·述评·

从肿瘤外科沿革看主动性直肠癌等待观察策略研究的必要性

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　恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室　胃肠肿瘤中心三病区　100142
Email:wuaw@sina.com

【摘要】 实体瘤的综合治疗业已成为成熟的治疗模式。在此模式下,诸多肿瘤如乳腺癌、肛管鳞癌、直肠胃肠间质瘤、直肠癌等都在经历手术范围缩小、器官保留需求增加的演变过程。直肠癌新辅助放化疗(nCRT)后等待观察(W&W)是近年关注的热点话题。现有资料显示,对临床完全缓解(cCR)或预期有可能达到病理学完全缓解(pCR)的患者,采用W&W的策略多可获得与手术相近的肿瘤学结局,但生活质量显著改善。从肿瘤外科沿革的历程看,对直肠癌nCRT后W&W策略的获益人群筛选、方法改进、评估优化、风险防控等需要深入研究。鼓励医患共同决策、充分沟通及知情同意、谨慎开展临床研究及实践、积累高级别循证医学证据等,对推动此项工作至关重要。"主动性等待观察"理念的提出将有助于研究推进,亦须警惕实施过程中面临的挑战和风险。

【关键词】 直肠肿瘤; 肿瘤外科; 沿革; 主动性"等待观察"策略; 非手术治疗
DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00076

Necessity of studies on intentional watch and wait strategy in rectal cancer from the perspective of history of surgical oncology

Wu Aiwen
Department of Gastrointestinal Cancer, Unit Ⅲ, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Bejing 100142, China
Email: wuaw@sina.com

【Abstract】 The comprehensive treatment of solid tumor has become a mature treatment model. Under this model, many tumors, such as breast cancer, anal squamous cell carcinoma, rectal gastrointestinal stromal tumor and rectal cancer, are undergoing the evolutionary process of reducing the extent of surgery and witnessing an increasing demand for organ preservation. Watch and wait (W&W) after neoadjuvant chemoradiation therapy (nCRT) for rectal cancer is a hot topic in recent years. Available data suggest that patients with clinical or expected pathologic complete remission who adopt a W&W strategy are more likely to achieve an outcome similar to surgery, but with a significant improvement in quality of life. From the perspective of the evolution of surgical oncology, it is necessary to conduct further researches on patient screening, strategy improvement, evaluation optimization, and risk control during implementation. Encouraging doctor-patient shared decision-making, adequate patient communication and informed consent, careful design and practice of clinical research, and accumulation of high-level evidence are crucial to this effort. The concept of "intentional W&W" will help to promote the researches, and we should also be alert to the challenges and risks in the implementation process.

【Key words】 Rectal neoplasms; Surgical oncology; Evolution; Intentional watch and wait strategy; Non-operative management
DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00076

整体而言,恶性实体肿瘤的治疗策略已经从单纯外科为主的治疗进入了综合治疗时代。外科手术切除,根本性质是局部治疗,在肿瘤外科的发展历程中外科治疗的界限一直在动态地演变。如何能够平衡生存获益、手术创伤和并发症、器官功能保留以及远期生活质量,是需要各学科结合自身优势综合决策的,外科医生在此过程中应发挥积极而关键的作用。作为外科医生,应当意识到外科地位的相对减弱和治疗目标的变化,顺应推动治疗模式的变化,为患者谋求最大的福利。

一、肿瘤外科的器官保留历史

乳腺癌治疗理念的变革，造就乳腺癌是实体肿瘤器官保留理念中的经典范例。从20世纪初的乳腺癌Halsted根治术，到40~50年代范围更大的扩大根治术（包含内乳淋巴结清扫及锁骨上区淋巴结清扫）；20世纪70年代在出现了化疗和内分泌治疗后，手术逐步演变为保留胸大肌的改良根治术；20世纪80年代更有了穿刺活检加前哨淋巴结活检并保留乳房手术+/-全乳放疗的全新治疗模式；目前，部分患者单纯内分泌治疗亦可获得长期的疾病控制及器官保留，综合治疗的理念渗透至乳腺癌诊疗的每个阶段。如今，乳腺癌治疗领域也出现了类似直肠癌等待观察（watch and wait，W&W）策略的模式，即“Elimination of surgery”，有效的全身治疗手段，可以缩小局部治疗的范围和强度[1]。

类似的疾病是肛管鳞癌，Nigro方案可使约80%的肛管癌在放化疗后达到临床完全缓解（clinical complete response，cCR），极大地改善了患者的生活质量。使外科医生认识到，该疾病是放疗优势病种、而不是外科优势病种，由此放化疗代替手术成为首选的局部治疗手段，而手术成为放疗后复发的备用方案[2-3]。1998年，甲磺酸伊马替尼的问世将肿瘤治疗带入靶向治疗时代。甲磺酸伊马替尼治疗后，直肠的胃肠间质瘤降期显著，通过局部切除患者可获得与根治性切除近似的生存率。有效的靶向治疗，缩小了外科局部治疗的范围，并促进了器官功能的保留[4]。

早在1914年就报道过，直肠癌经过镭放疗后发生完全缓解。近10年来，直肠癌W&W的证据日益增加。2018年，对于W&W疗法可否部分替代手术已经引起广泛的关注。部分学者提出了一种设想，即低位直肠癌放化疗后W&W，能否复制肛管鳞癌的模式[5-8]？笔者认为，这种构想有其前瞻性。总体而言，符合未来的发展趋势，尤其在综合治疗逐步精细化、疗效逐步提高的前提下尤为如此。

肿瘤外科的器官功能保留，通常在以下几种情况下考虑：(1)肿瘤预后很好，较长的生存期使患者天然具有提高生活质量的诉求；(2)外科涉及部位对患者生活质量和心理影响较大：如直肠、贲门、乳腺、性器官或肢体等；(3)综合治疗手段丰富，可提供多种有效的药物和疗法的选择；(4)对肿瘤残留情况有较为客观的评价；(5)现有外科模式中可预见器官保留的可能性。此外，对于一些预后极差、生存期有限的肿瘤，外科治疗效果不佳而创伤巨大，则外科技术本身因成为禁忌而客观地保留了器官功能。

二、转换视角而个体化定位治疗目标

绝大部分外科医师对术前放化疗的应用，仍以降低局部复发率为目的，以确定性手术切除（definitive surgery）为终点（无论是经括约肌间切除术还是经肛全直肠系膜切除术等各种新手段），这是传统观点及研究的延续，也是外科医生作为手术操作者的天然局限性[9]。对于低位偏早期的直肠癌，如核磁提示的T_2~T_3aN_0期肿瘤，绝大多数外科医生不会考虑做术前放化疗，因为这部分患者预后很好，低位保肛手段也日益丰富。然后，即使是流畅的全直肠系膜切除（total mesorectal excision，TME）也很难确保低位直肠系膜的完整，并注定要造成直肠器官和反射弧的损失，且伴随相当比例人群的前切除综合征[10]。常见的观点，例如“对早期、低危直肠癌术前放化疗是过度治疗”实际上是“手术是比放化疗更有效的局部治疗”，或“手术是早期、低危直肠癌的最佳治疗”这类观点的惯性延伸。

在综合治疗的语境下，我们需要将不同局部治疗手段的得与失进行比较、权衡和思考。如果T_2N_0直肠癌新辅助放化疗（neoadjuvant chemoradiation therapy，nCRT）后初始cCR率可达86%，手术相比W&W，是否属于过度治疗？对于腹会阴联合切除术后达到病理学完全缓解（pathological complete response，pCR）的患者，腹会阴联合切除术是否属于过度治疗？更进一步，对于保留括约肌的根治术后pCR（yield-pCR，ypCR）患者，手术或可称作过度治疗或缺憾？思考了上述这些问题，我们才能够正视局部治疗的内在竞争和合理选择。

在综合治疗手段和观念逐渐进步的今天，W&W模式也使外科医生从一线外科技能的实施者，向多学科诊疗（multi-disciplinary treatment，MDT）决策中枢转变。只有放弃单一学科的短期利益，才能是患者获得最适宜的整体治疗方案，并最终从器官保留中获益。依据不同的肿瘤分期和分型，调整治疗目标，兼顾肿瘤学和功能学结局，逐步将个体化治疗策略落地。

三、从循证医学发展看直肠癌个体化治疗及医患共同决策

循证医学强调证据在制定临床决策中的重要性，医生的治疗决策要基于已经发表的最佳证据。通过系统综述或指南指导临床实践，在一定程度上

避免了传统医学中单纯以个人经验来形成治疗决策时可能产生的认知偏倚和谬误。但该阶段对于证据的质量评价较为单一,过分强调随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)和系统综述,使得很多人误以为循证医学就等同于RCT或系统综述。其实,证据不是循证医学本身,而是循证医学的工具,作为"金标准"的RCT也不是"完美的标准"。我们会拷问:实际的效应大小如何、研究的背后是否有利益方的介入、外推性如何等,如果不考虑这些问题,则会陷入另一个极端,造成医疗资源的浪费,导致良好预期之外的过度诊疗。因此,要作出最佳的临床决策,证据是重要的,但又是不够的。

新世纪已走过近20载,这20年恰是循证医学发展的第2阶段,循证医学的内涵突破了既往的单一证据评价模式,优化为"推荐意见的评估、制定与评价(The Grading of GRADE),该评价体系更为全面,不仅要考虑证据质量,还需考虑证据的可应用性和诊疗的客观资源,并纳入了患者的价值观和意愿。该阶段的循证医学强调医生在制定决策时,要结合证据和患者意愿,形成共同决策(shared decision making),而不是被证据和指南绑架。

我们目前所关注的个体化治疗,是以"人类个体之间的差异是客观存在的"、且"某些特征上的差异会影响治疗措施产生治疗效应"为基础的。人类的个体间差异不言而喻,某些差异对结局影响不大,而某些差异可能会导致相同的治疗措施产生的治疗效应相去甚远,但这些差异很多尚未被观察者完全认知。个体化治疗强调的是,既要尊重共性、又要考虑个性。当行至分叉路口面向前方时,一条轨道上有众多个体、而另一条轨道上只有少数个体时,车轮驶往何处?答案是:将人群疏散,使个体接受目前技术能达到的细分类,给出基于最佳证据、客观资源、患者主观意愿和价值观的最优治疗决策,这就形成了循证医学和个体化治疗的统一。

特别需要注意的是,要尤其关注患者的权利及其决策能力。从法律上讲,患者对治疗选择享有知情、选择乃至决定权。在直肠癌nCRT中,我们需要从被动反馈一个ypCR的病理结果,逐步过渡到主动实施nCRT后的全面评估、主动告知W&W的知情同意流程。我们需要了解患者自身的诉求,而不是一厢情愿地认为手术对患者是唯一的、最优的选择。有研究显示,有50%~60%的直肠癌患者对W&W、25%的再生率和高频次复查都持肯定态度,患者对于避免永久性造口的诉求要高于治愈肿瘤的诉求[11-12]。而这些诉求似乎都被低估了。医患共同决策中患者的比重显然需要有更大的提高和体现。

四、等待观察策略:我们需要哪些数据、概念和研究

直肠癌nCRT后的W&W仍然存在"理想丰满、现实骨感"的局面。审慎、客观地面对及对其进行研究是必要的。回顾性地看W&W疗法的肿瘤学数据和肿瘤学安全性,cCR后W&W病例的局部再生率(25%)、观察期远处转移率(8%)和较高的补救性手术成功率(85%~88%)在多个中心都得到了验证[6,13-15]。我们需要逐步明晰W&W实施中特有的一些概念,例如局部再生和根治切除后复发的本质区别,这将对患者理解W&W疗法和医生继续教育产生重要的影响。但我们仍然需要获得不同风险人群亚组,包括各种影响因素如年龄、临床亚分期、分子特征和放疗敏感性、治疗强度的关系等,对最终治疗后预期的cCR率有相对明确的判断,这样才能对患者进行客观的知情同意。需要关注的是,器官保留是和W&W时常被一并提到的治疗方案。然而,我们应了解放化疗后局部切除的结果及其风险,尤其是补救性TME并发症显著升高、或功能保留未达到预期效果的概率[16-18]。未来对于胃肠外科或结直肠肿瘤中心,ypCR率是作为nCRT成功的象征,还是无效的局部切除率,甚至是不良事件,这也是我们需要及早思考的[19]。

直肠癌的W&W策略,目前尚缺乏RCT的证据。究其原因,中低位直肠癌患者在接受nCRT达到cCR后,患者非手术治疗的欲望普遍强烈[20-21]。大部分都难以接受随机入组。研究中常见的将cCR后W&W患者和ypCR患者进行生存比较,这在临床实践早期是可以理解的,但这种对照设计实际存在严重偏倚[22]。Nigro等[2]1974年对肛管癌实施放化疗的重大创新也并不是来自随机对照研究。现阶段W&W策略实施的证据等级多来自队列研究(非随机化/后随机化的两组对比),但是随着研究的推进、患者教育的加强、医生观念的转变,随机对照研究的设计是否可以实施呢?目前尚不得而知。

相比于肛管鳞癌,直肠癌的研究有几个技术细节仍需探讨。首先,鳞癌放化疗敏感,cCR率很高,而目前直肠腺癌放化疗后的cCR率与之比较尚有差距。其次,肛管鳞癌的手术方式基本只有腹会阴联合切除手术,客观上讲,医生、研究者和患者不管

在临床决策还是RCT研究设计方面都有较好的导向效果;而直肠癌则治疗手段多样,经括约肌间切除术、经肛全直肠系膜切除术、局部切除、拖出式直肠切除术(Bacon手术)等多种"保肛"术式,使临床决策和研究设计更具复杂性,难以有均一的人群与W&W进行比较。再次,外科医生对直肠癌术前放疗人群的选择仍倾向于局部进展期、瘤负荷较大或高危的肿瘤;而预期cCR率更高的低危、较早期直肠癌,在初诊时即被医生推荐直接手术;因此,该组放疗优势人群没有机会获得cCR率和W&W疗法方面的数据[23]。因此,如期望直肠癌达到肛管鳞癌的放化疗后效果,务必要风险分层,筛选优势人群,给予有效的nCRT手段并实践W&W策略,才能获得较为充足的cCR病例和随访数据。

五、结语

直肠癌nCRT后的W&W从偶发到较为常见,反映了直肠癌综合治疗的不断进步、患者参与意识的提高以及医生不断增强的对患者生活质量的关注度,这从肿瘤外科的发展来看,是符合未来的发展趋势的。我们提出了"主动性等待观察"的理念,一定程度跳出了外科医生从nCRT后偶尔发现cCR/ypCR这种模式的窠臼,变被动为主动,但也会面临来自医方和患者的挑战和风险,也迎来新的机遇。笔者认为,直肠癌W&W策略对患者和医生以及行业发展均有重要意义。但受益的人群是谁?受益人群的规模如何?受益效应的大小如何?W&W如何拓展、如何研究、如何规避风险?这是直肠癌W&W策略实施的依据所在,更是循证医学和个体化治疗在直肠癌诊疗领域施展拳脚的着力点。其前瞻性研究结果显示,约有50%的患者可接受W&W或保留器官,本期也有所报道,显然很有吸引力。在此基础上,更为谨慎的研究设计、深入细致的患者沟通、及时的结果回馈,是推动研究、造福患者的前提。

参 考 文 献

[1] van la Parra, RF, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials[J]. Breast Cancer Res, 2016,18(1):28. DOI: 10.1186/s13058-016-0684-6.

[2] Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine BJr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report 1974[J]. Dis Colon Rectum,1993,36(7):709-711. DOI: 10.1007/bf02586980.

[3] Bartelink, H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(5): 2040-2049. DOI:10.1200/jco.1997.15.5.2040.

[4] Cavnar MJ, Wang L, Balachandran VP, et al. Rectal gstrointestinal stromal tumor (GIST) in the era of imatinib: organ preservation and improved oncologic outcome [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(13): 3972-3980. DOI: 10.1245/s10434-017-6087-9.

[5] Symonds CJ. Cancer of rectum; excision after application of radium[J]. Proc R Soc Med, 1914,7(Clin Sect):152.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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.

[9] Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, et al. Response to comment on organ preservation for cT2N0 distal rectal cancer-are there any better surgical alternatives without chemoradiation?[J]. Ann Surg, 2019, 270(6): e119-e120. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003354.

[10] 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.

[11] Wrenn SM, Cepeda-Benito A, Ramos-Valadez DI, et al. Patient perceptions and quality of life after colon and rectal surgery: what do patients really want?[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(8): 971-978. DOI:10.1097/DCR.0000000000001078.

[12] Gani C, Gani N, Zschaeck S, et al. Organ preservation in rectal cancer: the patients' perspective[J]. Front Oncol, 2019,9:318. DOI:10.3389/fonc.2019.00318.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Chang GJ. Simulating watch and wait for rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58(2): 155-156. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000280.

[21] 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.

[22] Dossa F, Moore SE, Baxter NN. Looking forward, not backward, on watch and wait for rectal cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, In press. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1867.

[23] 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.

(收稿日期:2010-01-06)
(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

武爱文.从肿瘤外科沿革看直肠癌等待观察策略研究的必要性[J].中华胃肠外科杂志, 2020, 23(3): 225-229. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00076.

·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

阿酶素→阿霉素
阿斯匹林→阿司匹林
疤痕→瘢痕
胞浆→细胞质
报导→报道
病源体→病原体
侧枝→侧支
成份→成分
大肠→结直肠
发烧→发热
返流性食管炎→反流性食管炎
份量→分量
浮肿→水肿
幅射→辐射
腹泄→腹泻
肝昏迷→肝性脑病
肛皮线→齿状线
海棉→海绵
合并症→并发症
何杰金病→霍奇金病
横隔→横膈
化验检查→实验室检查
环胞素→环孢素
机理→机制
机率→概率
机能→功能
肌肝→肌酐
基因片断→基因片段
记数法→计数法
甲氨喋呤→甲氨蝶呤
节段性肠炎→局限性肠炎
禁忌症→禁忌证
抗菌素→抗生素
克隆氏病→克罗恩病
淋巴腺→淋巴结
瘘道→瘘管
录象→录像
尿生殖隔→尿生殖膈
排便→排粪
盆隔→盆膈
剖腹产→剖宫产
其它→其他
牵联→牵连
石腊→石蜡
食道→食管
适应症→适应证
水份→水分
丝裂酶素→丝裂霉素
松驰→松弛
探察→探查
提肛肌→肛提肌
体重→体质量
同位素→核素
图象→图像
胃食管返流→胃食管反流
血色素→血红蛋白
血象→血常规
血液动力学→血流动力学
炎症性肠病→炎性肠病
已往→以往
轶和检验→秩和检验
应急性溃疡→应激性溃疡
影象→影像
瘀血→淤血
愈合期→恢复期
愈后→预后
粘膜→黏膜
粘液→黏液
直肠阴道膈→直肠阴道隔
指证→指征
质膜→细胞膜
转酞酶→转肽酶
姿式→姿势
综合症→综合征
纵膈→纵隔
H-E染色→苏木精-伊红染色