

《医师报》专访王林、陈功教授，等待观察是利是弊？ 直肠癌新辅助治疗后何去何从？

一直以来，直肠癌新辅助治疗（nCRT）后“Watch & Wait”（等待观察策略）都是备受争议的话题。2020年，《柳叶刀·肿瘤学》发布了国际大型直肠癌等待观察策略数据，建议若直肠癌患者在开始等待观察策略前3年内已达到并维持临床完全缓解，可降低主动监测强度。我国专家也编写、发布了《直肠癌新辅助治疗后等待观察策略共识（2020版）》。究竟直肠癌nCRT后何去何从？肿瘤外科医生可以说是第一道关口，且看他们的思想碰撞。



陈功 教授



王林 教授

正确引导患者 发挥学科优势

北京大学肿瘤医院王林教授表示：应用等待观察策略，我国学者普遍处于态度积极、行动力迟缓的状态，只在某些三甲肿瘤中心有小范围开展。原因在于：首先，适合主动性等待观察的病例恰好是直接手术治疗的优劣势亚组，而通常为了“安全”会惯性选择“切掉算了”；其次，缺乏替代疗法的知情同意；此外还有手术量绩效的因素。

为癌症治疗做减法

王教授表示，多学科合作治疗直肠癌本质上是“加法”，但需要经济支撑。选择主动性等待观察需要接近半年的新辅助治疗，并反复随访2~3年。需要投入的医疗、通勤住宿费用都不是小数目，同时并不是所有患者都能等待观察成功。

王教授认为，直肠癌等待观察策略的实施关键是让患者知情，给患者选择和希望。组织等待观察成功、通过非手术治疗获益的患者进行个案分享，展示成功案例很有必要。为患者提供客观的再生率、转移率等数据，做到让患者心里有数也很重要。另一方面，该策略的实施还需要医生观念转变，进一步明确肿瘤学中的新概念非常重要，如再生不等于复发、cCR的判断标准等。

合理筛选适用人群

肿瘤治疗发展至今，通过改进手术技术达到进一步改善生存、保留器官、提高生活质量空间不足。所以疗效的提高主要依靠超前的理念。开展等待观察策略，无疑为患者提供了更多人性化的选择。为

确保安全性，要对适合实施该策略的患者进行仔细筛选，选择转移风险低、肿瘤负荷低的患者。整个评估、筛选过程需要由有经验的外科医生牵头，和影像科、病理科、放疗科、内镜科等学科组成的MDT一起协作。另外，患者的性格特质不容忽视，根治期望高、思维激进的患者就不适合采用该策略。

王教授总结道，直肠癌等待观察策略的争议，全方位展示了肿瘤治疗中的利与弊、舍与得。患者最实际的需求和知情权、学科间的合作与竞争，乃至对肿瘤、对生命的理解等问题都值得每一个肿瘤科医生深思。作为医生，我们要用数据说话，正确引导患者，才能真正发挥多学科协作的优势。

患者主导 不同目的采用不同方法

“等待观察策略无疑是对至今已有100多年历史的以手术为主的治疗理念的挑战。”中山大学附属肿瘤医院陈功教授介绍，其实与过去相比，国内医生的观念已经发生了很大的转变，不过认同并真正开展等待观察策略确实还是少数。一方面，直肠癌患者nCRT后约20%~30%可真正能够达到cCR，概率不是很高。另一方面，不得不说我国的医患关系也是该策略难开展的一大阻力。

患者主导治疗

比如一个患者nCRT后达到cCR，就面临两种选择，仍然手术切除或选择等待观察。如果选择手术，其风险就是切下来的组织可能找不到癌细胞。因为低位直肠癌手术治疗可能无法保留肛门，如果患者付出了切除肛

门、影响正常生活、降低生活质量等代价，切下来的组织却没有肿瘤，患者心理上确实不易接受。但如果选择等待观察，又有再生、转移的风险。到底选择手术治疗还是等待观察，表面上看是医生制定治疗方案，但其实是由患者意愿主导的。患者倾向于保留肛门，维持正常的生理功能和生活质量，还是倾向于“安全第一”，很大程度上决定了治疗的走向，由医生来大力推动开展观察等待策略是很有难度的。

理性看待研究数据

另外，由于无法针对该策略进行随机对照研究，所有可以参考的数据都出自观察性研究。陈教授表示，可以说目前关于等待观察策略治愈直肠癌的数据尚不够成熟。所以，尽管《柳叶刀·肿瘤学》发

布的研究结果显示，直肠癌患者开始等待观察策略后3年、5年达到并维持cCR，2年内无再生概率非常高，分别达到97.3%和98.6%。这样的结果确实令人振奋，但不应忽视的是，该研究也是多中心回顾性研究，并且纳入的中心对cCR的判断标准差异非常大。目前，cCR尚没有统一标准，并且cCR也不能等同于病理完全缓解（pCR），理性看待研究数据也非常重要。

最后陈教授表示，医生要正确引导患者，提高患者的认知。患者不正确的疾病认知容易导致乱诊治、误诊误治。一定要让患者充分知情，明确两种方法各自的优劣，以及自己真正的需求，为不同目的，选择不同方法，从而帮助患者做出合理的选择。

大连医科大学附属第一医院方凤奇教授表示，HER2阳性乳腺癌新辅助化疗在双靶加持前提下，蒽环的去留一直是人们关注的焦点。

优化全面抗HER2是治愈之路的基础

TRYPHAENA等研究显示，不同机制的靶向联合以及更长疗程的治疗带来更高的pCR。新辅助治疗阶段无蒽环的优化全面抗HER2方案，较最初的双靶或含蒽环的单靶方案，使得pCR率提高了2倍，为HER2阳性局部晚期乳腺癌带来了治愈的希望。

优化全面抗HER2重在全程化管理

既往一系列研究结果显示，同样的治疗方案，HR亚型不同对治疗反应差异巨大，pCR率差异接近2倍。即使获得pCR，相对于HR阴



方凤奇 教授

性人群，HR阳性人群转化为生存获益的难度也较大。辅助治疗阶段补充FEC方案，对生存的改善亦有限。

因此，辅助治疗阶段强化传统的蒽环药物可能是不够的。ExteNET研究显示，曲妥珠单抗标准治疗后序贯来那替尼可改善患者预后，尤其是淋巴结阳性、HR阳性患者。KRISTINE研究显示，TDM-1与曲帕双靶组3年iDFS均相似，并未受到激素受体的影响。KATHERINE研究也显示，TDM-1组不论激素受体阳性还是阴性均获得iDFS持续获益。

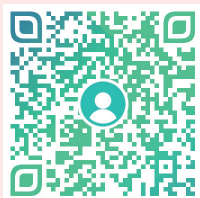
乳腺癌新辅助之去蒽环

大势所趋



为时尚早

HR阴性患者从新辅助治疗中获益更多。术后HR阳性患者若想获得更长久的生存获益，应着眼于靶向强化。因此，优化全面抗HER2应体现在全程化管理，不应纠结于对蒽环的选择，不要被蒽环这片叶子阻挡住对HER2阳性局部晚期乳腺癌治愈之路的探索。



关联阅读全文
扫一扫

中国医科大学附属第一医院徐莹莹教授表示，如今去蒽环呼声越来越高，但目前全面去蒽环是否恰当？

蒽环方案仍具一定优势

首先，去蒽环的直接证据主要来自TRAIN-2和TRYPHAENA研究。两研究均表明，非蒽环组与蒽环组的pCR和3年无事件生存期（EFS）或无病生存期（DFS）无显著差异，但TRAIN-2研究9个周期的设计方案并非标准方案，远期毒副反应不得而知。TRYPHAENA



徐莹莹 教授

研究是一项以安全性为主要研究终点的II期临床试验，疗效不应被过度解读。

从生存证据更充分的辅助临床试验来看，APHINITY研究中78%为含蒽环方案，随访6年相比于3年结果而言，意向治疗人群iDFS绝对获益从0.9%增加到2.8%，淋巴结阳性高危人群持续获益，6年无浸润性复发生存率近88%。

与3年随访结果不一致的是，激素受体阳性乳腺癌患者显示出获益，这与不同激素受体状态患者具有不同的复发特征有关，说明三阳性患者需要更长时间的随访。

去蒽环证据不充分

2020年，ASCO会议报道，面对高危患者的KAITLIN研究，研究方案设计全部未敢舍弃含蒽环类药物。从新辅助到辅助强化模式的KATHERINE研究看，去蒽环的证据也不充分。

在TDM-1强化治疗组，新辅助阶段含蒽环方案的比例高达77.9%，即这部分患者大多是经过蒽环、紫杉为基础方案筛选的。另外，CTNeoBC荟萃分析中，HER2阳性乳腺癌pCR与EFS获益关系是建立在以含蒽环方案为主体的汇集分析基础上，不应盲目扩展。

全面去蒽环还需要更多数据和更长随访时间验证，含蒽环方案依然是NCCN指南首位推荐。未来所追求的HER2阳性乳腺癌新辅助治疗优化，应建立在靶向治疗敏感的前提下“加靶减化”，而非一味纠结在“蒽环的取舍”。