

# 直肠癌新辅助治疗后等待观察策略 专家共识(2020版)



扫码阅读电子版

中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组 中国医师协会外科医师分会  
中国医师协会肛肠医师分会 中华医学会外科学分会结直肠外科学组 中国医师协会  
结直肠肿瘤医师专业委员会 中国抗癌协会放射治疗专业委员会

通信作者:武爱文,Email:wuaw@sina.com;王杉,Email:shwang60@263.net;高春芳,  
Email:gaochunfang150@163.com;张忠涛,Email:zhangzht@medmail.com.cn;王锡山,  
Email:wxshan1208@126.com;金晶,Email:jinjing1025@163.com

**【摘要】** 直肠癌新辅助治疗后评效为临床完全缓解(cCR)的患者接受等待观察(W&W)与治疗后发生病理完全缓解 ypCR)患者在生存率上没有明显差异,与接受根治性手术相比,能够显著提升患者生活质量。在充分复习国内外相关文献及指南的基础上,参考国内多家中心的相关临床经验,由国内胃肠外科、肿瘤内科、放疗科、消化内镜、病理科及影像科等多个领域数十位专家就 W&W 策略初步形成共识,重点阐述了 W&W 相关重要概念、现有的重要证据、患者的风险与收益、开展 W&W 的条件、cCR 的诊断标准、评效的时机、随访计划、局部再生与远处转移的解救、局部切除术等相关问题,为我国系统开展 W&W 策略及其临床研究奠定基础。

**【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.1671-0274.2020.01.001

## Consensus on the Watch and Wait policy in rectal cancer patients after neoadjuvant treatment (2020 version)

Chinese Watch & Wait Database Research Cooperation Group (CWWDD); Chinese Association of Surgeons, Chinese Society of Coloproctology, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Medical Association; Colorectal Cancer Physician Specialty Committee, Chinese Medical Doctor Association; Radiation Therapy Specialty Committee, Chinese Anticancer Association

Corresponding author: Wu Aiwu, Email:wuaw@sina.com; Wang Shan, Email:shwang60@263.net; Gao Chunfang, Email:gaochunfang150@163.com; Zhang Zhongtao, Email:zhangzht@medmail.com.cn; Wang Xishan, Email:wxshan1208@126.com; Jin Jing, Email:jinjing1025@163.com

**【Abstract】** Patients with clinical complete response (cCR) after neoadjuvant treatment receiving the Watch and Wait ('W&W') policy can achieve similar survival of those with yield pathological complete response (ypCR), and have significantly improved quality of life compared to those undergoing radical operation. Based on thoroughly reviewing the literatures and guidelines at home and abroad, and referring associated clinical experiences from a lot of domestic medical centers, the present

version of Chinese Consensus on W&W was established by a panel of many experts of gastrointestinal surgery, medical oncology, radiation oncology, pathology, endoscopy, radiology. This consensus mainly elucidates important conceptions of the W&W policy, current key evidences, risks and benefits for patients, conditions to carry out W&W, criteria of cCR diagnosis, timing of evaluation, follow-up plan, salvage treatment for local relapse and distant metastasis, associated problems of local resection, and is expected to facilitate the clinical practice and research of W&W policy in China.

**【Key words】** Rectal neoplasms; Neoadjuvant treatment; Clinical complete response; Watch and wait policy

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.001

本共识的制定参考了美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)直肠癌诊疗指南以及国内外临床研究提供的循证医学证据。证据等级及分类见表1。对于目前指南中未涉及的问题,我们拟采用国际通用的专家共识法则,撰写《直肠癌新辅助治疗后等

表1 证据等级及推荐等级

证据等级	推荐等级
I a: 来自随机对照的 Meta 分析文献	A: 有良好和连贯的科学证据支持(有随机对照研究支持,如 I 级证据)
I b: 至少来自 1 个随机对照研究	
II a: 至少来自 1 个设计严谨的非随机对照研究	B: 有限的或不连贯的文献的支持(缺乏随机性的研究,如 II 或 III 级证据)
II b: 至少来自 1 个设计严谨的试验性研究	
III: 至少来自 1 个设计良好的非试验性描述研究,如相关性分析研究、比较性分析研究或病例报告	
IV: 来自专家委员会的报告或权威专家的经验	C: 主要根据专家共识(如 IV 级证据)

待观察策略专家共识》初稿。终稿将经过中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组(Chinese Watch and Wait Database research group, CWWD)及多学科专家面对面及网络会议讨论后定稿。

目前,局部进展期直肠癌( $\geq cT_3$ 或  $N+$ )的标准治疗方式为新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)及辅助化疗的综合治疗<sup>[1]</sup>。据报道,直肠癌根治性手术的围手术期并发症发生率为 20%~30%,放化疗后手术并发症发生率可达 40%左右<sup>[2]</sup>;其中吻合口漏发生率为 10%~12%<sup>[3]</sup>;此外,根治性手术后亦存在泌尿系统功能障碍及性功能障碍等风险<sup>[4-5]</sup>。低位保肛手术患者还面临着临时性造口无法还纳及发生直肠前切除综合征的可能<sup>[6]</sup>。同时发现,新辅助放化疗在接受根治性手术的患者中,有 15%~20%的患者在切除的标本中没有肿瘤细胞残留,即发生病理学完全缓解(yield-pathological complete response, ypCR)<sup>[7-8]</sup>;而 ypCR 患者 5 年总生存率在 90%左右,预后极佳<sup>[9]</sup>。部分学者提出,对于新辅助治疗后预计达 ypCR 的患者群体采取非手术治疗具有可行性,其目标是在不降低疗效的前提下减少不必要的手术创伤和风险,提高生活质量。

相对于目前指南推荐的标准治疗(新辅助放化疗+根治性手术),等待观察(watch and wait, W&W)策略较难获得高级别的循证医学证据。对此领域的探索,需要从 W&W 的概念、适用人群、监测随访、补救治疗、临床研究等方面着手,为稳妥开展此技术和积累证据奠定基础。故本共识汇总直肠癌 W&W 实践中的关键问题,在文献综述和专家意见的基础上列出推荐意见,并对部分问题以备注形式进行阐述。

#### 问题一、W&W 策略中的重要概念

**1. 临床完全缓解 (clinical complete response, cCR):** 放化疗后经体格检查及辅助检查,发现局部无肿瘤残留证据 (yield clinical  $T_0N_0$ , yc $T_0N_0$ ) 的现象。(推荐级别:专家共识)

**2. 近临床完全缓解 (near-cCR):** 放化疗后经体格检查及辅助检查,发现肿瘤对放化疗有较好的反应,呈现瘢痕化为主的改变,但尚未达到 cCR 的诊断标准。(推荐级别:专家共识)

**3. W&W 策略:** 对新辅助治疗后出现 cCR 的直肠癌患者暂不实施根治性手术,通过密切的随访观察,以期得到持续 cCR,从而避免不必要手术的治疗策略。(推荐级别:专家共识)

**4. 肿瘤局部再生 (local regrowth):** 经过新辅助治疗达 cCR 后接受 W&W 的过程中,直肠癌在原病灶区域或直肠系膜内再次生长的情况。(推荐级别:专家共识)

**5. 肿瘤特异性生存时间 (cancer specific survival, CSS):** 由新辅助治疗开始至患者发生直肠癌相关死亡事件的时间。(推荐级别:专家共识)

**6. 非局部再生的无病生存时间 (non-regrowth disease free survival, NR-DFS):** 由新辅助治疗开始至发生患者死亡、盆腔局部复发、远处转移等事件的时间。NR-DFS 不将由根治性切除补救的局部再生视为无病生存率的阳性事

件。(推荐级别:专家共识)

**7. 无造口生存时间 (stoma free survival, SFS):** 由新辅助治疗开始,至患者永久性或临时性造口或发生死亡事件的时间。(推荐级别:专家共识)

**8. 器官保留率 (organ preservation rate, OPR):** 为新辅助治疗后达到 cCR 或 near-cCR 患者中接受了非手术治疗或局部切除术患者的比例。(推荐级别:专家共识)

备注:

cCR 系指通过临床评估未发现肿瘤残留证据,但不同于 ypCR。实际上,ypCR 患者中大部分为 cCR,同时包括一部分 near-cCR 及少部分非 cCR 患者。

near-cCR 在概念上与 ycTN 分期尚无确切、量化的对应关系。临床上尚不能诊断为 cCR、亦无法确定有肿瘤残留的病例,可诊断为 near-cCR。

局部再生不同于 TME 术后局部复发,W&W 患者直肠的解剖结构未受外科干预,如出现局部再生则实施补救性 TME 成功率很高。

#### 问题二、W&W 策略对患者的收益和风险

**1. 新辅助治疗后评效为 cCR 的直肠癌患者,选择 W&W 策略,其远期预后与根治性手术后达 ypCR 的患者差异无统计学意义。(推荐级别:B 级)**

**2. W&W 策略的收益包括:** 保留直肠反射弧、保留直肠及肛门的器官功能、避免手术损伤和并发症风险,从而提高直肠癌患者远期生活质量和重返社会能力。(推荐级别:B 级)

**3. W&W 策略的风险包括:** 在等待观察周期内,存在局部再生以及发生远处转移的风险。部分患者出现放化疗相关的远期不良反应等。等待观察期间患者需密切随访,可能增加患者经济及心理负担。(推荐级别:B 级)

备注:

W&W 的收益主要来源于不降低肿瘤学疗效前提下,对于患者生活质量的预期改善,风险则与肿瘤复发风险及追求肿瘤完全缓解的新辅助治疗毒性相关。目前,W&W 策略的重要证据包括巴西 Habr-Gama、荷兰 Maas、美国纪念斯隆凯瑟琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) 的 Smith、中国北京大学肿瘤医院及中山大学肿瘤医院等发表的单中心回顾性研究,近期发表的 IWWD、InterCoRe 的多中心登记研究,以及英国 Dattani、加拿大 Dossa、美国 Sasmour 等发表的系统综述<sup>[10-17]</sup>。结果显示,目前直肠癌根治术后 ypCR 患者的 5 年总生存率为 88%~90%<sup>[7,9]</sup>。新辅助治疗后达 cCR 实施 W&W 的患者,其 5 年总生存率为 73%~87%<sup>[10-12]</sup>;2 年局部再生率为 21%~25%<sup>[10-13]</sup>;5 年远处转移率为 7%~9%<sup>[10-13]</sup>;肿瘤局部再生后接受 TME 手术的患者有 80%~91% 可以达到 R<sub>0</sub> 切除,即得到解救<sup>[10,12-13]</sup>。其中 MSKCC 报道的 5 年总生存率为 73%,但 5 年疾病特异性生存率为 90%<sup>[10]</sup>。系统综述的结果则进一步显示,新辅助治疗后评效为 cCR 的直肠癌患者,选择 W&W 策略,可行性及安全性较好,肿瘤局部再生后解救率高,远期预后与根治性手术后达 ypCR 的患者相近。见表 2<sup>[10-13,17]</sup>。

表 2 等待观察策略重要循证医学证据

作者	时间 (年)	国家	病例数	纳入人群	器官保留	局部再生率	再生模式	补救手术 成功率	远隔 转移	生存率
van der Vark 等 <sup>[11]</sup>	2018	荷兰牵头的国际 多中心研究	880	cCR	-	2年,25%	97% 肠壁内, 88% 前2年内	-	8%	5年 OS 85% 5年 CSS 94%
Chadi 等 <sup>[12]</sup>	2018	英国牵头的国际 多中心研究	602	cCR	522(87%)	2年,21% 5年,28%	-	133/166 (80%)	9%	5年 OS 87% 5年 NR-DFS 81%
王林等 <sup>[13]</sup>	2018	中国	62	cCR & near-cCR	53(86%)	2年,24%	-	12/13 (92%)	8%	3年 NR-DFS 89% 3年 CSS 100%
Smith 等 <sup>[10]</sup>	2019	美国	113	TNT/cCR	93(82%)	20%	86% 肠壁内	20/22 (91%)	7%	5年 OS 73% 5年 CSS 90%
Dattani 等 <sup>[17]</sup>	2018	英国系统综述	692	cCR	-	3年,22%	96% 直肠系膜内, 62% 前1年内	121/147 (82%)	8.2%	3年 OS 93.5%

注:cCR:临床完全缓解;near-cCR:近临床完全缓解;TNT:全程新辅助治疗(total neoadjuvant treatment);OS:总体生存率;CSS:肿瘤特异性生存率(cancer specific survival);NR-DFS:非局部再生无病生存率(non-regrowth disease free survival)

### 问题三、开展 W&W 策略的条件

1. 建议使用 MRI 评价直肠癌位置,在低位直肠癌[肿瘤下缘距肛缘 $\leq 5$  cm 或肿瘤下缘距肛管直肠环 $\leq 2$  cm]的患者中开展 W&W 策略。(推荐级别:专家共识)

2. 在局部复发、远处转移风险较低的直肠癌患者中,可以考虑开展 W&W 策略;在局部复发、远处转移风险较高的直肠癌患者中,需谨慎开展 W&W 策略。(推荐级别:B 级)

3. 不建议开展 W&W 策略的患者包括:基础肛门功能差、无法耐受传统放疗或全程新辅助治疗、保肛意愿不强、对 W&W 存在疑虑或无法接受 W&W 相关风险者。(推荐级别:专家共识)

4. 开展 W&W 的临床中心需满足以下条件:(1)拥有包括外科、内科、放疗科、影像科、消化内镜、病理科等科室的肿瘤多学科诊疗团队;(2)保证有专人密切随访患者;(3)充分告知风险收益,签署知情同意书。(推荐级别:B 级)

5. 有强烈保肛意愿的 cT<sub>2</sub> 分期患者,新辅助治疗后预期 pCR 率较高,可将 W&W 疗法作为一项治疗选择向患者告知。(推荐等级:B 级)

备注:

理论上讲,所有达到 cCR 或预计病理为 ypCR 的患者均可考虑 W&W 策略。

目前,开展等待观察策略建议满足如下条件:(1)现有常规外科技术保肛困难;(2)患者有强烈的保肛意愿;(3)原发灶评估后预计有较高概率能在新辅助治疗后达到 cCR 或 near-cCR;(4)患者依从性好,具备后续 2~3 年密切随访的条件。

目前 NCCN 指南专家组认为,在对 cCR 患者常规进行 W&W 策略之前,需要有很长的随访时间和更大样本量的观察研究的支持,但是对于所在临床中心的多学科团队有丰富诊疗经验者,可开展以非手术治疗为基础的尝试及临床研究<sup>[18]</sup>。ESMO 指南对 W&W 策略相对积极,指出进行 W&W 需要充分知情同意、制定缜密的随访策略以及必要时及时行补救手术<sup>[19]</sup>。而 CSCO 指南对可采用 W&W 策略的推荐条件为:

(1)对初始分期 cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub> 的低位直肠癌,常规外科技术保肛困难,且有强烈保肛意愿者;(2)初始分期 cT<sub>3-4</sub>N<sub>+</sub> 的中低位直肠癌,在新辅助治疗后达到 cCR 的患者(II 级推荐)<sup>[20]</sup>。

局部复发及远处转移的高风险因素主要包括病理学特征和直肠核磁特征:(1)直肠固有筋膜受累(mesorectal fascia+, MRF+);(2)直肠壁外脉管侵犯(extramural venous invasion+, EMVI+);(3)T<sub>3c~d</sub>/T<sub>4</sub>;(4)G4 级分化:印戒细胞癌或黏液腺癌。T<sub>3</sub>期中 T<sub>3c~d</sub> 的患者局部控制率及无病生存率显著低于 T<sub>3a~b</sub> 的患者<sup>[21]</sup>。研究显示,局部再生与远处转移的发生关系密切,W&W 期间,局部再生的患者中 36% 发生远处转移;而没有局部再生的患者中,仅 5% 出现远处转移<sup>[11]</sup>。病理类型方面,通常认为黏液腺癌和印戒细胞癌预后较差,接受新辅助治疗后实施 W&W 策略有一定风险,但病理类型与 pCR 预测尚存在许多争议<sup>[22]</sup>。

### 问题四、cCR 和 near-cCR 的诊断标准

1. 建议通过内镜、直肠指检、直肠核磁(T<sub>2</sub>WI/DWI)、血清癌胚抗原(CEA)水平及胸腹盆增强 CT 综合判断患者是否达到 cCR 或 near-cCR。具体诊断标准见表 3。(推荐级别:专家共识)

备注:

合理的 cCR 诊断标准、严格的病例纳入及密切随访是直肠癌患者接受 W&W 的安全保障。国际上关于 cCR 的判定标准还未形成统一标准。目前,相关研究常用诊断方法见表 4。包括:(1)Habr-Gama 采用的 Sao Paulo 标准:新辅助放疗 8 周后内镜检查无残留溃疡、肿物或直肠壁不规则改变;活检阴性;MRI 残留低信号;DWI 上无肿瘤挛缩征象;PET-CT 上肠壁无残留摄取<sup>[23]</sup>。(2)ESMO 指南标准:直肠指检未及肿块或溃疡;内镜检查下除扁平瘢痕、毛细血管扩张或黏膜苍白外无其他改变;多点活检阴性;MRI 或直肠超声未见原发部位及淋巴引流区域肿瘤残余;血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)正常<sup>[19]</sup>。(3)美国 MSKCC 三

级诊断标准:包括内镜检查、直肠指诊、直肠核磁 T<sub>2</sub>WI/DWI 序列检查<sup>[24]</sup>。除了上述标准之外,外周血 CEA 水平对于 cCR 的判断有重要的参考意义。研究显示,血 CEA 升高患者 pCR 率、肿瘤降期率、病理学肿瘤退缩率、总生存期明显偏低,目前国内外 W&W 研究通常将 CEA 异常升高列为 cCR 或 near-cCR 排除标准<sup>[25]</sup>。而盆腔 CT/MR 检查则有助于判断有无盆腔复发。而对于 PET-CT、血清游离 ctDNA 等检查,目前尚无定论,不做常规推荐。对于内镜活检,要充分考虑其假阴性的可能,活检阴性并不代表肿瘤完全退缩<sup>[26]</sup>。Duldulao 等<sup>[27]</sup>则发现,新辅助化疗后,肿瘤在治疗后主要残存于肌层,活检到达肌层才有一定的诊断价值。

本文结合文献及专家经验,在 MSKCC 三级诊断标准的框架上,尝试提出 CWWD 标准,作为后续参考及改进的模板,见表 3。

值得关注的是,目前制定的 cCR 标准并不能准确预测 pCR,我们应认识到 cCR 人群与 pCR 人群仅有部分交集。一项系统综述报道,cCR 经手术切除后实际达 pCR 的比例仅为 30%<sup>[28]</sup>。Smith 等<sup>[29]</sup>发现,31 例 pCR 的直肠癌患者中,19 例患者不符合 cCR 诊断标准;内镜检查提示黏膜异常,其中包括黏膜微小缺损、浅黏膜溃疡、黏膜纠集等,而这些改变目前部分被 MSKCC 标准纳入 near-cCR 标准中。

对于 pCR 预测因素的研究在国际上广泛开展,包括核磁共振肿瘤退缩分级(MRI tumor regression grade, mrTRG)、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)、分子标志物等有望成为新的 pCR 预测因素<sup>[30-31]</sup>。未来,联合 cCR 临床标准及上述 pCR 预测因素,筛选 W&W 优势人群的模式有望使患者获益。

#### 问题五、新辅助治疗后评判 cCR 的最佳时间

1. 建议新辅助治疗结束后 8~12 周作为 cCR 的评价时间,对于保肛意愿强烈、接受强化新辅助治疗方案者,酌情延长至 16~24 周。(推荐级别:专家共识)

备注:

目前,W&W 策略中进行 cCR 评价的最佳时间仍存在争议。

2018 年 NCCN 指南推荐新辅助治疗后 5~12 周进行疗效评估<sup>[18]</sup>。大部分研究选择化疗结束后 8~12 周行 cCR 判断<sup>[14-24]</sup>。但此时间可能并不一定是判定 cCR 的标准时间点,需要结合患者情况酌情延长评估时间。Habr-Gama 等<sup>[23]</sup>报道 49 例 cCR 患者中,达到严格 cCR 平均需要 18.7 周,而其中 cT<sub>1b</sub>~d/cT<sub>1</sub>患者所需时间显著长于 cT<sub>2</sub>/cT<sub>3a</sub>。

我们推荐 8~12 周作为 cCR 评价时间,而对于保肛意愿强烈、使用强化新辅助方案(如多周期巩固化疗)、接受过近距离放疗等治疗的患者,可以酌情延长 W&W 评估时间至 16~24 周<sup>[23]</sup>。

延长 W&W 时间的主要顾虑,包括补救手术难度增加、肿瘤局部进展及远处转移。但根据 TIMING 研究结果,盆腔纤维化在“巩固化疗+延长等待时间”的亚组中并未增加手术难度<sup>[32]</sup>。

确定最佳等待观察时间,应结合患者意愿,疾病控制风险及补救治疗难度等方面进行综合考量。

#### 问题六、W&W 策略的流程及随访频率

1. W&W 策略的流程见图 1。

2. 建议 W&W 策略 2 年内每 1~3 个月随访 1 次,随访项目包括直肠指检、肠镜(有异常情况下进行活检)、血 CEA、

表 3 临床完全缓解、近临床完全缓解及非临床完全缓解的判定标准(CWWD 标准)

检查项目	临床完全缓解	近临床完全缓解	非临床完全缓解
内镜	扁平白色瘢痕 新生毛细血管 无溃疡 无结节 活检无肿瘤残留*	黏膜不规则或其他较小的黏膜异常,瘢痕 伴持续黏膜红斑 浅溃疡 黏膜可见小结节 活检无肿瘤残留*	可见肿瘤 - - 活检可见肿瘤残留
直肠指检	正常	黏膜光滑的硬结或其他较小的黏膜异常	可触及肿瘤结节
直肠核磁 T2 序列	MRI T2WI 示瘤床区域未见明确肿瘤信号,可表现为 T2WI 低信号或与正常肠壁等信号 且 无可疑淋巴结	MRI T2WI 低信号为主,包括部分 MRI T2WI 中等信号 且/或 部分淋巴结退缩	MRI T2WI 中等信号多于 T2WI 低信号,无 MRI T2WI 瘢痕信号 且/或 无淋巴结退缩
直肠核磁 DWI 序列	b 值为 800~1 000 时,DWI 无肿瘤高信号 且 ADC 图中无低信号	b 值为 800~1 000 时可见少量肿瘤高或稍高信号 且/或 ADC 图中可见少量残余低信号	b 值为 800~1 000 时无明显肿瘤退缩 且/或 ADC 图中呈明显低信号
血清癌胚抗原水平	正常	正常	异常增高
盆腔 CT/MR	未见盆腔复发征象	未见盆腔复发征象	出现盆腔复发征象

注:\*为非必须项目;DWI 为弥散加权成像;T2WI 为 T2 加权成像;ADC 为表观弥散系数

表4 直肠癌新辅助治疗等待观察主要研究及指南中临床完全缓解的诊断方法

临床中心	国家	年份	诊断方法
Sao Paulo 医院	巴西	2014	直肠指检、肠镜、MRI、直肠超声、PET-CT
马斯克里赫特大学医学中心	荷兰	2011	肠镜、活检、MRI
英国 OnCoRe 协作组	英国	2016	直肠指检、肠镜、MRI
美国纪念斯隆凯瑟琳癌症中心(MSKCC)	美国	2015	直肠指检、肠镜、MRI
欧洲肿瘤学会(ESMO)	欧盟	2017	直肠指检、肠镜、活检、MRI、直肠超声、血清癌胚抗原水平

直肠核磁(T2加权及DWI)、胸部CT、腹盆增强CT或超声。见表5。(推荐级别:专家共识)

3. 随访超过2年的患者,建议每6个月随访1次,随访项目见表5。(推荐级别:专家共识)

备注:

新辅助治疗后局部再生的高危时间是治疗后前2年。随访原则是随cCR诊断后的等待时间延长而逐步降低随访频率,直至达到与根治术后患者近似的随访频次。

目前,国外W&W策略为:在前2年内每2个月随访1次。高密度的随访需要与患者有密切的沟通,但造成门诊费用增高、依从性下降。结合北京大学肿瘤医院W&W的随访经验,建议2年内每1~3个月随访1次,其中胸腹盆CT检查时

间可为3~6个月1次,而直肠指检相对重要,且医疗费用较低,建议前3年每3个月进行1次。

问题七、局部再生的外科治疗原则

1. 对于W&W过程中出现肿瘤局部再生的患者,补救性TME术是标准的治疗方案。(推荐等级:B级)

2. 对于治疗后达near-cCR或分期<ycT<sub>2</sub>N<sub>0</sub>,保肛困难的患者,可选择行局部切除术。如随访中肿瘤局部再生符合上述标准,可选择行(补救性)局部切除术(推荐等级:专家共识)

3. 对于存在保肛可能的患者,需谨慎选择(补救性)局部切除术,因为局部切除术瘢痕显著增加后续TME手术的并发症率。(推荐等级:B级)

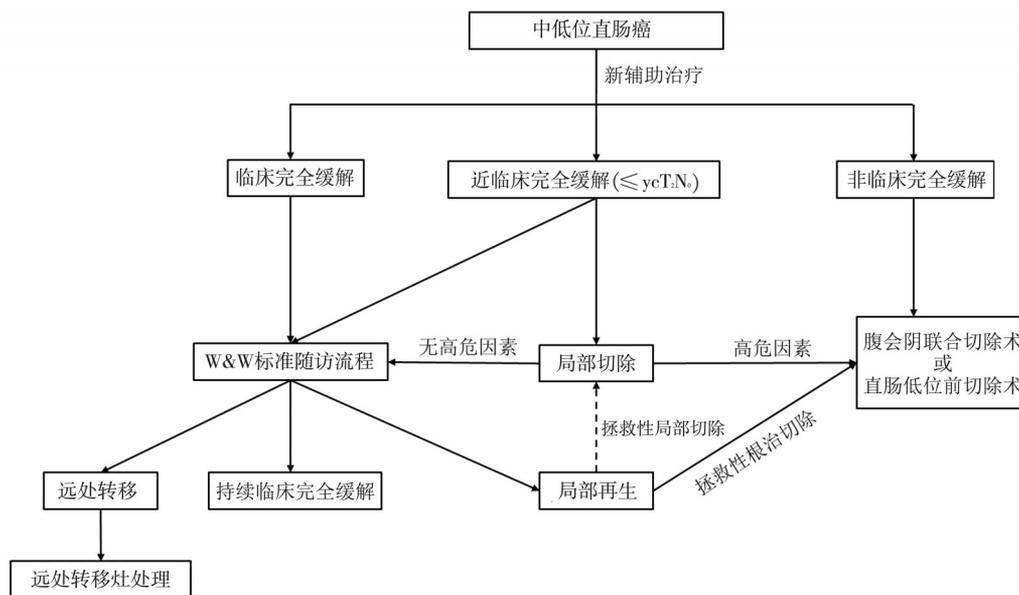


图1 进展期低位直肠癌患者接受等待观察策略流程图

表5 新辅助治疗后确诊临床完全缓解或近临床完全缓解患者的随访计划

复查项目	第1年				第2年				第3年				第4年		第5年	
	3个月	6个月	9个月	12个月	15个月	18个月	21个月	24个月	27个月	30个月	33个月	36个月	42个月	48个月	54个月	60个月
直肠指检 <sup>a</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
血清癌胚抗原 <sup>b</sup>	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
胸腹部CT	√		√			√		√		√		√		√		√
直肠核磁	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√
内镜±活检	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√

注:<sup>a</sup>建议3年内每1~3个月检查1次;<sup>b</sup>治疗前血清癌胚抗原检测为阳性时,随访此项目

4. 建议根据治疗前原肿瘤边界确定局部切除的切缘。(推荐等级: B 级)

5. 行局部切除术的患者应重新被纳入 W&W 随访计划, 进行缜密随访。(推荐等级: 专家共识)

6. 对行局部切除术存在以下高危因素的患者, 建议再次行 TME 手术: ypT 分期  $\geq T_2$ , 低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌, 有脉管癌栓、神经浸润、放射状或基底切缘阳性。(推荐等级: 专家共识)

备注:

对于 W&W 患者局部切除的意义及风险存在争议, 尤其对局部再生及 near-cCR 者。绝大部分(90%)的局部再生为管腔内再生(luminal regrowth), 内镜下可见肿瘤, 直肠指检可触及肿物, MRI 可以表现为原有的 T2 低信号瘢痕中出现中等信号, 而 T2 低信号瘢痕发生信号强度变化、厚度变化等可间接提示局部再生<sup>[33]</sup>。少数患者的局部再生模式是直肠系膜内再生, 主要依赖 MRI 检查, 表现为直肠系膜内新发的肿大淋巴结、肿瘤卫星灶, MRI 下多表现为边界不规则的混合信号<sup>[34]</sup>。经肛门局部切除术是保留器官策略中的重要方法。对于 near-cCR 患者、新辅助治疗反应较好的患者及局部再生分期  $< y c T_2 N_0$  者, 肿瘤局部切除术可作为治疗选择之一。局部切除的手术方式包括经肛门微创局部肿物切除术(transanal minimally invasive surgery, TAMIS)、经肛门内镜显微手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)、经肛门直肠肿瘤切除术(transanal excision, TAE)等。目前涉及保留器官手术的重要研究有以下 3 个: (1) 荷兰 CARTS 研究: 纳入 47 例  $c T_{1-3} N_0$  期新辅助治疗后行局部切除术的患者, 5 年总生存率 82.8%, 5 年无病生存率 81.6%, 局部复发率 7.7%, 远处转移率 17%, 再次行 TME 率 17%<sup>[35]</sup>。(2) 美国 ACOSOG Z6041 研究: 纳入 76 例  $c T_2 N_0 M_0$  期新辅助治疗后接受局部切除术的患者, 3 年无病生存率为 88.2%, 局部复发率 5%, 远处转移率 6%, 再次行 TME 率 4%<sup>[36]</sup>。(3) 法国 GRECCAR2 研究: 纳入 74 例  $c T_{2-3} N_0 M_0$  期新辅助治疗后反应良好(残留肿瘤  $< 2$  cm) 行局部切除术患者, 其中 35.1% 患者局部切除后合并高危因素并需接受补救性 TME, 总体 3 年总生存率 91.9%, 3 年无病生存率 78.3%, 局部复发率 5%, 远处转移率 12%<sup>[37]</sup>。

局部切除术与 W&W 策略一样, 具有保留器官功能、避免根治性手术的优点, 肿瘤学安全性较好, 有一定局部复发率及远处转移率。不同之处在于, 局部切除术后, 需要行 TME 比例较高, 且 GRECCAR-2 研究中发现, 局部切除术后瘢痕会显著提高后续补救性 TME 的并发症率, 在有潜在保肛可能的患者中需要充分权衡利弊, 谨慎选择局部切除<sup>[37]</sup>。另外一个重要问题是局部切除的切缘界定。Hayden 等<sup>[38]</sup>发现, 肿瘤局部再生患者中近半数的再生肿瘤位于溃疡边界以外, 或者位于肌层, 被覆正常肠黏膜。Perez 等<sup>[39]</sup>发现, 新辅助放化疗后约有 37% 的肿瘤出现岛状残留, 53% 的肿瘤退缩后残留在正常黏膜的下方。所以, 局部切除的切缘需要充分考虑到原肿瘤的直径和边界。

问题八、W&W 过程中出现远处转移的处理原则

1. 局部持续保持 cCR 状态, 但发生远处转移的患者, 可优先处理远处转移灶, 原发病灶可继续等待观察。(推荐等级: 专家共识)

2. 远处转移的处理原则可参考 NCCN、ESMO 等指南的治疗建议进行处理。(推荐等级: A 级)

问题九、如何提高直肠癌新辅助治疗后发生 cCR 的比例

直肠癌新辅助治疗的方案应基于患者意愿, 结合不同方法可能带来的不良反应及经济、精神压力等, 与患者充分沟通后确定。文献报道, 通过全程新辅助治疗、增加放疗同步化疗强度、同期联合化疗(卡培他滨+CPT-11)、联合近距离放疗、延长放疗结束到手术间隔等, 可提高 cCR 的比例, 但需要充分考虑高强度治疗后未能达到 cCR 患者因过度治疗带来的额外损害。(推荐等级: 专家共识)

备注:

近年来, 直肠癌综合治疗策略仍在持续优化, 这些治疗理念的革新, 促进了 pCR 率或 cCR 率的提高, 使得更多患者可以进入 W&W 策略而保全功能。

目前主要包括以下几种方法。

1. 全程新辅助治疗(total neoadjuvant treatment, TNT): 代表性的研究是 MSKCC 中心纳入了 628 例病例的回顾性研究, 其 TNT 组患者应用诱导化疗+同步放疗(chemoradiotherapy, CRT)+TME 方案, 化疗依从性显著提高, cCR 率达 21%, pCR+cCR 率达 36%, 而常规 CRT+TME+辅助化疗组 cCR 率为 5.9%, pCR+cCR 率为 21.8%<sup>[40]</sup>。除此之外, 国内外多家中心尝试了多种 TNT 方案, 如增强诱导化疗或巩固化疗强度的放化疗方案: 包括放疗前应用奥沙利铂诱导化疗或放疗后奥沙利铂巩固化疗, 例如 GCR-3 研究、TIMING 研究、RAPIDO 研究、CONTRE 研究, 报道 pCR 率为 13.5%~33%<sup>[32,41-43]</sup>。

2. 使用调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)、腔内照射、接触性 X 线近距离放疗(contact X-ray brachytherapy, CXB)等技术增加生物有效剂量: 例如北京大学肿瘤医院报道的 IMRT GTV 50.6 Gy/22 f 方案的系列研究中, pCR 率为 18.2%<sup>[44]</sup>; 而丹麦 IMRT 高剂量放疗+腔内照射方案中 cCR 率达 78.4%<sup>[45]</sup>; 法国报道的 CXB+CRT 方案的研究中 cCR 率为 96%, 但多为小样本报道<sup>[46]</sup>。

3. 选择临床分期更早的直肠癌患者: 目前研究显示, 临床分期更早、分化程度较高的直肠癌患者, 接受新辅助治疗后的 pCR 率相对更高<sup>[47]</sup>。巴西研究报道, 在  $T_2 N_0$  直肠癌患者中采用 54 Gy 同步放化疗+巩固化疗的方案后, cCR 率达 85.7%<sup>[48]</sup>。但对于分期较早的患者( $c T_{1-3} N_0$ )应用新辅助放化疗并不是目前标准的治疗方案, 新辅助治疗后如果不能达到 cCR, 则患者仍将面临放化疗毒性、手术并发症、无法保留肛门括约肌等后果。所以, 对于这部分患者, 充分的知情同意并协助患者评估风险收益尤为关键。

4. 延长 W&W 时间: 研究显示, 延长 W&W 时间至 16~24 周, cCR 及 pCR 率更高<sup>[23,49-50]</sup>。

5. 深部温热疗法(hyperthermia)提高 cCR 率: Schroeder

等<sup>[51]</sup>报道,新辅助放化疗联合深部温热疗法的 cCR 率为 16.4%,pCR 率为 22.5%。

#### 展望

直肠癌新辅助治疗后 W&W 策略是目前学术界的热点问题,尚存争议,其优点在于提高患者器官保留比例及生活质量,避免了根治性手术的并发症,从而提高患者重返社会的能力。现有 W&W 策略的数据主要来自于小样本的队列研究和登记研究,结果较为乐观,但仍缺乏随机对照研究的证据,且较难开展此类研究。安全地开展 W&W 策略,需要构建具备外科、影像科、放疗科、内科、病理科、内镜中心等多学科协作的 MDT 团队,医患双方深入沟通治疗意愿,通过严格的治疗后评效和严密随访,确保患者安全;必要时及时进行手术。CWWD 的建立为我国开展大规模研究提供了平台,利于进一步开展回顾性及前瞻性研究。

综上,本共识通过复习国内外研究现状,并结合我国多个中心开展 W&W 策略的具体经验,提出了 W&W 策略实施中的关键问题和治疗原则,为我国开展 W&W 策略提供参考。

#### 编审小组成员(按姓氏拼音首字母排序)

卜建红(中华胃肠外科杂志)、蔡勇(北京大学肿瘤医院)、陈功(中山大学肿瘤医院)、池畔(福建医科大学附属协和医院)、邓海军(南方医科大学南方医院)、丁培荣(中山大学肿瘤医院)、杜晓辉(解放军总医院)、高春芳(济南军区第 150 中心医院)、高远红(中山大学肿瘤医院)、韩加刚(首都医科大学附属朝阳医院)、黄忠诚(湖南省人民医院)、金晶(中国医学科学院肿瘤医院)、鞠海星(浙江省肿瘤医院)、康亮(中山大学附属第六医院)、唐源(中国医学科学院肿瘤医院)、李军(浙江大学附属第二医院)、李士杰(北京大学肿瘤医院)、李心翔(复旦大学附属肿瘤医院)、李勇(广东省人民医院)、李永恒(北京大学肿瘤医院)、李忠武(北京大学肿瘤医院)、林国乐(北京协和医院)、刘革(大连医科大学附属第一医院)、刘骞(中国医学科学院肿瘤医院)、卢云(青岛大学附属医院)、苏向前(北京大学肿瘤医院)、孙应实(北京大学肿瘤医院)、申占龙(北京大学人民医院)、王贵英(河北医科大学附属第三医院)、王屹(北京大学人民医院)、王权(吉林大学第一医院)、王杉(北京大学人民医院)、王维虎(北京大学肿瘤医院)、王锡山(中国医学科学院肿瘤医院)、王亚楠(南方医科大学南方医院)、王振军(首都医科大学附属朝阳医院)、王自强(四川大学华西医院)、武爱文(北京大学肿瘤医院)、吴德庆(广东省人民医院)、肖毅(北京协和医院)、于滨(河北医科大学第四医院)、姚宏伟(首都医科大学附属北京友谊医院)、燕锦(四川省人民医院)、燕速(青海大学附属医院)、杨盈赤(首都医科大学附属友谊医院)、叶颖江(北京大学人民医院)、张宏(中国医科大学附属盛京医院)、张卫(海军军医大学附属长海医院)、张晓燕(北京大学肿瘤医院)、张忠涛(首都医科大学附属北京友谊医院)、章真(复旦大学附属肿瘤医院)

执笔:赵一鸣、陈楠、王林、武爱文(北京大学肿瘤医院)

#### 参 考 文 献

- [1] van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 575-582. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
- [2] Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7):679-687. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70187-0.
- [3] 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.
- [4] Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(8):1020-1028. DOI:10.1002/bjs.6126.
- [5] Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2005, 242(2):212-223. DOI:10.1097/01.sla.0000171299.43954.ce.
- [6] Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study[J]. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57(5):585-591. DOI:10.1097/DCR.000000000000116.
- [7] 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.
- [8] Tulchinsky H, Rabau M, Shacham - Shemueli 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.
- [9] 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.
- [10] 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, 5(4): e185896. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [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 (IWWD): an international multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537-2545. DOI:10.1016/

- S0140-6736(18)31078-X.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 张术, 魏嘉旺, 肖巍巍, 等. 直肠癌新辅助化疗后 cCR 患者不同治疗方法随访观察 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(4): 374-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.04.008
- [15] 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.
- [16] Sammour T, Price BA, Krause KJ, et al. Nonoperative management or 'Watch and Wait' for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a critical appraisal [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(7): 1904-1915. DOI: 10.1245/s10434-017-5841-3.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Turet E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 Suppl 4: iv263. DOI: 10.1093/annonc/mdy161.
- [20] Colorectal Cancer Working Group. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version) [J]. *Chinese J Cancer Research*, 2019, 31(1): 117-134. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.07.
- [21] Merkel S, Mansmann U, Siassi M, et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2001, 16(5): 298-304. DOI: 10.1007/s003840100309.
- [22] Jayanand SB, Seshadri RA, Tapkire R. Signet ring cell histology and non-circumferential tumors predict pathological complete response following neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(1): 23-27. DOI: 10.1007/s00384-010-1082-7.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Watch and Wait? - Elevated pretreatment CEA is associated with decreased pathological complete response in rectal cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(1): 43-52. DOI: 10.1007/s11605-015-2987-9.
- [26] Perez RO, Habr-Gama A, Pereira GV, et al. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? [J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(6): 714-720. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02761.x.
- [27] Duldulao MP, Lee W, Streja L, et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(2): 142-149. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827541e2.
- [28] Glynn-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, et al. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(1): 10-20. DOI: 10.1007/s10350-007-9080-8.
- [29] Smith FM, Chang KH, Sheahan K, et al. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(7): 993-1001. DOI: 10.1002/bjs.8700.
- [30] Bhoday J, Smith F, Siddiqui MR, et al. Magnetic resonance tumor regression grade and residual mucosal abnormality as predictors for pathological complete response in rectal cancer postneoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(10): 925-933. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000667.
- [31] Du C, Zhao J, Xue W, et al. Prognostic value of microsatellite instability in sporadic locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy [J]. *Histopathology*, 2013, 62(5): 723-730. DOI: 10.1111/his.12069.
- [32] 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.
- [33] Ortega CD, Perez RO. Role of magnetic resonance imaging in organ-preserving strategies for the management of patients with rectal cancer [J]. *Insights Imaging*, 2019, 10(1): 59. DOI: 10.1186/s13244-019-0742-6.

- [34] Habr - Gama A, Gama - Rodrigues J, São JGP, 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.
- [35] Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Cerceke 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.
- [41] 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.
- [42] Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, et al. Short - course radiotherapy followed by neo - adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer - - the RAPIDO trial [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:279. DOI:10.1186/1471-2407-13-279.
- [43] 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.
- [44] 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 - 307e313. DOI:10.1016/j.clcc.2018.01.006.
- [45] Appelt AL, Pløen J, Harling H, et al. High - dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (8) :919-927. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
- [46] Frin AC, Evesque L, Gal J, et al. Organ or sphincter preservation for rectal cancer. The role of contact X - ray brachytherapy in a monocentric series of 112 patients [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 72:124-136. DOI:10.1016/j.ejca.2016.11.007.
- [47] Al-Sukhni E, Attwood K, Mattson DM, et al. Predictors of pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4) :1177-1186. DOI:10.1245/s10434-015-5017-y.
- [48] Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Vailati BB, et al. Organ preservation in cT2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy [J]. *Ann Surg*, 2019, 269(1) :102-107. DOI:10.1097/SLA.0000000000002447.
- [49] Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta - analysis of published studies [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(3) :458-464. DOI:10.1097/SLA.000000000000368.
- [50] Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(7) :933-939. DOI:10.1002/bjs.9112.
- [51] Schroeder C, Gani C, Lamprecht U, et al. Pathological complete response and sphincter - sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone [J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(8) :707-714. DOI:10.3109/02656736.2012.722263.

(收稿日期:2019-11-15)

(本文编辑:卜建红)

#### 本文引用格式

中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组,中国医师协会外科医师分会,中国医师协会肛肠医师分会,等.直肠癌新辅助治疗后等待观察策略专家共识(2020版)[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(1):1-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.001.