·述评·

低位局部进展期直肠癌多学科保肛治疗进展

彭健宏[1],王炜锋[1],王若蔚[1],司徒颖婷[2],周驰[1],李伟豪[1],王淞[1],廖元彬[1],林俊忠[1*]

1.中山大学肿瘤防治中心 结直肠科, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 广东 广州 510060

2.上海交通大学仁济临床医学院, 上海 200127

【摘要】 术前同期放化疗、根治性手术及术后化疗相结合的“三明治”模式是指南推荐的低位局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准治疗方案。然而,这种模式在带来一定疗效的同时,也暴露出诸多问题,其中根治性手术导致的肛门功能障碍及器官毁损尤为突出。如何在确保新辅助治疗疗效的同时尽可能保留器官功能,已成为 LARC 临床实践亟待解决的关键问题。随着全身治疗水平的不断提升和局部治疗技术的全面革新,越来越多低位 LARC 患者不仅获得了满意疗效,也实现了器官功能的保留。本文旨在针对近年来新辅助全身治疗方案的优化、放疗模式的改进、微创手术治疗的革新,以及临床完全缓解等待观察策略的进展等多学科领域对 LARC 保肛治疗的推动作用展开述评,为目前的临床实践提供参考。

【关键词】 直肠癌; 新辅助治疗; 多学科; 器官功能保全

Advances in multidisciplinary sphincter-preserving treatment for low-lying locally advanced rectal cancer

Peng Jianhong[1], Wang Weifeng[1], Wang Ruowei[1], Situ Yingting[2], Zhou Chi[1], Li Weihao[1], Wang Song[1], Liao Yuanbin[1], Lin Junzhong[1]*

1.Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Clinical Research Center for Cancer, Guangzhou 510060, Guangdong, China

2.School of Renji Clinical Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

**Corresponding author: Lin Junzhong, E-mail: linjzh@sysucc.org.cn*

【Abstract】 Currently, the “sandwich” approach—combining preoperative concurrent chemoradiotherapy, radical surgery, and postoperative chemotherapy—is widely recognized as the standard therapeutic regimen for low-lying locally advanced rectal cancer (LARC). Nevertheless, despite its notable efficacy, this strategy also presents several challenges, among which anal dysfunction and organ impairment caused by radical surgery are particularly prominent. How to maximize organ preservation while ensuring the effectiveness of neoadjuvant treatment has thus become a critical issue in LARC clinical practice. With continuous improvements in systemic therapies and significant innovations in local treatment techniques, an increasing number of patients with low-lying LARC are achieving both satisfactory oncological outcomes and organ preservation. This article aims to provide a comprehensive review of the advancements in multidisciplinary fields that have contributed to the promotion of organ-preserving treatment for LARC. These advancements include the optimization of neoadjuvant systemic therapy regimens, improvements in radiotherapy techniques, innovations in minimally invasive surgical procedures, and the progress in watch-and-wait strategies following clinical complete response, providing a reference for current clinical practice.

【Key words】 Rectal Cancer; Neoadjuvant treatment; Multidisciplinary; Organ preservation

基金项目:广东省自然科学基金(2023A1515010417);广州市科技计划项目(2023A04J1078);希思科肿瘤研究基金项目(Y-Young20220023;Y-Gilead2024-PT-0006)

* 通信作者:林俊忠, E-mail: linjzh@sysucc.org.cn

既往，无论美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)还是欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南，均将“术前同期放化疗+根治性手术+术后化疗”的“三明治”模式作为低位局部进展期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准治疗方案[1-2]。然而，这种治疗模式在取得一定疗效的同时，也存在多种问题，例如肿瘤完全缓解(complete remission, CR)率仅有 10%~20%，毒副作用较大，术后辅助化疗依从性差等[3]。其中，根治性手术带来的肛门功能障碍以及器官毁损是严重影响患者生存质量最突出的问题。探索 LARC 新辅助治疗新模式，实现“疗效”突破同时兼顾“功能”保存是 LARC 临床治疗亟待解决的问题。目前已基于 DNA 错配修复/微卫星不稳定(mismatch repair/microsatellite instability, MMR/MSI)分子分型将 LARC 分成两种全新的新辅助治疗模式，随着全身治疗的进步和局部治疗技术的全面革新，越来越多低位 LARC 患者在实现满意疗效的同时也实现了器官功能的保留。本文针对近年来在 LARC 多学科保肛治疗领域的研究展开述评，以期为目前的临床实践提供参考。

1 错配修复正常直肠癌治疗策略

约 95%的直肠癌分子分型为 DNA 错配修复正常(mismatch repair proficient, pMMR)或微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)，属于对免疫治疗不敏感的“冷肿瘤”[4]。多项临床研究开展对 pMMR 或 MSS 直肠癌的联合治疗的探索。通过术前强化新辅助治疗和调整放疗时间及剂量，可以促进肿瘤退缩，从而让更多患者行保留括约肌的手术，甚至达到临床完全缓解(clinical complete remission, cCR)从而避免手术，在保证疗效的前提下，提高直肠癌的器官保留率(organ preservation rate, OPR)。

1.1 增加新辅助治疗强度

1.1.1 增加化疗药物的种类

既往研究尝试在单纯 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)/卡培他滨的基础上采用更为强烈的新辅助化疗方案，以期获得更佳疗效。奥沙利铂作为一种放射增敏剂，已经成为新辅助化疗方案的重要药物。既往研究证明，在围手术期，含奥沙利铂的化疗联合术前常规放疗(conventional radiotherapy, CRT)方案可获得良好的肿瘤退缩和局部控制率[5-6]。中山大学肿瘤防治中心的 SONCAR 研究(NCT02031939)，评估了在术前 CRT 增加奥沙利铂的价值，比较了 CAPOX 诱导化疗方案(卡培他滨+奥沙利铂)+2 个周期 CAPOX 联合标准放疗+巩固化疗(CAPOX)(试验组)，与标准治疗(对照组)，对于 LARC 肿瘤退缩的改善情况[7]。结果显示，与对照组(19.4%)相比，试验组的病理完全缓解(pathologic complete remission, pCR)率(27.8%)更高(P=0.025)。

复旦大学肿瘤医院章真教授主持的 CinClare 研究(NCT02605265)则首次评估了在术前 CRT 增加伊立替康对于直肠癌治疗的价值[8]。研究纳入 371 例 LARC($T_{3/4}$ 和/或 LN^+)患者，对照组行术前放疗(50 Gy/25F)联合卡培他滨，序贯 CAPOX，试验组在放疗时增加伊立替康治疗。结果表明，术前加用伊立替康的试验组其术后 pCR 率(33.8%比 17.5%，P=0.001)和 CR 率(33.1%比 17.4%，P=0.001)均较对照组提高。

法国的 PRODIGE 23(NCT01804790)研究探索了增加三药的诱导化疗能否进一步提高 pCR 率[9]。研究纳入 461 例 $cT_{3/4}$ M_0 期的直肠腺癌患者，新辅助化疗组接受 6 个周期 FOLFIRINOX(奥沙利铂+伊立替康+5-FU+亚叶酸)+放疗联合卡培他滨，全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)后接受辅助化疗；标准治疗组接受标准放化疗后进行 TME，随后行辅助化疗。结果显示，新辅助化疗组 pCR 率较标准治疗组显著增加(28% 比 12%，P<0.001)。

上述研究均表明，在 5-FU/卡培他滨的基础上增加药物，可进一步增加肿瘤退缩，肿瘤 CR 率也能获得提升。

1.1.2 全程新辅助治疗

目前，为了增加术前化疗强度，降低术后化疗的剂量，直接将术后全量化疗前移至术前完成，全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)应运而生。该模式已被 NCCN 指南推荐用于 LARC 的治疗。TNT 有两大优势：一是将辅助化疗(adjuvant chemotherapy, ACT)部分或全部移至术前，提高化疗依从性，减少毒性，改善长期生存；二是提高 cCR 率，从而可以采纳“观察等待”(watch and wait, W&W)策略而避免手术，最大限度保全器官功能。

多项前瞻性对照研究均证实了 TNT 的临床有效性。来自荷兰的多中心Ⅲ期临床研究的 RAPIDO

研究(NCT01558921),纳入 920 例患者,试验组术前行短程放疗(short-course radiotherapy, SCRT)(25 Gy/5F),随后接受 6 个周期 CAPOX 或 9 个周期 FOLFOX4(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU);标准治疗组接受卡培他滨为基础的长程放疗(long-course radiotherapy, LCRT)后行 TME,术后接受辅助治疗[10]。随访 3 年时,试验组的疾病相关治疗失败率(23.7%比 30.4%, *P*=0.019),尤其是远处转移累积概率(20.0%比 26.8%)均低于标准治疗组。同时,试验组对比标准治疗组,pCR 率增加 1 倍(28.0%比 14.0%, *P*<0.000 1)。TNT 策略可以增加 CR 率,可能有助于器官功能保留。

而来自美国的 OPRA 研究则探索了不同 TNT 模式下的 W&W 对 LARC 器官保留的作用[11]。研究纳入了 324 例Ⅱ期或Ⅲ期直肠腺癌患者,分为诱导化疗后放化疗组和放化疗后巩固化疗组,在 TNT 结束后,根据肿瘤反应,两组分别有 28%和 24%的患者接受 TME,71%和 76%的患者接受 W&W 方案。中位随访时间 3 年时,两组的无病生存(disease-free survival, DFS)率(76%比 76%)、局部无复发生存率(94%比 94%)及无远处转移生存率(84%比 82%)均相似。随访至第 6 年时,诱导化疗后放化疗组和放化疗后巩固化疗组实际保留直肠的患者比例分别为 47%和 60%(*P*=0.02)。该研究提示:①TNT 后基于肿瘤反应选择 W&W 或 TME 的治疗策略,可使近一半的直肠癌患者保留器官;②与全身化疗后进行放化疗的诱导 TNT 模式相比,在全身化疗前进行放化疗的巩固 TNT 模式或许能达到更高的 OPR。

1.1.3 放疗化疗免疫联合治疗

多项研究结果显示放疗在直接杀伤肿瘤细胞的同时,可促进抗原释放和促炎性细胞因子生成,进而激活抗肿瘤 T 细胞并募集免疫效应细胞[12]。在此基础上联合免疫检查点抑制剂可进一步提高免疫治疗的敏感性[13-14]。不同的研究针对放疗与化疗免疫治疗的顺序、LCRT 或 SCRT 等方面,评估了放疗化疗免疫联合治疗对于新辅助治疗的强化效果。

以程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)单抗为代表的结直肠癌免疫治疗已被广泛应用,但因为 pMMR 结直肠癌存在多种免疫治疗耐药机制,PD-1 单抗的免疫治疗仍仅限于高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)的患者,来自日本的 Voltage-A 研究(NCT02948348)率先打破了这一局限[15]。该研究纳入 39 例 MSS 型 LARC 患者,在标准的新辅助放化疗结束后增加了 5 次纳武利尤单抗的巩固治疗。主要病理反应(major pathological response, MPR)率为 38%(14/37),有 29.7%(11/37)患者术后病理达到 pCR,对比既往单纯 5-FU 为基础的标准新辅助放化疗 pCR 率(10%~20%)有明显提高。该结果让国内更多研究者对 pMMR 直肠癌在传统放化疗的基础上联合免疫治疗产生了积极的探索。

复旦大学肿瘤医院的章真教授团队主导的 TORCH 研究,评估了放疗与化疗免疫治疗的顺序对于治疗效果的影响[16]。研究纳入 130 例临床Ⅱ期或Ⅲ期的 LARC 患者,其中近 90%为Ⅲ期患者,近 80%肿瘤距离肛缘≤5 cm。新辅助治疗结束时,放疗先行的巩固化疗免疫治疗组(SCRT+6 个周期的特瑞普利单抗联合 CAPOX)较诱导治疗组(2 个周期的特瑞普利单抗联合 CAPOX+SCRT+4 个周期的特瑞普利单抗联合 CAPOX 治疗)具有较高的 cCR 率(43.5%比 35.6%)。两组的 CR 率均超过 50%,每组分别有 15 例患者接受 W&W,均无复发。而针对 $cT_{1\sim3b}N_0M_0$ 期低位直肠癌的 TORCH-E 研究结果进一步证实了 SCRT 联合化疗免疫治疗的令人满意的临床效果,研究总 CR 率为 88.5%(23/26),13 例患者获得了 cCR 并接受 W&W。

华中科技大学同济医学院附属协和医院张涛教授团队主导的 UNION 研究(NCT04928807),对比了新辅助 SCRT 序贯卡瑞利珠单抗(camrelizumab, CAM)联合化疗,与长程放化疗序贯化疗的治疗情况[17]。该研究纳入 231 例临床分期为 $T_{3\sim4}/N^+$、肿瘤下缘距肛缘<10 cm 的直肠腺癌患者。试验组接受 SCRT(25 Gy/5F)+2 个周期 CAM 联合 CAPOX+TME+6 个周期 CAM 联合 CAPOX+CAM(≤9 个周期),对照组接受 LCRT(50.4 Gy/28F,同步卡培他滨)+2 个周期 CAPOX+TME+6 个周期 CAPOX 治疗。试验组的 pCR 率显著高于对照组(39.8%比 24.6%, *P*<0.001)。在手术人群中,试验组 R0 切除率和 OPR 分别为 96.2%和 94.2%,对照组分别为 97.0%和 89.9%。新辅助治疗期间,两组的治疗相关不良事件发生率差异无统计学意义。

北京大学肿瘤医院的武爱文教授团队也开展了相关的临床研究(NCT04340401),评估了 PD-1 联合 CAPOX 诱导化疗序贯长程放化疗与巩固化

疗对LARC 的治疗情况[18]。该研究纳入了 25 例高危pMMR 直肠癌患者,首先接受 3 个周期的 CAM 联合 CAPOX 治疗,随后,经磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 评估后予以 50.6 Gy/22 F 的长程放化疗。若患者未出现疾病进展,则再行 2 个周期的 CAPOX 巩固治疗。主要终点是 pCR 率。最终有 12 例(48%)患者实现 cCR;有 4 例患者选择 W&W,21 例患者接受了 R0 切除术;21 例术后患者的 pCR 率和 MPR 率分别为 33.3%(7/21)和 38.1%(8/21)。对于高危 pMMR 直肠癌患者,采用 TNT 联合化疗免疫治疗后进行长程放化疗的方案是安全且有效的, 但需要更长期的随访以及更大规模的临床研究来验证。

中山大学肿瘤防治中心的研究(NCT04304209)进一步证实了 LCRT 联合 CAPOX 和 PD-1 单抗对直肠癌肿瘤退缩的疗效[19]。研究纳入了 134 例局部晚期的 pMMR 直肠癌患者, 对照组接受长程新辅助放化疗(4 个周期 CAPOX+50 Gy/25F 放疗),试验组在接受长程新辅助放化疗的基础上联合信迪利单抗免疫治疗。对照组和试验组的 CR 率分别为 26.9%和 44.8%(*P*=0.031), 两组之间的 CR 率差异为 17.9%,疗效比为 1.667 (95%*CI* 1.035~2.683)。免疫组织化学显示程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)综合阳性评分(combined positive score, CPS)与协同效应相关。pMMR 肿瘤对 PD-1 的敏感性增加,或许与试验组 T 细胞显著增加有关。

以上研究表明, 放疗化疗免疫的联合治疗模式与传统的“三明治”模式以及 TNT 模式对比,能够更进一步提高肿瘤 cCR 率,为 pMMR/MSS 低位 LARC 保肛策略的实施创造出更好的条件。笔者课题组正在进行的 PANFORTE 研究,入组肛缘≤5 cm 的 pMMR/MSS 低位 LARC 患者, 旨在在新辅助治疗中联合 PD-1 单抗、FOLFOXIRI(奥沙利铂+伊立替康+5-FU+亚叶酸)化疗以及适形调强 LCRT,达到最大程度的肿瘤退缩。在 20 例终点可评估的患者中 cCR 率为 55%。该结果令人鼓舞,显示该方案有望让更多低位直肠癌患者能够选择 W&W 策略,最终获得肛门功能保全。

1.2 延长放疗至手术时间间隔

放疗导致的肿瘤细胞 DNA 损伤需要一段时间后才能从形态上体现出来,因此新辅助放疗后延长手术间隔可以为肿瘤的降级提供更多的时间,减少手术时出现放疗后的组织水肿、炎症等情况。

Lyon R90-01 研究发现术前放疗和手术之间长间隔(6~8 周)较短间隔(<2 周)有更好的临床肿瘤反应率(71.7%比 53.1%, *P*=0.007)和更显著的临床降期(26.0%比 10.3%, *P*=0.005)[20]。该研究的长间隔组中 76%的患者接受了括约肌保留手术,而短间隔组中只有 68%。意大利研究团队对包含 3584 例患者的 13 组研究进行荟萃分析,发现新辅助放疗与手术间隔时间大于 6~8 周可以将 pCR 率从 13.7%提高至 19.5%(*RR*=1.42, 95%*CI* 1.19~1.68,*P*<0.000 1),但总生存(overall survival, OS)率、DFS 率、R0 切除率、括约肌保存率和并发症发生率均无明显差异[21]。一项英国的前瞻性随机队列研究显示, 手术时间推迟到新辅助放化疗后 12 周,与 6 周相比,降期比例(58%比 43%,*P*=0.019)、pCR 率(20%比 9%,*P*<0.05)和 MRI 肿瘤消退等级(MRI tumor regression grade, mrTRG)1 ~2 级率(52%比 34%,*P*<0.05)均显著升高[22]。笔者课题组一项纳入 544 例直肠癌放化疗手术患者的回顾性研究也发现,放疗结束与手术时间间隔>7 周可显著提高 pCR 率(26.9% 比 18.3%, *P*=0.037)[23]。

1.3 改变放疗模式

增加术前新辅助治疗中的放疗剂量可能通过使肿瘤进一步缩小, 从而增加保留括约肌手术的成功率。法国的 Lyon R96-02 研究发现,对比术前单纯体外放疗(external beam radiation therapy, EBRT)(39 Gy/13F), 术前增加接触性 X 线近距离放疗(contact X-ray radiotherapy, CXRT)(EBRT+CXRT, CXRT 剂量为 85 Gy/3F),cCR 率(26%比 3%, *P*=0.05)、括约肌保存率(76%比 44%, *P*=0.004)和 10 年无造口率(71%比 37%, *P*=0.001)均显著升高,而 10 年局部复发率(10%比 15%)和 10 年 OS 率(55%比 56%)无显著差异[24-26]。一项英国的研究也报道了增加 CXRT 后,72%的患者可达到 cCR,OPR 可达 62%, 且局部复发率降低至 11%(EBRT 约为 30%)[27]。另一项回顾性分析也发现放疗剂量增加联合巩固化疗(54 Gy 和 6 个周期基于 5-FU 的化疗),对比标准放化疗(50.4 Gy 和 2 个周期基于 5-FU 的化疗),直肠癌患者的长期 OPR 有所增加(67%比 30%,*P*=0.001)[28]。以上研究表明,增加放疗剂量可显著提高患者 OPR。法国OPERA 研究(NCT02505750) 也评估了在 EBRT 的基础上联合 CXRT 对直肠癌肛门功能保留的价值[29]。研究纳入

了 148 例患者,所有患者先接受 EBRT(45 Gy/25F 共 5 周) 联合口服卡培他滨, 随后对照组进行 EBRT(9 Gy/5F),试验组接受CXRT(90 Gy/3F)。中位随访期 38.2 个月,对照组和试验组 3 年 OPR 分别为 59%和 81%(*P*=0.00 26)。其中,对比肿瘤直径≥3 cm 的患者,肿瘤直径<3 cm 的患者,OPR 的提升幅度更为显著, 说明在 EBRT 基础上加入 CXRT 可以显著提高肿瘤直径较小的低位 LARC 患者的 OPR。

浙江大学医学院附属邵逸夫医院宋章法教授团队发现淋巴结豁免的放疗联合化疗及免疫治疗也可有效提高肿瘤 CR 率, 为患者创造更多的保肛机会[30]。该研究纳入 46 例 MSS/ pMMR 低位 LARC 患者接受淋巴结豁免的 SCRT(照射的计划靶区仅包括原发瘤床,而不包括肿瘤引流淋巴结),随后接受 CAPOX 和替雷利珠单抗治疗, 最后有 33 例患者接受手术并达到 R0 切除, 其中, 分别有 78.8%(26/33)和 90.9%(30/33)患者达到 pCR 和 MPR。研究初步证实淋巴结豁免的放疗联合化疗免疫治疗方案跟历史数据(20%~50%)相比,显著提高了 MSS/pMMR 低位 LARC 患者的 pCR 率,该治疗模式有望成为低位直肠癌保肛新辅助治疗的新选择。

总之, 以上对于 pMMR 低位 LARC 不同新辅助治疗新模式的探索, 都旨在术前实现更满意的疗效而避免功能损伤术式, 从而为更多 pMMR 低位 LARC 患者带来保留肛门的希望。

2 错配修复缺陷直肠癌治疗策略

作为结直肠癌另一种类型, 错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)/MSI-H 型结直肠癌, 是一类错配修复基因表达受损的结直肠癌分型。*MMR* 基因缺失使 DNA 复制过程中的碱基错配修复功能丧失而造成错误积累,导致 MSI-H的发生。由于 dMMR 导致肿瘤抗原的大量产生更容易引起肿瘤免疫反应,理论上适用于免疫治疗[31]。2015 年是结直肠癌免疫治疗的新纪元, 帕博利珠单抗在 dMMR 结直肠癌取得的惊人疗效改变了该类肿瘤的治疗格局[32]。在转移性结直肠癌领域,已有包括 KEYNOTE-177 和 Checkmate142 研究等多项大型临床研究证实了免疫治疗在 dMMR 结直肠癌中的强大治疗效果[33-34]。随着免疫治疗适应证的扩展,目前多项临床研究探索新辅助免疫治疗在 dMMR 直肠癌的疗效, 旨在使得该类患者在术前取得满意的肿瘤退缩,甚至完全杀灭肿瘤,使患者避免器官功能损伤性手术,而转为保留肛门括约肌等功能术式,或者直接达到 cCR 进入 W&W,让 LARC 患者在保证疗效的同时得以实现功能的保留。

美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心一项前瞻性Ⅱ期临床研究探讨了在传统治疗模式前, 加入多塔利单抗单药治疗 6 个月的效果[35]。研究共纳入了 16 例Ⅱ/Ⅲ期 dMMR 直肠腺癌患者, 其中共 12 例完成了 6 个月的多塔利单抗治疗, 结果显示 12 例患者全部达到了 cCR。在平均 12 个月的随访期间,没有患者接受化疗、放疗或进行手术,且无患者出现疾病进展或复发。2024 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)公布该研究的最新结果: 研究进一步将入组患者例数增加至 42 例, 全部患者均接受多塔利单抗治疗,均达到了 cCR,中位随访 26.3 个月(12.4~50.5 个月),24 例患者达到持续 12 个月的 cCR[36]。

由中山大学肿瘤防治中心徐瑞华和陈功教授牵头的Ⅱ期临床研究, 评估了单药 PD-1 抗体信迪利单抗在 dMMR LARC 患者新辅助治疗中的临床有效性和安全性[37]。研究共纳入了 17 例Ⅱ/Ⅲ期 dMMR 直肠癌患者,其中 16 例纳入疗效分析,6 例患者在 4 个周期信迪利单抗治疗后接受了根治性手术,3 例达到 pCR;9 例患者达到 cCR 并选择了 W&W,从而避免了放化疗及手术的损伤,研究 CR 率高达 75%。此外,中山大学肿瘤防治中心丁培荣教授牵头的 NEOCAP 研究则探讨了新辅助联合 CAM(PD-1 抗体)和阿帕替尼(抗血管生成小分子药物)在结直肠癌的治疗效果,总体 CR 率为 73%[38]。在 28 例 cCR 患者 (54%) 中, 有 24 例(85.7%)患者采取了 W&W 策略,这 24 例患者经过中位时间为 11.2 个月的随访后,均未出现肿瘤再生长, 提示新辅助联合 PD-1 抗体和靶向药物在 dMMR 结直肠癌器官保全治疗中的有效性和安全性。以上研究均表明对于 dMMR 直肠癌,新辅助免疫治疗可实现满意的肿瘤完全退缩, 这些患者可能可以免除传统的放化疗和手术, 从而避免治疗所带来的器官功能受损而达到保肛目的。

鉴于新辅助免疫治疗在 dMMR 直肠癌的强大治疗效果,2024 版中国临床肿瘤学会指南推荐,对于 dMMR/MSI-H 患者,特别是保留肛门括约肌有困难或者 T_{4b} 期无法取得 R0 切除的患者, 可考虑

新辅助免疫治疗后再进行多学科诊疗评估手术时机和手术方案[39]。

3 临床完全缓解治疗策略

cCR 被定义为新辅助放化疗后和切除手术前,没有临床和放射学可检测到的疾病证据[40]。无论是 pMMR 还是 dMMR 型直肠癌,新辅助治疗新模式下,cCR 的评估标准和策略选择直接决定了下一步的治疗策略,即实施外科手术还是选择 W&W,这是低位 LARC 患者肛门器官保全的关键。

3.1 临床完全缓解的评估标准

国际上多家大型临床中心在不同年份都提出了直肠癌新辅助治疗后 cCR 的诊断标准,其中,肠镜、MRI 和直肠肛门指检是判断 cCR 的重要组成部分[2,41-42]。在此基础上,《直肠癌新辅助治疗后等待观察策略专家共识 (2024 版)》提出了中国的 cCR 诊断标准[41]。中山大学肿瘤防治中心在多年的诊疗经验中,总结了关于 cCR 评估的经验:直肠指检未发现明确肿瘤或结节; 影像学下肿瘤完全退缩, 原肿瘤位置无明显增厚, 或 MRI 显示为水肿、纤维化;影像学下无明显肿大或可疑淋巴结;内镜下肿瘤完全消退,原肿瘤位置无残留、溃疡,仅可见红斑或瘢痕被认为是 cCR,如有活检,结果为阴性。通常认为具备以上 4 点即可考虑诊断为 cCR。

随着影像组学和液体活检等创新诊断技术的进步,临床上对患者潜在的 cCR 状态进行更准确、更早期的评估成为可能, 可能进一步提高低位 LARC 患者的器官功能保全率。英国曼彻斯特大学的研究团队在一项回顾性研究中, 收集了 304 例多中心 LARC 患者的资料, 通过分析治疗前的 MRI, 成功提取了每例患者 1430 个稳定的影像组学特征,结合其他临床参数,旨在预测直肠癌患者在接受新辅助治疗后达到 cCR 状态的可能性[43]。研究结果显示, 单一影像组学模型在训练集和验证集中的受试者操作特征曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC) 分别为 0.68 (95%*CI* 0.61~0.75)和 0.66(95%*CI* 0.56~0.77),而影像组学联合临床参数在训练集中的 AUC 为 0.76(95%*CI* 0.69~0.83),在验证集中为 0.68(95%*CI* 0.57~0.79)。这表明影像组学在预测标准新辅助治疗后患者的 cCR 状态方面具有潜在价值, 并且随着临床参数的纳入,预测效能可得到提升,这对于 cCR 的早期诊断具有重要临床意义。

循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)等液体活检技术则以其非侵入性、简便易行、可实现长时监测等优点,越来越受到临床重视。最新指南推荐,ctDNA 检测在复发风险预测、微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)评估等方面发挥重要作用,从而更早提示肿瘤复发[39]。复旦大学附属肿瘤医院一项前瞻性队列研究纳入了 119 例 LARC 患者,收集了基线、新辅助放化疗期间和手术后的血浆样本,分析 ctDNA 状态、治疗反应和预后之间的关联,探讨 ctDNA 检测联合 MRI 在术前预测 CR 中的价值[44]。研究结果表明,结合了 ctDNA 和 mrTRG 的模型具有更优异的预测性能,提示 ctDNA 检测联合 MRI 可以更好地预测新辅助放化疗的反应。2024 年 ASCO 公布的 NICHE2 研究的最新数据发现,16 例结肠癌患者在术前仍为 ctDNA 阳性,最终有 5 例实现了 pCR,8 例达到了 MPR,仅 2 例部分缓解的患者出现了疾病复发;而术前达到 ctDNA 清除的患者中,pCR 率高达 92%,MPR 率为 70%, 这表明 ctDNA 清除率与病理缓解程度密切相关[45]。以上研究均表明,ctDNA 有助于提示 cCR, 为 W&W 策略提供更充分的证据支持。

3.2 筛选观察等待适合人群

W&W 策略对新辅助治疗后达到 cCR 的直肠癌患者,暂不实施根治性手术,而是通过密切的随访观察,以期得到持续的 cCR,从而避免不必要的手术而达到保肛目的。Habr-Gama 等[46]在 2004 年首次提出了 W&W 策略,W&W 建立在新辅助放化疗达到 cCR 的基础上, 不仅可以取得与根治性手术相似的疗效,而且增加了器官保留的机会,其安全性和有效性已在多项研究中得到验证。

施行 W&W 策略对临床早期识别潜在 cCR 患者提出了要求。临床上,cCR 的实现与肿瘤的 T 分期、部位、治疗强度、全身化疗的应用、评估的时间间隔以及治疗模式等多种因素紧密相关, 这些因素可以作为病例筛选的依据。具体而言,肿瘤的 T 分期越早, 患者越有可能达到 cCR, 根据 2020 ESMO 400MO Ⅱ期临床研究, 较低的 T 分期与较高的 cCR 率之间存在关联[47]。此外,低位 LARC 因其在放疗中位置较为固定,也更有可能实现 cCR。在治疗强度方面,局部推量或近距离放疗通过提高剂量来增强治疗效果, 这与 cCR 率的提升有关[48]。

在同步化疗中增加药物种类,例如奥沙利铂/伊立替康、三药化疗或加入免疫治疗,以及TNT 模式,可在部分患者中显著提高 cCR 率[9-10,48]。评估的时间间隔也是一个关键因素,Burbach 等[49]的研究表明,CRT 后超过 11 周进行评估时, 肿瘤退缩更为明显。因此,在追求 cCR 的过程中,应适当延长评估时间,以筛选出更多 cCR 的患者。

关于采取 W&W 策略的结局,国际观察等待数据库(International Watch & Wait Database, IWWD)的一项国际多中心注册研究对接受新辅助治疗后直肠癌 cCR 的长期结果进行了分析[50]。研究共纳入 15 个国家 47 家中心 1009 例放化疗后行 W&W 策略患者,其中 880 例患者获 cCR(87%)。中位随访时间 3.3 年,2 年累计局部复发率为 25.2%,其中 97%为腔内复发, 且 88%发生在 2 年内。鉴于 cCR 患者仍有肿瘤再生长的风险, 最新的一项国际多中心研究开发了治疗前活检标本免疫评分(immune score of biopsy, ISB),作为 W&W 直肠癌患者选择和监测的生物标志物[51]。研究共纳入 249 例采用 W&W 策略的 cCR 患者, 结果表明 ISB 高的患者预示更高的 OPR。在基于临床参数的模型中加入 ISB 可显著提高对于从新辅助治疗结束到局部复发或远处转移间隔时间的预测效能。研究证实了 ISB 在直肠癌 cCR 中的预后预测价值,将有利于筛选低风险患者进行 W&W 管理, 以及根据不同危险度选择不同强度的随访策略。

4 手术策略

如何在确保根治性切除的前提下提高保肛率,是低位 LARC 治疗的一大关键。随着医疗技术的不断进步, 人们对直肠癌解剖和引流方式有了更全面的认识。多项研究表明直肠癌壁内途径主要的淋巴引流方向是向上和侧方, 而向肠壁远端转移超过 2 cm 的病例少见,此发现奠定了低位直肠癌保留器官的理论基础[52-54]。

基于循证医学证据的不断积累, 低位 LARC 保肛手术的安全性已得到保证。现行保肛术式基本都是由低位直肠前切除术(low anterior resection, LAR)发展而来。LAR 是在确保 TME 原则的基础上,保留肛门括约肌和肛管结构的手术方式。目前微创外科已广泛应用在各种直肠癌手术当中。腹腔镜手术(laparoscopic surgery, LS)对于局部操作视野的放大效果, 打破了单纯开腹手术视角的局限,有利于肛门器官保留和术后肛门功能恢复,并使直肠癌患者获得与传统开腹手术相当的长期生存[55-56]。近年来,随着多种手术技术的更新和新辅助治疗的普及,外科医生对低位直肠癌保肛极限不断突破,旨在为该类患者最大限度争取保肛机会。

4.1 经括约肌间切除术

经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)是针对低位直肠病变的极限保肛术式,在 1994 年由 Schiessel 等[57]首次提出。Rullier 等[58]依据肿瘤解剖位置和浸润深度将低位直肠癌分为Ⅰ~Ⅳ型(Bordeaux), Ⅰ型为肛管上型、Ⅱ型为近肛管型、Ⅲ型为肛管内型、Ⅳ型为经肛管型;根据肿瘤肛侧切除线的位置,可将 ISR 分为部分、次全、全部切除。该项 404 例患者的回顾性研究表明,超低位患者(Ⅱ~Ⅲ型)与常规患者(Ⅰ型)在 ISR 术后的 5 年复发率及 DFS 率没有差异,肿瘤 Bordeaux分型及手术类型并非独立生存预后因素。Saito 等[59]纳入 228 例 ISR 患者病理学标本的研究表明,全部患者均获得肿瘤根治性切除;3 年和 5 年的局部累计复发率分别为 5.8%和 6.7%, 较传统腹会阴联合直肠癌根治术(abdominoperineal resection, APR)低。

既往研究表明, 新辅助治疗后肿瘤退缩可帮助更多患者获得保肛机会, 使得本身需接受 APR 的患者行 ISR 时可获得相似的预后[60]。但相较于 LAR,ISR 可能产生更大程度的排便功能长期受损的问题。特别是在失禁、腹泻和便秘等排便问题方面,ISR 组出现功能异常的概率均较 LAR 组高[61-62]。鉴于此, 术后排便功能受损是制约 ISR 术式推广应用的重要原因。张卫教授团队于 2012 年首次提出低位直肠癌适形切除功能性保肛手术(conformal sphincter-preservation operation, CSPO)。CSPO 术中不游离内外括约肌壁, 保留了更多齿状线和远端直肠壁结构,避免括约肌间隙神经损伤,保证良好的肛门功能。2020 年开展的 CSPO 回顾性研究纳入 102 例患者, 结果发现 CSPO 术后 Wexner 评分均值为 5.9 分, 低位前切除综合征 (low anterior resection syndrome, LARS)评分为 29.2 分,相较于既往的 ISR 低, 且 3 年局部复发率仅为 2%[63],提示 CSPO 可以作为同时保证肿瘤学安全性以及实现更低位置保护肛门功能的一种可选择的术式。

4.2 经肛全直肠系膜切除

自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal

endoscopic surgery, NOTES)被视为微创手术的终极目标,能最大程度减轻手术给患者带来的伤害。伴随着经肛微创手术和经肛内镜显微技术的飞速发展,经肛全直肠系膜切除(transanal total mesorectal excision, taTME)术式应运而生[64]。taTME 定义为自下而上经肛门完成 TME 的手术方式, 最早由中国和法国的学者所报道[65-66],TME 原则提出者 Heald[67]对其前景和发展给予了高度肯定。传统腹腔镜 TME(laparoscopic TME, LapTME)由于生理结构的限制,在男性、肥胖和狭窄骨盆等患者中容易发生指环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阳性和不完全系膜切除,导致高局部复发率(6.1%)和高中转开腹率(34.0%)[68]。2019 年一项基于荷兰全国及强制性结直肠登记协作数据库的研究发现,taTME 与传统 LapTME 的 CRM 阳性率差异无统计学意义(4.3%比 4.0%),但其中转开腹率明显低于 LapTME (1.5%比 8.6%, P<0.001)[69]。针对施行 LapTME 困难的患者,taTME 能更好地暴露括约肌间的间隙、能清晰观察远端切缘位置,有利于保证合适的肿瘤切缘, 为超低位保肛患者提供手术肿瘤学安全保障。

近年来,国内外多项研究均表明,taTME 的短期肿瘤学结果可被接受。一项来自 23 个国家的队列观察提示, 相较于 COLOR Ⅱ 试验所公布高达 7%的直肠癌腹腔镜 R1 切除率,taTME 在中低位直肠癌中能确保更高的 R0 切除率(97.3%),更低的局部复发率(3.3%)[55,70]。随后一项纳入 1283 例中国患者的研究亦表明,taTME 的 CRM 阳性率仅为 2.8%[71]。2022 年,中国首个旨在比较 taTME 与 LapTME 短期疗效的多中心随机对照试验 TaLaR-01 研究结果表明, 两者的术中/术后并发症发生率、死亡率及病理结果差异均无统计学意义,提示 taTME 能达到理想手术质量及获得良好肿瘤切除[72]。相较于 LapTME,taTME 术式的样本经肛门取出,可以减少术中切口,对于术后功能恢复具有明显优势。在长期肿瘤学方面,来自 6 个三级转诊中心的一项观察性队列研究表明, 经过筛查的病例都能获得良好的手术预后, 其 3 年累积 DFS 率为 78%,OS 率为 93%,CRM 阳性率为 8%[73]。而最新发表的 TaLaR-01 研究报道了 3 年生存随访结局,其结果进一步显示 taTME 组的 3 年 DFS 率为 82.1%(95%*CI* 78.4%~85.8%),对比 LapTME 组的 79.4%(95%*CI* 75.6%~83.4%), 达到非劣效性[74]。这一成果证实 taTME 在 3 年 DFS 方面与 LapTME 同样安全有效。现正进行的 COLOR Ⅲ 临床研究是一项旨在对比 taTME 与 LapTME 长期预后的国际多中心随机对照试验[75],相信将来它能为 taTME 提供更充分的循证医学证据。

4.3 机器人手术

直肠癌手术一直在追求保证肿瘤根治性切除的前提下达到患者伤害最小化, 术式由传统开腹手术向腹腔镜、机器人等微创方向发展。2006 年机器人辅助下直肠癌 LAR 术式被首次报道,研究纳入 6 例患者, 其肿瘤学结果和术后功能恢复情况均与腹腔镜相当[76]。在狭窄骨盆空间中,机器人系统能提供精确的三维成像,更加适用于 LS 困难患者的手术场景。目前机器人直肠癌术式基本选用达芬奇系统(Da Vinci surgical system, DVSS),具有三维视图、手颤过滤、精细运动等优势,能帮助术者在操作区域内进行精细操作[77]。对于接受新辅助放化疗的低位直肠癌患者来说, 机器人手术(robotic surgery, RS)更具有优势。因 RS 提供的三维成像可视化能力, 使得更好地识别系膜解剖结构和减少直肠系膜残留成为可能, 这在放化疗后肠壁水肿和盆腔空间狭窄的背景下尤为重要。此外,机器人可更好地完成括约肌间分离,同时也有利于直肠吻合口在狭小空间的缝线加固。

机器人辅助直肠癌治疗的临床效果已有多项临床研究证实[78]。一项由 10 个国家 29 个中心参与的 ROLARR 研究表明, 在直肠癌手术中,RS 和 LS 的中转开腹率、CRM 阳性率、术后功能恢复方面的差异均无统计学意义[79]。2018 年一项 Meta 分析结果表明,RS 与 LS 的 CRM 阳性率差异无统计学意义, 但 RS 较 LS 拥有较低的中转开腹率[80]。随后另一项多中心 REAL 试验纳入 1171 例符合条件的中低位直肠癌患者, 旨在比较 RS 与 LS 在中低位直肠癌患者中的疗效和安全性, 结果表明 RS 组的保肛率(82.9%比 76.8%, P=0.016)和肿瘤完整切除率(95.4%比 91.8%, P=0.042)均高于 LS 组[81]。长期结果方面,一项纳入 502 例患者的回顾性观察结果表明,RS 与 LS 的 5 年 DFS 率(88.19%比 82.46%)、OS 率(90.5%比79.5%)差异均无统计学意义[82]。此外,RS 在年龄>65 岁、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、接受新辅助治疗、直肠原发肿瘤的亚组中 DFS 率较高, 提示 RS 在上述筛选患者中具有更大的肿瘤切除优势, 其治疗直肠癌的安全

性和有效性均得到了认证。

由于既往机器人系统缺乏力反馈，需要一定的学习曲线适应手术操作过程，故较传统 LS 所花费的时间更长[83-84]。2024 年 3 月，由 Intuitive Surgical 公司推出的 da Vinci5 机器人系统获得美国食品药品监督管理局的许可。相比于现有的机器人系统而言，da Vinci5 引入了受力反馈功能，部分器械通过测量手术过程中施加在组织上的微小力量，计算后可将触觉反馈给术者，填补了 RS 的一大空白。随着 da Vinci5 临床应用的逐渐开展，相信将来会有更多相关的临床研究和报道，验证其手术效果及提供循证医学证据。

4.4 新辅助后直肠肿瘤局部切除

目前局部切除术(local excision, LE)包括经肛门直视下局部切除术(transanal excision, TAE)、经肛门内镜下微创切除术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)和经肛门微创手术(transanal minimally invasive surgery, TAMIS)，手术仅切除肿瘤原发病灶，不行区域淋巴结清扫。既往局部切除的适应证仅包括组织学特征良好、切缘评估阴性的 $T_{0\sim1}$ 期直肠癌患者。近年来，得益于新辅助治疗的蓬勃发展，更多患者的肿瘤获得满意退缩和降期，能够争取进行肿瘤 LE 的机会。其本质是患者通过新辅助治疗(如联合放化疗、免疫治疗等)实现肿瘤降期，以获得器官保留手术的机会。根据《直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识(2024 版)》推荐，局部切除可用于近 cCR 的患者，若术后病理存在病理高危因素(如 ycT$\geqslant T_2$，伴有低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺瘤成分、脉管癌栓、神经浸润和肿瘤出芽者，或 CRM 阳性者)则应进行补救性 TME 手术[41]。

既往研究表明，LE 对于肿瘤经新辅助治疗退缩良好的直肠癌患者可获得满意的远期生存，局部复发率较低。2014 年一项 Meta 分析纳入 7 项研究，由 $T_{any}N_{any}M_0$ 期患者组成，并拥有至少 10 年的随访记录[85]。结果表明在新辅助治疗后 LE 与根治性手术之间，患者总体局部复发率、OS 率(83.75%比 79.00%)和 DFS 率(81.89%比 77.10%)差异均无统计学意义。一项多中心Ⅱ期前瞻性单臂研究 ACOSOG Z6041 试验纳入 79 例 T_2N_0 期直肠癌患者，发现新辅助治疗后行 LE 能实现较高的 pCR 率(44.0%)和 3 年 DFS 率(86.9%)[86]。随后另一项纳入 55 例 $cT_{1\sim3a}N_0$ 期患者的Ⅱ期单臂研究(CARTS)得到相似的结果，其 5 年局部复发率为 5%，DFS 率为 81.6%[87]。

2020 年公布的Ⅲ期 GRECCAR2 研究，是目前关于直肠癌新辅助治疗后 LE 最大的多中心随机对照研究，其纳入 169 例 $cT_{2\sim3}N_0$ 期患者，旨在比较 LE 和 TME 术式的临床疗效[88]。结果提示对于经过筛选的 $T_{2\sim3}$ 期 LACR 患者，新辅助放化疗后 LE 是较安全的治疗方案。但该研究同时指出，LE 术后遗留的瘢痕将显著增加补救性 TME 的并发症发生率，对患者后续生存预期和生活质量产生不良影响，因此建议术者应充分评估患者情况，选择合适的治疗方案。关于评估术后肛门功能和生活质量方面，一项回顾性观察研究使用多份量表，旨在比较新辅助治疗后行 LE 或 TME 患者术后并发症及生活质量的情况[89]。结果表明，LE 组在健康状况、情绪、社交和功能恢复方面较 TME 组改善。在针对直肠癌的 QLQ-CR29 量表中，LE 组术后表现出更好的肠道功能恢复(更少的大便失禁、排便次数和臀部疼痛)。此外，在排尿功能和性功能方面，LE 组出现功能失调的比例较 TME 组少，但组间差异无统计学意义。该研究结果还表明，相较于 TME 组，LE 组术后 LARS 的发生率显著降低(54.4%比 23.8%，$P<0.01$)。上述研究均表明，相较于 TME 术式，新辅助治疗后行 LE 患者术后的生活质量和功能恢复情况更好，对于肛门功能保留是一种更优的治疗方式。

5 总结与展望

综上所述，并不是所有的低位 LARC 均需要“三明治”式治疗模式，多模式并存是目前低位 LARC 治疗策略的现状。精准的术前分期和精细的分子分型应该是整个治疗布局的关键，也是制定治疗策略的主要依据。低位 LARC 的治疗目标很明确，即在保证肿瘤学安全性的前提下，通过新辅助治疗将传统根治性手术变为非手术或缩小手术，实现肛门功能的最大机会保留。因此，以 cCR、W&W 为目的的 TNT 策略是该类患者治疗策略的主流。对于 MSI-H LARC，免疫治疗是其首选的治疗方案；而对于 MSS LARC，应该通过放疗联合标准两药或三药化疗(CAPOX/FOLFOX/XELIRI/FOLFOXIRI)，或者在此基础上联合免疫治疗增加肿瘤退缩，最大化达到肿瘤完全退缩。目前 cCR 的评估手段除了临床常规手段外，仍需要结合多组

学联合分析，目标是最大程度筛选出真正 cCR 的患者，保证实施 W&W 策略的肿瘤学安全性。若肿瘤达到近 CR，则经肛局部切除是一种可选择的方案，它不仅能够在保留肛门功能的前提下将肿瘤切除，同时能够更确切地明确肿瘤治疗的病理状态，兼具治疗和诊断的双重作用。未来低位 LARC 肛门器官功能保留研究领域仍然充满探索，期待后续结果能够更好地指导临床，造福更多患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 彭健宏、王炜锋、王若蔚、司徒颖婷，负责文章的总体构思和框架设计，并撰写了初稿；周驰、李伟豪、王淞、廖元彬、林俊忠，负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

[1] BENSON AB, VENOOK AP, ADAM M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Rectal Cancer, Version 3.2024[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(6): 366-375.

[2] GLYNNE-JONES R, WYRWICZ L, TIRET E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): iv22-iv40.

[3] BREUGOM AJ, SWETS M, BOSSET JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 200-207.

[4] 楼征, 张卫. 超低位直肠癌的保肛手术及综合治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(6): 714-718.

[5] ALLEGRA CJ, YOTHERS G, O'CONNELL MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase Ⅲ Randomized Clinical Trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(11): djv248.

[6] GÉRARD J-P, AZRIA D, GOURGOU-BOURGADE S, et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36):4558-4565.

[7] ZHANG R, ZENG Z, GAO Y, et al. SONCAR study: A prospective randomized controlled study on optimized neoadjuvant chemotherapy-oxaliplatin plus CRT in patients with locally advanced rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4_suppl):117.

[8] ZHANG Z, SUN X, LIU A, et al. A multicenter randomized phase Ⅲ trial of capecitabine with or without irinotecan driven by UGT1A1 in neoadjuvant chemoradiation of locally advanced rectal cancer (CinClare)[J]. J Clin Oncol, 2019,37: 3510.

[9] CONROY T, BOSSET JF, ETIENNE PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 702-715.

[10] BAHADOER RR, DIJKSTRA EA, VAN ETTEN B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1): 29-42.

[11] 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.

[12] TWYMAN-SAINT VICTOR C, RECH AJ, MAITY A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer [J]. Nature, 2015, 520(7547): 373-377.

[13] DOVEDI SJ, ILLIDGE TM. The antitumor immune response generated by fractionated radiation therapy may be limited by tumor cell adaptive resistance and can be circumvented by PD-L1 blockade[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(7): e1016709.

[14] GRASSI E, ZINGARETTI C, PETRACCI E, et al. Phase Ⅱ study of capecitabine-based concomitant chemoradiation followed by durvalumab as a neoadjuvant strategy in locally advanced rectal cancer: the PANDORA trial[J]. ESMO Open, 2023, 8(5):101824.

[15] YUKI S, BANDO H, TSUKADA Y, et al. Short-term results of VOLTAGE-A: Nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 4100.

[16] XIA F, WANG Y, WANG H, et al. Randomized Phase Ⅱ Trial of Immunotherapy-Based Total Neoadjuvant Therapy for Proficient Mismatch Repair or Microsatellite Stable Locally Advanced Rectal Cancer (TORCH)[J]. J

Clin Oncol, 2024,42(28):3308-3318.

[17] LIN Z, ZHANG P, CHI P, et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by camrelizumab and chemotherapy in locally advanced rectal cancer (UNION): early outcomes of a multicenter randomized phase Ⅲ trial[J]. Ann Oncol, 2024, 35(10): 882-891.

[18] LI Y, PAN C, GAO Y, et al. Total Neoadjuvant Therapy With PD-1 Blockade for High-Risk Proficient Mismatch Repair Rectal Cancer [J]. JAMA Surg, 2024, 159(5): 529-537.

[19] XIAO W, CHEN G, GAO Y, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy with or without PD-1 antibody sintilimab in pMMR locally advanced rectal cancer: A randomized clinical trial [J]. Cancer Cell, 2024, 42(9): 1570-1581.e4.

[20] FRANCOIS Y, NEMOZ CJ, BAULIEUX J, et al. Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(8):2396.

[21] 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.

[22] EVANS J, BHODAY J, SIZER B, et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Ann Oncol, 2016, 27: vi149.

[23] PENG J, LIN J, QIU M, et al. Clinical factors of post-chemoradiotherapy as valuable indicators for pathological complete response in locally advanced rectal cancer[J]. Clinics, 2016, 71(8): 449-454.

[24] GERARD JP, CHAPET O, NEMOZ C, et al. Improved Sphincter Preservation in Low Rectal Cancer With High-Dose Preoperative Radiotherapy: The Lyon R96-02 Randomized Trial[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(12):2404-2409.

[25] GERARD J, ROMESTATING P, CHAPET O, et al. Clinical Tumor Response after Neoadjuvant Radiotherapy in Rectal Cancer and Conservative Treatment: Ten Years Results of the Lyon R96-02 Randomized Trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(2) (S96): 191.

[26] ORTHOLAN C, ROMESTAING P, CHAPET O, et al. Correlation in Rectal Cancer Between Clinical Tumor Response After Neoadjuvant Radiotherapy and Sphincter or Organ Preservation: 10-Year Results of the Lyon R 96-02 Randomized Trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(2): e165-e171.

[27] SUN MYINT A, SMITH FM, GOLLINS SW, et al. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy (Papillon) for rectal cancer: does it improve the chance of organ preservation[J]. Br J Radiol, 2017, 90(1080):20170175.

[28] HABR-GAMA A, SÃO JULIÃO GP, VAILATI BB, et al. Organ Preservation in cT2N0 Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: The Impact of Radiation Therapy Dose-escalation and Consolidation Chemotherapy[J]. Ann Surg, 2019, 269(1): 102.

[29] GERARD JP, BARBET N, SCHIAPPA R, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(4): 356-367.

[30] CAI C, ZHANG X, SUN X, et al. Node-sparing modified short-course Radiotherapy Combined with CAPOX and Tislelizumab for locally Advanced MSS of Middle and low rectal Cancer (mRCAT): an open-label, single-arm, prospective, multicentre clinical trial [J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1247.

[31] GANESH K, STADLER ZK, CERCEK A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(6): 361-375.

[32] ANDRÉ T, SHIU KK, KIM TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(23): 2207-2218.

[33] DIAZ LA JR, SHIU KK, KIM TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(5): 659-670.

[34] LENZ HJ, VAN CUTSEM E, LUISA LIMON M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase Ⅱ CheckMate 142 Study [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 161-170.

[35] CERCEK A, LUMISH M, SINOPOLI J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally

Advanced Rectal Cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386 (25): 2363-2376.

[36] CERCEK A, SINOPOLI JC, SHIA J, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17_suppl): LBA3512.

[37] CHEN G, JIN Y, GUAN W, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(5): 422-431.

[38] YU J, XIAO B, LI D, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus apatinib for locally advanced microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient colorectal cancer (NEOCAP): a single-arm, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(7): 843-852.

[39] CHEN L, HU H, YUAN Y, et al. CSCO guidelines for colorectal cancer version 2024: Updates and discussions [J]. Chin J Cancer Res, 2024, 36(3): 233-239.

[40] HABR-GAMA A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy[J]. Colorectal Dis, 2006, 8(Suppl 3): 21-24.

[41] 中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组, 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, 等. 直肠癌新辅助治疗后等待观察策略中国专家共识 (2024 版)[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2024, 16(4):389-400.

[42] 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.

[43] MBANU P, SAUNDERS MP, MISTRY H, et al. Clinical and radiomics prediction of complete response in rectal cancer pre-chemoradiotherapy[J]. Phys Imaging Radiat Oncol, 2022, 23: 48-53.

[44] WANG Y, YANG L, BAO H, et al. Utility of ctDNA in predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy and prognosis assessment in locally advanced rectal cancer: A prospective cohort study[J]. PLoS Med, 2021, 18(8): e1003741.

[45] CHALABI M, VERSCHOOR YL, TAN PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer [J]. N Engl J Med, 2024, 390(21):1949-1958.

[46] 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): 711-717, discussion 717-718.

[47] JENSEN LH, POULSEN LØ, RISUM SN, et al. 400MO Curative chemoradiation for low rectal cancer: Early clinical outcomes from a multicentre phase Ⅱ trial[J]. Ann Oncol, 2020, 31: S411.

[48] 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, 2024, 42(5): 500-506.

[49] BURBACH JP, DEN HARDER AM, INTVEN M, et al. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Radiother Oncol, 2014, 113(1): 1-9.

[50] 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.

[51] EL SISSY C, KIRILOVSKY A, LAGORCE PAGÈS C, et al. International Validation of the Immunoscore Biopsy in Patients With Rectal Cancer Managed by a Watch-and-Wait Strategy[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(1): 70-80.

[52] DUKES CE, BUSSEY HJ. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis[J]. Br J Cancer, 1958, 12(3): 309-320.

[53] ANDREOLA S, LEO E, BELLI F, et al. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis[J]. Dis Colon Rectum, 1997, 40(1):25-29.

[54] SCOTT N, JACKSON P, AL-JABERI T, et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer [J]. Br J Surg, 1995, 82(8):1031-1033.

[55] VAN DER PAS MH, HAGLIND E, CUESTA MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR Ⅱ): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3):210-218.

[56] BONJER HJ, DEIJEN CL, ABIS GA, et al. COLOR Ⅱ Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(14):1324-1332.

[57] SCHIESSEL R, KARNER-HANUSCH J, HERBST F, et al. Intersphincteric resection for low rectal tumours[J]. Br J Surg, 1994, 81(9):1376-1378.

[58] RULLIER E, DENOST Q, VENDRELY V, et al. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery [J]. Dis Colon Rectum, 2013, 56(5):560-567.

[59] SAITO N, MORIYA Y, SHIROUZU K, et al. Intersphincteric resection in patients with very low rectal cancer: a review of the Japanese experience [J]. Dis Colon Rectum, 2006, 49(10_Suppl): S13-S22.

[60] DENOST Q, MOREAU JB, VENDRELY V, et al. Intersphincteric resection for low rectal cancer: the risk is functional rather than oncological. A 25 -year experience from Bordeaux [J]. Colorectal Dis, 2020, 22 (11):1603-1613.

[61] MARTIN ST, HENEGHAN HM, WINTER DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer [J]. Br J Surg, 2012, 99 (5):603-612.

[62] KONANZ J, HERRLE F, WEISS C, et al. Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer --a matched-pair analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2013, 28 (5):679-688.

[63] SUN G, LOU Z, ZHANG H, et al. Retrospective study of the functional and oncological outcomes of conformal sphincter preservation operation in the treatment of very low rectal cancer [J]. Tech Coloproctol, 2020, 24(10): 1025-1034.

[64] 姚宏伟, 张忠涛, 郑民华. 直肠癌经肛全直肠系膜切除中国专家共识及临床实践指南(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(11):1121-1128.

[65] ZHANG H, ZHANG Y, JIN X, et al. Transanal single-port laparoscopic total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer [J]. Tech Coloproctol, 2013, 17(1):117-123.

[66] LEROY J, BARRY BD, MELANI A, et al. No -scar transanal total mesorectal excision: the last step to pure NOTES for colorectal surgery[J]. JAMA Surg, 2013, 148 (3):226-230, discussion 231.

[67] HEALD RJ. A new solution to some old problems: transanal TME[J]. Tech Coloproctol, 2013, 17(3):257-258.

[68] GUILLOU PJ, QUIRKE P, THORPE H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic -assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2005, 365(9472):1718-1726.

[69] DETERING R, ROODBEEN SX, VAN OOSTENDORP SE, et al. Three -Year Nationwide Experience with Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer in the Netherlands: A Propensity Score-Matched Comparison with Conventional Laparoscopic Total Mesorectal Excision [J]. J Am Coll Surg, 2019, 228(3):235-244.e1.

[70] PENNA M, HOMPES R, ARNOLD S, et al. TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases[J]. Ann Surg, 2017, 266(1):111-117.

[71] YAO H, AN Y, ZHANG H, et al. Chinese taTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: Short-term Outcomes of 1283 Cases from a Nationwide Registry in China [J]. Dis Colon Rectum, 2021, 64(2):190-199.

[72] LIU H, ZENG Z, ZHANG H, et al. Morbidity, Mortality, and Pathologic Outcomes of Transanal Versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial[J]. Ann Surg, 2023, 277(1):1-6.

[73] ROODBEEN SX, SPINELLI A, BEMELMAN WA, et al. Local Recurrence After Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Multicenter Cohort Study [J]. Ann Surg, 2021, 274(2):359-366.

[74] ZENG Z, LUO S, ZHANG H, et al. Transanal vs Laparoscopic Total Mesorectal Excision and 3 -Year Disease -Free Survival in Rectal Cancer: The TaLaR Randomized Clinical Trial[J/OL]. JAMA. (2025-01-23) [2025-01-31]. https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2829541.

[75] DEIJEN CL, VELTHUIS S, TSAI A, et al. COLOR Ⅲ: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer[J]. Surg Endosc, 2016, 30(8):3210-3215.

[76] PIGAZZI A, ELLENHORN JD, BALLANTYNE GH, et al. Robotic-assisted laparoscopic low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer [J]. Surg Endosc, 2006, 20(10):1521-1525.

[77] 冯青阳, 何国栋, 许剑民. 机器人结直肠癌手术中国专家共识(2020 版)[J]. 机器人外科学杂志(中英文), 2021, 2(3):225-240.

[78] PIGAZZI A, LUCA F, PATRITI A, et al. Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6):1614-1620.

[79] JAYNE D, PIGAZZI A, MARSHALL H, et al. Effect of

Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2017, 318(16):1569-1580.

[80] PRETE FP, PEZZOLLA A, PRETE F, et al. Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Ann Surg, 2018, 267(6):1034-1046.

[81] FENG Q, YUAN W, LI T, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(11):991-1004.

[82] PENG J, ZHANG W, LI W, et al. Comparison of robotic and laparoscopic surgery for sigmoid colon and rectal cancer: a single-center retrospective study on surgical outcomes and long-term survival [J]. J Robot Surg, 2024, 18(1):299.

[83] FOO CC, LAW WL. The Learning Curve of Robotic-Assisted Low Rectal Resection of a Novice Rectal Surgeon[J]. World J Surg, 2016, 40(2):456-462.

[84] MAESO S, REZA M, MAYOL JA, et al. Efficacy of the Da Vinci surgical system in abdominal surgery compared with that of laparoscopy: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg, 2010, 252(2):254-262.

[85] SHAIKH I, ASKARI A, OURÛ S, et al. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2015, 30(1):19-29.

[86] 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.

[87] 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.

[88] RULLIER E, VENDRELY V, ASSELINEAU J, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(5):465-474.

[89] BRACHET S, MEILLAT H, CHANEZ B, et al. Case-Matched Comparison of Functional and Quality of Life Outcomes of Local Excision and Total Mesorectal Excision Following Chemoradiotherapy for Rectal Cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2022, 65(12):1464-1474.

收稿日期:2025-02-03