

直肠癌患者新辅助治疗后临床完全缓解或近临床完全缓解行等待观察策略的远期预后:一项来自中国等待观察数据协作组的多中心登记研究

赵一鸣¹ 王维虎² 张卫³ 王林¹ 李帅² 王靖雯⁴ 廖乐恩⁵ 于冠宇³ 孙振⁶ 屈艳丽⁷ 巩阳⁸ 卢云⁹ 武涛¹⁰ 李云峰¹⁰ 王权⁸ 赵国华⁷ 肖毅⁶ 丁培荣⁵ 章真⁴ 武爱文^{1,11}

¹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,北京 100142;²北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所放射治疗科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142;³海军军医大学附属长海医院肛肠外科,上海 200433;⁴复旦大学上海医学院附属肿瘤医院放射肿瘤科,复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海市放射肿瘤学重点实验室,上海 200032;⁵中山大学肿瘤防治中心结直肠外科,广州 510060;⁶中国医学科学院北京协和医学院,北京协和医院基本外科,北京 100730;⁷辽宁省肿瘤医院普通外科,沈阳 110042;⁸吉林大学第一医院胃结直肠外科,长春 130021;⁹青岛大学附属医院普外科,青岛 266555;¹⁰云南省肿瘤医院结直肠外科,昆明 650118;¹¹消化系肿瘤整合防治全国重点实验室,恶性肿瘤转化研究北京市重点实验室,北京 100142

赵一鸣、王维虎和张卫对本文有同等贡献

通信作者:武爱文,Email:wuaw@sina.com;丁培荣,Email:dingpr@sysucc.org.cn;章真,Email:zhen_zhang@fudan.edu.cn

【摘要】 目的 报告中国直肠癌患者新辅助治疗后等待观察后的远期结局。方法 基于真实世界的多中心横断面研究。纳入新辅助治疗后评价为临床完全缓解(cCR)或近cCR(near-cCR)进行等待观察的直肠癌患者以及少数新辅助治疗后疗效较好、以活检为目的行局部切除确认ypCR的患者,随访时间需 ≥ 2 年;剔除基线时伴有远处转移或带瘤生存自行等待观察的患者。根据以上标准,回顾性收集中国等待观察数据协作组(CWWD)中的数据信息,包括基本信息、新辅助治疗类型、治疗前影像学检查结果、新辅助治疗后疗效评价、补救措施及治疗结局等,分析本组患者新辅助治疗后等待观察后的远期结局,并比较cCR及near-cCR两组间的差异。结果 来自8家医疗中心(北京大学肿瘤医院、复旦大学附属肿瘤医院、中山大学附属肿瘤医院、上海长海医院、北京协和医院、辽宁省肿瘤医院、吉林大学附属第一医院以及云南省肿瘤医院)共计318例接受等待观察且随访超过两年的直肠癌患者的临床资料。全组患者中男性221例(69.4%),女性107例(30.6%);中位年龄60(26~86)岁。肿瘤距离肛缘中位距离为3.4(0~10.4)cm。291例接受新辅助治疗后评效为cCR,27例评效为near-cCR。中位随访48.4(10.2~110.3)个月,5年累计总体生存率(OS)为92.4%(95%CI:86.8%~95.7%),5年累计疾病特异生存率(CSS)为96.6%(95%CI:92.2%~98.5%),5年累计器官保留

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240227-00074

收稿日期 2024-02-27 本文编辑 王静

引用本文:赵一鸣,王维虎,张卫,等.直肠癌患者新辅助治疗后临床完全缓解或近临床完全缓解行等待观察策略的远期预后:一项来自中国等待观察数据协作组的多中心登记研究[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(4):372-382. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240227-00074.



研究校正无病生存率(OP-DFS)为 86.6% (95%CI: 81.0%~90.7%), 5 年累计器官保留率(OPR)为 85.3% (95%CI: 80.3%~89.1%), 5 年局部再生率为 18.5% (95%CI: 14.9%~20.8%), 5 年远处转移率为 8.2% (95%CI: 5.4%~12.5%)。全组共 56 例发生局部再生, 82.1% (46/56) 的局部再生发生于 2 年内, 91.1% (51/56) 的局部再生发生于 3 年内, 中位再生时间为 11.7 (2.5~66.6) 个月。91.1% (51/56) 的局部再生发生于肠腔内。共 23 例患者发生远处转移, 60.9% (14/23) 远处转移发生于 2 年内, 73.9% (17/23) 发生于 3 年内, 中位远处转移时间为 21.9 (2.6~90.3) 个月。17 例发生于单个脏器, 6 例为多脏器转移; 累及脏器包括肺转移 (15 例, 65.2%)、肝转移 (6 例, 26.1%) 和骨转移 (7 例, 30.4%)。cCR 和 near-cCR 患者的 OS、CSS、OP-DFS 及远处转移率差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 但相比 cCR 患者, near-cCR 患者 5 年局部再生率较高 (41.6% 比 16.4%, $P<0.01$), 5 年 OPR 率较低 (69.2% 比 88.0%, $P<0.001$)。局部再生和远处转移拯救成功率 (行拯救性手术后转为无疾病证据状态) 分别为 82.1% (46/56) 和 13.0% (3/23)。**结论** 新辅助治疗后达到 cCR 或 near-cCR 接受等待观察的直肠癌患者具有良好的肿瘤学结局和较高的器官保留率。等待观察过程中的局部再生和远处转移具有一定规律, 局部再生拯救率较高, 开展过程中需要强调密切的随访和及时的补救。

【关键词】 直肠肿瘤; 新辅助治疗; 等待观察; 器官保留

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFF1201104); 国家自然科学基金 (82173156); 扬帆计划-重点医学专业 (ZYLX202116)

Long-term outcome of patients with rectal cancer who achieve complete or near complete clinical responses after neoadjuvant therapy: a multicenter registry study of data from the Chinese Watch and Wait Database

Zhao Yiming¹, Wang Weihu², Zhang Wei³, Wang Lin¹, Li Shuai², Wang Jingwen⁴, Liao Leen⁵, Yu Guanyu³, Sun Zhen⁶, Qu Yanli⁷, Gong Yang⁸, Lu Yun⁹, Wu Tao¹⁰, Li Yunfeng¹⁰, Wang Quan⁸, Zhao Guohua⁷, Xiao Yi⁶, Ding Peirong⁵, Zhang Zhen⁴, Wu Aiwen^{1,11}

¹Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/ Beijing), Gastrointestinal Cancer Center, Unit III, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; ²Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Radiation Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; ³Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China; ⁴Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Radiation Oncology, Shanghai 200032, China; ⁵Department of Colorectal Surgery, Sun Yat - sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; ⁶Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ⁷Department of General Surgery, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China; ⁸Department of Gastrocolorectal Surgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; ⁹Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China; ¹⁰Department of Colorectal Surgery, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, China; ¹¹State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Gastrointestinal Cancer Center, Unit III, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Zhao Yiming, Wang Weihu and Zhang Wei contributed equally to this article

Corresponding authors: Wu Aiwen, Email: wuaw@sina.com; Ding Peirong, Email: dingpr@s_yucc.org.cn; Zhang Zhen, Email: zhen_zhang@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objective To report the long-term outcomes of Chinese rectal cancer patients after adopting a Watch and Wait (W&W) strategy following neoadjuvant therapy (NAT). **Methods** This multicenter, cross-sectional study was based on real-world data. The study cohort comprised rectal cancer patients who had achieved complete or near complete clinical responses (cCRs, near-cCRs) after NAT and were thereafter managed by a W&W approach, as well as a few patients who had achieved good responses after NAT and had then undergone local excision for confirmation of pathological complete response. All participants had been followed up for ≥ 2 years. Patients with distant metastases at baseline or who opted for observation while living with the tumor were excluded. Data of eligible patients were retrospectively collected from the Chinese Wait-and-Watch

Data Collaboration Group database. These included baseline characteristics, type of NAT, pre-treatment imaging results, evaluation of post-NAT efficacy, salvage measures, and treatment outcomes. We herein report the long-term outcomes of Chinese rectal cancer patients after NAT and W&W and the differences between the cCR and near-cCR groups. **Results** Clinical data of 318 rectal cancer patients who had undergone W&W for over 2 years and been followed up were collected from eight medical centers (Peking University Cancer Hospital, Fudan University Shanghai Cancer Center, Sun Yat-sen University Cancer Center, Shanghai Changhai Hospital, Peking Union Medical College Hospital, Liaoning Cancer Hospital, the First Hospital of Jilin University, and Yunnan Cancer Hospital.) The participants comprised 221 men (69.4%) and 107 women (30.6%) of median age 60 (26–86) years. The median distance between tumor and anal verge was 3.4 (0–10.4) cm. Of these patients, 291 and 27 had achieved cCR or near-cCR, respectively, after NAT. The median duration of follow-up was 48.4 (10.2–110.3) months. The 5-year cumulative overall survival rate was 92.4% (95%CI: 86.8%–95.7%), 5-year cumulative disease-specific survival (CSS) rate 96.6% (95%CI: 92.2%–98.5%), 5-year cumulative organ-preserving disease-free survival rate 86.6% (95%CI: 81.0%–90.7%), and 5-year organ preservation rate 85.3% (95%CI: 80.3%–89.1%). The overall 5-year local recurrence and distant metastasis rates were 18.5% (95%CI: 14.9%–20.8%) and 8.2% (95%CI: 5.4%–12.5%), respectively. Most local recurrences (82.1%, 46/56) occurred within 2 years, and 91.0% (51/56) occurred within 3 years, the median time to recurrence being 11.7 (2.5–66.6) months. Most (91.1%, 51/56) local recurrences occurred within the intestinal lumen. Distant metastases developed in 23 patients; 60.9% (14/23) occurred within 2 years and 73.9% (17/23) within 3 years, the median time to distant metastasis being 21.9 (2.6–90.3) months. Common sites included lung (15/23, 65.2%), liver (6/23, 26.1%), and bone (7/23, 30.4%) The metastases involved single organs in 17 patients and multiple organs in six. There were no significant differences in overall, cumulative disease-specific, or organ-preserving disease-free survival or rate of metastases between the two groups (all $P>0.05$). The 5-year local recurrence rate was higher in the near-cCR than in the cCR group (41.6% vs. 16.4%, $P<0.01$), with a lower organ preservation rate (69.2% vs. 88.0%, $P<0.001$). The success rates of salvage after local recurrence and distant metastasis were 82.1% (46/56) and 13.0% (3/23), respectively. **Conclusion** Rectal cancer patients who achieve cCR or near-cCR after NAT and undergo W&W have favorable oncological outcomes and a high rate of organ preservation. Local recurrence and distant metastasis during W&W follow certain patterns, with a relatively high salvage rate for local recurrence. Our findings highlight the importance of close follow-up and timely intervention during the W&W process.

【Key words】 Rectal neoplasms; Neoadjuvant therapy; Watch and wait strategy; Organ preservation

Fund programs: National Key Research and Development Program (2021YFF1201104); National Natural Science Foundation of China (82173156); Yangfan Plan-Key Medical Specialties (ZYLX202116)

近几十年来,直肠癌的新辅助治疗结合全直肠系膜切除术的综合治疗模式显著改善了直肠癌患者的预后^[1-3]。然而,在接受全直肠系膜切除术的患者中,发现有15%~20%的患者在新辅助治疗后呈现病理完全缓解(yield pathological complete response, ypCR)^[4-5]。这部分患者的直肠已被永久性切除,即便是保留括约肌的手术,仍存在临时性或永久性造口的风险,以及泌尿系和直肠功能受损的可能,对患者的生活质量产生负面影响^[6-9]。

自巴西 Habr-Gama 教授团队首次提出对于临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的患者可以尝试免除手术,采取等待观察策略以来,国内外越来越多的循证医学证据表明,cCR 患者行等

待观察的远期预后极佳,与 ypCR 患者群体相当^[10-13]。国际等待观察联盟数据库(International Watch and Wait Database, IWWD)进行的大型多中心登记研究显示,cCR 患者的预后良好,5年总生存率(overall survival, OS)和5年疾病特异生存率(cancer-specific survival, CSS)分别达到85%和94%^[14]。随着越来越多的安全性证据的支持,等待观察策略在近十年来逐步被广泛接受和认可^[15-16]。

2020年发布的《直肠癌新辅助治疗后等待观察策略专家共识(2020版)》,是中国第一版等待观察专家共识;并在同年建立了中国等待观察数据协作组(Chinese Watch and Wait Database, CWWD)^[17]。本研究为CWWD首次公布数据,总结CWWD中来自8家医疗中心具有远期随访结果的等待观察病例,对

远期肿瘤学结局进行了分析,为等待观察策略提供来自中国的循证医学证据。

资料与方法

一、研究对象

本研究为基于真实世界的多中心横断面研究。

纳入标准:新辅助治疗后评价为 cCR 或近 cCR (near-cCR) 进行等待观察的直肠癌患者。少数新辅助治疗后疗效较好、以活检为目的行局部切除确诊 ypCR 的患者也纳入研究,随访时间需 ≥ 2 年。cCR 定义为在新辅助治疗后原发灶复评时没有残留肿瘤迹象的患者。near-cCR 定义为肿瘤对放化疗有较好的反应,呈现瘢痕化为主的临床改变,病理活检阴性,但形态学和影像学尚未达到 cCR 诊断标准。

排除标准:剔除基线时伴有远处转移或带瘤生存自行等待观察的患者。

根据以上标准,回顾性收集 2011 年 3 月至 2023 年 11 月期间 CWWD 中的数据信息,包括基本信息、新辅助治疗类型、治疗前影像学检查结果、新辅助治疗后疗效评价、随访和补救措施及结局。客观记录各中心新辅助治疗的指征、等待观察决策主要因素、评效结果及随访情况,评效时间在新辅助放化疗结束后 6~16 周进行,包括直肠指检、内镜检查、影像学检查,部分中心将癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 也作为评效手段。

二、重要结局指标

5 年累计器官保留研究校正无病生存率 (organ preservation adapted disease free survival, OP-DFS): 简称 5 年 OP-DFS, 定义为由新辅助治疗开始, 5 年内未发生死亡、不可挽救的局部再生、根治性切除后局部复发或任何形式的远处转移的患者比例。可行拯救性根治切除的肿瘤局部再生, 不视为阳性事件。局部再生后拒绝手术或 R_2 切除视为阳性事件。

5 年累计 OS: 简称 5 年 OS, 定义为由新辅助治疗开始, 5 年内未发生任何原因相关死亡事件的患者比例。

5 年累计 CSS: 简称 5 年 CSS, 定义为由新辅助治疗开始, 5 年内未发生直肠癌相关死亡事件的患者比例。

5 年累计器官保留率 (organ preservation rate, OPR): 简称 5 年 OPR, 定义为由新辅助治疗开始,

5 年内仅接受非手术治疗或器官保留手术 (局部切除) 的患者比例; 局部再生后拒绝手术视为阳性事件。

5 年累计局部再生率: 简称 5 年局部再生率, 定义为由新辅助治疗开始, 5 年内发生局部再生事件的患者比例。

5 年累计远处转移率: 简称 5 年远处转移率, 定义为由新辅助治疗开始, 5 年内发生远处转移事件的患者比例。

三、质量控制方法

为确保各中心研究人员具备足够专业知识, 对于全部数据字段的内涵及录入注意事项进行培训。制定了清晰的数据管理流程, 明确了责任人, 确保各中心在数据处理过程中的协调合作, 建立良好沟通机制, 及时解决数据清洗过程中的问题。建立有效的监督机制, 定期对数据质量进行检查和评估, 确保数据的准确性及完整性。

四、统计学方法

SPSS 软件 (Ver 26.0 for MacOS, IBM, Inc., Armonk, NY, USA) 进行数据统计分析。不服从正态分布的计量资料用 M (范围) 表示, 计数资料用例 (%) 表示。5 年 OP-DFS、5 年 OS、5 年 CSS、5 年 OPR、5 年局部再生率、5 年远处转移率均使用 Kaplan-Meier 法进行估计, 用百分比 (95%CI) 表示。组间比较估计采用 Log-rank 检验法计算并比较, 双侧 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

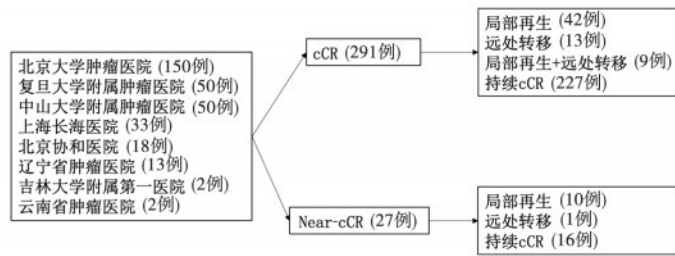
结果

一、患者基线信息

纳入 CWWD 数据库中 8 家医疗单位 (北京大学肿瘤医院、复旦大学附属肿瘤医院、中山大学附属肿瘤医院、上海长海医院、北京协和医院、辽宁省肿瘤医院、吉林大学附属第一医院、以及云南省肿瘤医院)、共计 318 例接受等待观察治疗且随访超过 2 年的直肠癌患者的临床资料。全组中位年龄 60 (26~86) 岁, 肿瘤距离肛缘中位距离为 3.4 (0~10.4) cm。研究纳入人群及结局信息见图 1。基线信息见表 1。

二、评效及长期随访结果

1. 生存情况: 本组患者中位随访时间 48.4 (10.2~110.3) 个月, 末次随访时间为 2023 年 12 月, 死亡 17 例, 其中直肠癌相关死亡 8 例, 其余 9 例为非直肠癌原因死亡。本组 5 年 OS 为 92.4% (95%CI: 86.8%~95.7%), 5 年 CSS 为 96.6% (95%CI:



注:cCR为临床完全缓解;near-cCR为近临床完全缓解

图1 本研究纳入病例及结局

表1 本研究318例等待观察直肠癌患者基线资料

临床资料	例数(%)
性别	
男	211(69.4)
女	107(33.6)
年龄(岁)	
>65	112(35.2)
65~50	130(40.9)
<50	76(23.9)
肿瘤下缘与肛缘距离(cm)	
<4	179(56.3)
≥4	139(43.7)
临床T分期	
T1	7(2.2)
T2	86(27.0)
T3	209(65.7)
T4	16(5.0)
临床N分期	
N0	91(28.6)
N+	227(71.4)
血清癌胚抗原水平(μg/L)	
<5	234(73.6)
≥5	48(15.1)
未查	36(11.3)
新辅助治疗方案	
同步放化疗	131(41.2)
全程新辅助治疗*	174(54.7)
免疫治疗	5(1.6)
单纯化疗	4(1.3)
免疫治疗+放化疗	4(1.3)
临床完全缓解类型	
临床完全缓解	291(91.5)
近临床完全缓解	27(8.5)

注:*本文中全程新辅助治疗指诱导化疗+同步放化疗、同步放化疗+巩固化疗或诱导+同步放化疗+巩固化疗

92.2%~98.5%), 5年OP-DFS为86.6%(95%CI: 81.0%~90.7%), 5年OPR为85.3%(95%CI: 80.3%~

89.1%), 见图2A~2D。

2. 局部再生情况: 全组共56例发生局部再生, 2年局部再生率为14.9%(95%CI: 11.4%~19.3%)、5年局部再生率为18.5%(95%CI: 14.9%~20.8%), 见图2E。82.1%(46/56)的局部再生发生于2年内, 91.1%(51/56)的局部再生发生于3年内, 中位再生时间为11.7(2.5~66.6)个月。91.1%(51/56)的局部再生发生于肠腔内, 7.1%(4/56)同时发生于肠腔及系膜内, 1.8%(1/56)仅发生于系膜内。10例超过2年局部再生者中, 3例为系膜内再生。局部再生后拯救成功率(行拯救性手术后转为无疾病证据状态)为82.1%(46/56)。

3. 远处转移率情况: 共23例患者发生远处转移, 2年远处转移率为4.4%(95%CI: 2.6%~7.4%)、5年远处转移率为8.2%(95%CI: 5.4%~12.5%), 见图2F。60.9%(14/23)远处转移发生于2年内, 73.9%(17/23)发生于3年内, 中位远处转移时间为21.9(2.6~90.3)个月。17例发生于单个脏器, 6例为多脏器转移。累及脏器包括肺转移(15例, 65.2%)、肝转移(6例, 26.1%)和骨转移(7例, 30.4%)。不同类型远处转移的诊断时间见图4。其中5/6肝转移病例发生于2年内, 而肺转移和骨转移在随访1~5年期间均有出现。出现局部再生的患者中, 16.1%(9/56)同时或后续出现远处转移, 未出现局部再生的患者中, 5.7%(15/262)同时或后续出现远处转移。远处转移后拯救成功率(行拯救性手术后转为无疾病证据状态)为13.0%(3/23)。

4. near-cCR与cCR患者肿瘤学结局的比较: 两组OS、CSS、OP-DFS及远处转移率差异均未见统计学意义(均 $P>0.05$); 但相比cCR组, near-cCR组患者5年局部再生率较高(41.6%比16.4%, $P<0.01$), 5年OPR率较低(69.2%比88.0%, $P<0.001$), 见图4。

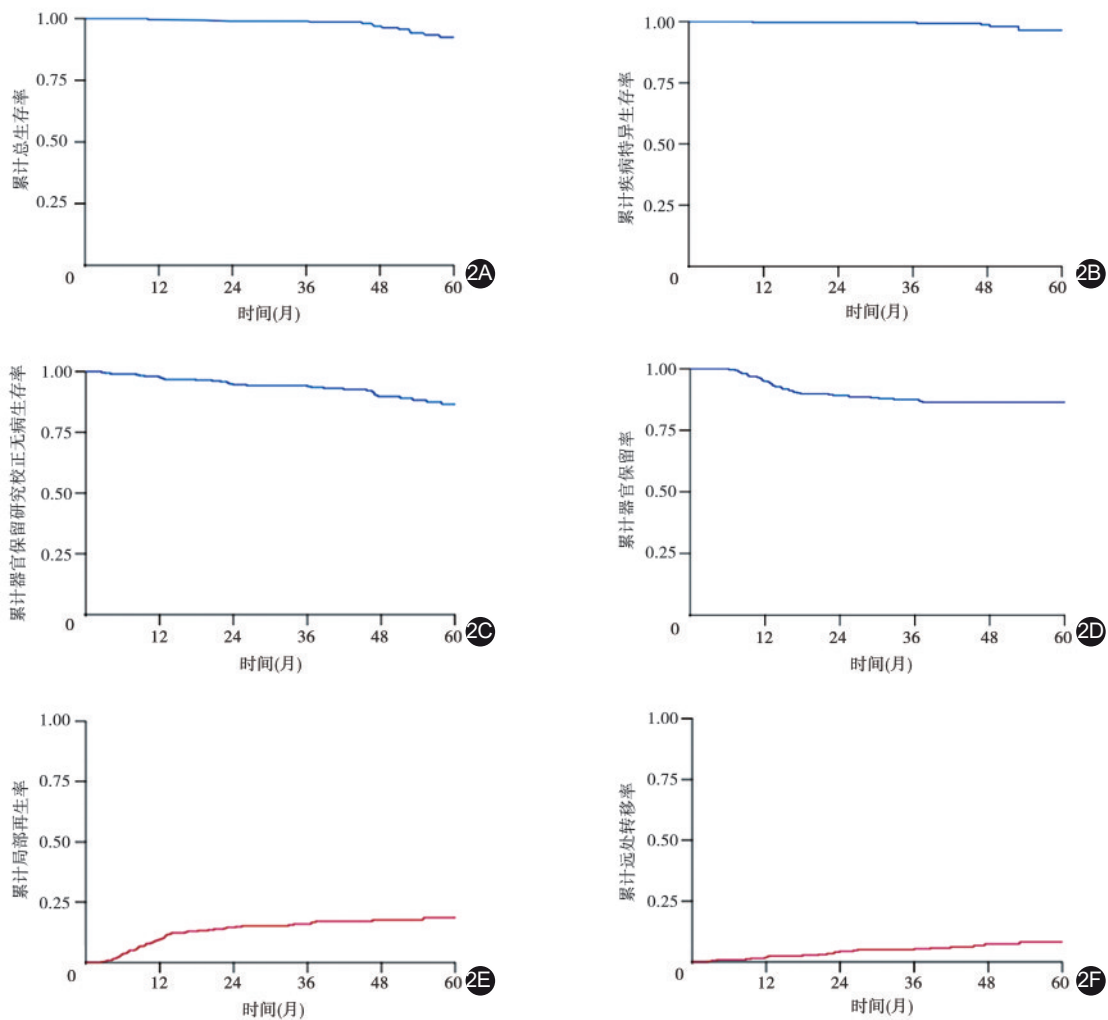


图2 318例接受等待观察的直肠癌患者的主要肿瘤学结局指标 2A. 累计总生存率; 2B. 累计疾病特异生存率; 2C. 累计器官保留研究校正无病生存率; 2D. 累计器官保留率; 2E. 累计局部再生率; 2F. 累计远处转移率

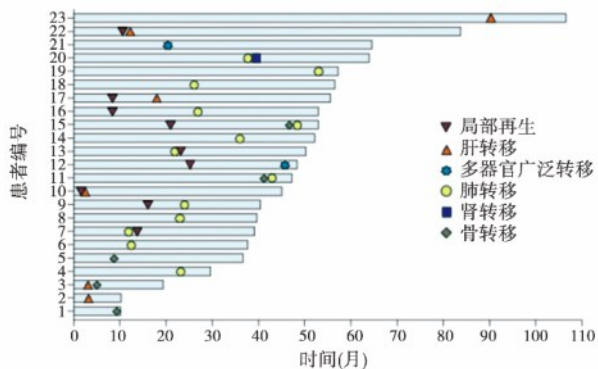


图3 23例接受等待观察后出现远处转移的直肠癌患者脏器转移分布示意图

291例患者等待观察后46例(15.8%)局部再生,发现局部再生的中位时间为12.1个月。局部再生患者中,17例行拯救性直肠低位前切除术,12例行拯救性经腹会阴联合直肠癌根治术,2例行经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME),2例接受化疗后带瘤生存,3例拒绝后续治疗,1例接受放疗。余9例行拯救性局部切除术,其中2例因病理高危因素追加经腹会阴联合切除直肠癌术、1例因病理高危因素追加直肠低位前切除术;1例行内镜下切除术。

2. 远处转移及处理: 291例cCR患者有22例(7.6%)发生远处转移。拯救成功3例(13.6%, 3/22),分别为接受肺立体定向放射治疗2例,肝射频消融1例。

三、cCR患者的肿瘤学事件及拯救情况

1. 局部再生及处理: 新辅助治疗后达到cCR的

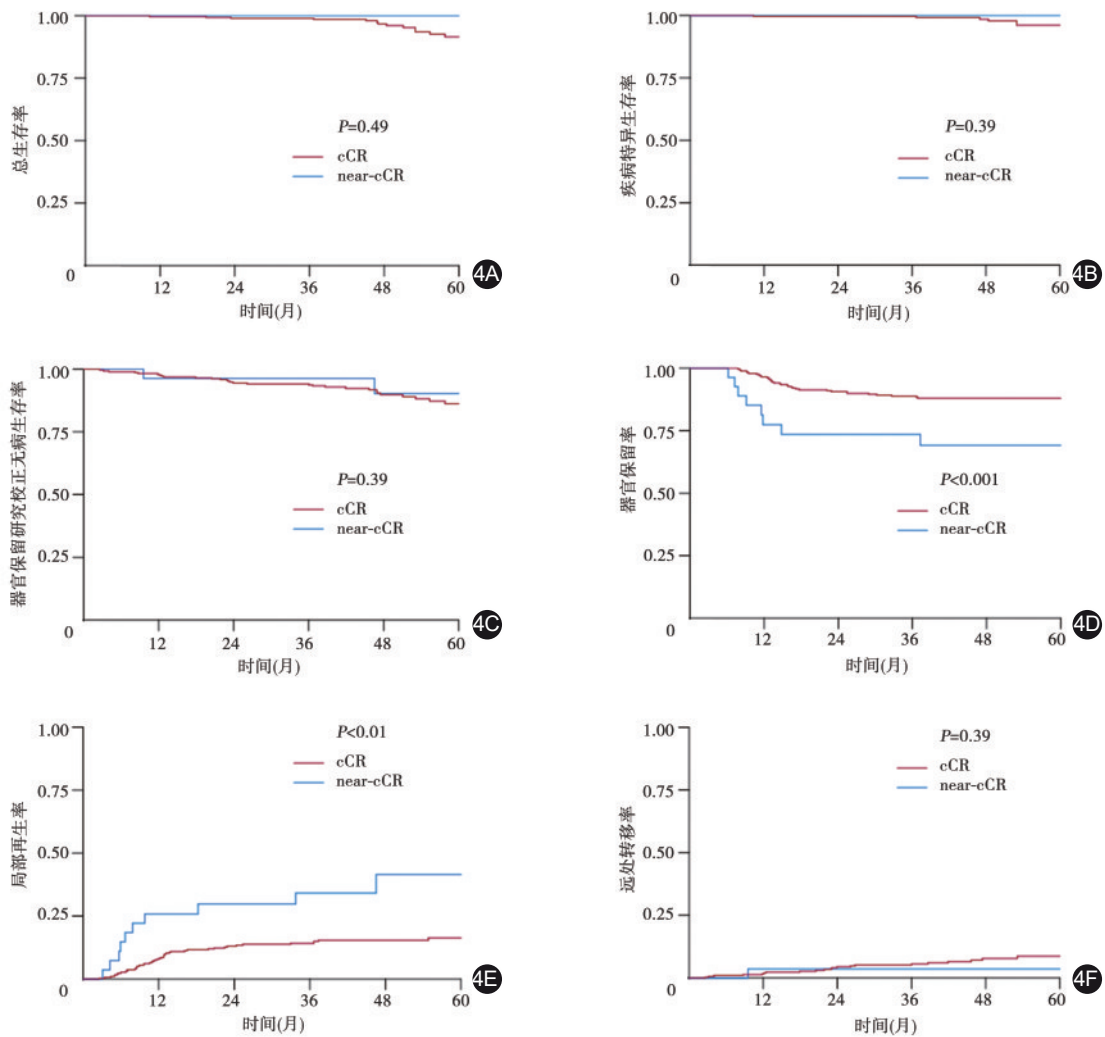


图4 临床完全缓解(cCR)和近临床完全缓解(near-cCR)直肠癌患者等待观察后的结局比较 4A. 累计总生存率;4B. 累计疾病特异生存率;4C. 累计器官保留研究校正无病生存率;4D. 累计器官保留率;4E. 累计局部再生率;4F. 累计远处转移率

四、near-cCR 患者的肿瘤学事件及拯救情况

在新辅助治疗后评效达到 near-cCR 接受等待观察的 27 例患者中,局部再生率为 37.0%(10/27)。局部再生的中位时间为 6.7 个月。局部再生患者中 6 例行直肠低位前切除术,3 例行经腹会阴联合切除直肠癌术,1 例行 taTME。1 例发生骨转移,远处转移率为 3.7%(1/27),未行治疗。

讨论

本研究是 CWWD 首次报告中国直肠癌新辅助治疗后等待观察患者的长期结局。结果显示,新辅助治疗后达 cCR 或 near-cCR 接受等待观察的中国直肠癌患者具有良好的肿瘤学结局和较高的器官保留率。

对于新辅助治疗后 cCR 的直肠癌患者,目前认为行根治性手术、器官保留手术或选择等待观察策略都是可选项。等待观察策略的主要循证医学证据,初期以国内外的单中心回顾性研究为主。近年来, IWWD^[14]、InterCoRe 等多中心登记研究^[18]、英国 Dattani 等^[19]、加拿大 Dossa 等^[20]、美国 Sammour 等^[21]发表的系统综述则进一步提供了更高级别的安全性数据。其中例数最大的研究 van der Valk 等^[14]在 2018 年依托 IWWD 报道了全球 47 个中心接受等待观察的 880 例患者的肿瘤学结局;结果显示,等待观察患者的两年局部再生率为 25%,88% 的局部再生发生在前两年,手术拯救率是 77%,8% 的患者在等待观察过程中出现远处转移,而 OS 和 CSS 分别为 85% 和 94%。Dossa 等^[20]在对 23 项研究共计 867 例实施等待观察的直肠癌患者进行了系统回顾和荟萃

分析,结果显示,两年的局部再生率为 15.7%,再生后的手术挽救率为 95%。北京大学肿瘤医院和中山大学肿瘤防治中心团队在国内较早比较了 cCR 和 near-cCR 后进行等待观察的患者与直肠癌术后达到 ypCR 的患者之间的肿瘤学转归,结果显示,非再生复发率(non-regrowth disease free survival, NR-DFS)、CSS 以及 OS 均没有明显差异^[12-13]。上述研究的结果均展示了等待观察策略的远期生存与手术后 ypCR 患者相近,有良好的安全性。

本研究 cCR 和 near-cCR 患者等待观察后,5 年 OS 为 92.4%,5 年 CSS 为 96.6%,5 年 OP-DFS 为 86.6%。其中首次使用了 OP-DFS 作为主要研究终点,可以将 OP-DFS 看作 NR-DFS 的进阶版,全面考虑到了诸如拒绝手术、局部再生拯救手术切缘状态等,能够反映出不可治愈情况的风险高低^[22]。本研究中还比较了 cCR 和 near-cCR 人群的远期生存情况,结果并未发现差异有统计学意义。结合国内外数据来看,cCR 和 near-cCR 患者行等待观察的预后总体良好,肿瘤学结局上具有相对固定的规律,出现不可治愈情况的风险总体偏低。

医患对等待观察策略最大的顾虑仍是局部再生和远处转移。在当前普遍认知中,局部再生和局部复发被视为两个不同的概念。局部复发通常指手术后在骶前区域或吻合口等位置的复发,其一般预后较差,拯救率较低。而局部再生则大多数发生在原肿瘤位置,其拯救率较高。IWWD 研究数据显示,局部再生患者的拯救率达到 77%^[14]。本研究中局部再生的拯救率为 82.1%,两者结果相近。值得注意的是,本研究中 near-cCR 的患者群体局部再生率较高,且再生的中位时间相对较短,这也提醒我们,cCR 不等于真正的病理完全缓解(pathological complete response, pCR),near-cCR 和 pCR 的距离则更远,对于进入等待观察后的 near-cCR 患者,进行密集的随访至关重要^[23]。对于 near-cCR 纳入等待观察更需谨慎。除了常规的直肠指诊、MR 及内镜检查外,必要的病理活检和血液肿瘤标志物可能有助于减少不必要的等待观察和不良事件^[24-25]。

在再生模式方面,CWWD 与 IWWD 报道的数据略有不同。IWWD 报告显示,97% 的再生发生在肠壁内,88% 的再生发生于两年内^[14]。而本研究结果显示,91.1% 的局部再生发生于肠腔内,82.1% 的局部再生发生于两年内,而 91.1% 的局部再生发生在 3 年内。本研究也提示,对于等待观察患者,两

年内的密集随访有可能仍不足,2~3 年内仍需要注意随访以及选择合适的随访策略。此外,本研究结果显示,在超过两年后发生局部再生的病例中,3/10 伴有系膜内再生。由于直肠 MRI 目前仍是观察直肠系膜的最佳手段,本研究也提示我们,在长期随访中需要重视直肠 MRI 的应用。

远处转移仍然是导致直肠癌不可治愈的主要原因。IWWD 数据库显示,肺转移和肝转移的发生率分别居第 1 和第 2 位,其次是远隔淋巴结和腹膜转移,未提及骨转移情况^[14]。本研究采用游泳图直观反映患者远处转移的发生情况,试图挖掘出远处转移的规律。长期随访结果显示,骨转移发生率不可小觑,30.4% 的远处转移患者累及骨,发生时间跨度大,6 例中仅有 1 例伴随局部再生,使其更不易被发现,往往需依赖临床症状和 CT 检查。此外,游泳图还显示,肝转移较肺转移总体发生时间较近,且半数伴随有局部再生。总体来看,远处转移的拯救率很低。本研究中拯救率仅为 13.6% (3/22),其中包括接受肺立体定向放射治疗的 2 例和肝射频消融的 1 例,显示拯救成功的希望所在仍是局部治疗。

目前多项研究表明,局部再生患者与远处转移密切相关。最新来自 IWWD 数据库的数据显示,793 例 cCR 群体进入等待观察,5 年的无远处转移生存率为 89%,总人群的远处转移率为 10.8%,再生患者远处转移率为 24.1%,无再生患者远处转移率为 5.8%,再生是远处转移的独立预测因素^[26]。本研究中也呈现出类似的趋势,再生患者远处转移率为 16.0%,无再生患者远处转移率为 5.7%。这提示对于已发生局部再生的患者,后续需要引导其警惕远处转移的发生,并酌情提高随访的频率。一项系统综述显示,局部再生患者与非局部再生患者的远处转移率分别为 23.1% 和 5.5%,cCR 后进行等待观察患者与全直肠系膜切除术后 ypCR 患者相比,远处转移率分别为 6.7%~12.1% 和 3.2%~9.5%,提示等待观察潜在增加了约 3% 的远处转移率^[27]。可以看出,等待观察并不是没有风险。上述研究显示,cCR 和 near-cCR 患者行等待观察是通过牺牲约 3% 的远处转移率来换取器官保留,局部再生行为也有独特的规律。这也是患者在进行等待观察前需要充分知情同意的内容。总体而言,等待观察过程中的局部再生和远处转移具有一定规律,局部切除拯救率较高,必要的随访和及时干预是减少风险的重要环节。

本研究的数据多来自偶然获得 cCR 或 near-cCR 评效的患者。近年来,我们提出了主动性等待观察的概念。被动等待观察和主动等待观察主要不同特点是,主动性等待观察在较低分期的患者应用较强方案,初始治疗目的即达到 cCR。笔者团队 2023 年发表了 PKUCH-R01 研究初步结果,该研究采用前瞻性队列研究的方法,纳入 64 例 mrT2~3b、N0/N+、直肠系膜筋膜(-)、壁外血管侵犯(-)中低位直肠癌患者,采取同步放化疗+4 个周期 CapeOx 巩固化疗的方案,评效为 cCR 和 near-cCR 比率达到 71.9%,3 年 OPR 达 67.2%,3 年 CSS 达 96.6%,3 年 NR-DFS 达 92.2%;该研究提示,低风险直肠癌患者半数有望通过非手术手段治愈,约 2/3 患者可免除传统的直肠癌切除手术,从而大幅改善生活质量^[28]。这也是主动性等待观察策略的实践。OPRA 研究将 MRI 分期为 II 期和 III 期的直肠腺癌患者进行随机分为诱导化疗+同步放化疗组(诱导组)和同步放化疗+巩固化疗组(巩固组),诱导和巩固化疗方案均为 4 个月的 FOLFOX 或 CapeOX 化疗,在完成全程新辅助化疗(total neoadjuvant therapy, TNT)治疗的 8~12 周后评估为 cCR 或 near-cCR 的患者接受等待观察,未达完全缓解的患者接受全直肠系膜切除术;该研究共纳入了 324 例患者,中位随访 2.1 年,巩固组与诱导组 3 年 DFS 分别为 77% 和 78%,历史队列直肠癌全直肠系膜切除组为 75%。巩固组 3 年器官保留率显著高于诱导组(58% 比 43%, $P=0.01$),而化疗耐受度类似,无远处转移生存率相近(83% 比 81%);提示,在不降低 3 年 DFS 的前提下,TNT 方案能够明显提高 OPR,其中巩固化疗提升 OPR 的效果更佳^[29-30]。从国内外的研究看出,针对器官保留为目标的主动性等待观察在治疗选择、患者沟通以及监测随访方面存在显著不同。

near-cCR 这一过渡概念,有助于推动主动性等待观察的实践。与此同时,也将局部切除术作为过渡手段,既是活检、又是治疗,进一步提高器官保留率。本研究纳入病例横跨了被动和主动等待观察这两个时期, I、II 期直肠癌共占比 28.6%,接受 TNT 方案治疗的患者达到 54.7%,最终结果显示,本研究人群中 2 年局部再生率为 14.9%、5 年局部再生率为 18.5%。而 IWWD 登记数据中,仍以常规同步放化疗为主(83.8%, 738/880),局部再生率为 25%,也提示主动性等待观察人群局部再生率有可能相对较低,未来可进行进一步验证。

本研究存在一些局限性。首先,本研究虽建立了前瞻性的数据库,但本次大部分数据仍为回顾性数据,存在选择偏倚,我们无法获取每个中心全部接受新辅助治疗的直肠癌患者数据,无法估计 cCR 患者的比例。在基线特征、新辅助治疗方式等方面,不同中心数据之间存在较大的异质性。如本研究中,接受 TNT 治疗比例较高,生存数据总体优于 IWWD 发表数据。当然,进一步开展亚组分析深入挖掘数据可以得出更扎实的结论。其次,在评效方面,各中心对于 cCR 的标准可能存在差异,部分病例的影像分期、实验室检查结果、治疗策略的细节有缺失。究其原因是,等待观察在 2020 年前国内缺乏专家共识或指南推荐,且 MRI 检查存在报告标准化不足的问题,对于 cCR 及 near-cCR 的判定有可能存在一定程度的偏差。

综上,本横断面研究表明,新辅助治疗后评效达 cCR 或 near-cCR 的直肠癌患者,接受等待观察策略后存在一定的局部再生率和远处转移率,但局部再生拯救率较高,治疗远期预后良好。该策略在直肠癌个体化治疗时代,能够为患者提供安全有效的全新治疗选择。目前阶段下,普及观念、谨慎实施、密切监测以及医患沟通均为不可偏废的关键环节。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 赵一鸣: 酝酿和设计实验、收集数据、分析/解释数据、起草文章、文献回顾、图表制作、统计分析; 武爱文: 酝酿和设计实验、收集数据、分析/解释数据、审阅修改文章、文献回顾、图表制作; 章真、丁培荣: 酝酿和设计实验、收集数据、审阅修改文章、文献回顾; 王林、王维虎: 酝酿和设计实验、收集数据、文献回顾; 王权、赵国华、肖毅、张卫、李云峰、武涛、卢云: 酝酿和设计实验、收集数据、对文章的知识性内容作批评性审阅指导; 李帅、王靖雯、廖乐恩、于冠宇、孙振、屈艳丽和巩阳: 收集数据、图表制作、分析/解释数据

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] 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] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Wang QX, Zhang R, Xiao WW, et al. The watch-and-wait strategy versus surgical resection for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1):16. DOI: 10.1186/s13014-021-01746-0.
- [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] van der Valk M, 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 (IWWDB): an international multicentre registry study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537-2545. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [15] Hall WA, Smith JJ. Achieving a cure without total mesorectal excision in rectal adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(2):173-180. DOI: 10.1200/JCO.22.01812.
- [16] Grotenhuis BA, Beets GL. Watch-and-wait is an option in rectal cancer patients: from controversy to common clinical practice[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2023,35(2): 124-129. DOI: 10.1016/j.clon.2022.11.011.
- [17] 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, 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12):805-816. DOI: 10.1038/s41571-021-00538-5.
- [23] 赵一鸣, 王林. «直肠癌新辅助治疗后等待观察策略共识(2020版)»解读[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020,23(3):237-242. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00077.
- [24] 韩加刚, 孙丽婷, 翟志伟, 等. 多点全层穿刺活检对新辅助治疗后直肠癌缓解程度判断指导价值的前瞻性多中心研究[J]. *中华外科杂志*, 2023,61(9):768-774. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20230417-00170.
- [25] Zhou J, Wang C, Lin G, et al. Serial circulating tumor dna in predicting and monitoring the effect of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a prospective multicenter study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1):301-310. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2299.
- [26] Fernandez LM, São Julião GP, Renehan AG, et al. The risk of distant metastases in patients with clinical complete response managed by watch and wait after neoadjuvant therapy for rectal cancer: the influence of local regrowth in the International Watch and Wait Database[J]. *Dis Colon Rectum*, 2023,66(1):41-49. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002494.
- [27] Socha J, Kępka L, Michalski W, et al. The risk of distant metastases in rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy - A systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2020,144:1-6. DOI:10.1016/j.radonc.2019.10.009.
- [28] Wang L, Zhang XY, Zhao YM, et al. Intentional watch and wait or organ preservation surgery following neoadjuvant chemoradiotherapy plus consolidation CAPEOX for MRI-defined low-risk rectal cancer: findings from a pro-

- spective phase 2 trial (PKUCH-R01 trial, NCT02860234) [J]. *Ann Surg*, 2023, 277(4): 647-654. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005507.
- [29] Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(23): 2546-2556. DOI: 10.1200/JCO.22.00032.
- [30] Verheij FS, Omer DM, Williams H, et al. Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized phase II OPRA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023: JCO2301208. DOI: 10.1200/JCO.23.01208.