinese Watch & Wait Database, CWWD),以期指导和推进这种非手术治疗模式在临床中的应用,让更多直肠癌患者获得另一治疗选择,并在器官和功能保留方面直接获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 孙婷婷:研究实施、数据收集、统计分析、论文撰写;王林:研究指导、研究实施、论文修改;姚云峰、彭亦凡、赵军、詹天成、冷家骅、王洪义、陈楠、陈鹏举、李英杰、张晓、刘新志、张悦:支持性贡献;武爱文:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. Br J Surg, 2012, 99(7):918-928. DOI: 10.1002/bjs.8702.
- [2] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(9):835-844. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- [3] Alves A, Panis Y, Mathieu P, et al. Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2005, 29(5):509-514.
- [4] Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer[J]. Ann Surg, 2010, 251(5):807-818. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed.
- [5] Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer[J]. Ann Surg, 2012, 255(5):922-928. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824f1c21.
- [6] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results[J]. Ann Surg, 2004, 240(4):711-718.
- [7] Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(35):4633-4640. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7176.
- [8] Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy[J]. Ann Surg, 2012, 256(6):965-972. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182759f1c.
- [9] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(2):

- 174-183. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
- [10] Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation[J]. Br J Surg, 2012,99(7):897-909. DOI: 10.1002/bjs.8732.
- [11] van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWDD): an international multicentre registry study [J]. Lancet, 2018, 391(10139): 2537-2545. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [12] Dattani M, Heald RJ, Goussous G, et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: A systematic review and pooled analysis [J]. Ann Surg, 2018, 268(6): 955-967. DOI: 10.1097/SLA.00000000000002761.
- [13] Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(7): 501-513. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2.
- [14] 王林, 李士杰, 张晓燕, 等. 中低位直肠癌新辅助治疗后临床完全缓解或近临床完全缓解的长期预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(11): 1240-1248. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.11.008.
- [15] 张旋, 代行龙, 周海, 等. 新辅助放疗后临床完全缓解的直肠癌患者采用“等待观察”策略的安全性Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(10): 16-26. DOI: CNKI: SUN: ZPWZ. 2018-10-004.
- [16] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): iv22-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- [17] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 874-901. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061.
- [18] Wu AW, Cai Y, Li YH, et al. Pattern and management of recurrence of mid-low rectal cancer after neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy: Single-center results of 687 cases [J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(2): e307-e313. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.01.006.
- [19] Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, et al. Factors affecting management decisions in rectal cancer in clinical practice: results from a national survey [J]. Tech Coloproctol, 2011, 15(1): 45-51. DOI: 10.1007/s10151-010-0655-3.
- [20] Wynn GR, Bhasin N, Macklin CP, et al. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists [J]. Colorectal Dis, 2010, 12(4): 327-333. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01962.x.
- [21] Crawford A, Firtell J, Caycedo-Marulanda A. How is rectal cancer managed: A survey exploring current practice patterns in Canada [J]. J Gastrointest Cancer, 2019, 50(2): 260-268. DOI: 10.1007/s12029-018-0064-9.
- [22] Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(12): 825-836. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30301-7.
- [23] Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 767. DOI: 10.1186/s12885-015-1632-z.
- [24] Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization [J]. Dis Colon Rectum, 2010, 53(12): 1692-1698. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f42b89.
- [25] Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2010, 19(4): 829-845. DOI: 10.1016/j.soc.2010.08.001.
- [26] Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: Selection for organ-saving treatment [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(12): 3873-3880. DOI: 10.1245/s10434-015-4687-9.
- [27] Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 957-966. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
- [28] Cercek A, CSD R, Strombom P, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(6): e180071. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0071.
- [29] Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? [J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56(10): 1109-1117. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e.
- [30] Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(4): 822-828. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.

(收稿日期: 2019-03-22)

(本文编辑: 卜建红)