

· 正反之辩 ·

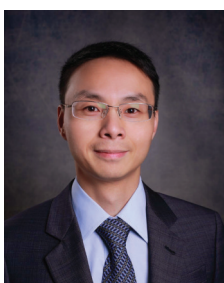
直肠癌新辅助治疗后的治疗决策

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.006



扫码阅读电子版

辩题一：临床完全缓解患者行根治性切除是否为过度治疗



冯波

属于过度治疗

杨晓 冯波

上海交通大学医学院附属瑞金医院
胃肠外科 上海市微创外科临床
医学中心 200025通信作者：冯波，Email: fengbo20
22@163.com，电话：021-64370045-
671101基金项目：上海市卫生计生委重点
项目(201640030)

基于多项临床研究结果，新辅助放化疗后行根治性手术是当前局部进展期直肠癌的标准治疗方案，也是近年来直肠癌综合治疗的里程碑式进展^[1]。有15%~20%的患者可以通过新辅助治疗获得病理完全缓解(pathological complete response, pCR)和更长的生存期^[2]。此外，Nakagawa等^[3]和Habr-Gama等^[4]先后提出，接受新辅助治疗的直肠癌患者如在治疗后评估达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)，也可进行密切随访，即“等待观察(watch and wait)”，无需立即行根治手术。此观点近年来引起巨大争议，部分学者认为“等待观察”能够在充分利用放化疗延迟效应使患者受益的同时避免手术，值得进一步研究和推广。而其他学者则担心，实施“等待观察”的患者可能有更高的肿瘤局部复发和远处转移的风险，并因此影响患者生存期^[5-7]。笔者认为，对于cCR的患者，“等待观察”策略可能是较理想的选择，单纯为了取得病理标本确认完全缓解而行根治性手术，有过度治疗嫌疑。理由如下：

第一，施行“等待观察”策略患者的总生存期与接受根治手术无明显差异。一项纳入了多个研究的Meta分析比较了达到cCR的直肠癌患者行“等待观察”策略与接受根治手术的总生存期和无病生存期，结果提示，根治性手术组患者有较长的无病生存期，但两组的总生存期差异无统计学意义^[8]。一些小样本的研究也得出相近结论，甚至有研究者报道等待观察组无病生存期优于手术组^[6]。所以，与根治手术相比，“等待观察”方案的肿瘤学效果相近。

第二，多数施行“等待观察”策略的患者能够获得持续缓解。尽管在长期的随访中能够持续临床缓解的患者比例在各个研究中报道不一，波动于50%~90%，但是将数据合并统计后，约有70%的患者能够获得持续缓解，无肿瘤局部复发或远处转移^[6,8-9]。

第三，肿瘤局部复发患者补救措施效果尚满意。在15%~30%患者的随访中发现肿瘤局部复发，其中83%~90%的患者接受补救手术，尽管接受补救手术的患者相比于直接行根治手术更容易发生局部复发(3%比0)，但整体复发率较低，因此生存期并未受影响；等待观察和手术组患者的远处转移发生率相近，为4%~6%，都需要接受其他辅助治疗^[6,8-9]。

第四，新辅助后手术并发症发生率较高、术后生活质量受影响。主要的术后并发症为盆腔感染(12%)和吻合口漏(11%)，5%的患者需要再次手术处理并发症，围手术期病死率约2%；还有相当比例的患者术后肠道功能恢复不理想，16%的患者诉术后夜间肠蠕动异常活跃，有1%~9%的患者术后控便功能受影响^[10-11]。此外，部分超低位直肠癌患者需要行预防性造口避免吻合口漏，甚至接受腹会阴联合根治术保留永久造口。相比之下，行“等待观察”策略的患者由于避免了手术，保留了直肠，生活质量明显优于手术患者。

此外，近年来新的研究，如直肠癌完全术前新辅助治疗，完全缓解率可达到36%^[12]；提示术前新辅助治疗的效果还有可提升的空间，改善术前化疗方案和加强术前化疗强度可能会更有效地控制患者病情，避免手术及并发症。

当然，“等待观察”方案本身也存在诸多问题亟待解决。例如，目前判定临床缓解的检查手段多样，随访时间也长短不一，无统一标准；患者cCR后是否还需要辅助化疗尚无定论；截止到目前为止，相关研究多数为小样本回顾性研究或Meta分析，仍需多中心前瞻性研究验证相关结论。

参 考 文 献

- [1] Smith JJ, Garcia-Aguilar J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(16): 1797-1808. DOI:10.1200/JCO.2014.60.1054.
- [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] Nakagawa WT, Rossi BM, de O Ferreira F, et al. Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it safe?[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(6): 568-573.
- [4] 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.
- [5] Beets GL. What are we going to do with complete responses after chemoradiation of rectal cancer? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(6):1801-1802. DOI:10.1245/s10434-016-5165-8.
- [6] 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.
- [7] Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(10):2661-2667. DOI:10.1245/s10434-008-9892-3.
- [8] 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.
- [9] Kong JC, Guerra GR, Warriar SK, et al. Outcome and salvage surgery following "watch and wait" for rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(3):335-345. DOI:10.1097/DCR.0000000000000754.
- [10] Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(3):481-490. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181485617.
- [11] 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.
- [12] 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.



李勇

不属于过度治疗

吴德庆 梁伟俊 李勇

广东省人民医院普通外科 广东省医学科学院, 广州 510080
通信作者: 李勇, Email: yuan821007@126.com, 电话: 020-83827812-60910
基金项目: 广东省医学科学技术研究(2016111010432541)

“等待观察(watch and wait)”策略是一种新的、可替代传统根治术用于治疗直肠癌的方法,但此策略尚不成熟,开展

需十分谨慎。基于现有的证据,对于接受术前新辅助放化疗后肿瘤评价为肿瘤临床完全缓解(clinical complete regression, cCR)的患者是否能接受“等待观察”策略,我们有以下几个方面的思考。

“等待观察”策略主要依赖于2012年Glynn-Jones等^[1]开展的单一系列的回顾性观察研究,结果提示,在肿瘤体积较小的低位直肠癌中,临床评估很容易,可实行“等待观察”策略,但该研究为回顾性研究,证据等级缺乏,且在中晚期肿瘤中淋巴结转移常见,因而该结论不应该外推至更晚期的肿瘤。我们还需要更多的有统一纳入标准的长期前瞻性观察研究以评估风险与效益。2017年,王锡山教授几乎重复了类似的回顾性研究,结果显示,新辅助治疗后的ypT₀N₀直肠癌患者中,仍有13.6%会出现阳性淋巴结或肿瘤残留^[2]。如果我们不进行根治性手术,则无法完全清扫残余的肿瘤以及阳性淋巴结,这会使得患者存在潜在的肿瘤复发以及转移可能。cCR不等同于病理完全缓解(pathological complete regression, pCR),如果没有手术,不能诊断为pCR。目前肿瘤的再分期缺乏有效的手段进行评估。临床诊断cCR需满足以下条件:(1)直肠指检不能触及肿瘤或只有瘢痕;(2)MRI未见肿瘤或仅有瘢痕;(3)肠镜下未见隆起性病变或瘢痕;(4)粗针病理活检为阴性;(5)癌胚抗原水平恢复正常等。这些评估手段均提示患者达到pCR的可能,但尽管经过如此多条件的筛选,在被评估为cCR患者中仍只有20%~50%为pCR,而pCR患者中仍有50%并无肿瘤完全消退^[3]。这提示,我们很难从临床检查手段来判定接受新辅助治疗后患者有无肿瘤残余,而唯一可以明确患者是否为pCR的方法,只有通过全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)切除后来判断。即使评估为pCR,也无法解决淋巴结转移问题。目前,各种影像学检查对于肿瘤再分期的初始正确率为T分期80%~91%,N分期55%~65%^[4]。MERCURY研究显示,MRI评估为环周切缘阴性的患者5年总生存率(overall survival, OS)为62.2%,而阳性者为42.2%^[5];表明MRI可以作为术前评估的有效手段,但对于N分期仍不够准确。有关Meta分析显示,PET-CT在放疗期间对治疗反应判断的敏感性和特异性分别为86%和80%,治疗结束后分别降至78%和62%^[6]。

普遍来说,根治性手术仍然是外科医生最为普遍使用的治疗方案。Zorcolo等^[7]研究结果显示,接受根治性手术的患者5年OS为92.9%,5年无病生存率(disease free survival, DFS)为86.9%。但在新辅助治疗后实施根治性手术,几乎所有的患者都实施了造口术,使患者的生命和生活质量严重受损,患者谈术色变。

2004年,Habr-Gama等^[8]发表了第一篇关于局部晚期直肠癌新辅助放化疗后cCR的患者经过“等待观察”的10年随访结果,71例患者在放化疗后出现了肿瘤完全缓解,cCR率为26.8%,21例患者虽然放化疗后没有出现肿瘤的完全消退,但根治术后病理分期为T₀N₀M₀,手术组中有9例患者施行了永久性的结肠造口,7例患者出现了暂时性的回肠造

口;平均观察时间为57.3个月,手术组和等待观察组都出现了3例的全身转移,等待观察组出现了2例的局部复发,手术组的5年OS和DFS分别为88%和83%,而等待观察组分别为100%和93%,10年OS和DFS分别为97.4%及84%。故而该研究认为,0期的患者积极手术并未改善患者的结局,但却可能会带来终身的造口和手术并发症。“等待观察”的治疗策略开始得到了很多医生的重视。曼彻斯特大学OnCoRe研究纳入了放疗后367例cCR的直肠癌患者,结果认为,可通过临床密切观察避免进行大手术和永久性结肠造口术;与根治性手术患者相比,实施“等待观察”策略患者的3年无进展生存期及OS并未受损^[9]。但这些都只是单中心的回顾性研究,其结论需更多的高质量研究来证实。毫无意外,这一系列的回顾性研究遭到了很多学者的挑战:Habr-Gama等^[8]研究可能仅适用于cT₁₋₂及分化良好的患者;Wang等^[10]研究表明,271例因拒绝行标准根治术而行40~60 Gy放疗的患者中,30%为cCR,随访18个月后,有18%的病例出现局部复发,cT₂₋₃期患者中放疗野之外的淋巴结转移率高达18%。这都表明,“等待观察”策略带来的生活质量改善及安全性可能并不足以平衡标准根治术带来的生存获益。所以,大多数学者仍主张,对于进展期(cT₂₋₄N₀+M₀)直肠癌患者,即使出现明显降期或cCR,仍需施行标准的TME手术治疗。一项英国的结直肠癌外科调查问卷中显示,超过60%的医生选择了积极的根治性手术,仅有30%的外科医生选择局部切除和“等待观察”策略^[11]。等待观察给患者带来一定的复发风险,在临床工作中,很难做到对每例患者进行严密的随访。另外,由于放疗后的纤维化,若患者需进行补充手术,延迟手术时间必定会给医生带来手术的难度,从而增加术后并发症的发生。

当我们犹豫在根治性手术和“等待观察”之间时,局部切除或许是一个折中的办法,它既可以帮助明确分期和切除“肿瘤”,又减轻患者肿瘤心理负担以及密切随访带来的经济负担,成为直肠新辅助治疗后cCR的另一种选择。Tranchart等^[12]以及Lezoche等^[13]研究均表明,对缩小的肿瘤实施局部切除,经过高度选择的具有良好肿瘤学特征的患者在实施了局部切除手术以后,其局部复发率和OS与根治性手术的差异无统计学意义。然而,局部切除仍然不能有效地解决淋巴结转移以及远处转移问题,仍需谨慎选择。因此,在面对术前新辅助治疗cCR患者时,我们认为“等待观察”策略并不能完全取代传统的TME治疗,对术前新辅助治疗cCR患者行根治性手术并不属于过度清扫,但后续仍需开展更多的长期前瞻性观察研究以评估肿瘤风险与效益。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Lu Z, Cheng P, Yang F, et al. Long-term outcomes in patients with ypT0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and curative resection[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2018,30(2):120-129. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.10.
- [3] 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.
- [4] Zhao R, Wang H, Zhou Z, et al. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy [J]. Dis Colon Rectum, 2014, 57(3): 388-395. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000022.
- [5] Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: The MERCURY II Study[J]. Ann Surg, 2016, 263(4): 751-760. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001193.
- [6] Zhang C, Tong J, Sun X, et al. 18 F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: A meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2012, 131(11):2604-2611. DOI: 10.1002/ijc.27557.
- [7] Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9):2822-2832. DOI:10.1245/s10434-011-2209-y.
- [8] 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. DOI:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
- [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] Wang Y, Cummings B, Catton P, et al. Primary radical external beam radiotherapy of rectal adenocarcinoma: long term outcome of 271 patients[J]. Radiother Oncol, 2005,77(2):126-132. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.09.001.
- [11] 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.
- [12] Tranchart H, Lefèvre JH, Svrcek M, et al. What is the incidence of metastatic lymph node involvement after significant pathologic response of primary tumor following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer? [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(5): 1551-1559. DOI: 10.1245/s10434-012-2773-9.
- [13] Lezoche G, Baldarelli M, Guerrieri M, et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy [J]. Surg Endosc, 2008, 22(2):352-358. DOI:10.1007/s00464-007-9596-y.

辩题二:可保肛患者临床完全缓解后实施“等待观察”疗法的获益与风险



获益大于风险

王林

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所北京大学肿瘤医院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

Email: wanglinmd@foxmail.com, 电话: 010-88196598

一、定义可保肛患者

经典教科书上的“6 cm 以下不适合保肛”这类描述已不再适合当前的临床工作。外科保肛的极限是保留外括约肌、肛管直肠环的结构。极低位 cT₂N_x 期直肠癌患者可通过括约肌间切除 (intersphincteric resection, ISR) 保肛。中低位 cT₂₋₃ 期、直肠系膜筋膜 (mesorectal fascia, MRF) 阴性及骨盆条件好的患者, 可通过腹腔镜低位前切除保肛。而中低位 cT₂₋₃ 期、MRF 阴性合并困难骨盆, 可通过经肛全直肠系膜切除术 (transanal total mesorectal excision, taTME) 保肛; 但此类患者吻合位置通常为极低位吻合或结肛吻合^[1]。尽管如此, 上述术后, 绝大部分直肠反射弧、全部直肠系膜都需要切除。

二、手术风险和功能损害

经验上来看, 放疗后低位保肛的风险要高于直接手术保肛的病例。国际大型随机对照试验中, 尽管放疗组和未放疗组的吻合口漏发生率都在 10%~12% 之间, 但放疗组更多地采用了保护性造口^[2]。保护性造口本身也有诸多风险, 包括短期内的脱水、造口本身的并发症、远期无法闭合造口(本中心数据为 16%)^[3]。

此外, 放疗后即使保肛顺利、造口闭合顺利, 患者后续仍将面对低前切除综合征 (low anterior resection syndrome, LARS) 的困扰。早在 2013 年, 欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 指南指出, 术前放疗会将严重肛门失禁的发生率提高 1.5~2 倍; 保肛术后患者的生活质量仍然是严重受损的。严重 LARS 患者强烈要求改为永久行造口的情况, 临床也并不是少见^[4-10]。

三、对于中低位可保肛患者新辅助治疗的意义

对于 MRF 阴性的中低位直肠癌, 是否需行新辅助治疗本身就存在争议。首先, 国内腹腔镜低位保肛技术比西方国家开展更为广泛、成熟; 其次是国内医生对外科技术更为自信, 较少理解术前放疗对于外科容错率的提高; 最后, 术前放疗的高昂花费和外科治疗存在潜在的冲突。

从文献数据来看, 磁共振检查 T_{3a}~b/Nany 分期的患者直

接手术局部复发率已经很低, 属于中低危, 因此, 早年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 对于 T₃ 期以上的直肠癌都推荐术前放疗显然是过度的^[11]。

某种意义上, 可保肛意味着 TME 间隙、系膜封套结构存在, 或者意味着是早期低位肿瘤 (低位 T₂ 期行 ISR)。未来此类患者接受新辅助治疗的目的并不是为了降低局部复发率, 而是为了达到临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 以期免除手术, 利用全程新辅助治疗的概念可能进一步提高 cCR 率^[12-15]。

四、新辅助放化疗后 cCR: 预后良好、新终点、风险和知情同意

获得 cCR 的患者, 生存率方面较根治术后 ypCR 患者无明显差别^[16]。而患者在水生活质量、器官功能保留方面的获益是不言而喻的。

许多专家对局部复发 (local recurrence) 和 cCR 后局部再生 (regrowth) 的区别并不明晰, 而这是 cCR 后行“等待观察”策略的核心概念。局部再生的特点包括: (1) 直肠解剖结构未改变, 补救手术仍遵循膜解剖, 根治率高; (2) 绝大部分局部再生为腔内生长, 即从 cCR 状态再次回到早期癌的状态, 肿瘤负荷低, 手术效果好; (3) 相当比例的局部再生患者仍可接受保肛手术^[17]。

“等待观察”策略促使我们需要采用新的肿瘤学终点: 非局部再生的无病生存 (non-regrowth disease-free survival, NR-DFS)。局部再生如通过补救性手术根治, 则不视为肿瘤进展。OnCoRe 登记研究中 cCR 病例的 3 年 NR-DFS 达 88%^[18]。

“等待观察”策略的真正风险, 来自于等待期的远隔转移。各中心报道的远隔转移率均稳定在 8% 左右。笔者所在中心 62 例 cCR 及近 cCR 患者中, 5 例转移病例中有 3 例仍可接受根治性转移灶切除, 这也反映了原发灶如曾达到过 cCR, 即使发生转移, 其生物学行为仍较良好^[19-20]。

实施“等待观察”策略的关键在于: (1) cCR 诊断需要多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 联合判断; (2) cCR 诊断后前 3 年需要较密集的随访; (3) 知情同意中必须告知患者以下客观数据: 8% 远隔转移率、25% 局部再生率、局部再生可根治性, 以及密切随访的必要性。

五、展望: MRI 精细分层+全程新辅助治疗策略

MRI 对于能否“保肛”、精细的 T₃ 亚分期、cCR 的评价都有重要的预判效果; 为了最大限度平衡根治度、器官保留和生活质量, 我们需要根据基线 MRI 对保肛手术难度、预期 cCR 率、cCR 评效等进行判断, 在治疗前给予患者较为客观

的数据参考,例如 cT₂~T_{3a}-b 患者预期 cCR 率分别为 50% 和 35%^[21-22]。笔者中心由武爱文教授牵头进行中的 PKUCH-RO1 研究(NCT02862034)筛选了中低位+低危的直肠癌患者,经过 22f-Cape-调强放疗+4 周期 CapeOX 模式的全程新辅助治疗后,中期结果显示,cCR 率>50%(合并 cCR+ypCR 则 >62%),显示出了 MRI 精细分层+全程新辅助治疗模式的良好前景。

六、结语

可保肛患者发生 cCR 后采取“等待观察”策略,是促进器官功能保留、安全有效的治疗选择。局部再生并不会影响患者保肛和根治的可能性,远隔转移是“等待观察”疗法的主要风险。医生应在知情同意中通过客观数据,向患者介绍 cCR 后“等待观察”策略的获益和风险。未来通过 MRI 精细分层筛选中低位低危患者进行全程新辅助治疗可能显著提高 cCR 率,使“等待观察”策略在特定亚组中成为标准疗法。

参 考 文 献

- [1] 武爱文,何国礼,王林,等.“困难骨盆”男性低位直肠癌患者接受经肛全直肠系膜切除术近期结局——来自北京大学肿瘤医院单中心报告[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(6):646-653. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.06.006.
- [2] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial [J]. Lancet, 2009, 373(9666): 811-820. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
- [3] Pan HD, Peng YF, Wang L, et al. Risk factors for nonclosure of a temporary defunctioning ileostomy following anterior resection of rectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(2): 94-100. DOI:10.1097/DCR.0000000000000520.
- [4] Sun W, Dou R, Chen J, et al. Impact of long-course neoadjuvant radiation on postoperative low anterior resection syndrome and quality of life in rectal cancer: Post Hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(3): 746-755. DOI:10.1245/s10434-018-07096-8.
- [5] Pienowski EHA, Palmer GJ, Juul T, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life after sphincter-sparing rectal cancer surgery: a long-term longitudinal follow-up [J]. Dis Colon Rectum, 2019, 62(1): 14-20. DOI:10.1097/DCR.0000000000001228.
- [6] Juul T, Elfeki H, Christensen P, et al. Normative data for the low anterior resection syndrome score (LARS Score) [J]. Ann Surg, 2018, In press. DOI:10.1097/SLA.0000000000002750.
- [7] 高志冬,郭鹏,申占龙,等.低位前切除综合征相关危险因素分析[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(3):289-294. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.03.012.
- [8] Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. International validation of the low anterior resection syndrome score [J]. Ann Surg, 2014, 259(4): 728-734. DOI:10.1097/SLA.0b013e31828fac0b.
- [9] Keane C, Wells C, O'Grady G, et al. Defining low anterior resection syndrome: a systematic review of the literature [J]. Colorectal Dis, 2017, 19(8): 713-722. DOI:10.1111/codi.13767.
- [10] Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2013, 24 Suppl 6: vi81-vi88. DOI:10.1093/annonc/mdt240.
- [11] Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: A prospective, multicenter, european study that recruited consecutive patients with rectal cancer [J]. Ann Surg, 2011, 253(4): 711-719. DOI:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.
- [12] Glynne-Jones R. Watch and wait in rectal cancer: is it time to subclassify cT3? [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(12): 814-815. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30309-1.
- [13] Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy [J]. JAMA Oncol, 2019; e185896. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [14] Cercek A, Roxburgh CSD, 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.
- [15] 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.
- [16] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R. Watch - and - wait approach for rectal cancer: concepts of a subject-specific method [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(9): 627. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30218-2.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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 (IWWD): an international multicentre registry study [J]. Lancet, 2018, 391(10139): 2537-2545. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [20] 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.0000000000002761.

- [21] Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(2): 384-391. DOI: 10.1245/s10434-011-1933-7.
- [22] Wilkins S, Haydon A, Porter I, et al. Complete pathological response after neoadjuvant long-course chemoradiotherapy for rectal cancer and its relationship to the degree of T3 mesorectal invasion [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(5): 361-368. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000564.



风险大于获益

丁培荣

中山大学附属肿瘤医院结直肠科, 广州 510060
Email: dingpr@sysucc.org.cn, 电话: 13543478645

2004年,巴西学者Habr-Gama等^[1]首次报道了真正意义上的直肠癌化疗后临床完全缓解(clinical complete response, cCR)患者的新治疗策略——“等待观察”。经过15年的完善、验证,该疗法逐渐受到广泛的关注。

遗憾的是,迄今为止,“等待观察”疗法尚无随机对照研究等高级别循证医学证据的支持。绝大多数研究均来自单中心、小样本的回顾性研究。最大的队列来自2018年国际等待观察数据库(International Watch & Wait Database, IWWD)的报告^[2]。该研究共纳入全球15个中心880例化疗后获得cCR患者的临床资料,中位随访时间3.3年,结果显示,全组患者5年总体生存率(overall survival, OS)为85%,5年疾病特异性生存率(disease-specific survival, DSS)为94%;局部再生(regrowth)患者的5年OS为75%,5年DSS为84%;患者2年局部再生率为25%,其中88%的局部再生发生在2年之内,绝大多数的肿瘤再生发生于腔内(97%);3年远处转移发生率为8%。单纯从整组患者的OS和DSS看,“等待观察”策略表现还算差强人意。特别是在有经验的中心,“等待观察”疗法肿瘤局部再生风险能够控制在3%~5%,远处转移风险4%~8%。笔者所在中心39例达到cCR患者接受“等待观察”疗法,经过中位时间为33个月的随访后,4例(10%)出现局部复发,3年无病生存率(disease-free survival, DFS)为88%,3年OS为96%。看似理想的肿瘤学效果和满意的功能保全使该疗法逐渐被医生及患者所关注。但“等待观察”疗法存在

诸多潜在的风险,总结如下。

1. 缺乏客观可靠的标准来筛选观察对象:目前业界比较一致认可的判断cCR的标准要求,需满足以下条件:(1)MRI显示显著缩小并无明显肿瘤残留或仅有纤维化;(2)MRI未发现可疑淋巴结;(3)内镜下未发现肿瘤残留或仅有小残余红斑溃疡或瘢痕;(4)可疑部位活检阴性;(5)直肠指检未扪及肿物,肠壁柔软。任何小结节、溃疡、肠壁僵硬或不规则均不应作为非手术治疗的对象。尽管不少研究的结果显示出良好的前景,但不同的研究间结果差异仍然很大,局部肿瘤复发率从0~83%;远处转移率从0~60%。疗效差异之大让我们不得不审视这种策略的可靠性。这种客观的差异提示,目前的评价cCR的方法标准化程度低,判断的主观性强,导致不同中心、不同研究者之间可重复性低。因此,在没有出现具体操作简便、可重复性高特性的cCR评价方法之前,过于积极地推广“等待观察”策略存在很大的风险。

2. “等待观察”策略可能导致疗效受损:尽管“等待观察”疗法总体生存尚可,局部再生者也多数能获得补救性手术机会。但是研究显示,“等待观察”策略可能导致患者10%~20%的5年OS受损,以及约25%的再次手术的风险。因此,在患者接受该疗法之前必须清晰地向患者交代这种风险。

近期美国纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)的一项研究也再次印证了这种风险^[3]。该研究纳入113例新辅助治疗后获得cCR并接受“等待观察”策略的患者,并将136例新辅助化疗后接受了全直肠系膜切除术病理完全缓解的患者作为对照组。等待观察组22例局部复发,均采用挽救性手术;对照组无一例局部复发;两组5年OS和DFS分别为73%比94%和75%比92%;局部复发者远处转移的风险明显高于无复发者(36%比1%, $P<0.001$)。

3. “等待观察”策略对技术可保肛者的获益与风险:对于技术可保肛者,实施“等待观察”策略的获益更小。在选择“等待观察”疗法的所有驱动因素中,最重要的因素就是括约肌功能无法保全。因此,对于技术可保肛者,等待观察失去最重要的驱动因素,考虑到实施“等待观察”疗法可能导致生存受损,在证据未充分之前医生不应该向患者推荐该治疗方案。

综上所述,“等待观察”疗法是一种全新的治疗模式。尽管部分有经验的中心的研究结果显示良好的临床结局,但是目前这种治疗模式仍然有很多不确定性,仍需要大规模的研究证实其实可靠性,因此,常规推荐的风险大于获益。笔者认为,对于国内有条件的中心可以进行这方面的探索,前提是必须做好质量控制,并在多学科协作的框架下选择少数具有强烈保肛愿望、有密切随访条件而且经过预设的评价标准判断为cCR的患者进行观察^[2]。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy [J]. *JAMA Oncol*, 2019, In press. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [3] 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 (IWWD): an international multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537-2545. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.

辩题三:近临床完全缓解患者行局部切除的利与弊



林国乐

利大于弊

白雪杉 林国乐

中国医学科学院 北京协和医学院
北京协和医院基本外科
100730

通信作者:林国乐, Email: linguole@126.com, 电话:010-69152213

基金项目:北京市科技重大专项基金(D171100002617003)

与手术后辅助治疗相比,直肠癌行新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)治疗模式降低了5年局部复发率(8.1%比16.5%, $P < 0.05$)^[1]。目前nCRT联合直肠癌根治术是局部进展期直肠癌的标准治疗方式^[2]。

nCRT后,手术切除标本中未发现任何残余肿瘤细胞以及任何阳性淋巴结通常被定义为病理完全缓解(pathological complete response, pCR)。有文献报道,有15%~30%的直肠癌nCRT后可达到pCR,其5年生存率可达90%以上且术后极少局部复发,对这部分患者,直肠癌根治性切除意义大为减弱^[3-4]。

在nCRT后没有肿瘤残余的临床及影像学证据,被认为达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR),一般在nCRT结束后6~12周进行评价。相关文献报道,直肠癌nCRT后,20%~30%患者达到cCR,而获得cCR的病例经手术后病理验证有10%~30%能够达到pCR^[5-6]。但仍有一半以上的pCR没有被筛选出来,因此有研究机构定义了接近临床完全缓解(near-cCR),初衷正是为了纳入此类患者。但near-cCR诊断率也极为有限,而且未经局部切除活检证实为pCR的near-cCR局部再生率高达60%^[7]。原因为即使通过现有的临床检查手段,如直肠腔内超声、盆腔MRI或PET/CT检查以及原有病变部位的活检等,均显示原有的直肠肿瘤已经完全消失,但深部组织中是否存在残留的癌细胞则并不确定。在cCR的患者中残存的肿瘤往往体积很小,呈细胞岛存在,有可能遗漏诊断。

因此,对基于目前标准的cCR患者及near-cCR患者处理策略争议较大。虽然有研究对中高位直肠癌nCRT后cCR或near-cCR的患者实施了“等待观察”策略(watch and wait),获

得了与手术根治pCR患者近似的生存率^[8]。李俊等^[9]的Meta分析结果也提示,等待观察复发后进行补救性手术,远处转移率和3~5年总生存率与根治性手术相比,无明显差异。但是一直以来,对于“等待观察”策略争议不断。Wang等^[10]的研究结果认为,“等待观察”策略预后差,其中局部复发率高达77.5%。Glynne-Jones和Hughes^[11]对9项研究的650例接受“等待观察”策略的cCR患者进行了系统评价,发现随访期内发生肿瘤再生患者的生存效果可能劣于接受立即手术的患者。

对此,笔者认为,手术策略还是应占主导地位。由于在非手术治疗临床观察中发现,最常见的复发部位为直肠腔内,cCR后有较低的淋巴结阳性率,再加上患者强烈的保留肛门及高生活质量意愿,从而局部切除策略被提出并实施。Creavin等^[12]报道,对于一部分经过审慎选择的cCR患者,经肛门局部切除病灶是安全可行的,局部切除不但能够保全器官功能和避免永久性结肠造口,还能够对病灶进行病理学评价,以便制定后续的治疗策略。韩国的一项多中心回顾性研究结果显示,40例经新辅助放化疗治疗后降期为cT₂₋₃N₀M₀的患者经局部切除术后3年无病生存率为85.9%^[13]。另有前瞻性随机对照研究显示,ypT₂N₀患者局部切除和T₂N₀患者腹腔镜全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)根治后的复发率和生存率相似^[14]。以上均证明,nCRT后即使有肿瘤细胞残留,行局部切除手术仍是安全、有效的。而且,局部再生率较高的near-cCR病例更可以采取局部切除策略,有研究显示,near-cCR与cCR病例行局部切除术后,两者在总生存率方面差异未达到统计学意义^[15]。

经肛内镜下显微手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)是首选的局部切除方式。术中应将病灶整块全层切除,且周围要留出至少1 cm阴性组织切缘,必要时可行术中冰冻切片病理检查,以确保切缘阴性。对于这部分患者,术后应制定严格的长期随访方案。2013—2016年间本中心共对13例nCRT后cCR直肠癌患者行TEM治疗,全组患者均通过TEM术完成直肠癌的局部扩大切除,组织病理学检查证实7例病例为pCR,其余6例标本均为美国病理学会(College of American Pathologists, CAP) 2级的部分肿瘤反应,pCR的患者术后接受平均20(8~48)月随访,随访期间均未发生局部复发或远处转移;另外6例CAP 2级的患者因保肛意愿强

烈,均拒绝行进一步的根治性手术,仅接受辅助化疗,随访期间也均未发生肿瘤局部复发或远处转移^[16]。对于cCR尤其是near-cCR患者,通过TEM术不仅可以达到局部全层切除,还有微创、显露视野好、操作空间大、易达到阴性切缘等优势。对于保肛意愿强烈的超低位进展期直肠癌患者,在进行新辅助治疗后,如果能达到cCR或near-cCR,充分告知风险后可考虑采取TEM术。

综上,我们认为,与TME根治术相比,在对cCR及near-cCR患者广泛实施“等待观察”策略之前,还需要进一步的长期前瞻性研究来评估患者的风险与获益,而TEM局部切除策略具有一定优势,既可以在保肛和保障肛门功能的情况下达到局部治疗的效果,也可以行全层切除达到诊断的目的以指导下一步诊疗。

参 考 文 献

[1] Grosso F, Mandalà M, Maglione V, et al. Neoadjuvant therapy and mini-invasive total mesorectal excision for rectal cancer: feasibility and outcome analysis from a single institution prospectively collected data base[J]. Tumori, 2012,98(6):689-695. DOI:10.1700/1217.13490.

[2] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision-making [J]. Ann Oncol, 2012,23(10):2479-2516.

[3] 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.

[4] Stipa F, Chessin DB, Shia J, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography [J]. Ann Surg Oncol, 2006,13(8):1047-1053. DOI:10.1245/ASO.2006.03.053.

[5] Glynne-Jones R, Hughes R. Complete response after chemoradiotherapy in rectal cancer (Watch-and-Wait): Have we cracked the code? [J]. Clin Oncol (R Coll Radio), 2016,28(2):152-160.

[6] Torino F, Sarmiento R, Gasparini G. The contribution of targeted therapy to the neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013,87(3):283-305. DOI:10.1016/j.critrevonc.2013.02.002.

[7] 武爱文,王林,杜长征,等. 中低位直肠癌新辅助治疗后等待观察或器官保留手术的单中心35例报告[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017,20(4):417-424. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.04.011.

[8] Renchan 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.

[9] 李俊,崔健,张海增. 直肠癌新辅助治疗后临床完全缓解患者不同处理措施预后效果的Meta分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2014,6(2):69-76. DOI:10.3969/j.issn.1674-4136.2014.02.001.

[10] Wang Y, Cummings B, Catton P, et al. Primary radical external beam radiotherapy of rectal adenocarcinoma: long term outcome of 271 patients[J]. Radiother Oncol, 2005,77(2):126-132. DOI:10.1016/j.radonc.2005.09.001.

[11] 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.

[12] Creavin B, Ryan E, Martin ST, et al. Organ preservation with local excision or active surveillance following chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. Br J Cancer, 2017,116(2):169-174. DOI:10.1038/bjc.2016.417.

[13] Yu CS, Yun HR, Shin EJ, et al. Local excision after neoadjuvant chemoradiation therapy in advanced rectal cancer: a national multicenter analysis [J]. Am J Surg, 2013,206(4):482-487. DOI:10.1016/j.amjsurg.2013.01.042.

[14] Nair RM, Siegel EM, Chen DT, et al. Long-term results of transanal excision after neoadjuvant chemoradiation for T2 and T3 adenocarcinomas of the rectum[J]. J Gastrointest Surg, 2008,12(10):1797-1806. DOI:10.1007/s11605-008-0647-z.

[15] BJP H, Maas M, Martens MH, et al. Organ Preservation in Rectal Cancer After Chemoradiation: Should We Extend the Observation Period in Patients with a Clinical Near-Complete Response? [J]. Ann Surg Oncol, 2018,25(1):197-203. DOI:10.1245/s10434-017-6213-8.

[16] 薛晓强,周皎琳,林国乐,等. 经肛门内镜显微手术在直肠癌新辅助放化疗后临床完全缓解患者的应用初探[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019,22(6):560-565. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.009.



李心翔

弊大于利

李心翔 骆大葵

复旦大学附属肿瘤医院大肠外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系 200032

通信作者:李心翔, Email: lxx1149@163.com, 电话: 13761291659

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772599、81702353)

直肠癌新辅助放化疗后,有一部分患者会出现临床完全缓解(clinical complete response, cCR),越来越多的证据显示,对于这部分患者可以尝试“等待观察”策略,即行非手术治疗,在保留器官功能的基础上,可避免外科手术带来的并发症,同时不影响肿瘤学疗效^[1-3]。但是也有研究表明,等待

观察组如果出现肿瘤局部再生长,远处转移的发生率明显增加,预后更差^[4]。而对于近临床完全缓解(near-cCR)的患者,将残留的少量肿瘤进行局部切除,根据病理决定是否需要补充全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME),能否既达到肿瘤根治的目的又能够保留器官功能,也是临床研究一直以来探索的焦点,其肿瘤学安全性目前尚不明确。此外,对于临床分期较早的直肠癌患者(cT₂N₀),出于器官功能保留的目的,新辅助放疗联合局部切除的安全性和可行性也成为学术界关注的热点。

美国的一项二期多中心临床研究结果显示,对于cT₂N₀期直肠癌行新辅助放疗联合局部切除的3年无疾病复发率可达86.9%^[5]。荷兰的CARTS研究认为,对于基线分期cT₁₋₃N₀的直肠癌患者行化疗,约2/3的患者可以行局部切除,5年无复发生存率和总生存率可达到81.6%和82.8%^[6];但以上两项研究均缺乏标准的TME手术作为对照组。法国的GRECCAR 2研究纳入了15个临床中心186例cT₂₋₃N₀₋₁的直肠癌患者,将新辅助放疗退缩好的患者(y_pT₀₋₁)随机分为局部切除组和TME手术组,然而该研究并未观察到局部切除组的优势,且局部切除组有超过1/3的患者接受了补充的TME手术,现有的临床分期存在一定比例的分期不足,包括术前对T分期和脉管侵犯的判断^[7]。另有研究表明,局部切除手术可增加补充完成TME手术的并发症,并降低标本的质量,选择局部切除需要慎重考虑^[8]。目前对于直肠癌新辅助放疗后局部切除安全性的探索局限于样本量小、临床基线分期和新辅助放疗方案的异质性,以及缺乏统一的cCR和near-cCR评判标准和时机,很难准确地评估局部切除是否非劣效于TME手术。尤其对于相对早期的直肠癌,本身预后就比较好,要想证实相似的肿瘤学疗效需要非常大的样本量。鉴于肿瘤残留和淋巴结转移的风险,对于near-cCR的患者我们不推荐行局部切除。

既往有研究表明,直肠癌新辅助放疗后,一部分肿瘤呈碎片状退缩,残余肿瘤表面可覆以正常的黏膜,肿瘤细胞最远可超过病灶肉眼边界4 cm以外,局部切除的切缘可能呈现出一定比例的假阴性,残余的肿瘤细胞可发展为局部再生长^[9-10]。此外,局部切除无法评判淋巴结的病理状态,随着y_pT分期的增加,局部淋巴结转移的风险将升高^[7]。淋巴结转移风险不仅与肿瘤退缩程度相关,还与肿瘤的基线分期相关,对于局部进展期肿瘤,y_pT₀和y_pT₁期肿瘤仍有5%和8%的淋巴结转移风险^[11]。有研究表明,直肠癌新辅助放疗后,淋巴结大小并不能准确地预测淋巴结转移,导致临床分期准确性不足,增加分期不足患者的比例^[12]。

此外,与已形成共识的标准TME手术流程相比,不同的临床中心所采用的局部切除技术和基于放疗前分期、肿瘤大小的排除标准存在一定的异质性,如何形成规范化治疗共识尚值得探讨^[13]。值得关注的是,新辅助放疗后行局部切除的患者也会出现相当比例的并发症,主要包括伤口裂开和局部疼痛,仍会影响患者的生活质量,且与单纯局部切除相比,新辅助放疗后局部切除患者的近期Ⅱ~Ⅲ级并发症发

生率和再入院率显著增加^[14-15]。

综上,目前对于直肠癌放疗后 near-cCR 患者选择局部切除策略的肿瘤学安全性并不明确,考虑到肿瘤残留和淋巴结转移风险,对于这部分患者我们还是推荐标准的TME手术。我们期待未来能够有高质量的随机对照研究来提供高级别的循证医学证据,为患者提供个体化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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 (IWWD): an international multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537-2545. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [3] 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.0000000000002761.
- [4] Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy [J]. *JAMA Oncol*, 2019; e185896. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [5] Garcia - Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open - label, single - arm, multi - institutional, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1537-1546. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6.
- [6] RCH S, de Graaf EJ, CJA P, et al. Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: the CARTS study [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(1): 47-54. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.3752.
- [7] Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10093): 469-479. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5.
- [8] Coton C, Lefevre JH, Debove C, et al. Does transanal local resection increase morbidity for subsequent total mesorectal excision for early rectal cancer? [J]. *Colorectal Dis*, 2019, 21(1): 15-22. DOI: 10.1111/codi.14445.
- [9] Perez RO, Habr-Gama A, Smith FM, et al. Fragmented pattern of tumor regression and lateral intramural spread may influence margin appropriateness after TEM for rectal cancer following

- neoadjuvant CRT[J]. J Surg Oncol, 2014, 109(8): 853-858. DOI: 10.1002/jso.23571.
- [10] Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, et al. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin?[J]. Dis Colon Rectum, 2012, 55(12): 1206-1212. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318269fdb3.
- [11] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska - Guttmejer A, et al. Prediction of mesorectal nodal metastases after chemoradiation for rectal cancer: results of a randomised trial: implication for subsequent local excision[J]. Radiother Oncol, 2005, 76(3): 234-240.
- [12] Perez RO, Pereira DD, Proscurshim I, et al. Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation -- can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation? [J]. Dis Colon Rectum, 2009, 52(7): 1278-1284. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a0af4b.
- [13] Smith FM, Ahad A, Perez RO, et al. Local excision techniques for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: what are we doing?[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(2): 228-239. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000749.
- [14] Arezzo A, Arolo S, Allaix ME, et al. Results of neoadjuvant short-course radiation therapy followed by transanal endoscopic microsurgery for T1-T2N0 extraperitoneal rectal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 92(2): 299-306. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.024.
- [15] Perez RO, Habr-Gama A, São JGP, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy is associated with significant immediate pain and hospital readmission rates[J]. Dis Colon Rectum, 2011, 54(5): 545-551. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182083b84.

(收稿日期: 2019-03-16)

(本栏目编辑: 王静)

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识,或其他对临床实践有指导意义的学术论文,根据国际惯例和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书,首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。
2. 尊重首次发表期刊的权益,二次发表至少在首次发表的 8 周之后,或相关期刊协商决定发表间隔。
3. 二次发表的论文宜面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。
4. 二次发表的论文必须忠实于原文,忠实地反映首次发表的版本中的数据 and 解释,作者数量不能增减,顺序也不能改动。
5. 在二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2015, 54(1): 18-21”,英文为“This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2015, 54(1): 18-21”。
6. 必要时,不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章),编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。
7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息,但如果附加图表等较多专业内容,宜在一种期刊首先发表,再次发表需遵循二次发表的相关规定。
8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后,可用于学术交流目的,不得用于商业用途。
9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文,除征得中华医学会杂志社的同意外,需在首次发表的 6 个月之后收录。
10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文,Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。

中华医学会杂志社