

以“等待观察”为核心的局部进展期 直肠癌诊疗策略之变迁



扫码阅读电子版

肖巍魏¹ 陈功²

¹中山大学肿瘤医院放疗科, 广州 510060; ²中山大学肿瘤医院结直肠科, 广州 510060

通信作者: 陈功, Email: chengong@sysucc.org.cn, 电话: 13500030531



陈功

【摘要】 局部进展期直肠癌(LARC)患者的治疗目标包括患者的长期生存和功能的保留。其诊疗策略逐渐从“大”手术变为“小”手术, 从手术治疗变为非手术治疗。“等待观察(W&W)”策略由于减少了手术的损伤, 提高了括约肌解剖结构和控制排便功能的保留率, 能够更好地保留性功能以及膀胱排

尿功能。全程新辅助治疗(TNT)将全部或者部分的辅助化疗前移, 在肿瘤退缩方面显出了明确的优势, 被寄予提高患者临床完全缓解(cCR)的期待。本文将结合文献及国际指南, 评述以W&W为核心的LARC诊疗策略如何由标准的术前放化疗向TNT模式的变迁。经过近十余年的发展, LARC的分组和诊疗策略更为细致, 美国国立综合癌症网络(NCCN)指南和欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南中, 都强调针对不同危险分级的患者给予不同强度的术前治疗, 对分期更晚的患者推荐施行TNT模式的治疗, 凸显了TNT策略对于增进肿瘤退缩的价值。cCR后W&W虽已有一定数据的积累, 在盆腔肿瘤控制和器官保留方面均不劣于甚至优于标准的手术治疗, 但其是否确实对长期生存没有负面影响, 仍缺乏前瞻性随机对照临床研究的数据; 对于W&W策略中的细节也缺乏共识, 依然强调W&W策略需要在有经验的肿瘤中心、在多学科团队的框架下来探索。鉴于我国的特殊医疗环境, 建议目前应以患者对肛门括约肌等器官功能需求的主观意愿为主要驱动力, 积极开展前瞻性观察性研究, 积累我国临床病例的数据及经验, 并积极融入国际研究。

【关键词】 直肠肿瘤, 局部进展期; “等待观察”策略; 临床完全缓解; 全程新辅助治疗

基金项目: 中山大学5010培育项目(5010-2018-04)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.003

Transition of treatment strategy for locally advanced rectal cancer towards "watch and wait"

Xiao Weiwei, Chen Gong

¹Department of Radiotherapy, Sun Yat - Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China ; ²Department of Colorectal Surgery, Sun Yat - Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Chen Gong, Email: chengong@sysucc.org.cn, Tel: 13500030531

【Abstract】 Therapeutic goal for locally advanced rectal cancer (LARC) patients includes long - term survival and function preservation of pelvic organs. During the recent two decades, treatment strategy for LARC is gradually shifting to minimally invasive surgery, even avoiding a major surgery. "Watch and wait (W&W)" strategy is effective in dramatically decreasing surgical trauma and significantly improving preservation of defecation, urination and sexual function. Total neoadjuvant therapy (TNT) shifts all or part of adjuvant chemotherapy to the neoadjuvant phase and has showed obvious advantage in tumor shrinkage and complete clinical response (cCR) achievement. This article will summarize the transition of treatment strategy of LARC towards W&W from standard treatment. After more than ten years of development, both NCCN and ESMO guidelines recommend stratified neoadjuvant treatment considerations based on distinct risk classifications and especially suggest TNT for LARC patients with advanced diseases, which affirms the value of TNT in tumor shrinkage. Although accumulating data show that pelvic control and organ preservation using W&W strategy after cCR is equal or non-inferior to standard surgery, impact on long-term survival still needs prospective randomized controlled study; no consensus has been achieved for the detail of the W&W strategy. Thus W&W strategy is suggested to applied in hospitals specialized in the treatment of rectal cancer within the framework of multiple disciplinary treatment. In view of special medical conditions of our country, we still need to accumulate more experience and data of W&W strategy for rectal cancer patients with appeals for sphincter preservation and actively participate in international researches.

【Key words】 Rectal neoplasms, locally advanced; "Watch and Wait" strategy; Complete clinical response; Total neoadjuvant therapy

Fund program: Sun Yat-sen University, 5010 cultivation project (5010-2018-04)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.06.003

局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 患者的治疗目标包括患者的长期生存和功能的保留。由于盆腔解剖的特殊性及手术操作的困难性,术前综合治疗是 LARC 治疗决策中重要的一部分,其作用包括减少肿瘤的局部复发率、提高 R₀ 切除率、以及肿瘤退缩后从括约肌毁损手术变为括约肌保留手术。LARC 诊疗策略,逐渐从“大”手术变为“小”手术,从手术治疗变为非手术治疗。术前放化疗后达到肿瘤临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 的患者选择“等待观察 (watch and wait, W&W)”策略,目前在临床上备受关注,此类患者由于减少了手术的损伤,提高了括约肌解剖结构和控制排便功能的保留率,能够更好地保留性功能以及膀胱排尿功能。全程新辅助治疗 (total neoadjuvant therapy, TNT) 将全部或者部分的辅助化疗前移,在肿瘤退缩方面显出了明确的优势。2004年,巴西 Habr-Gama 团队报道了 LARC 患者术前放化疗达到 cCR 后采用 W&W 策略具有满意疗效^[1]。之后,经过全世界各中心十余年的数据和经验的累积,TNT 的治疗模式开始被寄予提高患者 cCR 的期待。2017年,美国纪念斯隆凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) 在美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会报道的大样本回顾性对比研究结果,也证实了这一结论^[2]。本文将综述以 W&W 为核心的 LARC 诊疗策略中,如何由标准的术前放化疗向 TNT 模式的变迁。

一、TNT 治疗模式的临床研究和结论

TNT 治疗模式的前瞻性临床研究大致包括两类:(1) 氟尿嘧啶 (5-FU) 类药物同步放化疗 (concomitant chemoradiotherapy, CRT) 或短程放疗 (short course radiotherapy, SCRT)+诱导化疗+全直肠系膜切除术 (total mesorectal excision, TME)+辅助化疗的类型,见表 1^[3-9];(2) 诱导化疗+5-FU 类药物 CRT+TME+辅助化疗的类型,见表 2^[10-15]。在入组标准上,部分研究入组了所有的 LARC,即 c II~III 期;部分研究强调了只纳入高危的患者,从研究假设

上,即认为高危的患者可能获益更多。目前,有研究尝试在术前 TNT 治疗中加入靶向药物,最常用的为西妥昔单抗 (Cet) 和贝伐珠单抗 (Bev)。研究显示,两者都有提高病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率的趋势,但也有不同的不良反应:术前治疗中加入 Cet,增加皮肤和黏膜的不良反应,腹泻多于对照组,而加入 Bev 增加了手术并发症的发生率,尤其是吻合口漏和吻合口愈合不良^[15]。因此,笔者认为,鉴于其不良反应和疗效并不显著优于基于常规化疗药物和放疗的 TNT 模式,这些药物在术前放化疗策略中难以成为标准。从疗效上,大部分研究显示出,TNT 或类 TNT 组的 pCR 或 cCR 率更高,最高的达到了约 40%;MSKCC 报道的大样本的回顾性研究结果显示,相比常规放化疗组,TNT 组 cCR 率明显提升 (21% 比 5.9%),且在治疗结束后 12 个月时,TNT 组和常规放化疗组分别有 92% 和 79% 患者仍然保持 cCR 的状态,而 TNT 组的患者在初诊肿瘤分期上更加偏晚^[5]。因此提示,TNT 治疗模式对于肿瘤退缩的疗效是明确的。

二、国际指南中关于 TNT 模式的推荐

基于 CAO /ARO/AIO-94 等经典研究,2004 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南将“5-FU 类药物同步长程放疗+TME+辅助化疗”这个治疗模式作为 LARC 的唯一标准治疗策略进行推荐^[16]。直至 2015 年,基于西班牙报道的 Grupo Cáncer de Recto 3 (GCR3) 研究结果^[10]和 MSKCC 回顾性研究^[12]的数据,才将“诱导化疗+CRT+TME+辅助化疗”这种模式增加为治疗 LARC 的治疗选择之一。2016 年,对于非 T₄ 期的 LARC 患者,又增加了“SCRT+TME+辅助化疗”这一选择;最新的 2018 年 NCCN 指南进行了较大的调整。之前所有 LARC 均作为一个整体进行方案的推荐,而 2018 版将 LARC 患者按照 MRI 上显示的环周切缘 (circumferential resection margin, CRM) 是否受侵犯分为了两类:一类为 T₁₋₂/T₃ CRM(-)/N₁₋₂ 期患者,这类患者的治疗推荐仍为之前的 3 个选择;另一类为 T₃ CRM(+)/T₄/Nany/局部不可切除/医学原因不能行手术治疗,这类患者的治疗推荐两种选择:(1) CRT 并在放疗结束后 6 周重新评估,如果 CRM 仍为阳性或者残留的肿瘤巨大,则继续 3~4 个月的全身化疗,即“CRT+诱导化疗+TME+辅助化疗”的 TNT 模式,而如果重新评估时 CRM 为阴性,则可以直接行 TME 手术;(2) 先行 3~4 个月的全身化疗,再完成 CRT,重新

表1 “同步放化疗/短程放疗+诱导化疗+全直肠系膜切除术(TME)+辅助化疗”类型的全程新辅助治疗(TNT)或类TNT研究结果

研究名称或机构	研究性质	病例纳入标准	治疗方案	样本量(例)	新辅助治疗完成率(%)	主要结果
TNT研究 Timing ^[3]	二期非随机前瞻性研究	c II~III期	CRT-TME-mFOLFOX8程(选择性)	60	82	pCR 18%
			CRT-mFOLFOX2程-TME-mFOLFOX6程(选择性)	67	81	pCR 25%
			CRT-mFOLFOX4程-TME-mFOLFOX4程(选择性)	67	77	pCR 30%
			CRT-mFOLFOX6程-TME-mFOLFOX2程(选择性)	65	78	pCR 38%
RAPDIO ^[4]	三期随机对照试验研究	c II~III期(cT ₁ 、MRF <1mm、N ₂ 、侧方淋巴结阳性、EMVI阳性)	SCRT-6程CapeOX(或9程FOLFOX4)-TME	452	94	两组总pCR为19% ^a
			CRT-TME-8程CapeOX(或者12程FOLFOX4)	468		
MSKCC ^{[5]b}	回顾性队列研究	c II~III期	FOLFOX 8程-CRT-TME	308	-	pCR+cCR 36% cCR 21%
			CRT-TME-辅助化疗	320	-	pCR+cCR 21.8% cCR 5.9%
类TNT研究						
Polish II ^{[6]c}	三期随机对照试验研究	c II~III期(固定的cT ₃₋₄)	SCRT-FOLFOX4 3程-TME-选择性辅助化疗	261	63	pCR 16%
			CRT-TME-选择性辅助化疗	254	66	pCR 12%
SYSUCC ^[7]	单臂前瞻性研究	c II~III期	CapeOX1程-CRT(CapeOX同步2程)-CapeOX1程-TME-CapeOX2程-Capecitabine2程	51	98	pCR 42%
复旦肿瘤医院 ^[8]	单臂前瞻性研究	c II~III期	CRT(CapeOX单周方案)-Capecitabine 1程-TME-6至8程CapeOX	42	76	pCR 16%
STELLAR ^[9]	三期随机对照试验研究	c II~III期且肿瘤下缘距离肛缘≤10 cm	SCRT-CapeOX4程-TME-CapeOX 2程 CRT-TME-CapeOX 6程	552 ^d	-	-

注: MRF为直肠系膜筋膜; EMVI为壁外血管侵犯; CRT为氟尿嘧啶类药物联合长程放疗的同步放化疗; TME为全直肠系膜切除术, SCRT为短程放疗; pCR为病理完全缓解; cCR为临床完全缓解; “-”表示未有报道或未公布结果; ^a2017年欧洲放射肿瘤学会(ESTRO)公布了全组的结果, 全组pCR率为19%, 另有3%接受W&W, 没有公布两组的结果, 总体化疗完成率研究组更高; ^bTNT组化疗药物完成率更加高, 两组的长期生存有无差异还需要更长时间随访; ^c两组生存率有差异, 3年总生存率分别为73%和65%($P=0.038$); ^d为两组总样本量

进行肿瘤分期的评估后再行手术切除, 即“诱导化疗+CRT+TME+辅助化疗”的TNT模式。相比之下, 2018版NCCN指南将更多的TNT策略推荐用于局部更加高危的直肠癌患者。对于这一推荐, 我们可以看出NCCN指南和欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南融合的趋势。

2013版ESMO指南中, 将M₀期直肠癌按照危险因素分为极早期、早期、中期、晚期4级, 指南中均没有推荐TNT模式。2017年ESMO指南更新时, 危险分级由原来的4级更改为5级, 包括极早期、早期、中期、局部进展期以及晚期, “CRT+诱导化疗+TME”和“SCRT+诱导化疗+TME”这两种TNT的模式作为晚期[cT₃₋₄b、直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)阳性、肛提肌受侵、侧方淋巴结阳性]这组患者仅有的治疗模式推荐。

从时间上对比, ESMO指南更早将TNT的治疗模式写入指南, NCCN指南也紧跟其后; 从合适的人群选择上看, NCCN指南更为宽泛, 并没有完全限定在高危的患者; NCCN指南的路线图中增加了新辅助治疗中阶段性评估肿瘤退缩程度和重新分

期, 判断能否R₀切除, 才决定是否继续新辅助治疗, 更为强调TNT模式在局部更晚期的患者中使得肿瘤退缩的价值; 另外, ESMO指南中, 两种TNT模式均是放疗在前, 仅有“CRT+诱导化疗+TME”和“SCRT+诱导化疗+TME”两种TNT模式, 没有纳入“诱导化疗+CRT+TME”的模式, 而NCCN指南中两种模式均有, 孰优孰劣还需要更加细致的对比, 期待CAO/ARO/AIO-12(注册号: NCT02363374)的研究结果。

以上提示, NCCN指南和ESMO指南对于TNT模式的变迁, 总体而言是相似的; 目前尚不明确TNT模式是否能提高部分LARC患者的长期生存, 但TNT模式在肿瘤退缩方面的优势, 已经得到认可。

三、cCR后W&W策略的研究

巴西Habr-Gama团队自1998年开始报道了一系列直肠癌患者新辅助治疗cCR后施行W&W策略的生存数据^[1,17-20]。Glynne-Jones和Hughes^[21]对这些研究进行了总结分析, 结果显示, 最早报道的cCR后接受W&W的直肠癌患者肿瘤局部再生率约为27%, 而随着病例数目和经验的累积, 局部再生

表2 “诱导化疗+氟尿嘧啶(5-FU)类药物同步放化疗+全直肠系膜切除术+辅助化疗”类型的全程新辅助治疗(TNT)或类TNT研究结果

研究名称或机构	研究性质	病例纳入标准	治疗方案	样本量(例)	新辅助治疗完成率(%)	主要结果
TNT研究						
GCR3 ^{[10]a}	二期随机对照试验研究	cT ₂ 并且肿瘤距离CRM≤2 mm或cT ₃ 且肿瘤下缘距离肛缘≤6 cm或可切除的cT ₃₋₄ N+	CapeOX 4程-CRT(CapeOX单周方案)-TME	56	85	pCR 14.3%
			CRT(CapeOX单周方案)-TME-CapeOX 4程	52	80	pCR 13.5%
CONTRE ^[11]	单臂前瞻性研究	c II~III期	mFOLFOX6 8程-CRT-TME	39	90	pCR 33%
MSKCC ^[12]	单臂回顾性研究	c II~III期	mFOLFOX6 中位7程(2~12程)-CRT-TME	61	-	pCR+cCR 36%, pCR 29%
类TNT研究						
EXPERT ^[13]	单臂前瞻性研究	MRF阳性, T ₃ 期且肿瘤下界平齐或低于肛提肌, T ₃ 肿瘤侵犯肠周脂肪层≥5 mm, T ₄ 侵犯周围组织或者腹膜, T ₁₋₄ N ₂	CapeOX 4程-CRT-TME-Capecitabine 4程	105	89	pCR 20%
EXPERT-C ^{[14]b}	二期随机对照试验研究	MRF阳性, T ₃ 期且肿瘤下界平齐或低于肛提肌, T ₃ 肿瘤侵犯肠周脂肪层≥5 mm, T ₄ , EMVI阳性, KRAS或BRAF野生型	CapeOX+C225 4程-CRT+C225-TME-CapeOX+C225 4程	44	91	pCR 11%
			CapeOX 4程-CRT-TME-CapeOX 4程	46	90	pCR 7%
AVACROSS ^{[15]c}	二期单臂前瞻性研究	肿瘤下缘距离肛缘≤12 cm, T ₃ 且肿瘤位于直肠下1/3, 肿瘤位于直肠中段, 距离CRM≤2 mm, 转移性淋巴结距离CRM≤2 mm或直接侵犯CRM, 可以切除的T ₄ , T ₃ N+	CapeOX + Bevacizumab 4程-CRT + Bevacizumab-TME-CapeOX 4程(选择性)	47	-	pCR 36%

注:CRM为环周切缘;MRF为直肠系膜筋膜;EMVI为壁外血管侵犯;CRT为氟尿嘧啶类药物联合长程放疗的同步放化疗;TME为全直肠系膜切除术, SCRT为短程放疗; pCR为病理完全缓解; cCR为临床完全缓解;“-”表示未有报道或未公布结果;“研究组卡培他滨和奥沙利铂总的药物暴露量更高;”C225组皮肤毒性和腹泻增加, 影像缓解率更高(93%比75%), OS更优(HR=0.27);“手术并发症增多

长率降低至3%~11%之间。2016年, Li等^[22]全面系统地回顾了全球各中心发表的关于直肠癌后cCR采用W&W治疗的研究, 结果显示, 大部分研究中局部肿瘤再生率<30%, 但也有少数几项报道达到60%~80%; 该文对行W&W策略与cCR后手术的患者进行比较, 两组患者的无病生存率和总生存率差异均无统计学意义。但该文综述的研究纳入的病例数层次不齐, 且全部均为小样本。

2016年, Renehan等^[23]报道了英国4家肿瘤中心采用匹配性评分的方法比较了129例术前放化cCR后接受W&W策略的直肠癌患者与129例非cCR后行TME术者的疗效, 研究结果显示, W&W组中有34%的患者出现了肿瘤局部再生, 其中88%无远处转移的患者接受了挽救治疗; W&W组和手术组的3年无瘤生存率分别为88%和78%, 3年总生存率分别为96%和87%, 差异均无统计学意义; W&W组的3年无造口生存率为74%, 明显高于手术组的47%, 差异有统计学意义。

2017年, Dossa等^[24]Meta分析了23篇文献共867例cCR后接受W&W直肠癌患者的生存数据, 研

究结果显示, 患者2年肿瘤局部再生率为15.7%, 这部分患者中95.4%得到了挽救治疗。接受手术治疗且证实为pCR的患者(pCR组)与cCR后W&W患者(W&W组)的无肿瘤局部再生率和肿瘤特异性病死率的差异均无统计学意义, 但pCR组无病生存率优于W&W组, 总生存率相当; 而W&W组与cCR后手术患者相比, 无肿瘤局部再生率、肿瘤特异性病死率、无病生存率以及总生存率的差异均无统计学意义。

2018年, *Lancet*刊出了国际等待观察数据库(International Watch & Wait Database, IWWD)收集的来自全球15个国家、47个中心登记的880例术前新辅助治疗cCR后接受W&W的直肠癌患者临床资料, 研究中位随访3.3年, 2年累计肿瘤局部再生率为25.2%, 88%的肿瘤再生长发生在治疗结束后2年内, 好发部位以肠壁(97%)为主, 远处转移率为8%, 患者5年总生存率为85%, 5年疾病特异性生存率为94%^[25]。这是迄今为止, 最大样本量的cCR后W&W策略研究, 为W&W策略的实施提供了更加可靠的证据。

然而, 2019年, MSKCC的研究结果令人担忧。研究回顾性比较了113例cCR后W&W患者和136例

pCR患者的生存结果显示,W&W组盆腔肿瘤控制良好,保肛率为82%;W&W组和pCR组5年的总生存率分别为73%和94%,无病生存率分别为75%和92%,肿瘤特异性生存率分别为90%和98%;但W&W组的肿瘤局部再生患者的远处转移率远高于无再生长的患者(36%比1%)^[26]。尽管W&W组在肛门括约肌的保留和盆腔肿瘤的控制方面表现优越,但肿瘤局部再生会伴随更多的远处转移,这一结论再度引发了业内对W&W策略的质疑和担忧。

四、国际指南中对W&W策略的建议

2013年,NCCN指南的讨论章节首次出现了“cCR后W&W非手术治疗”,之后每年指南的更新时,均稍有增加对W&W的文字内容,但2018版NCCN指南,在路线图的部分首次提及了术前治疗后如果肿瘤消退达到了cCR,可以考虑采用非手术治疗的策略,建议W&W策略可以在具有丰富经验的多学科团队(multidisciplinary team,MDT)的治疗中心考虑采纳,同时需要与患者对风险承受程度进行谨慎的讨论才能最终决定。提示,W&W策略在NCCN指南中得到越来越多的认可。有文献报道,美国医生使用W&W的比例在逐步增加,而早期大家对于是否采纳W&W的态度也存在分歧^[27]。

2017版ESMO指南中,对于cCR的定义包括:(1)直肠指检时未触及肿瘤残留或者不规则肿块;(2)肠镜下没有可见的病灶,允许有平坦的瘢痕、黏膜毛细血管扩张或者黏膜呈白色。以上是最低的要求。如果(3)MRI或者超声内镜上在首发灶或者淋巴结引流区均未见到肿瘤残留,(4)瘢痕处活检呈阴性,(5)初始诊断时,若癌胚抗原(CEA)升高而放化疗后降至正常($< 5 \mu\text{g/L}$),则cCR和pCR的概率会进一步增加,更加支持cCR这一疗效评估^[IV,C]。ESMO指南有别于NCCN指南,并没有路线图式样的指引,在M₀期直肠癌的治疗决策分类上,2013版即有了基于不同危险分级的表格式治疗决策建议,且表格中推荐,cCR患者采用W&W的策略可作为早期或者中期直肠癌患者的治疗选择之一。2017版中,W&W策略成为早期、中期及局部进展期直肠癌患者的治疗选择,而没有推荐在危险分级最高的晚期组实施。Chadi等^[28]的研究显示,cT分期越晚,cCR后肿瘤再生长的可能性越大。由此,笔者猜测,是否局部肿瘤的危险分级越高,肿瘤局部再生长或远处转移的风险越高,即使达到了cCR也不适合采取W&W策略?从细节处看,ESMO指南在这一点

上非常谨慎。

五、W&W策略的应用展望

cCR后W&W策略的产生、发展和完善经历了十余年的进程,不同研究中对术前放化疗后cCR的评价标准以及随访策略均不尽相同。从早期仅纳入指诊和肠镜两项检查,后期逐渐将盆腔MRI、经直肠彩超、选择性活检以及血液检查肿瘤标志物指标等包含在内。ESMO指南中,对cCR的标准建议包含指诊、肠镜、影像检查、肿瘤指标血液检查以及选择性活检这5项内容。

依据IWWD的数据,cCR患者肿瘤局部再生长的高峰期主要集中在治疗结束后3年内,其中88%在治疗结束后2年内。因此,W&W的随访观察频次在治疗结束后3年内需要每3个月进行一次随访。不同的文献中,随访复查的项目并不完全相同。有综述文献显示,大部分研究中,每3个月复查肛门指诊、肠镜和癌胚抗原检测,每6个月复查盆腔MRI±经直肠超声、胸腹部CT,甚至PET-CT^[29]。目前尚没有这方面的共识或指导性的意见。

在已有的各项研究中,cCR患者接受W&W带来的生活质量的获益仍然数据寥寥,这也是需后续继续探索并完善的内容。NCCN指南和ESMO指南均提及了cCR与pCR一致性的问题,pCR的准确预测将有利于cCR后选取合适的患者给予W&W的建议。因此,如何准确预测pCR,仍然是这个领域研究的重点。

对于LARC,要达到cCR,TNT是目前公认的最佳策略。这是目前临床决策中的“可确定性”。然而,该领域存在更多的“不确定性”,具体表现在:(1)能达到cCR的患者比例较低,约为20%;(2)治疗前很难准确预测哪些患者能cCR,业界将这种完全缓解称之为“机会性完全缓解”;(3)cCR的判断标准尽管相对统一,但预测准确性差强人意,高度依赖于研究中心和研究者的经验,而且cCR与pCR之间的吻合度偏低;(4)对于cCR后在W&W策略中进展的患者,无法预测哪些会单纯出现局部“肿瘤再生长”,而哪些会进展为广泛的全身转移。

因此,当LARC患者有功能保全的考量时,临床医生应该知道,新辅助治疗乃至TNT之后W&W是一种选择。而在如何选择合适人群进行W&W临床决策时,应该结合目前我国极其特殊的医疗环境和医患关系,更加充分地考虑“患者意愿”这一因素,以“括约肌功能保全”为目标,将患者分为两大类:(1)对于手术必然导致括约肌功能丧失或严重受损

的患者,比如极低位直肠癌患者,只要患者有主观意愿,不管疾病分期,均把W&W列为治疗策略,将新辅助治疗列为初始治疗,并逐步采用TNT策略以期待最大机会获得cCR;对于新辅助治疗后无法达到cCR的患者,手术依然是其标准治疗方式;相信患者也更加愿意接受这个经过努力而无法改变的事实。(2)对于即使手术也对括约肌功能影响不大的患者,比如中高位直肠癌患者,W&W的必要性显著降低。鉴于W&W策略的长期疗效数据缺乏以及各种客观条件,在我国临床实践中应谨慎开展。针对于可能采用W&W群体可以尝试分为两个亚组:(1)疾病程度需要行新辅助治疗,可在新辅助治疗结束后,评估选择适用于W&W策略的患者;(2)可直接手术的疾病分期偏早患者,直接手术还是新辅助治疗后W&W,需谨慎决策,需要思考非手术治疗的意义,此时,尤其需要借助影像学乃至分子标志物等来帮助筛选更能达到cCR的群体。

2017年,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)首次发布的《结直肠癌诊疗指南》,已经纳入cCR后W&W策略的推荐;在2018版中,则较为详细地阐述了以功能保全为核心、充分考虑患者主观意愿的临床决策思路,对于有保肛需求者,W&W被作为II类推荐,并在注释中详细阐述cCR概念及评价标准、W&W策略的基本信息及随访要求,并规定实施前需要详细向患者交待^[30]。

目前,有关LARC的W&W策略,在我国得到专业学者的极大关注,也有诸多研究正在积极开展。鉴于我国的特殊医疗环境,笔者认为,目前应以患者对肛门括约肌等器官功能需求的主观意愿为主要驱动力,积极开展前瞻性观察性研究,积累我国临床病例的数据及经验,并积极融入国际研究,加入IWWD数据库,开展大规模的随机对照研究时机尚早。

六、结语

综上所述,经过近10余年的发展,LARC分组和诊疗策略更为细致,NCCN和ESMO指南中都强调针对不同危险分级的患者给予不同强度的术前治疗,对分期更晚的患者推荐行TNT模式的治疗,凸显了TNT策略对于增进肿瘤退缩的价值。cCR后W&W虽已有一定数据的积累,在盆腔肿瘤控制和器官保留方面分别不劣于,甚至优于标准的手术治疗,指南中对于这个章节的描述也愈发充分,但其是否确实对长期生存没有负面影响,仍缺乏前瞻性随机对照临床研究的数据;对于W&W策略中的细

节也缺乏共识,依然强调W&W策略需要在有经验的肿瘤中心在MDT的框架下来探索。

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. DOI:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
- [2] Cercek A, Roxburgh CS, Weiser M. Total neoadjuvant chemotherapy to facilitate delivery and tolerance of systemic chemotherapy and response in locally advanced rectal cancer [C]. ASCO, 2017, Abstract 3519.
- [3] 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.
- [4] Rectal cancer and pre-operative induction therapy followed by dedicated operation. The RAPIDO trial (RAPIDO) [EB/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01558921>.
- [5] 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.
- [6] Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Polish Colorectal Study Group. Long - course oxaliplatin - based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5):834-842. DOI:10.1093/annonc/mdw062.
- [7] Gao YH, Lin JZ, An X, et al. Neoadjuvant sandwich treatment with oxaliplatin and capecitabine administered prior to, concurrently with, and following radiation therapy in locally advanced rectal cancer: a prospective phase 2 trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5):1153-1160. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.07.021.
- [8] Zhu J, Gu W, Lian P, et al. A phase II trial of neoadjuvant IMRT-based chemoradiotherapy followed by 1 cycle of capecitabine for stage II/III rectal adenocarcinomas [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:130. DOI:10.1186/1748-717X-8-130.
- [9] Jin J. Optimization of preoperative treatment in locally advanced rectal cancer (STELLAR) [EB/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02533271>.
- [10] Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5):859-865. DOI:10.1200/JCO.2009.25.8541.
- [11] Perez K, Safran H, Sikov W, et al. Complete neoadjuvant

- treatment for rectal cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study [J]. *Am J Clin Oncol*, 2017, 40(3): 283-287. DOI:10.1097/COC.000000000000149.
- [12] Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(4):513-519. DOI:10.6004/jnccn.2014.0056.
- [13] Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: A phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11:241-248. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70381-X.
- [14] Dewdney A, Cunningham D, Taberero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1620-1627. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6036.
- [15] Nogué M, Salud A, Vicente P, et al. AVACROSS Study Group. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study [J]. *Oncologist*, 2011, 16(5): 614-620. DOI:10.1634/theoncologist.2010-0285.
- [16] Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1926-1933. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
- [17] Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment [J]. *Dis Colon Rectum*, 1998, 41(9): 1087-1096. DOI: 10.1007/BF02239429.
- [18] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Long term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer: correlation between final stage and survival [J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(1): 90-101. DOI: 10.1016/j.gassur.2004.10.010.
- [19] Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim 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.
- [20] Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, et al. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2011, 21(3): 234-239. DOI: 10.1016/j.semradonc.2011.02.010.
- [21] 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 Radiol)*, 2016, 28(2): 152-160. DOI:10.1016/j.clon.2015.10.011.
- [22] Li J, Li L, Yang L, et al. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44857-44870. DOI: 10.18632/oncotarget.8622.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al; IWWD Consortium. 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.
- [26] 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.
- [27] Ellis CT, Samuel CA, Stitzenberg KB. National trends in nonoperative management of rectal adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(14): 1644-1651. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2066.
- [28] 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.
- [29] On J, Aly EH. "Watch and wait" in rectal cancer: summary of the current evidence [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2018, 33(9): 1159-1168. DOI: 10.1007/s00384-018-3116-5.
- [30] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南(2018版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
(收稿日期: 2019-04-25)
(本文编辑: 王静)