

直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略 实施现状及存在问题

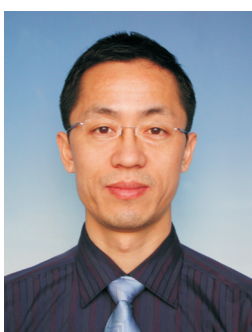


扫码阅读电子版

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

Email: wuaw@sina.com, 电话: 010-88196981



【摘要】 新辅助治疗已成为局部进展期中低位直肠癌的治疗标准。新辅助治疗后评价为临床完全缓解(cCR)或接近cCR的直肠癌患者接受“等待观察”疗法或器官保留手术,短期疗效和远期预后及患者生活质量良好。但cCR的评估标准多样,且与术后病理完全缓解

(pCR)并不完全一致。实施“等待观察”策略的最大障碍在于失败后能否补救以及随访的复杂性。研究显示,如能及时发现肿瘤局部复发或再生,多可及时手术补救,对最终的生存结果并无明显影响。因此,合理随访和及时补救治疗尤为关键。直肠癌新辅助治疗后行“等待观察”策略在中国关注较晚,研究数据缺乏、患者顾虑、同行疑惑等均影响研究的开展。但越来越多的患者更加关注生活质量,相信在此基础上,筛选受益人群、优化新辅助治疗、评估及随访方案,会有更多的患者从此方案中获益。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助治疗; “等待观察”策略; 现状; 展望

基金项目: 国家自然科学基金(81773214)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.004

Current status and perspectives on "watch and wait" strategy for rectal cancer patients after clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation

Wu Aiweng

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

Email: wuaw@sina.com, Tel: 010-88196818

【Abstract】 Neoadjuvant chemoradiation has been accepted as a standard of care for local advanced middle to low rectal cancer. Patients with clinical complete response (cCR) or

near cCR following neoadjuvant chemoradiation may benefit from watch and wait strategy or organ-preserving surgery with good short- and long-term outcome and quality of life (QOL). Yet the criteria of cCR varies and cCR is not consistent with pCR. Therefore, the obstacle to the strategy lies on whether its failure can be salvaged and the complexity of follow-up. Available studies demonstrated that local recurrence or regrowth can be salvaged by surgery without compromising the survival. So, the key is appropriate follow-up schedule and timely salvage. The strategy has not drawn much attention until recently, and relevant studies go slowly because of low data availability, patient awareness, and peer acceptance. We still believe that more and more patients might benefit from this strategy, along with the increasing attention of QOL from the patients. That may be obtained through screening of the right patients and optimizing treatment modality, evaluation methods, and protocol of follow-up.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant chemoradiation; "Watch and wait" strategy; Current status; Perspectives

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.004

直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略,源自于直肠癌治疗的历史演变及分层治疗的需求。在新辅助治疗前,局部复发的的问题仍然是一个主要问题。有文献报道,直肠癌术后局部复发率最高可达40%^[1-2]。新辅助治疗的引入则是基于控制局部复发的目标,同时具有提高肛门括约肌保留比例的额外价值。随着新辅助治疗广泛应用及外科技术的进步,从1990年前后至今,直肠癌局部复发率已降至5%左右,当然这其中非常重要是手术技术的进展,尤其是全直肠系膜切除概念的提出及推

广^[3]。研究显示,直肠癌新辅助治疗后约有20%的患者为病理完全缓解(pathological complete response, pCR),且其长期随访后预后非常好^[2]。从而引发了两个问题,一是如果单纯手术局部复发率很低,新辅助放化疗是否必要?其二是,如果新辅助放化疗能够达到pCR,手术是否必要?因此,学者们开始深入探讨,是否可以使患者避免手术所带来的一系列损伤,如何来进一步提高pCR的比例,这才是直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略的缘起。

一、“等待观察”策略研究现状

(一)国际研究现状

直肠癌放疗后的治疗效果早有研究报道。文献显示,虽然外科是直肠癌的标准治疗方式,但T₁N₀期直肠癌接触放疗后局部控制率高达85%~90%,且无显著不良反应;80%的T₂期和60%的T₃期肿瘤可通过内照射和外照射得到很好控制,尤其适用于手术切除需要永久性结肠造口的患者^[4]。国际上首先提出直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略的是巴西的Habr-Gama,其研究结果发表在2004年的*Ann Surg*^[5]。该研究报道了新辅助放化疗后265例肿瘤下缘距离肛缘0~7 cm的0期直肠癌患者的长期随访结果,其中71例接受了“等待观察”策略,194例行手术治疗(其中22例术后病理为pCR),等待观察组平均随访57.3个月,5年的总生存率(overall survival, OS)和无病生存率(disease-free survival, DFS)分别为88%和83%,手术组平均随访48个月,5年OS和DFS分别为100%和92%;接受手术的22例患者中,有72%接受了造口手术,其中41%为腹会阴联合切除术;由此作者认为,0期直肠癌患者,本身长期的生存结果是非常好的,与具体的治疗方式并没有关系,外科切除不一定能带来治疗结果的进一步改善,但可能会导致不必要的并发症和病死率以及较高的临时性和永久性造口率^[5]。

2015年,荷兰学者Maas等^[6]报道了2004—2014年间100例接受新辅助治疗直肠癌患者的随访(中位随访时间为44个月)结果,结果显示,其中的61例为临床完全缓解(clinical complete response, cCR),39例为接近cCR,这其中的24例在后续随访过程中被认为cCR,余15例接受了经肛内镜手术,术后病理显示9例为pCR,1例为ypT₁,5例为ypT₂;全组100例患者中,15例出现肿瘤局部再生,包括12例腔内生长,3例淋巴结复发,5例出现全身的脏器转移并最终死于直肠癌转移。

2019年,美国纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)报道了2006—2015年间113例新辅助治疗cCR后接受“等待观察”策略直肠癌患者的随访(中位随访时间为43个月)结果,同时与达到pCR的136例直肠癌患者的临床结局进行了比较,结果显示,在113例等待观察病例中,有22例出现了肿瘤局部再生,其中20例接受了全直肠系膜切除手术,2例行局部切除;器官保留比例为82%(76/93);但等待观察组的患者年龄明显大于手术组(67.2岁比57.3岁, $P < 0.05$),而5年的OS、DFS、疾病特异性生存率(disease-specific survival, DSS)分别为73%比94%、75%比92%和90%比98%^[7]。

2018年,*Lancet*杂志上发表了国际等待观察数据库(International Watch & Wait Database, IWWD)的研究结果^[8]。该研究收集了2015—2017年期间15个国家、47个中心的1 009例接受了新辅助治疗后行“等待观察”策略的病例资料;其中880例患者达到cCR,中位随访时间为3.3年,2年内肿瘤局部再生的累计比例为25.2%,88%的肿瘤局部再生出现在最初两年,有97%再生于肠壁,远处转移率为8%,5年OS和DFS分别为85%和94%^[8]。该研究通过大样本的登记系统证实了直肠癌“等待观察”策略的安全性。

从直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略的研究路线图上可以看到,数个中心都是从初步疗效的观察以及和pCR结局的比较展开研究,证明两者疗效接近,再通过随访证实了其长期的安全性,然后进行相应人群的筛选以及方案的优化。在此基础上,建立了国际的登记系统,并通过多学科的合作来推动这项工作。作者梳理直肠癌新辅助治疗后“等待观察”研究大事记^[5,8-17]。见表1。

(二)国内研究现状

直肠癌新辅助治疗后行“等待观察”策略在中国关注较晚。相关针对性研究不多,研究数据缺乏、患者顾虑和同行疑惑等均影响研究的开展。2012年,北京大学肿瘤医院顾晋教授等注册“等待观察策略对于直肠癌新辅助治疗后cCR的疗效观察”(ChiCTR-TRC-12002488)的随机平行对照研究,拟入组160例患者(手术组和观察组每组80例),主要指标为疾病进展率、5年DFS和5年OS,次要研究终点为观察组的手术率。2015年Li等^[18]报道了最早的多中心队列研究,该研究收集了122例新辅助

表1 直肠癌新辅助治疗后等待观察研究大事记

作者	发表年份	事件	文献来源
Habr-Gama 等 ^[5]	2004	远期疗效	<i>Ann Surg</i>
Habr-Gama 等 ^[9]	2006	失败模式	<i>J Gastrointest Surg</i>
Habr-Gama 等 ^[10]	2010	cCR 标准提出	<i>Dis Colon Rectum</i>
Habr-Gama 等 ^[11]	2008	PET 判断 pCR	<i>Tech Coloproctol</i>
Perez 等 ^[12]	2007	局部切除	<i>J Gastrointest Surg</i>
Habr-Gama 等 ^[13]	2008	提高 cCR 的方案优化	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> ; <i>Dis Colon Rectum</i>
Smith 等 ^[14]	2015	近临床完全缓解(near cCR)概念提出	<i>BMC Cancer</i>
Beets 等 ^[15]	2015	国际等待观察数据库的建立(IWWD)	<i>Eur J Surg Oncol</i>
Lynn 等 ^[16]	2017	功能评估	<i>Dis Colon Rectum</i>
van der Valk 等 ^[8]	2018	多中心数据报告	<i>Lancet</i>
Rullier 等 ^[17]	2019	与外科手术公开辩论	<i>Lancet Oncol</i>

放化疗后 8~10 周评估为 cCR 的患者资料,并对观察组[30 例,中位随访 60(18~100)个月]与手术组[92 例,中位随访 58(18~109)个月]进行了比较,两组间 5 年 DFS 和 OS 分别为 90.0% 比 94.3% ($P=0.932$) 和 100.0% 比 95.6% ($P=0.912$),手术组 88% 的患者术后达到 pCR。2016 年,台湾 Lai 等^[19]报道了 2007—2014 年间新辅助放化疗后 cCR 的单中心回顾性观察性研究,等待观察组 18 例,手术组为 26 例(术后病理 25 例达到 pCR),两组 5 年 OS(中位无病生存时间)分别为 100%(69.78 月)比 92.3%(89.04 月)。2017 年,武爱文等^[20]报道北京大学肿瘤医院 35 例行新辅助治疗后“等待观察”策略或器官保留的中低位直肠癌患者的资料。2018 年,该团队进一步报道 62 例患者的临床资料,局部再生率为 24.2%,在 15 例肿瘤局部再生患者中,9 例接受了补救性根治手术,术后无局部复发事件;有 4 例接受了补救性局部切除,术后局部复发 1 例。中位随访 36.2 个月,3 年有效器官和括约肌保留率分别为 85.5%(53/62)和 95.2%(59/62)。总体转移率为 8.0%(5/62),不可根治性转移率为 3.2%(2/62);cCR 组和 near-cCR 组的 3 年非肿瘤再生 DFS 分别为 88.6%和 83.1%,3 年 DSS 分别为 100%和 100%。2016 年,北京大学肿瘤医院启动针对低危、低位直肠癌“等待观察”策略的临床研究(NCT02860234)拟入组 72 例,预计今年将入组完成。

2019 年 4 月,由中国医师协会外科医师分会及《中华胃肠外科杂志》联合召开首次直肠癌新辅助治疗后“等待观察”研讨会,与会专家对该领域的研究现状及未来方向深入讨论,在构建知情同意框架、防范法律伦理风险、确定纳入人群标准、建立中国

登记系统(Chinese Wait & Watch Database, CWWD)以及开展专业教育方面达成了共识。

二、“等待观察”策略实施中存在的问题

(一)cCR 的标准及评估

直肠癌新辅助治疗后的 cCR 概念和标准是研究的基础,是为预测 pCR 而提出的。cCR 的比例与评估时机及标准有关。目前最常用的标准是 Habr-Gama 提出的标准^[5]:新辅助放化疗后 8 周期开始评价,通过临床体检、内镜及影像学检查无肿瘤残留迹象者认为 cCR;通过黏膜完整性、内镜超声及直肠 MR 等常规手段判断预测 cCR;所有检查均在新辅助放化疗后 6~7 周进行,均进行全直肠系膜切除术。虽然,MR 作为直肠癌分期及评估的标准检查手段,但在评估判断 cCR 上仍有很多不足,主要在于识别放疗后纤维化组织是否有少量肿瘤细胞残留方面仍存在较大困难。2006 年,Habr-Gama 等^[9]报道采用正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET-CT)评估放化疗后 cCR,8 例经病理证实存在肿瘤残留的对照组病例均存在肠壁的正常摄取,SUVmax 的中位值为 16.98 ($SD=11.47$),包括 3 例 ypT₂N₀M₀、4 例 ypT₃N₀M₀ 和 1 例 ypT₃N₁M₀,而 22 例 cCR 患者均无阳性摄取。2016 年,Perez 等^[21]的研究显示,PET-CT 在基线、放疗后 6 周和 12 周进行连续监测,有助于判断新辅助治疗后 cCR 的可能性,6 周 SUVmax 较基线下降 67%、12 周下降 76%,与新辅助治疗后 cCR 预测相关;在治疗后 12 周,单纯 PET-CT 检查的特异性较低为 53%,敏感性 93%,阴性预测值 73%,阳性预测值 85%;临床检查包括 MR 等评价准确率为 91%,增加 PET-CT 检查可提高到 96%。

Habr-Gama 标准准确性较高,但 Habr-Gama 的研究显示,8.3%~75.0%的非 cCR 患者术后病理为 pCR。如何筛选非 cCR 但实际为 pCR 病例,是目前的难点和研究重点。荷兰研究组发现,临床评估结合弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)仍会错过 15%的 pCR 患者^[22]。2011年, Maas 等^[23]在 *J Clin Oncol* 杂志上报告的标准为:(1)显著降期,无明确病灶或仅有纤维化(如高 b 值下低信号最佳),肠壁仅因水肿增厚亦为 cCR;内镜下检查无病灶残留,或仅残留红斑或瘢痕;MR 未见可疑淋巴结;原发灶部位活检阴性;直肠指诊肿瘤部位无肿瘤残留。其中,虽然直肠指诊和内镜是有帮助的,但无法区分治疗后纤维化和肿瘤。2015年,MSKCC 提出近临床完全缓解(near-cCR)的概念^[14]。具体包括:(1)直肠指诊可及放疗后光滑的硬结样瘢痕或微小的黏膜异常;(2)内镜下观察到放疗后显著消退的表现,如黏膜不规则、较小的黏膜结节或异常、浅溃疡、瘢痕伴黏膜红斑等,+/- 多点活检病理结果为阴性;(3)MR-T2 加权像可见原肿瘤部位多为低信号,仅少量中等信号残留,伴或不伴有淋巴结退缩;MR-DWI 在 b800~1000 下信号显著退缩,表观弥散系数成像中可见少量高信号残留。这一定程度上提高了患者接受等待观察治疗的机会。

(二)pCR 患者的相关因素

直肠癌新辅助治疗后,“等待观察”策略的基础是直肠癌的 pCR,但影响 pCR 的因素很多,变异很大,文献显示,pCR 率为 5%~40%^[24-25]。一般认为,肿瘤因素、患者因素及治疗因素都会对 pCR 有一定影响。而直肠癌为异质性很强的疾病,肿瘤的病理学类型、分化程度、肿瘤部位、癌胚抗原水平都会影响新辅助化疗后的 pCR 比例;患者因素的免疫状态,是否合并免疫系统疾病、糖尿病及吸烟状态、用药情况,尤其是免疫抑制药物等,均会对结局产生重要影响^[26-27]。治疗因素常包括化疗的方案、手术距离化疗结束的时间以及是否联合化疗等。究竟是联合的作用、还是某一项治疗策略的贡献,目前不同研究结论并不一致,尚需要进一步研究。

(三)“等待观察”策略实施失败后的处理

直肠癌新辅助治疗后“等待观察”策略实施的最大障碍在于失败后能否补救以及随访间隔时间的确定。巴西研究组报道的 122 例初次评价为 cCR 的病例中,在随访 12 个月以上后,仅有 99 例持续 cCR,中位随访 59.9 个月后,有 13 例(13.1%)出现复

发,包括 5 例(5.0%)腔内复发,7 例(7.1%)脏器转移,1 例同时存在局部和脏器转移^[5]。与后续的其他文献,包括 IWWD 的研究数据综合来看,远处转移率相近,但该研究局部复发率较低,一般常见报道为 1/4 左右,可能和掌握 cCR 的诊断标准不同有关。无论如何,局部复发或再生如能及时发现,多可及时手术补救,对最终研究结果并无显著影响。相比于 pCR 患者,远处转移率没有明显提高^[5]。因此,注意随访、在局部复发进展前及时补救治疗成为关键。

约 90% 患者的肿瘤局部再生发生在最初 2 年内。2019 年,巴西的一项研究报告显示,器官成功保留 2 年后复发的可行性 <10%^[28]。该研究回顾性分析 197 例 cT₂₋₄N₀₋₂M₀ 新辅助化疗后的直肠癌患者,中位随访 64 个月,计算复发风险,研究结果显示,如果患者在术后 1、3、5 年无复发,则其在后续 3 年的无复发生存率分别为 77.4%(95%CI: 68.8%~83.8%), 91.0%(95%CI: 81.9%~95.7%) 以及 94.3%(95%CI: 82.9%~98.2%)。因此,在最初两年随访应更为密切。一般建议 1 年内每月进行临床复查,包括内镜及血液肿瘤标志物,每 3 月复查 MR 或 CT 等,第 2 年可延长为每 2 月复查 1 次。

密切随访带来的医生和患者的心理压力及经济负担是一个值得关注的问题。在荷兰学者进行的一项调查中,患者和志愿者选择器官保留的期望比例最高,分别为 36% 和 50%,但实际选择者分别为 38% 和 35%。提示,在患者选择过程中,也存在很多的心理和社会因素的影响^[29]。

三、结语

直肠癌的治疗业已进入分层治疗的阶段,保障患者最终结局、兼顾患者生活质量,成为结直肠专业领域的共识。可以预想的是,未来在直肠癌新辅助治疗后的治疗方案中,需要增加“等待观察”策略选项以及术后 pCR 的风险告知,在此基础上,筛选受益人群、优化新辅助治疗;评估和随访方案均需要更加深入的研究探讨。相信未来将有越来越多的患者,尤其是低位直肠癌患者关注“等待观察”策略,并愿意选择该方案;未来“主动性”新辅助治疗并“等待观察”策略的研究将成为新的热点;未来放射治疗、内科、影像、人工智能等将更多与外科融合;未来生活质量似乎成为一个越来越重要的命题。值得高兴的是,获益的是患者,但需要做好准备的,是医务工作者。

参 考 文 献

- [1] Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, et al. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2015,30(6):769-774. DOI:10.1007/s00384-015-2165-2.
- [2] Tulchinsky H, Rabau M, Shacham-Shemuely E, et al. Can rectal cancers with pathologic T0 after neoadjuvant chemoradiation (ypT0) be treated by transanal excision alone? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2006,13(3):347-352. DOI:10.1245/ASO.2006.03.029.
- [3] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?[J]. *Br J Surg*, 1982, 69(10):623-616.
- [4] Gerard JP, Romestaing P, Chapet O. Radiotherapy alone in the curative treatment of rectal carcinoma[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(3):158-166.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Habr-Gama A, Perez RO, Proscuschim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(10):1319-1329. DOI:10.1016/j.gassur.2006.09.005.
- [10] 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.
- [11] Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Perez RO, et al. Late assessment of local control by PET in patients with distal rectal cancer managed non-operatively after complete tumor regression following neoadjuvant chemoradiation [J]. *Tech Coloproctol*, 2008,12(1):74-76.
- [12] Perez RO, Habr-Gama A, Proscuschim I, et al. Local excision for ypT2 rectal cancer - - much ado about something [J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(11):1431-1440. DOI:10.1007/s11605-007-0271-3.
- [13] Habr-Gama A, Perez RO, Proscuschim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(4):1181-1188. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.11.035.
- [14] Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al; Rectal Cancer Consortium. 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.
- [15] Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, et al. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(12):1562-1564. DOI:10.1016/j.ejso.2015.09.008.
- [16] Lynn PB, Renfro LA, Carrero XW, et al. Anorectal function and quality of life in patients with early stage rectal cancer treated with chemoradiation and local excision [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(5):459-468. DOI:10.1097/DCR.0000000000000758.
- [17] Rullier E, Perez RO. Surgery or a watch-and-wait approach for rectal cancer? [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):189-190. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30004-X.
- [18] Li J, Liu H, Yin J, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39):2354-42361. DOI:10.18632/oncotarget.6093.
- [19] Lai CL, Lai MJ, Wu CC, et al. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or "watch and wait" [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(2):413-419. DOI:10.1007/s00384-015-2460-y.
- [20] 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.
- [21] Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, et al. Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT imaging [J]. *Tech Coloproctol*, 2014, 18(8):699-708. DOI:10.1007/s10151-013-1113-9.
- [22] Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8):2224-2231. DOI:10.1245/s10434-011-1607-5.
- [23] 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.

[24] 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. DOI:10.1016/j.clon.2015.10.011.

[25] Mass 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)7017-8.

[26] 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, 10(10) : 1109-1117. DOI:10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e.

[27] 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.

[28] São Julião GP, Karagkounis G, Fernandez LM, et al. Conditional survival in patients with rectal cancer and complete clinical response managed by watch and wait after chemoradiation: recurrence risk over time[J]. Ann Surg, 2019, In press. DOI:10.1097/SLA.0000000000003286.

[29] Couwenberg AM, Intven MPW, Burbach JPM, et al. Utility scores and preferences for surgical and organ-sparing approaches for treatment of intermediate and high-risk rectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(8) : 911-919. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001029.

(收稿日期:2019-05-15)
(本文编辑:王静)

·读者·作者·编者·

本刊文稿中容易出现的错别字及不规范用语

箭头后为正确用字

阿霉素→阿霉素	化验检查→实验室检查	排便→排粪	血象→血常规
阿斯匹林→阿司匹林	环胞素→环孢素	盆隔→盆膈	血液动力学→血流动力学
疤痕→瘢痕	机理→机制	剖腹产→剖宫产	炎症性肠病→炎性肠病
胞浆→细胞质	机率→概率	其它→其他	已往→以往
报导→报道	机能→功能	牵联→牵连	秩和检验→秩和检验
病原体→病原体	肌肝→肌酐	色采→色彩	应急性溃疡→应激性溃疡
侧枝→侧支	基因片断→基因片段	石腊→石蜡	影象→影像
成份→成分	记数法→计数法	食道→食管	瘀血→淤血
大肠→结肠	甲氨喋呤→甲氨蝶呤	适应症→适应证	愈合期→恢复期
发烧→发热	简炼→简练	水份→水分	愈后→预后
返流性食管炎→反流性食管炎	节段性肠炎→局限性肠炎	丝裂酶素→丝裂霉素	匀浆→匀浆
分子量→相对分子质量	禁忌症→禁忌证	松弛→松弛	粘膜→黏膜
份量→分量	抗菌素→抗生素	探察→探查	粘液→黏液
服帖→服贴	考马斯亮兰→考马斯亮蓝	提肛肌→肛提肌	直肠阴道膈→直肠阴道隔
浮肿→水肿	克隆氏病→克罗恩病	体重→体质量	指证→指征
幅射→辐射	离体→体外	同功酶→同工酶	质膜→细胞膜
腹泄→腹泻	连结→联结	同位素→核素	转酞酶→转肽酶
肝昏迷→肝性脑病	淋巴腺→淋巴结	图象→图像	姿式→姿势
肛皮线→齿状线	瘻道→瘻管	胃食管返流→胃食管反流	综合症→综合征
枸橼酸钠→枸橼酸钠	录象→录像	无须→无需	纵膈→纵隔
海绵→海绵	毛细血管嵌压→毛细血管楔压	像貌→相貌	组织胺→组胺
合并症→并发症	尿生殖隔→尿生殖膈	消毒中→无菌中	5-羟色氨→5-羟色胺
何杰金病→霍奇金病	偶联→耦联	叙言→序言	H-E染色→苏木精-伊红染色
横膈→横膈	耦连→耦联	血色素→血红蛋白	